

Bericht

der Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“

gemäß Beschlüssen des Deutschen Bundestages
— Drucksachen 10/1581, 10/1693 —

Inhaltsübersicht	Seite
Vorwort	III
Abschnitt A	
Zusammenfassung der Empfehlungen der Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“	VI
Abschnitt B	
Einleitung	1
1. Auftrag und Durchführung der Kommissionsarbeit	1
2. Wissenschaftliche Grundlagen der Gentechnologie	5
Abschnitt C	
Anwendungsbereiche der Gentechnologie	40
1. Biologische Stoffumwandlung und Rohstoffversorgung	40
2. Pflanzenproduktion	57
3. Tierproduktion	84
4. Umwelt	99
5. Gesundheit	115
6. Humangenetik (Genomanalyse und Gentherapie)	140

	Seite
Abschnitt D	
Querschnittsthemen	194
1. Sicherheitsaspekte beim Umgang mit Mikroorganismen und Zellen vielzelliger Lebewesen bei gentechnischen Arbeiten im Labor	194
2. Arbeitssicherheit bei biotechnologischen Produktionsverfahren mit gentechnisch veränderten Organismen und Viren	203
3. Auswirkungen der Anwendung gentechnisch veränderter Organismen in Landwirtschaft und Umwelt (Freisetzungsproblematik)	213
4. Auswirkungen gentechnischer Verfahren und Produkte auf Arbeitsplätze, Qualifikationsanforderungen, Produktionsstruktur und Markt	240
5. Gentechnologie und Länder der Dritten Welt	248
6. Anwendung der Gentechnologie zu militärischen Zwecken	260
7. Übersicht über gentechnologische Forschung und Entwicklungen — Stand, Förderung und internationaler Vergleich	267
Abschnitt E	
Rechtsfragen der Gentechnologie	282
1. Verfassungsrechtlicher Rahmen und politischer Handlungsspielraum für die Regelung der Gentechnologie	282
2. Gesetzliche Verankerung der „Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch in-vitro neukombinierte Nukleinsäuren“	286
3. Zivilrechtliche Haftung für gentechnologische Unfälle	291
4. Strafbarkeit von Verstößen gegen gesetzliche Vorschriften im Bereich der Gentechnologie	295
5. Beratungs-Kommissionen in der Gentechnologie	297
6. Gewerblicher Rechtsschutz für gentechnologische Entwicklungen	305
Abschnitt F	
Enquete-Kommission als Instrument für Technologiefolgenabschätzung und -bewertung beim Deutschen Bundestag	310
Abschnitt G	
Sondervotum zum Bericht der Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“	314
Anhang	
1. Kommissions-Drucksachen	358
2. Kommissions-Arbeitsunterlagen	367
3. Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch in-vitro neukombinierte Nukleinsäuren vom 28. Mai 1986	381
4. Durch die Empfehlungen der Kommission betroffene Regelungen	402
5. Abkürzungsverzeichnis	403

Vorwort

Die Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“ legt mit diesem Bericht die Ergebnisse einer mehr als zweijährigen Arbeit vor. Dies geschieht in der Hoffnung, nicht nur dem Deutschen Bundestag, sondern auch der interessierten Öffentlichkeit Sachstandsberichte, Analysen, Bewertungen und Empfehlungen an die Hand zu geben, die mithelfen können, die Chancen und Risiken der Gentechnologie auf einer breiten Informationsbasis einzuschätzen.

Gegenstand des Kommissionsberichts ist die Gentechnologie, die modernste Methode der Biotechnologie. Die Gentechnologie ist durch ein grundlegendes Verfahren definiert: Die gezielte Neukombination des genetischen Materials von Lebewesen. Der Mensch hat die Möglichkeit, einzelne Erbinformationen, die in lebenden Zellen vorhanden sind, zu analysieren. Er kann diese Erbinformationen aus ihrer Umgebung herauslösen und über Artengrenzen hinweg in andere Organismen übertragen. Auch wird daran gearbeitet, neue genetische Informationen synthetisch zu erzeugen, um sie in Organismen zur Expression zu bringen. Die Beeinflussung von Erbinformationen erfolgt gegenüber der natürlichen Evolution, die unabhängig davon weiter abläuft, gezielter sowie mit einer neuen Geschwindigkeit und Reichweite. Erkenntnisfortschritte in der Grundlagenforschung, insbesondere in der Molekularbiologie, führten zur Entwicklung der Gentechnologie. Heute ist die Gentechnologie auf dem Wege, eine Technik zur gezielten Beeinflussung der Natur und der Menschen selbst zu werden.

Die Kommission hat sich gemäß ihrem Auftrag auf die Betrachtung und Analyse dieser Technologie konzentriert. Deshalb werden die Chancen und Risiken anderer moderner biologischer Methoden, etwa die Anwendung der Reproduktionstechnologien auf den Menschen, in dem Bericht nicht behandelt. So enthält dieser Bericht auch keine Aussagen zur extrakorporalen Befruchtung, zur sogenannten Leihmutterschaft, der Verwendung fremder Ei- und Samenzellen oder zur Embryonenforschung.

Weltweit ist man an einer schnellen Nutzung der Gentechnologie interessiert. Auch in der Bundesrepublik Deutschland sind Wissenschaftler und Industrie, ermutigt und gefördert durch den Staat, dabei, Wege einer raschen praktischen Anwendung der Erkenntnisse der gentechnologischen Grundlagenforschung zu suchen. Bei der Entwicklung von Diagnoseverfahren zur Krankheitserkennung und bei der Produktion körpereigener Wirkstoffe des Menschen in gentechnisch veränderten Mikroorganismen hat die Nutzung der Gentechnologie bereits begonnen. Die Gentechnologie ist heute soweit, daß ihre Potentiale erkennbar sind, ihre allgemeine Einführung in die Praxis aber noch auf Einzelfälle beschränkt ist.

Die Diskussion über die Chancen und Risiken der Gentechnologie begann 1974, als amerikanische Wissenschaftler erstmals auf mögliche Risiken dieser Technik aufmerksam machten. Auf Grund dieser Empfehlungen kam es in der Folge in verschiedenen Ländern zur Entwicklung von Sicherheitsrichtlinien, die den Umgang mit dieser Technik regulieren sollen. Die kontinuierliche Anpassung dieser Richtlinien, das zunehmende kommerzielle Interesse sowie die Erkenntnis über einen offensichtlichen Rückstand der Forschung und Entwicklung auf diesem Gebiet in unserem Land, haben Anfang der 80er Jahre auch vermehrt die Öffentlichkeit in der Bundesrepublik Deutschland für das Thema Gentechnologie sensibilisiert.

Der Deutsche Bundestag hat die Enquete-Kommission im Juni 1984 eingesetzt, zu einem Zeitpunkt, als eine breite gesellschaftliche Debatte über die Gentechnologie in der Bundesrepublik Deutschland gerade begann. Seitdem haben gesellschaftliche Gruppen, Wissenschaftler und Ärzteschaft eingeschlossen, in wachsendem Maße die Fragen nach Chancen und Risiken dieser neuen Technik aufgegriffen und dabei häufig auch ihre Erwartungen an die Arbeit und Ergebnisse der Kommission formuliert. So war die Arbeit der Kommission eingebettet in einen gesellschaftlichen Dialog, an dem sich auch die Mitglieder der Kommission in vielfältiger Weise beteiligt haben, beispielsweise in Kirchen, Parteien, Gewerkschaften, Frauenverbänden, Wirtschafts-, Wissenschafts- und Ärzteorganisationen.

In dieser öffentlichen Debatte werden recht unterschiedliche Positionen vertreten, die sich auch in den Ausgangspositionen der Mitglieder der Kommission zu Beginn der Arbeit widerspiegeln.

Auf der einen Seite werden die möglichen Chancen der Gentechnologie hervorgehoben:

- Es wird die Erwartung geäußert, die Gentechnologie biete als Schlüsseltechnologie, vergleichbar mit der Mikroelektronik oder der Raumfahrt, ein erhebliches Innovationspotential für unsere Volkswirtschaft.
- Damit verbunden werden von der Gentechnologie wichtige Beiträge zur Lösung wesentlicher Probleme, etwa der Bekämpfung von Krankheiten, des Welthungers oder der Umweltzerstörung erwartet.
- Insbesondere in der Medizin erhofft man sich von der Gentechnologie entscheidende Erkenntnisse für das Verständnis der Entstehung, die Diagnose und Therapie so wichtiger Krankheiten wie beispielsweise Krebserkrankungen, Infektionserkrankungen, chronische Erkrankungen und auch AIDS.

- Von der Aufklärung der Struktur und Funktionsweise lebender Zellen wird ein weiterer schneller Erkenntniszuwachs in der Grundlagenforschung erwartet.

Auf der anderen Seite werden Risiken in den Vordergrund gerückt, die mit der Nutzung der Gentechnik verbunden sein könnten:

- So wird gefragt, ob die Anwendung der Gentechnik technische Risiken mit sich bringt, die bisher nur unzureichend bekannt und beachtet werden, und die möglicherweise nicht ausreichend beherrschbar sind oder mit nicht korrigierbaren ökologischen Folgen verbunden sein können.
- Wie bei anderen Technologien wird die Frage nach ihrem Mißbrauch zu militärischen Zwecken gestellt.
- Nicht nur in den Kirchen wird die Sorge geäußert, daß den Menschen mit der Gentechnologie die Fähigkeit zuwachse, den Menschen nach dem Bilde des Menschen „züchten“ zu können, und daß künftig der Wert menschlichen Lebens immer stärker an seinen genetischen Merkmalen gemessen werden könnte.
- Es wird gefragt, ob der zivilisatorische Fortschritt immer nur mit Hilfe neuer Techniken, wie der Gentechnologie oder besser durch Verhaltensänderungen des Menschen angestrebt werden sollte.
- Nicht zuletzt werden auch grundsätzliche Zweifel an der ethischen Legitimität der Anwendung einer Technologie geäußert, die in die genetischen Grundlagen des Lebens in einem bisher nicht bekannten Ausmaß eingreift und sie nach menschlichen Ziel- und Wertvorstellungen verändert.

Die Kommission setzte sich aus 17 Mitgliedern unterschiedlicher beruflicher Herkunft und Interessen zusammen. Sie hat in den gut zwei Jahren einen gemeinsamen Diskurs geführt, in dem es gelang, auch widersprüchliche Ausgangspositionen durch Informationen, Argumentation und gegenseitiges Offenlegen von Standpunkten zueinander hinzuführen. Man ist auf die gegenseitigen Standpunkte eingegangen, man hat sie angehört, bedacht und sie sich oft zu eigen gemacht. Die jeweilige Vertreterin der GRÜNEN in der Kommission hat allerdings von Anfang an eine grundsätzlich ablehnende Haltung zur Forschung und allen Anwendungen der Gentechnologie eingenommen und ist davon im Verlaufe der Kommissionsberatungen auch nicht abgerückt. Sie hat dementsprechend eine abweichende Stellungnahme zum Kommissionsbericht abgegeben.

Die Kommission hat sich bemüht, umfassend auf in der Öffentlichkeit diskutierte Hoffnungen und Befürchtungen einzugehen, auch wenn diese nur in Form hypothetischer Vermutungen geäußert werden. Dabei hat sie versucht, die Hoffnungen und Befürchtungen auf die real existierenden oder zu erwartenden technischen Möglichkeiten zu bezie-

hen, um Spekulationen ohne hinreichenden Kenntnisstand zu vermeiden. Ferner hat sie versucht, die Diskussion der wahrscheinlichen Folgen der Anwendung von Gentechnologie anhand empirischer Befunde zu führen. Letzteres hat naturgemäß schon wegen des prognostischen Charakters einer solchen Technikfolgenabschätzung Grenzen. Die Kommission war daher auf eigene Wertungen angewiesen. Sie hat diese in den „Bewertungen und Empfehlungen“ zu den in diesem Bericht behandelten jeweiligen Anwendungsgebieten und Fragenkreisen der Gentechnologie deutlich gemacht.

Bei der Diskussion der gesellschaftlichen Auswirkungen der Gentechnologie wurde in vielen Anwendungsbereichen deutlich, daß die Gentechnologie häufig schon bestehende gesellschaftliche Trends fortführt, verstärkt, oder abschwächt. In der Öffentlichkeit geäußerte Kritik zu den Anwendungsbereichen der Gentechnologie richtete sich hier zugleich oder in erster Linie gegen übergreifende Strategien, die sich unabhängig von der Gentechnologie entwickelt haben. Es geht dabei etwa um das Grund-satzproblem der Industrialisierung der Landwirtschaft, um das Grundsatzproblem einer Lebensweise, in der der Mensch seine Umwelt immer stärker belastet. Es geht dabei um medizinische Strategien, in der möglicherweise dem Einsatz von Medikamenten eine allzu dominierende Rolle im Vergleich zu präventiven Maßnahmen beigemessen wird.

Die Kommission hat aus Gründen der Arbeitsökonomie davon abgesehen, das technische Potential der Gentechnologie in den Kontext unterschiedlicher Modelle und Entwicklungswege der künftigen Industrie- und Wirtschaftsstruktur unseres Landes einzuordnen. Für ein solches Vorgehen lassen sich auch aus der bisherigen Entwicklung der Gentechnologie zu wenig konkrete Anhaltspunkte dafür gewinnen, in welcher Weise die Gentechnologie überhaupt derartige künftige Strukturen entscheidend beeinflussen wird. Gleichwohl handelt es sich hier um wichtige Fragestellungen, die auch vom Deutschen Bundestag im Rahmen von Projekten der Technikfolgenabschätzung und Technikbewertung bearbeitet werden sollten.

Nach Auffassung der Kommission sind aufgrund des weiten Anwendungsspektrums der Gentechnologie pauschale Aussagen und Bewertungen verfehlt. Die Abwägung von Chancen und Risiken wurde deshalb für jedes Anwendungsfeld (Gesundheit, Energie und Rohstoffe, Landwirtschaft, Umwelt, Anwendung am Menschen) und auch innerhalb dieser Anwendungsgebiete getrennt vorgenommen. So erfordern beispielsweise die Produktion menschlicher Wirkstoffe mit Hilfe gentechnisch veränderter Mikroorganismen, die gentechnische Veränderung von Pflanzen oder die verbesserten Diagnosemöglichkeiten von Genen des Menschen ganz unterschiedliche Abwägungsprozesse.

In großer Übereinstimmung drängt die Kommission darauf, daß rechtzeitig, bevor alle technischen Möglichkeiten, die sich heute abzeichnen, verwirklicht werden, der Gesetzgeber der Anwendung dieser neuen Technik einen Rahmen setzt. Die im Bericht vorgelegten Empfehlungen der Kommission

schöpfen hier das vorhandene Instrumentarium der Beeinflussung einer technischen Entwicklung voll aus: Gesetzlich verbindliche Sicherheitsauflagen für Forschung und Anwendung, Maßnahmen der staatlichen Förderung bestimmter Anwendungsfelder, Begleitung der Forschung durch Wirkungs- und Risikoforschung, Zulassungsverfahren für Verfahren und Produkte, gesetzliche Vorkehrung, etwa in den Bereichen des Datenschutzes und des Haftungsrechts, aber auch das Aufschieben einer bestimmten Anwendung der Gentechnologie im Freiland und das gesetzliche Verbot gentechnischer Eingriffe in die Keimbahn des Menschen.

Die Kommission legt ihren Bericht, ihre Bewertungen und Empfehlungen mit dem Wissensstand, der ihr Ende 1986 verfügbar war, vor. Auch während der Kommissionsarbeit wurde die Kommission immer wieder mit neuen Fortschritten in der Forschung konfrontiert. Wir wissen heute nicht, wie der anhaltende rapide Wissenszuwachs in der gentechnologischen Forschung unsere Analysen von Chancen und Risiken der Gentechnologie in Zukunft verändern wird. Die Kommission ist sich bewußt, daß die Diskussion um Chancen und Risiken der Gentechnologie mit der Fortentwicklung der Technik und den damit verbundenen Auswirkungen auf das Wertebewußtsein vieler Menschen weitergehen wird. Auch in Zukunft müssen Hoffnungen und Bedenken mit gleicher Ernsthaftigkeit auf den Prüfstand eines rationalen gesellschaftlichen Diskurses gelegt werden. Insofern bildet der vorliegende Bericht keinen Abschluß, vielmehr eine Grundlage für die weitere Debatte um Chancen und Risiken der Gentechnologie.

Die Kommissionsmitglieder — mit Ausnahme der Vertreterin der GRÜNEN — haben dem Bericht zugestimmt, auch wenn dieser nicht in jeder Bewertung und Empfehlung die persönliche Auffassung jedes Kommissionsmitgliedes widerspiegelt, nicht zuletzt, um dem Gesamtergebnis das notwendige Gewicht in der weiteren Diskussion zu verleihen.

Der Bericht ist daher auch das Resultat einer Reihe von Kompromissen. Diese einzugehen, ist den einzelnen Mitgliedern oft nicht leichtgefallen; nicht

nur weil sie vielleicht unmittelbare Interessen betreffen, sondern auch oft bestimmte ethische Wertvorstellungen berühren und in Grundrechte eingreifen.

Die Kommission erwartet, daß die vorgelegten Empfehlungen möglichst bald vom Parlament, von der Bundesregierung und anderen Adressaten der Empfehlungen aufgegriffen und umgesetzt werden. Der von der Kommission vorgeschlagene Rahmen zeigt einen Weg auf, die Chancen der Gentechnologie verantwortlich und mit gesellschaftlicher Akzeptanz zu nutzen, gegenüber denkbaren Risiken vorsichtig zu sein und erkennbare Gefahren weitestgehend auszuschließen. Der aufgezeigte Weg könnte auch dazu beitragen, eine gesellschaftliche Polarisierung um die Gentechnologie zu vermeiden und somit unserem Lande einen Umgang mit der Gentechnologie zu ermöglichen, der für eine wichtige Industrie- und Kulturnation angemessen ist.

Die Bundesrepublik Deutschland wird die Forschung und Entwicklung im Bereich der Gentechnologie nicht alleine und aus einer Führungsposition heraus beeinflussen. Die Themen dieses Berichts sind daher auch in anderen wichtigen Industriestaaten seit Jahren Gegenstand öffentlicher, kontroverser Erörterung. Mit diesem Bericht nimmt weltweit zum erstenmal ein Parlamentsauschuß eine Bewertung der Gentechnologie vor. Es wäre zu wünschen, daß der Bericht und die Empfehlungen der Kommission vor allem in der Europäischen Gemeinschaft Berücksichtigung und in der internationalen Diskussion Beachtung findet, weil es hierbei um Probleme geht, die weltweit von Bedeutung sind.

Unser Dank gilt abschließend dem Sekretariat der Kommission, das unter der Leitung von Dr. Klaus Schmölling fachlich und organisatorisch entscheidenden Verdienst daran hatte, daß die Kommission ihren Auftrag in vollem Umfang erfüllen konnte. Frau Professor Dr. Giesela Nass-Hennig ist wenige Wochen vor Abschluß der Kommissionsarbeit unerwartet verstorben. Ihre Anregungen und Beiträge sind für diesen Bericht wertvoll und wesentlich gewesen.

Bonn, den 19. Dezember 1986

Wolf-Michael Catenhusen

Vorsitzender

Abschnitt A**Zusammenfassung der Empfehlungen der Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“**

Inhaltsverzeichnis	Seite
Einleitung	VII
Zu Abschnitt C: Anwendungsbereiche der Gentechnologie	VII
C 1. Biologische Stoffumwandlung und Rohstoffversorgung	VII
C 2. Pflanzenproduktion	VIII
C 3. Tierproduktion	IX
C 4. Umwelt	IX
C 5. Gesundheit	X
C 6. Humangenetik (Genomanalyse und Gentherapie)	XI
Zu Abschnitt D: Querschnittsthemen	XXVI
D 1. Sicherheitsaspekte beim Umgang mit Mikroorganismen und Zellen vielzelliger Lebewesen bei gentechnischen Arbeiten im Labor	XXVI
D 2. Arbeitssicherheit bei biotechnologischen Produktionsverfahren mit gentechnisch veränderten Organismen und Viren	XVIII
D 3. Auswirkungen der Anwendung gentechnisch veränderter Organismen in Landwirtschaft und Umwelt (Freisetzungproblematik)	XX
D 4. Auswirkungen gentechnischer Verfahren und Produkte auf Arbeitsplätze, Qualifikationsanforderungen, Produktionsstruktur und Markt	XXII
D 5. Gentechnologie und Dritte Welt	XXIII
D 6. Anwendung der Gentechnologie zu militärischen Zwecken	XXIII
D 7. Übersicht über gentechnologische Forschung und Entwicklung ..	XXIII
Zu Abschnitt E: Rechtsfragen der Gentechnologie	XXIV
E 2. Gesetzliche Verankerung der „Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch in-vitro neukombinierte Nukleinsäuren“	XXIV
E 3. Zivilrechtliche Haftung für gentechnologische Unfälle	XXV
E 4. Strafbarkeit von Verstößen gegen gesetzliche Vorschriften im Bereich der Gentechnologie	XXV
E 5. Beratungs-Kommissionen in der Gentechnologie	XXV
E 6. Gewerblicher Rechtsschutz für gentechnologische Entwicklungen	XXVI
Zu Abschnitt F: Enquete-Kommission als Instrument für Technologiefolgenabschätzung und -bewertung beim Deutschen Bundestag	XXVI

Einleitung

Die Enquete-Kommission hat zu verschiedenen Anwendungsbereichen, Querschnittsthemen und Rechtsfragen der Gentechnologie Empfehlungen an den Deutschen Bundestag erarbeitet. Diese Empfehlungen sind die Schlußfolgerungen der Kommission aus der Bewertung des Standes von Forschung, Entwicklung und Anwendungsmöglichkeiten der Gentechnologie und den von der Kommission erkannten Chancen und Risiken dieser Technologie.

Die Empfehlungen richten sich grundsätzlich an den Auftraggeber der Kommission, den Deutschen Bundestag. Zur Verwirklichung der Empfehlungen sind teilweise gesetzgeberische Maßnahmen erforderlich; teilweise werden von der Kommission die Adressaten genannt, die vom Bundestag aufzufor-

dern sind, die Empfehlungen in Entscheidungs- und Handlungsmaßnahmen umzusetzen.

Aus den Erfahrungen der Kommission als parlamentarisches technologiebezogenes Beratungsorgan werden Empfehlungen für künftige Entscheidungen zur Verbesserung der Bearbeitungs- und Beratungskapazität des Deutschen Bundestages gegeben.

Im folgenden werden alle Empfehlungen der Kommission mit kurzen Einleitungen zusammenfassend und entsprechend der Gliederung des Gesamtberichtes wiedergegeben. Für die Begründung der Empfehlungen wird auf die einzelnen ausführlichen Kapitel dieses Kommissionsberichts verwiesen.

Zu Abschnitt C: Anwendungsbereiche der Gentechnologie

C 1. Biologische Stoffumwandlung und Rohstoffversorgung

Die Nutzung nachwachsender Rohstoffe (z. B. Stärke, Zucker, pflanzliche Fette und Öle, pflanzliche Fasern, Biogas) in der Industrie der Bundesrepublik Deutschland ist ausbaufähig. Sie könnte somit auch einen Beitrag zur Lösung von Strukturproblemen in der Landwirtschaft leisten. Der Einsatz der Gentechnik in der Pflanzenproduktion wird dabei von Bedeutung sein. Mögliche ökologische Risiken durch einen verstärkten Anbau von Industriepflanzen sollten allerdings bedacht und vermieden werden.

Die Gentechnologie wird Prozeßinnovationen im biotechnischen und chemischen Produktionsbereich bewirken. Sie verspricht eine Verminderung von Produktionsrisiken sowie Einsparungen an Energie und Rohstoffen. Die Kommission erwartet jedoch nicht, daß mittelfristig die Bio-/Gentechnologie die Technik der chemischen Synthese auf Erdölbasis als wichtigstes Verfahren zur Herstellung organischer Produkte ersetzen wird.

Empfehlungen

Die Enquete-Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern,

1. die Forschungsförderung im Bereich nachwachsender Rohstoffe (Industriepflanzen, Biomasse) unter der Berücksichtigung gentechnischer Verfahren zu verstärken.

2. Pflanzen auf ihre Verwendung als Industriepflanzen prüfen zu lassen, entsprechende Forschungsaufträge zu erteilen und Fördermittel bereitzustellen, wobei gentechnischen Verfahren besondere Aufmerksamkeit zu schenken ist.

3. die Forschung über die Verringerung und Welternutzung der Abfall- und Abwassermengen bei der Verarbeitung von nachwachsenden Rohstoffen zu fördern.

4. besondere Anreize für die Industrie zu schaffen, die Grundlagenforschung zur Substitution von petrochemischen Stoffen durch nachwachsende Rohstoffe auch unter Anwendung der Gentechnik zu forcieren.

5. eine zeitlich begrenzte Subventionierung des Absatzes optimierter nachwachsender Rohstoffpflanzen bei gleichzeitigem Abbau von Subventionen in anderen Agrarbereichen da vorzusehen, wo ein baldiges Erreichen der Schwelle zur Wirtschaftlichkeit anzunehmen ist.

6. zu prüfen, welche Möglichkeiten die dezentrale Weiterverarbeitung von nachwachsenden Rohstoffen und die Nutzung von Biomasse zur Energiegewinnung im Anbaubereich oder in dessen Nähe für die Schaffung von Arbeitsplätzen und für die Einkommensbildung im ländlichen Raum bietet.

7. vor einer Einführung des Anbaus nachwachsender Rohstoffe auf einem erheblichen Teil der landwirtschaftlichen Nutzfläche, diese Strategie einer Folgenabschätzung im Sinne einer Um-

weltverträglichkeitsprüfung zu unterziehen. Die Auswirkungen eines verstärkten Anbaus nachwachsender Rohstoffe sind insbesondere in bezug auf

- das Ökosystem
- den Bodenschutz
- die Sicherung der natürlichen Lebensgrundlagen, wie das Grundwasser,
- den Arten- und Biotopschutz

zu prüfen, um die Vereinbarkeit einer solchen Strategie mit den erforderlichen Maßnahmen zur Umkehr der umweltbelastenden Trends der modernen Landwirtschaft zu klären.

8. Fördermittel bereitzustellen, um das Grundlagenwissen über den möglichen Einsatz der Gentechnologie bei biotechnischen Verfahren entscheidend zu verbessern und den Aufbau von Sammlungen industriell wichtiger Mikroorganismen und Zellkulturen sowie von Datenbanken relevanter Proteine und Nukleinsäuren zu unterstützen.
9. durch gezielte Forschungsaufträge das Wissen über Enzyme, ihre Wirkungen und ihre Herstellung zu vergrößern.

C 2. Pflanzenproduktion

Die Gentechnologie bietet Chancen für die Sicherung der Ernährung, eine höhere Wirtschaftlichkeit der landwirtschaftlichen Produktion sowie eine umweltschonende Landwirtschaft. Die Kommission begrüßt daher grundsätzlich die Anwendung der Gentechnologie in der Pflanzenproduktion. Mögliche negative Umweltauswirkungen des Einsatzes der Gentechnologie in der Pflanzenproduktion sind zu vermeiden.

Die Kommission lehnt die gentechnische Herstellung von Herbizid-resistenten Pflanzen ab, die gegen solche Herbizide resistent sind, die ökologisch und toxikologisch für bedenklich gehalten werden; dies gilt insbesondere für Alt-Herbizide. Dagegen unterstützt die Kommission vor allem gentechnische Ansätze im Bereich der Züchtung von Resistenzen gegenüber Krankheitserregern und Schädlingen, die auf eine Verminderung der Umweltbelastung durch Agrochemikalien abzielen.

Empfehlungen

Die Enquete-Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern,

1. vorrangig die Forschung im Bereich der Pflanzenkrankheiten (Phytomedizin) zu fördern.
2. die Forschungsförderung im Bereich Industriepflanzen (nachwachsende Rohstoffe) unter Berücksichtigung gentechnischer Verfahren zu verstärken.
3. die Forschungsförderung für die Gewinnung pflanzlicher Sekundärstoffe aus Pflanzen und Pflanzenzellkulturen für die Anwendung z. B. in Medizin oder Agrochemie zu verstärken.
4. in der anwendungsorientierten Forschung solche gentechnischen Ansätze vorrangig zu fördern, durch die keine Freisetzungsprobleme entstehen können, insbesondere in den Bereichen Vektorentwicklung oder Bekämpfung pflanzlicher Viruskrankheiten.
5. auch die nicht-gentechnischen Ansätze zur biologischen Schädlingsbekämpfung und Resistenzzüchtung in die Förderung verstärkt einzu beziehen.
6. eine Entwicklung von Herbiziden und Herbizid-resistenten Pflanzen, die möglichst geringe toxikologische und ökologische Auswirkungen haben, anzuregen und zu fördern.
Kriterien für die ökologische und toxikologische Überlegenheit von neuen Herbiziden, die im Verbund mit gentechnisch erzeugten Herbizid-resistenten Pflanzen zur Anwendung kommen, könnten z. B. sein: geringere Halbwertszeiten der Wirkstoffe für die Umwandlung in toxikologisch unbedenkliche Metabolite, eine verbesserte Spezifität des Herbizids. Zu einer verbesserten Spezifität der Herbizide können Strukturfor schung und Rezeptorforschung beitragen, die deshalb gefördert werden sollten.
7. Herbizid-resistente Pflanzen, deren Resistenz auf einer für die Pflanze neuen molekularen Grundlage beruht, in einem Zulassungsverfahren auf ihre Stoffwechselprodukte und deren Eigenschaften hin untersuchen zu lassen. Weiterhin ist sicherzustellen, daß die zugehörigen Herbizide die heute zur Verfügung stehenden Testsysteme durchlaufen haben, also angepaßt an den derzeitigen Stand von Wissenschaft und Technik z. B. hinsichtlich ihrer Toxizität geprüft worden sind; dies gilt auch für Herbizid-resistente Pflanzen, die gegenüber sog. Alt-Herbiziden resistent gemacht worden sind.
8. in die Bearbeitung der ökologischen Fragestellungen, die im Zusammenhang mit der Zulassung von Herbiziden anfallen, das Umweltbundesamt einzubeziehen.
9. durch Aufklärung und geeignete umweltpolitische Maßnahmen Anreize zu schaffen, daß ökologisch überlegene Herbizide von den Anwendern vorrangig eingesetzt werden.
10. Initiativen der EG oder FAO zur Errichtung von Genbanken für pflanzliches Material zu unterstützen.
11. den Bedarf an Schutzflächen zur Erhaltung wildlebender Pflanzen (und Tiere) festzustellen und diese Schutzmaßnahmen entsprechend zu verwirklichen.
12. die mittelständischen Pflanzenzuchtunternehmen z. B. durch Verbundforschungsprojekte verstärkt in die öffentliche Forschungsförderung einzubinden.

13. Institutionen, in denen gentechnische Forschungen an Pflanzen für die Bedürfnisse der Länder der Dritten Welt betrieben werden sollen, zu unterstützen oder neue Institutionen zu schaffen. Bei der technologischen Zusammenarbeit mit Ländern der Dritten Welt auf dem Gebiet der Pflanzenzüchtung sollte den konventionellen Methoden eine besondere Bedeutung zukommen, da ihr Potential zur Optimierung einheimischer Nutzpflanzen längst nicht ausgeschöpft ist.
14. einen Bericht zu erstellen, in dem die Methoden des alternativen Landbaus, die geringere unerwünschte Nebenwirkungen als vergleichbare konventionelle Methoden zeigen, bezüglich ihres Leistungsvermögens für die Erzeugung von Nahrungsmitteln, Rohstoffen und Energie überprüft werden.

C 3. Tierproduktion

Die Kommission sieht keine Einwände gegen die Anwendung gentechnischer Methoden in der Tierproduktion. Für die Bundesrepublik Deutschland sollte diese Anwendung eine Qualitätsverbesserung z. B. des Fleisches oder eine Erhöhung der Krankheitsresistenz der Tiere zum Ziel haben. Für die Tierproduktion in der Dritten Welt befürwortet die Kommission auch gentechnologische Forschungsansätze, die eine Steigerung der Quantität zum Ziele haben.

Die Kommission spricht sich für eine Erhaltung der Vielfalt an Tierrassen in der Landwirtschaft aus.

Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag,

die *Regierungen von Bund und Ländern* aufzufordern,

1. den Einsatz von transgenen Tieren in der biologisch-medizinischen Grundlagenforschung zu fördern, da diese Methode grundsätzlich neue Beiträge zur Entwicklungsbiologie und Medizin bei Mensch und Tier zu leisten vermag. Ihr Einsatz hat unter Bedingungen zu erfolgen, die den Vorschriften des Tierschutzgesetzes genügen.
2. in der Züchtungsforschung diejenigen Forschungsansätze vorrangig zu fördern, die zu einer Verbesserung der Qualität (z. B. des Fleisches) und zu einer Erhöhung der Krankheitsresistenz führen.
3. dem Einsatz von körpereigenen Wirkstoffen (als Proteine oder als Gene), wie z. B. wachstumsfördernden Hormonen in der Tierproduktion, eine genaue Analyse des Rückstandsverhaltens und der Wirkung auf den Menschen vorangehen zu lassen.
4. darauf zu achten, daß in der Vektor-Technologie nach den Regeln der Sicherheits-Richtlinien ver-

fahren wird. Der Einsatz von Retroviren bei Nutztieren ist außerhalb geschlossener Systeme nicht zu verantworten. Als Vektorsysteme sind forschungsmäßig besonders solche auszubauen, die nicht Viren als Vektoren benutzen, sondern Alternativen dazu darstellen (z. B. die Elektroporation).

5. die Entwicklung von Impfstoffen mit Untereinheits-Vakzinen in allen denkbaren Varianten vorrangig zu fördern. Sofern das sogenannte Vacciniakzept unausweichlich ist, ist darauf zu achten, daß keine nachteiligen Folgen für die menschliche Gesundheit entstehen.

die *Bundesregierung* aufzufordern,

6. Forschungsvorhaben, die den Einsatz der Gentechnologie in der Nutztierzucht in den Ländern der Dritten Welt zum Ziel haben, sowohl in Form bilateraler Zusammenarbeit als auch durch Unterstützung multinationaler Forschungszentren zu fördern. Hierbei sollen Krankheitsresistenz und Futtermittelverwertung, d. h. qualitative und quantitative Leistungssteigerung im Vordergrund stehen.
7. rechtzeitig mögliche Konsequenzen der transgenen Tierzucht auf die Struktur der Landwirtschaft zu prüfen.

C 4. Umwelt

Gentechnologische Verfahren können im Rahmen einer Umwelt-Biotechnologie dazu beitragen, Umweltbelastungen zu verringern, Abfallstoffe möglichst schadlos zu beseitigen und Altlasten zu entsorgen. Eine erfolgreiche gentechnische Veränderung von Mikroorganismen, die diese in die Lage versetzen, Schadstoffe abzubauen oder zu binden, könnte dazu dienen, im größeren Umfang Umweltgifte zu beseitigen.

Sofern Mikroorganismen dabei freigesetzt werden müssen, steht ihrem Einsatz bisher jedoch das ungeklärte Risiko der Freisetzung entgegen.

Um auszuschließen, daß gentechnisch veränderte Organismen neue, nicht vorhersehbare Umweltschäden hervorrufen, sollten zunächst mit ihnen weitere Erfahrungen im geschlossenen System gesammelt werden, bevor über ihren Einsatz entschieden wird. Insbesondere ist zu klären, ob sich gentechnisch veränderte Organismen in der Umwelt genauso verhalten werden wie natürliche Organismen.

Die Bemühungen, mit Hilfe der Gentechnologie Umweltprobleme zu lösen, sollen die anderen Anstrengungen für einen Umweltschutz nicht ersetzen, sondern wirksam ergänzen. Vorzug muß in jedem Fall die Vermeidung der Umweltbelastungen haben.

Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern,

1. die Suche nach in der Natur vorkommenden „Spezialisten“ unter den Mikroorganismen, die entweder als Reinkultur oder gemeinsam mit anderen Organismen als Mischpopulation umweltschädigende Substanzen effektiv abzubauen in der Lage sind, zu intensivieren und entsprechende Stammsammlungen zu fördern.
2. Forschungsarbeiten zur Entwicklung spezieller Mikroorganismen und deren funktionelle Integration in behandlungsbedürftige, ökologische Systeme an den Hochschulen und in der Industrie zu fördern.
3. in der Grundlagenforschung und der angewandten Forschung Arbeiten zu fördern, die das Ziel haben, mit Hilfe gentechnologischer Methoden Verfahren zu entwickeln, die gezielt zum Abbau umweltbelastender Stoffe eingesetzt werden können.
4. entsprechend entwickelte Organismen in geeigneten geschlossenen Einheiten einzusetzen und dort ihre ökologischen Auswirkungen zu prüfen.
5. die Biotechnologie besonders dort zu fördern, wo sie eine umweltfreundlichere Alternative zu herkömmlichen Verfahren sein könnte.
6. zur Optimierung biotechnologischer Verfahren in der Behandlung von Abwässern mit Vorrang Verfahren zu fördern, die statt mit vermehrungsfähigen Organismen mit Zellbestandteilen arbeiten (Festbettverfahren, immobilisierte Enzyme usw.).

C 5. Gesundheit

Die Gentechnologie ermöglicht neue Erkenntnisse über Entstehung und Verlauf von Krankheiten. Die Kommission sieht in der Anwendung der Gentechnologie im pharmazeutischen Bereich große Chancen. Die Gentechnologie ermöglicht es, zahlreiche neue Therapeutika, Impfstoffe und Diagnostika sowie derzeit nur in geringen Mengen verfügbare körpereigene Wirkstoffe in ausreichender Quantität und teilweise auch besserer Qualität herzustellen. Große Vorteile sind auch bei der Parasitologie z. B. für die Malariaabekämpfung zu sehen. Diese Entwicklungen sind zu fördern.

Die Kommission ist der Ansicht, daß hinsichtlich der Prüfung und Zulassung gentechnisch hergestellter Arzneimittel die entsprechenden Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes (AMG) der Ergänzung bedürfen.

Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Regierungen von Bund und Ländern* aufzufordern,

1. die Suche nach weiteren körpereigenen Wirkstoffen und Verfahren für ihre Produktion in gentechnisch veränderten Organismen durch

Schwerpunktprogramme beim BMFT und bei der DFG verstärkt zu fördern.

2. vorrangig solche Forschungsansätze zu fördern, die dazu beitragen, daß auch große Proteine wie der Gerinnungsfaktor VIII in Hefe- oder Bakterienzellen anstelle in Säugerzellen als Ganzes oder in Teilstücken zur Expression gebracht werden können, um so die mögliche Kontamination mit Viren zu vermeiden.
3. solange man auf die Produktion mancher Therapeutika, Impfstoffe und Diagnostika, die an Menschen verabreicht werden, in Säugerzellen angewiesen ist, diese Produkte nach dem neuesten Stand der Wissenschaft und Technik auf sie verunreinigende, für den Menschen schädliche Begleitsubstanzen, einschließlich Viren, untersuchen zu lassen.
4. parallel zur Arbeit an der Entdeckung von bis dahin unbekanntem körpereigenen Substanzen die Grundlagenforschung zu fördern, die zur Aufklärung der Rolle dieser Stoffe im Organismus und dabei insbesondere ihrer Wechselwirkung mit anderen Molekülen im Körper des Menschen beiträgt.
5. sicherzustellen, daß körpereigene Wirkstoffe zur Behandlung bestimmter Leiden nur in Kliniken an sorgfältig ausgesuchte Patienten verabreicht werden, solange ein unzureichendes Wissen über die physiologische Bedeutung derartiger Substanzen besteht. Die Auswahl der Patienten soll unter Beteiligung von Ärzten verschiedener Disziplinen, zu denen stets ein klinischer Pharmakologe zu gehören hat, erfolgen.
6. durch geeignete Maßnahmen sicherzustellen, daß die bei der Forschung mit der Stoffgruppe der Neuropeptide auftretenden ethischen Probleme in Projekten der Technikfolgenabschätzung rechtzeitig aufgearbeitet werden. Versuche auf diesem Feld sollten nur unter Einschaltung einer Ethik-Kommission vorgenommen werden.
7. bei der Förderung der Entwicklung von Impfstoffen vorrangig diejenigen Forschungsansätze zu fördern, die sich mit der Herstellung von Untereinheits-Vakzinen gegen Infektionskrankheiten beschäftigen, dies gilt gleichermaßen für die Impfstoffherstellung gegen Krankheiten, für die es bisher keinen Impfstoff gibt, wie für Impfstoffe, die bisherige Impfstoffe aufgrund geringerer Nebenwirkungen und stärkerer Effizienz ersetzen sollen. Die Arbeit an der Entwicklung von Impfstoffen gegen Tropenkrankheiten soll im Rahmen einer gesundheitspolitischen Strategie erfolgen, die die Bekämpfung struktureller ökologischer und infrastruktureller Faktoren, die für epidemisch auftretende Infektionskrankheiten verantwortlich sind, einbeziehen.
8. in ein Forschungsprogramm zur Entwicklung von gentechnischen Impfstoffen auch die Erforschung der genetischen Stabilität pathogener Keime einzubeziehen, um eine Beschleunigung

von Resistenzbildungen durch neue Impfstoffe auszuschließen.

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern,

9. ein vom Bund finanziertes Forschungszentrum einzurichten, in dem klinisch-pharmakologische Fragestellungen vorrangig bearbeitet werden.
10. überfällige Arzneimittelprüfrichtlinien laut § 26 AMG schnellstmöglich zu erlassen und darin die Zulassungsvoraussetzungen für gentechnologisch hergestellte Wirkstoffe und Arzneimittel unter Berücksichtigung der Empfehlungen der EG bekanntzugeben.
11. zu klären, ob die Herstellung von Stoffen wie Antikörper (für Sera) und von Antigenen (für Impfstoffe) den Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes unterliegt.
12. Vorschriften zu erstellen, die die Voraussetzungen zur Durchführung klinischer Prüfungen (am Patienten) regeln. Die Bewertung der möglichen Risiken bedarf in jedem Einzelfall einer multidisziplinären Beratung aufgrund sachlicher Kompetenz. Zu § 40 AMG sollte die Beteiligung eines Pharmazeuten gefordert werden.
13. für die gesamte Zulassung gentechnologisch hergestellter Arzneimittel und monoklonaler Antikörper eine sorgfältige Dokumentation über die jeweiligen Erfahrungen zu erstellen und durch Berichte in zwei- und fünfjährigem Abstand bekanntzugeben und in den Richtlinien zu berücksichtigen.

C 6. Humangenetik (Genomanalyse und Gentherapie)

1. Genomanalyse

Die gentechnische Methode der Genomanalyse kann als diagnostisches Verfahren zur Feststellung genetisch bedingter Krankheiten, Anfälligkeiten oder bestimmter Eigenschaften genutzt werden. Mögliche Anwendungsbereiche sind die pränatale Diagnostik, das Neugeborenen-Screening, Pharmako- und Ökogenetik, Genomanalyse bei Arbeitnehmern, Versicherungsnehmern sowie im Straf- und Zivilverfahren. Die Chancen und Risiken der Gentechnologie ergeben sich für jeden Anwendungsbereich spezifisch und sind entsprechend unterschiedlich zu bewerten.

1.1 Genetische Beratung und pränatale Diagnostik

Durch die Einführung gentechnischer DNA-Analysen werden Umfang und Genauigkeit pränataler Diagnosen erhöht und die Möglichkeiten der genetischen Beratung erweitert. Dies ist nach Ansicht der Kommission im Interesse der betroffenen Eltern zu begrüßen. Es ist aber dafür Sorge zu tragen,

daß die DNA-Analyse in Verbindung mit einem möglichen Schwangerschaftsabbruch nicht dazu mißbraucht wird, Kinder nach erwünschten oder unerwünschten genetischen Eigenschaften auszuwählen. Ferner muß bei der pränatalen Datenerhebung das Recht auf informationelle Selbstbestimmung des Kindes gewahrt bleiben. Die Entscheidungsfreiheit der Eltern für die Fortsetzung einer Schwangerschaft darf nicht beeinträchtigt werden.

Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Regierungen von Bund und Ländern sowie die Standesorganisation der Ärzte* aufzufordern,

1. durch geeignete Maßnahmen die Beratungspraxis den erweiterten Möglichkeiten der genetischen Analyse anzupassen, die personelle und technische Kapazität sowie die Anzahl der Genetischen Beratungs- und Diagnosestellen zu vergrößern und die Qualifikation der Mitarbeiter in diesen Stellen — soweit erforderlich — zu verbessern. Die heute geltenden Prinzipien der genetischen Beratung sollen auch in Zukunft zur Anwendung kommen, insbesondere wenn die genetische Analyse auf der DNA-Ebene in der pränatalen Diagnostik verstärkt genutzt wird. Im einzelnen wird empfohlen:

— Zur Beratungspraxis:

- 1.1 Die Inanspruchnahme von genetischer Beratung und pränataler Diagnostik muß für die Eltern freiwillig bleiben.
- 1.2 Es ist grundsätzlich sicherzustellen, daß die erweiterten Möglichkeiten der pränatalen Diagnostik keine „eugenisch“ bestimmte Abtreibungspraxis etablieren. Einem möglichen gesellschaftlichen Zwang zur Abtreibung von Embryonen, die nachweislich Träger eines genetischen Defekts sind, ist rechtzeitig entgegenzuwirken.
- 1.3 Der beratende Arzt hat die Aufgabe, im Gespräch mit den Eltern auf das Lebensrecht des behinderten Kindes hinzuweisen. Eine „direktive“ Beratung darf in der Genetischen Beratungsstelle nicht stattfinden. Der beratende Arzt darf auf den Ratsuchenden keinen Druck im Hinblick auf eine bestimmte Entscheidung, beispielsweise für eine eventuelle Abtreibung, ausüben.
- 1.4 Eine „aktive“ Beratung darf durch die Genetische Beratungsstelle grundsätzlich nicht stattfinden. Der beratende Arzt soll nicht von sich aus potentielle Patienten aufsuchen.
- 1.5 Die genetische Beratung sollte verpflichtende Voraussetzung für eine pränatale Diagnostik sein und einige Tage vor der Zellentnahme für die Durchführung einer pränatalen Diagnose erfolgen. Damit sollen den Eltern Informationen und Zeit gegeben werden, das Risiko der Zellentnahme für Embryo und Mutter und den

möglichen Entscheidungskonflikt nach der Erhebung der genetischen Daten zu überdenken.

— Zur Beratungskapazität und Qualifikation:

- 1.6 Die genetische Beratung und die Integration der Diagnoseergebnisse in die Beratung hat durch einen Arzt zu erfolgen. Die Erstellung der genetischen Diagnose hat in humangenetischen Instituten zu erfolgen.
- 1.7 Die Genetische Beratungsstelle sollte in engem Kontakt mit einem Klinikum arbeiten, um differential-diagnostische Aufgaben lösen zu können; denn oftmals kommen Ratsuchende mit nicht oder nicht nur genetisch bedingten Fehlbildungen oder Krankheiten in die genetische Beratungsstelle, da sie diese Leiden für erblich halten. Deshalb ist grundsätzlich bereits an die differential-diagnostischen Kenntnisse des ärztlichen Leiters der Genetischen Beratungsstelle eine hohe Anforderung zu stellen.
- 1.8 Die genetische Beratungsstelle sollte — sofern sie nicht bereits interdisziplinär besetzt ist — in engem Kontakt mit einer Sozialfürsorgestelle arbeiten, um im Konfliktfall den Ratsuchenden über die sozialen Folgen seiner möglichen Entscheidungen beraten zu können.

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Standesorganisationen der Ärzte* aufzufordern,

2. unter Beteiligung verschiedener ärztlicher Disziplinen, Vertretern der Selbsthilfegruppen von Patienten mit Erbkrankheiten und Vertretern gesellschaftlicher Gruppen einen empfehlenden Katalog von Kriterien zu erarbeiten, der dem beratenden Arzt als Entscheidungshilfe dient, welche genetisch bedingten Eigenschaften diagnostiziert werden sollen.

Um zu verhindern, daß beliebige genetische Daten als verdeckte Motivation für einen Schwangerschaftsabbruch nach der sozialen Indikation mißbraucht werden, empfiehlt die Kommission, daß seitens der *Standesorganisationen der Ärzte* festgelegt wird, daß vor Ablauf der 12. Schwangerschaftswoche nur solche bei einer pränatalen Diagnose gewonnenen genetischen Daten an die Eltern weitergegeben werden, die eine schwere, nicht behandelbare Krankheit anzeigen.

Die Kommission empfiehlt dem *Deutschen Bundestag* sicherzustellen,

3. daß die datenschutzrechtlichen Regelungen den bei der genetischen Beratung und pränatalen Diagnostik erhobenen genetischen Daten einen ausreichenden Schutz bieten.

1.2 Neugeborenencreening

Die Kommission ist der Ansicht, daß ein Screening von Neugeborenen nach schweren, früh auftretenden

den Erbkrankheiten, die behandelbar sind, eine wertvolle Erweiterung des Instrumentariums präventiver Gesundheitspolitik ist. Ein Screening nach unbehandelbaren Krankheiten soll nicht durchgeführt werden. Die beim Neugeborenen-Screening anfallenden genetischen Daten sind vor Mißbrauch zu schützen.

Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Regierungen von Bund und Ländern* aufzufordern,

1. in Zusammenarbeit mit den *Standesorganisationen der Ärzte* einen Katalog von früh diagnostizierbaren und vorbeugend behandelbaren Erbkrankheiten zu erstellen, nach denen das Neugeborenen-Screening durchgeführt werden soll. Dabei sollte auch geprüft werden, ob die in den sog. „Kinderrichtlinien“ vorgesehenen Früherkennungsmaßnahmen den von der Kommission entwickelten Grundsätzen für ein Neugeborenen-Screening genügen.

Der Krankheitskatalog für das Neugeborenen-Screening ist von Zeit zu Zeit an die fortschreitenden medizinischen und technischen Erkenntnisse anzupassen. Das Screening nach den im Katalog aufgeführten Krankheiten sollte durch die Krankenkassen oder besondere Programme der Bundesländer finanziert werden.

Durch geeignete Maßnahmen soll die Aufklärung und Entscheidungsfreiheit der Eltern zum Neugeborenen-Screening sichergestellt werden.

Dem *Deutschen Bundestag* wird empfohlen sicherzustellen,

2. daß die datenschutzrechtlichen Regelungen den beim Neugeborenen-Screening erhobenen Daten einen ausreichenden Schutz bieten.

1.3 Ökogenetik und Pharmakogenetik

Die Kommission ist der Ansicht, daß die Genomanalyse im Rahmen der Pharmakogenetik, die der Auswahl eines für den einzelnen Patienten geeigneten Medikaments dient, eine Bereicherung der Humanmedizin darstellt. Gleichfalls bietet die Ökogenetik Chancen bei der Prävention von genetisch bedingten unzuträglichen Reaktionen auf Umweltfaktoren. Derartige Untersuchungen dürfen jedoch nicht zur Stigmatisierung von Trägern eines bestimmten genetischen Merkmals führen.

Empfehlungen

Durch die *Pharmakogenetik* wird der Medizin ein zusätzliches Rüstzeug zur Vermeidung von Therapieversagen, z. B. durch Vorhersage unerwünschter Nebenwirkungen, gegeben. Aus diesem Grunde empfiehlt die Kommission dem Deutschen Bundestag, die *Regierungen von Bund und Ländern* aufzufordern, die Grundlagenforschung zur Pharmakogenetik in klinischen und molekularbiologischen Laboratorien zu fördern und zu koordinieren. Es wird für notwendig gehalten, in den zuständigen

Ministerien und forschungsfördernden Institutionen, wie z. B. der Deutschen Forschungsgemeinschaft, entsprechende Forschungsprogramme einzurichten und gegebenenfalls zu intensivieren sowie entsprechend zu fördern. Die besondere Berücksichtigung der Genetik von Rezeptoren für Medikamente und von Enzymsystemen, die dem Abbau von Medikamenten dienen, scheint hierbei erforderlich.

Es wird darüber hinaus vorgeschlagen, eine Kommission zur Prüfung der Kosten-Nutzen-Relation pharmakogenetischer Tests zu beauftragen, um zugleich die Möglichkeit zu prüfen, diese präventive Maßnahme bei besonderen Therapiekonzepten in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung übernehmen zu können.

Bei der Genomanalyse im Bereich der *Ökogenetik* ist eine Forschungsförderung ebenfalls angezeigt, insbesondere bei bestimmten bisher unerklärlichen Phänomenen in der Medizin. Es wäre beispielsweise möglich, daß dem „plötzlichen Kindstod“ in den ersten Wochen nach der Geburt, dem möglicherweise eine bestimmte genetische Konstellation zugrunde liegt, bei entsprechendem Wissen präventiv begegnet werden könnte.

Im Zusammenwirken mit den *Standesorganisationen der Ärzte und den Krankenversicherungen* ist darüber hinaus zu prüfen, ob und für welche speziellen Bereiche (z. B. bei Reisen in andere Erdteile) freiwillige Tests zur Prävention gegenüber genetisch bedingten Atopien, z. B. Allergien, durchführbar sind.

1.4 Genomanalyse an Arbeitnehmern

Die Kommission lehnt die generelle Anwendung der genetischen Analyse in Reihenuntersuchungen an Arbeitnehmern grundsätzlich ab. Die Kommission befürwortet genetische Analysen an Arbeitnehmern nur im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorge und nur dann, wenn die erkennbaren Gefahren ihres Mißbrauchs und drohende Fehlentwicklungen im System des Arbeitsschutzes und der Sozialversicherung durch rechtsverbindliche Vorschriften sicher abgewehrt werden können.

Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem *Deutschen Bundestag*,

1. die Begrenzung des Fragerechts des Arbeitgebers in das Bürgerliche Gesetzbuch (§§ 611 ff. BGB) einzufügen.
2. alle Testverfahren auszuschließen, die das Persönlichkeitsrecht des Arbeitnehmers verletzen. Das gilt für alle Verfahren, die ein umfassendes Persönlichkeits- oder Gesundheitsprofil erheben.
3. genanalytische und sonstige Untersuchungen auszuschließen, die Krankheitsanlagen und zukünftige Krankheiten des Arbeitnehmers diagnostizieren. Das gilt auch, wenn die zukünftige Krankheit die Einsetzbarkeit am vorgesehenen Arbeitsplatz beeinträchtigen könnte. Gegen-

stand zulässiger Eignungsuntersuchungen darf nur die gegenwärtige gesundheitliche Eignung des Arbeitnehmers sein (vgl. dazu unten).

4. Verletzungen der Fragerechtsgrenzen des Arbeitgebers strafrechtlich zu ahnden.
5. gesetzlich festzulegen, daß Testverfahren, die die besondere genetisch bedingte Anfälligkeit eines Arbeitnehmers gegenüber Arbeitsstoffen diagnostizieren sollen, nur angewandt werden dürfen, sofern sie durch Rechtsvorschriften ausdrücklich zugelassen sind.
6. die Mitbestimmung bei der Erfassung und der Festlegung allgemeiner Kriterien für gendiagnostische Analysen im Rahmen medizinischer Eignungsuntersuchungen im Betriebsverfassungsgesetz (§ 94) und im Personalvertretungsgesetz (§ 75 Abs. 3 Ziff. 8 und 9, § 76 Abs. 2 Ziff. 2 und 3) zu verankern.
7. durch geeignete Maßnahmen die Anwendung genetischer Analysen in der betriebsärztlichen Praxis auf die Fälle zu beschränken, in denen solche Analysen durch rechtliche Vorschriften geregelt sind.

Dadurch soll gewährleistet werden,

- a) daß nur wissenschaftlich abgesicherte Tests angewandt werden;
- b) daß bei der Entscheidung, welche Konsequenzen aus Testergebnissen zu ziehen sind, das Interesse an der Prävention von Berufskrankheiten mit dem Selbstbestimmungsrecht des Arbeitnehmers abgewogen wird. Diese Entscheidung ist nicht nur eine ärztliche, sie ist zugleich eine der öffentlichen Gesundheitspolitik.
8. die *Berufsgenossenschaften* aufzufordern, die verbindliche Regelung der Testanwendung und der Konsequenzen, die aus diesen Tests gezogen werden dürfen, in der Unfallverhütungsvorschrift der Berufsgenossenschaften „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (VBG 100) festzulegen. Dabei ist sicherzustellen, daß
 - a) der betroffene Arbeitnehmer vor Beginn der Erstuntersuchung oder Nachsorgeuntersuchung über eine vorgesehene genetische Analyse informiert wird;
 - b) der betroffene Arbeitnehmer darüber aufgeklärt wird, welche Bedeutung das jeweilige Ergebnis der Analyse für ihn haben kann;
 - c) der Inhalt des Gesprächs und die Einwilligung des Arbeitnehmers zur Durchführung einer genetischen Analyse schriftlich fixiert und vom betroffenen Arbeitnehmer und dem aufklärenden Arzt unterzeichnet wird. Die Einwilligung zur genetischen Analyse ist unwirksam, wenn der betroffene Arbeitnehmer nicht vorher über die Umstände aufgeklärt worden ist, denen er erkennbar eine Bedeutung für die Einwilligung beimißt.
9. die Voraussetzungen, unter denen genetische Tests in Arbeitsschutzvorschriften aufgenom-

men werden können, durch verbindliche Richtlinien zu präzisieren. Diese Richtlinien müssen den Berufsgenossenschaften Rahmenbedingungen und Grenzen für die Einführung genetischer Tests vorgeben.

10. entsprechend die Reichsversicherungsordnung § 708 Abs. 1 Ziff. 3 zu ergänzen.

11. durch geeignete Maßnahmen sicherzustellen, daß bei jeder Einführung von genetischen Tests folgende Bedingungen einzuhalten sind:

a) Förmliches Zulassungsverfahren

Es dürfen nur wissenschaftlich einwandfreie Tests verwendet werden. Dazu ist — neben der Zuverlässigkeit der Erfassung der getesteten Merkmale — vor allem wesentlich, daß der Voraussagewert des Merkmals bestimmt ist, also bekannt ist, welches Risiko für den einzelnen Merkmalsträger besteht, eine bestimmte Berufskrankheit zu bekommen. Im Falle genetischer Tests sollte die Gültigkeit der Testverfahren unter Beteiligung geeigneter Sachverständiger, z. B. im Rahmen öffentlicher Anhörungen, durch das Bundesgesundheitsamt festgestellt werden.

b) Bekräftigung des Vorrangs des objektiven Arbeitsschutzes

Die Erfassung individuell besonders anfälliger Arbeitnehmer und gegebenenfalls ihr Ausschluß vom Arbeitsplatz sind nur dann zulässig, wenn eine Verbesserung der objektiven Arbeitsbedingungen, die auch für den betroffenen Arbeitnehmer ausreichend wäre, unmöglich ist.

c) Präventivmedizinische Relevanz

Im Rahmen genetischer Tests, die durch Rechtsvorschrift zugelassen sind, dürfen keine Daten über Arbeitnehmer erzeugt werden, die über die präventivmedizinische Zielsetzung der Tests hinausgehen. Die möglichen Konsequenzen aus den Testverfahren müssen daher in den Vorschriften selbst festgelegt sein.

d) Beschäftigungsbeschränkungen

Das individuelle Risiko, eine „arbeitsbedingte“ Erkrankung zu bekommen, rechtfertigt im allgemeinen nicht den Ausschluß von bestimmten Beschäftigungsmöglichkeiten. Das Risiko für den einzelnen muß dazu schon erheblich sein, was Eintrittswahrscheinlichkeit und Schwere des drohenden Schadens und Gefährdung Dritter betrifft. Im Falle von Beschäftigungsverboten soll das Diskriminierungsverbot des Artikels 3 GG beachtet werden.

e) Transparenz der Testpraxis in den Betrieben; Mitwirkung des Betriebsrates bzw. Personalrates

Das Ausmaß der Nutzung rechtlich zulässiger genetischer Tests und ihre Auswirkungen auf die betriebliche Praxis müssen überprüfbar und nachvollziehbar sein. Daher sollen alle Anwendungen solcher Tests bei den Berufsgenossenschaften registriert werden. Die

Arbeitsbereiche, für die wegen besonderer Gefahren für bestimmte Risikopersonen die Anwendung der Tests vorgesehen ist, sind im Einvernehmen mit dem Betriebsrat bzw. dem Personalrat festzulegen. (§ 87 Abs. 1 Ziff. 7 BetrVG und § 75 Abs. 3 Ziff. 11 des Personalvertretungsgesetzes).

Werden im Rahmen rechtlich zugelassener Testverfahren aufgrund einer genetisch bedingten Arbeitsstoffanfälligkeit gesundheitliche Bedenken gegen die Beschäftigung eines Arbeitnehmers geltend gemacht, die nicht zu beheben sind (Beschäftigungsverbot nach § 10 Abs. 3 VBG 100), so ist die Berufsgenossenschaft davon zu unterrichten (entsprechend § 10 Abs. 5 VBG 100).

Der Technische Aufsichtsdienst (TAD) bei den Berufsgenossenschaften soll in solchen Fällen überprüfen, ob die Gefährdung des Arbeitnehmers tatsächlich nicht durch andere (technische oder organisatorische) Maßnahmen abzuwenden ist.

12. in die vorgesehene gesetzliche Regelung der Datenerhebung und -verwendung in wichtigen Sozialbereichen folgendes mit aufzunehmen:

a) Die Voraussetzungen für eine wirksame Entbindung von der Schweigepflicht des Arztes zu präzisieren. Nicht nur pauschale Entbindungen von der Schweigepflicht, wie sie etwa bei Abschluß des Arbeitsvertrages für künftige Untersuchungen erklärt werden, sind unwirksam, sondern auch vor einer Untersuchung erteilte Entbindungen sind von zweifelhaftem Wert. Der Arbeitnehmer muß die Möglichkeit haben, zunächst den Befund und das Ergebnis der Untersuchung zur Kenntnis zu nehmen, bevor er über die Weitergabe der Information entscheiden kann.

Die Entbindungen der Schweigepflicht haben durch Einzelerklärung zu erfolgen. Diese Erklärung soll erst erfolgen, wenn das Untersuchungsergebnis feststeht.

b) Genetische Daten, wie medizinische Daten allgemein, dürfen nicht in Personalinformationssysteme aufgenommen und nicht in anderen Dateien des Arbeitgebers elektronisch gespeichert und verarbeitet werden.

Elektronische Speicherung muß ausgeschlossen werden, um der Gefahr einer Zweckentfremdung solcher Daten und ihrer Verbindung mit anderen Datenbeständen vorzubeugen.

Auch im betriebsärztlichen Bereich muß die elektronische Speicherung individualisierter genetischer Daten ausgeschlossen werden.

13. durch geeignete Maßnahmen dafür Sorge zu tragen, daß medizinische Forschung an Arbeitnehmern im Betrieb und in der Verwaltung durch eine gesetzlich vorgeschriebene zentrale „Ethik-Kommission“ registriert und begutachtet wird. Diese „Ethik-Kommission“ ist bei der Zentralstelle für Unfallverhütung und Arbeitsmedizin (ZeFU) anzusiedeln. Neben Medizinern sind auch Arbeitgeber und Gewerkschaftsvertreter

sowie Naturwissenschaftler an dieser Kommission zu beteiligen.

14. die Träger der gesetzlichen Sozialversicherung zu verpflichten und sicherzustellen, daß genetisch bedingte Anfälligkeiten gegenüber Arbeitsstoffen nicht nachträglich im Schadensfall gegen den Arbeitnehmer geltend gemacht werden dürfen.

15. gesetzlich zu regeln, daß

- a) Ärzte bzw. medizinische Institutionen, die genetische Analysen durchführen, welche nicht durch rechtliche Regelungen vorgeschrieben sind, keine Auskünfte über den Befund an Dritte (einschließlich Betriebsärzte) weitergeben dürfen;
- b) vom Arbeitgeber keine Atteste über bestehende oder nicht bestehende genetische Dispositionen gefordert oder entgegengenommen werden dürfen.

1.5 Genomanalyse für Versicherungen

Die Kommission ist der Ansicht, daß genetische Analysen, die zukünftige Gesundheitszustände eines Versicherungsnehmers feststellen, nicht Gegenstand der Risikodifferenzierung durch die Versicherung und nicht Voraussetzung für einen Versicherungsvertrag sein sollen. Sind die Resultate solcher Analysen dem Versicherungsnehmer selbst bekannt, so soll er sie nur offenbaren müssen, wenn sie Informationen darüber enthalten, daß bei ihm *demnächst* eine Krankheit ausbrechen oder vorbeugende Maßnahmen erforderlich sein werden. *Unsichere oder die fernere Zukunft betreffende Prognosen* braucht der Versicherungsnehmer nicht anzugeben.

Empfehlung

Die Enquete-Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern, darauf hinzuwirken, daß die von der Versicherungswirtschaft gegenwärtig geübte Zurückhaltung bei der Anwendung genetischer Analysen auch in Zukunft eingehalten wird. Zum Schutz der Antragsteller vor einer die guten Sitten verletzenden genetischen Ausforschung soll sie im Wege der Versicherungsaufsicht geschäftsplanmäßige Erklärungen der Versicherungsunternehmen herbeiführen, die den von der Enquete-Kommission entwickelten Grundsätzen Rechnung tragen.

Läßt sich auf diesem Wege eine Begrenzung der Anwendung genetischer Analysen nicht erreichen, so ist eine Änderung des Versicherungsvertragsgesetzes in Betracht zu ziehen.

1.6 Genomanalyse im Strafverfahren

Die Kommission hält die Anwendung von genetischen Analysen zur Feststellung von verfahrensrelevanten Tatsachen, z. B. die Herkunft von Tatspu-

ren, die ansonsten persönlichkeitsneutral sind und keine weitere Ausforschung der genetischen Anlagen des Betroffenen ermöglichen, für unbedenklich. Dagegen sollen Testverfahren, bei denen auch Befunde über verborgene Krankheiten oder genetisch bedingte Persönlichkeitsmerkmale anfallen, nicht durchgeführt werden.

Empfehlungen

1. Die Enquete-Kommission empfiehlt dem *Deutschen Bundestag*, bei den anstehenden Novellierungen des Strafverfahrensrechts und bei den Diskussionen über die Entwicklung und Vereinheitlichung des Polizeirechts des Bundes und der Länder die besondere Problematik der Erhebung, Verwertung und Speicherung genetischer Analysen bei der Strafverfolgung und der polizeilichen Prävention aufzugreifen und Regelungen zu entwickeln bzw. auf sie hinzuwirken, die den hier vorgetragenen Bedenken Rechnung tragen.
2. Sie empfiehlt ferner, daß sich die *Konferenz der Datenschutzbeauftragten des Bundes und der Länder* dieser Problematik annimmt und zu ihr Stellung nimmt.

2. Gentechnische Eingriffe in das Erbgut menschlicher Zellen

2.1 Somatische Gentherapie

Der Gentransfer in menschliche somatische Zellen wird von der Kommission als eine grundsätzlich vertretbare Therapieform angesehen.

Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern, für die Entwicklung und Anwendung der somatischen Gentherapie die im folgenden vorgeschlagenen Verfahren zu verwirklichen:

1. Voraussetzung für die Zulässigkeit des Gentransfers in somatische Zellen ist die Genehmigung durch das Bundesgesundheitsamt nach Begutachtung durch die Zentrale Kommission für Biologische Sicherheit (ZKBS). Diese hat zu prüfen, ob die wissenschaftlichen Voraussetzungen für einen Gentransfer so weit geklärt sind, daß ein Therapieversuch verantwortet werden kann. Insbesondere gehört dazu die Klärung, ob in Tierversuchen und in Zellkultur gezeigt ist, daß
 - die Vektorsysteme sicher sind und den Organismus nicht schädigen,
 - das neue Gen stabil in die gewünschte Zielzelle eingebaut wird,
 - das neue Gen dort korrekt exprimiert wird,
 - das neue Gen und sein Produkt weder die Zelle noch den Organismus schädigen,

- das neue Gen nicht in unbehandelte, insbesondere Keimbahnzellen eintritt.
2. Für den Therapieversuch am Menschen sind die anerkannten Regeln für Therapieversuche (§§ 40—42 Arzneimittelgesetz) zu befolgen. Insbesondere muß
 - ein Forschungs- und Therapieplan vorgelegt werden, der eine patientenbezogene Risiko-Nutzen-Abwägung sowie das Aufzeigen von möglichen alternativen Behandlungsmethoden beinhalten muß,
 - eine klare medizinische Indikationsstellung nachgewiesen werden,
 - eine Angabe zum Auswahlverfahren der infrage kommenden Patienten gemacht werden,
 - die Zustimmung nach Aufklärung von seiten des Patienten bzw. seiner gesetzlichen Vertreter vorliegen,
 - der Schutz der Vertraulichkeit bei der Durchführung des Therapieversuches garantiert werden.
 3. Die unter 2. genannten Punkte sollen durch eine von der Bundesärztekammer ermächtigte Ethik-Kommission überprüft werden, die dem Therapieversuch ihre Zustimmung geben muß. Diese Kommission arbeitet in der Anfangsphase der klinischen Einführung bundesweit und koordiniert ihre Begutachtungstätigkeit mit der ZKBS.
 4. Die von dem Therapieversuch unmittelbar Betroffenen (Patient, Angehörige) müssen von einem weiteren Arzt beraten werden, welcher nicht in den Forschungsprozeß und Therapieversuch involviert ist.

2.2 Gentechnische Eingriffe in die Keimbahn des Menschen

Die Kommission ist der Ansicht, daß gentechnische Eingriffe in die menschliche Keimbahn, auch als Therapieversuche, abzulehnen sind. Insbesondere ist einem Mißbrauch genetischer Techniken zu Zwecken der Menschenzüchtung schon im Vorfeld entgegenzuwirken.

Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem *Deutschen Bundestag*,

1. gentechnische Eingriffe in menschliche Keimbahnzellen *strafrechtlich* zu verbieten, sofern diese Keimbahnzellen sich anschließend zu vollständigen Individuen weiterentwickeln können. Dieses strafrechtliche Verbot soll auch für den Gentransfer in embryonale Karzinomzellen (EK-Zellen) oder Teratomzellen gelten, sofern diese in eine für eine Entwicklung vorgesehene Blastozyste übertragen werden. Auch sollen Eingriffe in menschliche Embryonen strafrechtlich verboten werden, wenn diese Eingriffe die Keimzellen erfassen. Ebenso empfiehlt die Kommission ein strafrechtliches Verbot der Erzeugung identischer Mehrlinge (Klonen) beim Menschen sowie die Chimärenbildung von menschlichen und tierischen Embryonen, wie dies auch der Entwurf eines Embryonenschutzgesetzes des BMJ vorsieht.

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Regierungen von Bund und Ländern* aufzufordern,

2. durch geeignete Maßnahmen dafür Sorge zu tragen, daß Gentransfer in totipotente Keimbahnzellen, deren Weiterentwicklung zu vollständigen Individuen nicht vorgesehen ist, durch *verbindliche Richtlinien* für die Forschung ausgeschlossen wird.

Zu Abschnitt D: Querschnittsthemen

D 1. Sicherheitsaspekte beim Umgang mit Mikroorganismen und Zellen vielzelliger Lebewesen bei gentechnischen Arbeiten im Labor

Die Anwendung der Gentechnologie hat in vielen Bereichen die Verwendung biologischen Materials sicherer gemacht, z. B. die Verwendung pathogener Viren in der Impfstoffproduktion.

Die bestehenden „Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch in-vitro neukombinierte Nukleinsäuren“ beinhalten hauptsächlich sicherheitstechnische Regelungen für das gentechnologische Arbeiten im Labor, — auch wenn in der letzten (5.) Fassung der Richtlinien zusätzliche Sicherheitsvorschriften für den Produktionsbereich aufgenommen wurden.

Die Kommission ist der Ansicht, daß die bestehenden Sicherheitsrichtlinien einer Überprüfung und gegebenenfalls einer näheren Ausführung bzw. Ergänzung bedürfen insbesondere für gentechnologische Arbeiten mit

- Zellen (Zellkulturen) von vielzelligen Organismen
- Retroviren
- Onkogenen
- Zellfusionen und Hybridzellen.

Auch sollte eine Regelung getroffen werden, daß alle Aufarbeitungsschritte von gentechnologisch behandelten Zellen und deren Entsorgung unter den gleichen Laborsicherheitsmaßnahmen durchgeführt werden sollen, wie diese für das eigentliche gentechnologische Experiment erforderlich sind.

Für ein sicheres Arbeiten mit pathogenen oder gentechnisch veränderten Viren, Mikroorganismen und Zellen ist eine nachweisbare Ausbildung und Qualifikation der im Labor Beschäftigten eine Grundvoraussetzung, ohne die selbst noch so perfekte physikalische und biologische Sicherheitsvorschriften nahezu wertlos wären. Dabei ist es nicht ausreichend, Qualifikationsanforderungen lediglich auf das Laborpersonal oder gar nur auf das akademische Personal zu beschränken. Vielmehr müssen diese Anforderungen — entsprechend abgestuft — sowohl für den Leiter einer Einrichtung der Genforschung bzw. einer entsprechenden Produktionsstätte gelten als auch für das nicht fachgebundene aber in diesem Bereich tätige Personal, wie z. B. Reinigungskräfte, Handwerker usw.

Die anschließend hier aufgeführten Empfehlungen zur Laborsicherheit stehen in engem Zusammenhang mit einigen Empfehlungen zur „Arbeitssicherheit bei biotechnologischen Produktionsverfahren“ im folgenden Kapitel (Abschnitt D 2.).

Empfehlungen

1. Zum Umgang mit Mikroorganismen

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern,

- 1.1 die ZKBS mit der Prüfung zu beauftragen, ob für die Klonierung von Onkogenen und vergleichbaren Genen, die das Wachstum und die Entwicklung einer Zelle steuern, eine erhöhte Sicherheitseinstufung vorgenommen werden muß.
- 1.2 an der Regelung in den Sicherheits-Richtlinien festzuhalten, daß die Einführung fremder Gene in neuisolierte Mikroorganismen nur dann erfolgen darf, wenn diese Mikroorganismen als biologische Sicherheitsmaßnahmen zugelassen sind (vgl. Ziffer 12. (2) der Sicherheits-Richtlinien).
- 1.3 bei einer öffentlichen Einrichtung, z. B. beim Bundesgesundheitsamt oder Paul-Ehrlich-Institut, eine Stelle einzurichten, die Pathogenitätstests für Mikroorganismen entwickelt und solche Tests auf Anfrage durchführt.
- 1.4 dafür Sorge zu tragen, daß die Liste der klassifizierten Mikroorganismen regelmäßig fortgeschrieben und publiziert wird.

2. Zum Umgang mit Zellkulturen von vielzelligen Lebewesen, insbesondere Säugerzell-Kulturen

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern,

- 2.1 sicherzustellen, daß der Umgang mit Zellkulturen insbesondere bei gentechnischen Arbeiten an den Nachweis einer adäquaten Vorbildung der damit Arbeitenden geknüpft wird, und der Umgang mit Säugerzellkulturen Bestandteil der Ausbildung in der Mikrobiologie wird.

- 2.2 die ZKBS mit der Prüfung zu beauftragen, unter welchen Laborsicherheitsmaßnahmen Arbeiten mit Zellfusionen und Hybridzellen, z. B. auch zur Herstellung monoklonaler Antikörper, durchgeführt werden dürfen. Dabei ist insbesondere zu prüfen, ob die beim Umgang mit Zellkulturen üblichen Sicherheitsvorkehrungen (s. Ziffer 10.(2)b) der Sicherheits-Richtlinien) immer ausreichend sind. Die Kommission geht davon aus, daß schon aus technischen Gründen der Umgang mit Zellkulturen einem L2 analogen Sicherheitsstandard zu genügen hat.

3. Allgemeine Empfehlung zur Durchführung gentechnologischer Experimente

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern,

- 3.1 in den Sicherheitsrichtlinien die Definition des gentechnischen Experiments (s. Ziffer 3.(2) der Sicherheits-Richtlinien) dahingehend zu erweitern, daß auch alle Aufarbeitungsschritte von Zellen und deren Nährlösungen sowie die anschließende Entsorgung der Rückstände als Teil des Experiments gelten und deshalb unter den für das Experiment vorgeschriebenen Sicherheitsmaßnahmen durchzuführen sind.
- 3.2 in den Sicherheits-Richtlinien festzulegen, daß beim Umgang mit amphotropen Retroviren und bei Experimenten, die eine Erweiterung der Wirtsspezifität von Retroviren auf den Menschen zum Ziele haben, mit der Laborsicherheitsmaßnahme L3 gearbeitet werden muß.
- 3.3 in den Sicherheits-Richtlinien zu regeln, daß sämtliche gentechnologische Experimente vom Beauftragten für die Biologische Sicherheit (BBS) oder vom Ausschuß für die Biologische Sicherheit (ABS) zu registrieren sind. Die registrierten Daten sind auf Anfrage der ZKBS zur Verfügung zu stellen.
- 3.4 sicherzustellen, daß die Stellung des Beauftragten für die Biologische Sicherheit (BBS) bzw. Ausschusses für die Biologische Sicherheit (ABS) analog der Stellung des Beauftragten für die Arbeitssicherheit ausgestaltet wird.
- 3.5 die Qualifikationsanforderungen an die Beschäftigten — einschließlich der nichtfachgebundenen — analog der Empfehlung Nr. 4.1 im Abschnitt D 2. (Arbeitssicherheit bei biotechnologischen Produktionsverfahren) festgeschrieben werden.
- 3.6 sicherzustellen, daß die Gesundheitsüberwachung der mit Zellkulturen arbeitenden Personen der für Gen-Laboratorien vorgeschriebenen Gesundheitsüberwachung gleichgestellt wird. Jedoch ist zu prüfen, inwieweit im Rahmen der jährlichen Nachuntersuchungen serologische Tests auf Antikörper gegen Bestandteile der Zellkulturen und Viren, mit denen gearbeitet wurde, durchzuführen sind. Im übrigen gelten auch hier analog die Empfehlungen in Abschnitt D 2.

- 3.7 langfristige epidemiologische, mikrobiologische und serologische Forschungsprojekte zu fördern, die sich auf Gen-Laboratorien und die dort Beschäftigten beziehen.
- 3.8 die Berufsgenossenschaften aufzufordern, aus Gründen der Zuständigkeit, die in den Sicherheits-Richtlinien im Abschnitt I. „Gesundheitsüberwachung“ angeführten Maßnahmen der Kap. 26 bis 30 sinngemäß in der UVV „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ VBG 100 festzuschreiben und spezifische Regelungen für den vorbeugenden Gesundheitsschutz zu konkretisieren.

D.2. Arbeitssicherheit bei biotechnologischen Produktionsverfahren mit gentechnisch veränderten Organismen und Viren

Die Gentechnologie besitzt ein großes Innovationspotential für neue Produktionsverfahren im pharmazeutischen, chemischen und Nahrungsmittelbereich. Biotechnologische Produktionsverfahren mit gentechnisch veränderten Organismen und Viren bringen neue Aspekte der Sicherheit mit sich, die einer rechtzeitigen Analyse und Bewertung bedürfen. Durch geeignete Maßnahmen muß eine Gefährdung der Menschen durch gentechnische Verfahren und Produkte innerhalb und außerhalb von Produktionsstätten verhindert werden.

Die jahrzehntelangen Erfahrungen im Umgang mit hoch-pathogenen Mikroorganismen und Viren — sowohl im Labor als auch in der Produktion bei der Impfstoffherstellung — zeigen, daß Sicherheitstechniken für den Umgang mit diesen Mikroorganismen und Viren zur Verfügung stehen. Die Erfahrungen und Standards lassen sich im wesentlichen auch auf den Umgang mit gefährlichen oder potentiell gefährlichen gentechnisch veränderten Organismen übertragen und fortschreiben. Im übrigen muß auch für die Produktion an einer Kombination von biologischen und physikalischen Sicherheitsmaßnahmen festgehalten werden.

Für ein sicheres Arbeiten in der Produktion ist eine qualifizierte Ausbildung aller im Bereich der gentechnologischen Produktion Beschäftigten eine wesentliche Voraussetzung.

Empfehlungen

1. Zum Verbindlichkeitsbereich der Sicherheits-Richtlinien

Die Kommission empfiehlt dem *Deutschen Bundestag*,

- 1.1 zum Schutz von Mensch, Tier und Umwelt Sicherheits-Richtlinien für Einrichtungen der Genforschung und entsprechende Produktionsstätten allgemein rechtsverbindlich zu machen. Diese Richtlinien sind wie bisher dem Stand von Wissenschaft und Technik anzupassen.
- 1.2 die *Berufsgenossenschaften* aufzufordern, die bereits bestehenden Regelungen für den Pro-

duktionsbereich in der zur Zeit erarbeiteten Unfallverhütungsvorschrift (UVV) „Biotechnologie“ zu spezifizieren.

- 1.3 die *Regierungen der Länder* aufzufordern, durch einen entsprechenden Beschluß die UVV „Biotechnologie“ ebenfalls für den Hochschulbereich und andere öffentliche Institutionen für rechtsverbindlich zu erklären.
- 1.4 die *Gemeindeunfallversicherungen* (GUV bzw. BAGUV) aufzufordern, sich der Regelung der Berufsgenossenschaften anzuschließen.

2. Zur biologischen Sicherheit

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern, die „Vorläufigen Empfehlungen für den Umgang mit pathogenen Mikroorganismen und für die Klassifikation von Mikroorganismen und Krankheitserregern nach den im Umgang mit ihnen auftretenden Gefahren“ (s. Anhang 3.)

- 2.1 nach einem zu regelnden Verfahren entsprechend dem wissenschaftlichen Erkenntnisstand fortzuschreiben. Derzeit kann nicht davon ausgegangen werden, daß diese Liste vollständig ist, so daß z. B. neuentdeckte Mikroorganismen in dieser Liste nicht verzeichnet sein können und daher ihr Risikopotential zunächst unbekannt ist.
- 2.2 im Zusammenhang mit der vorgeschlagenen Ergänzung des Bundesseuchengesetzes durch Rechtsverordnung als allgemeinverbindlich zu erklären. (Vgl. Empfehlungen zur gesetzlichen Verankerung der Sicherheitsrichtlinien in Abschnitt E 2.).

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern, die Klassifizierung in der Produktion einzusetzender Organismen und Viren

- 2.3 hinsichtlich ihres Interaktionsvermögens mit anderen Organismen nach human-, tier- und pflanzenpathogenen sowie -toxikologischen als auch umweltrelevanten Kriterien vorzunehmen. Dazu sind die vorhandenen Testverfahren weiter zu entwickeln und vorzugeben. Diese Vorschrift soll auch gelten für gentechnisch modifizierte Organismen.
- 2.4 entsprechend ihrem individuellen Risikopotential auf internationaler Ebene, zumindest jedoch auf EG-Ebene, zu harmonisieren bzw. zu vereinheitlichen.

Die *Bundesregierung* solle weiterhin

- 2.5 bei der Klassifizierung von Zellkulturen (auch genetisch unmodifizierter) deren prinzipielles pathogenes Potential berücksichtigen.
- 2.6 die Zweckmäßigkeit der Einstufung von Zellkulturen als biologische Sicherheitsmaßnahme überprüfen.
- 2.7 die *ZKBS* und das *BGA* beauftragen, — zu spezifizieren, unter welchen Voraussetzungen folgende, in den Sicherheits-Richtli-

nien aufgeführte Kriterien zur Anerkennung biologischer Sicherheitsmaßnahmen als erfüllt zu betrachten sind (Ziffer 9.):

- ausreichende Kenntnis der Eigenschaften von Empfängerorganismen sowie deren Stellung im biologischen System und Verhalten in verschiedenen Ökosystemen;
 - Entdeckbarkeit und Beherrschbarkeit im Ökosystem, gezielte Vernichtung sowie Rückholbarkeit;
 - experimentielle Nachweisbarkeit, daß kein Austausch mit tier- oder pflanzenasoziierten Organismen stattfindet;
 - Vorhandensein geeigneter Maßnahmen, durch die eine Ausbreitung des Organismus außerhalb des Laboratoriums zu jedem Zeitpunkt unter Kontrolle gehalten werden kann.
- Aus Gründen der Rechtsklarheit die beim Umgang mit Zellkulturen durch die Sicherheits-Richtlinien vorgeschriebenen „in der Gewebekultur üblichen Sicherheitsvorkehrungen“ aufzulisten und den Richtlinien als Anhang beizufügen.

3. Zur technischen Sicherheit

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern,

3.1 detaillierte Kriterien zur Definition und Abgrenzung sowie zur technischen Ausstattung der Bereiche Labor, Technikum und Produktionsanlage aufzustellen einschließlich der Festlegung einer jeweilig zulässigen Höchstgrenze für das einsetzbare Gesamtvolumen biologischer Agenzien.

Ebenso sind Kriterien festzulegen, welche überprüfbar Anforderungen erfüllt sein müssen, damit eine Genehmigung für den Übergang auf die nächsthöhere Produktionsstufe erteilt werden kann.

3.2 rechtsverbindlich sicherzustellen, daß das duale Schutzsystem von Berufsgenossenschaften und Gewerbeaufsicht zur Genehmigung und Überprüfung vorgeschriebener betrieblicher Einrichtungen und Ausstattungen sowie arbeitsorganisatorischer Maßnahmen den Bereich aller gentechnischen Laboratorien und entsprechenden Produktionsstätten einschließt und eine Koordination der Aufgaben und Kontrollfunktionen von Gewerbeaufsicht, Berufsgenossenschaften und ZKBS erfolgt.

3.3 zu gewährleisten, daß auch bei der niedrigsten physikalischen Sicherheitsstufe (LPO) die Freisetzung weiterhin auf ein Mindestmaß reduziert wird.

3.4 rechtsverbindlich sicherzustellen, daß aus Gründen der Sicherheit bei potentiellen Risiken biologisch aktive rekombinante Nukleinsäuren nach Möglichkeit vor der Aufarbeitung, auf jeden Fall aber vor der Entsorgung, inaktiviert werden müssen. Ist eine Inaktivierung vor der

Aufarbeitung nicht möglich, hat diese unter den gleichen Sicherheitsmaßnahmen stattzufinden wie die Produktion (Fermentation).

3.5 Sicherheitsmaßnahmen zu konkretisieren, die einen weitestgehenden Schutz gegen eine unbeabsichtigte Freisetzung durch „äußere Störfälle“, wie z. B. Naturkatastrophen, Auswirkungen von Störfällen benachbarter Betriebsteile etc., gewährleisten.

3.6 die derzeit gültige Bestimmung, daß bei LP1 bis LP3 die technische Konstruktion des Arbeitsbereichs so auszulegen ist, daß auch bei Austreten des gesamten Inhalts des geschlossenen Systems dieser innerhalb des Arbeitsbereichs aufgefangen werden kann, dahingehend zu erweitern, daß auch Bestimmungen für die anschließende Dekontamination und Desinfektion festzulegen sind.

3.7 Maßnahmen zu fördern und zu initiieren, die eine Fortschreibung des Standes der Technik zum Schutz gegen biologische Gefahren ermöglichen, d. h. die Weiterentwicklung sicherheitstechnischer Standards insbesondere auf den Gebieten der

- Steriltechnik von Bioreaktoren,
- sicheren Prozeßführung in Fermentationsanlagen,
- Erkennung und Behandlung von Fremdinfectionen in Bioreaktoren,
- technischen Maßnahmen zur Vermeidung der Verbringung von Keimen in die Arbeitsbereichsatmosphäre und in die Umwelt (Abluft- und Abwasserproblematik),
- Verhinderung des Kontaktes von Mikroorganismen und Viren und deren Produktion mit Menschen in der Produktion und Aufarbeitung,
- Behandlung und Beseitigung von Abfällen aus biotechnologischen Prozessen,
- Verfahren zur Dekontamination und Desinfektion,
- Verfahren und Monitoringsysteme zum Nachweis von Mikroorganismen/Viren, um eine ständige Kontrolle der Funktionsfähigkeit des technischen Containments zu ermöglichen.

4. Zur menschlichen Sicherheit

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern,

4.1 rechtsverbindlich sicherzustellen, daß in Einrichtungen der Genforschung oder entsprechenden Produktionsstätten das akademische Personal, das Laborpersonal sowie das Personal im Technikum und in der Produktion — abgestuft nach Tätigkeits- und Ausbildungsmerkmalen — *nachweislich* Qualifikationen haben muß, die es befähigt, die bisher unbekanntes Gefahren dieser neuen Techniken richtig einzuschätzen und dementsprechend zu handeln. Derartige Qualifikationsnachweise könnten durch einschlägige

interdisziplinäre Grundkurse erbracht bzw. längerfristig integraler Bestandteil von Berufsbildung oder Studium werden.

- 4.2 schnellstmöglich in Zusammenarbeit von ZKBS, Berufsgenossenschaften, Industrie, Gewerkschaftsvertretern und Wissenschaftsorganisationen die Mindestanforderungen für die theoretischen und praktischen Inhalte derartiger interdisziplinärer Grundkurse festzulegen und die organisatorischen und institutionellen Voraussetzungen für die Durchführung solcher Kurse zu schaffen.
- 4.3 langfristige epidemiologisch, mikrobiologische und serologische Erhebungen zu initiieren, die sich auf Arbeitsbereiche beziehen, in denen die dort Beschäftigten Umgang mit biologischen Agenzien haben.

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Berufsgenossenschaften* aufzufordern,

- 4.4 aus Gründen der Zuständigkeit, die in den Sicherheits-Richtlinien im Abschnitt I. „Gesundheitsüberwachung“ angeführten Maßnahmen der Kap. 26 bis 30 sinngemäß in der UVV „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ VBG 100 festzuschreiben und spezifische Regelungen für den vorbeugenden Gesundheitsschutz zu konkretisieren, z. B. durch eine Erweiterung des berufsgenossenschaftlichen Grundsatzes „Infektionskrankheiten“ (G 42).
- 4.5 bei den vorstehenden Empfehlungen die Besonderheiten medizinischer Forschung in der Arbeitswelt und im Bereich des Datenschutzes zu berücksichtigen (vgl. Empfehlungen zu Abschnitt C 6., dort „Genomanalyse an Arbeitnehmern“, insbesondere Empfehlungen zur medizinischen Forschung in der Arbeitswelt und zum Schutz der genetischen Daten des Arbeitnehmers).

D 3. Auswirkungen der Anwendung gentechnisch veränderter Organismen in Landwirtschaft und Umwelt (Freisetzungsproblematik)

Mit der Gentechnologie verfügt der Mensch über neue Möglichkeiten, durch gezielten Genaustausch über alle Arten-Grenzen hinweg die natürliche Evolution mit einer neuen Stufe der Geschwindigkeit und Direktheit zu beeinflussen. Damit tragen wir eine besondere Verantwortung dafür, rechtzeitig die ökologische Verträglichkeit und die toxikologischen Auswirkungen der gezielten Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen in die Umwelt abzuschätzen, und zu prüfen, ob eine solche Freisetzung verantwortbar ist. Viren, Mikroorganismen, Pflanzen und Tiere weisen so unterschiedliche Eigenschaften auf, daß die Bewertung der Folgen einer gezielten Freisetzung für sie getrennt vorzunehmen ist.

1. Freisetzung gentechnisch veränderter Viren

Grundsätzlich ist jede gezielte Freisetzung von Viren, seien sie gentechnisch verändert oder nicht,

problematisch. Viren können mit einem breiten Spektrum lebender Zellen und Organismen interagieren. Da diese Wechselwirkungen extrem unterschiedlich sein können, ist die Ausbreitung der Viren in der Regel nicht zu kontrollieren und ihre langfristige Wirkung kaum vorherzusagen. Im Prinzip sollten sie daher nicht freigesetzt werden dürfen. Ausnahmen wird man für die Impfung und unter bestimmten Bedingungen für den Pflanzenschutz zulassen können.

Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern,

- 1.1 die Freisetzung von gentechnisch veränderten Viren in den Sicherheits-Richtlinien grundsätzlich zu untersagen.
- 1.2 Ausnahmen von diesem Verbot für die Anwendung von Viren als Impfstoffe in der Human- und Veterinärmedizin vorzusehen. Die Regelung der somatischen Gentherapie beim Menschen bleibt unberührt.
- 1.3 die Möglichkeiten des Einsatzes von Baculo-Viren zur Schädlingsbekämpfung und im Pflanzenschutz verstärkt untersuchen zu lassen. Dazu sollen möglichst bald Experimente mit gentechnisch veränderten Viren unter Bedingungen des physikalischen Containment unternommen werden (z. B. im Gewächshaus). Nach Auswertung dieser Experimente kann das Bundesgesundheitsamt nach Anhörung der ZKBS und im Einvernehmen mit der Biologischen Bundesanstalt für die Freisetzung gentechnisch veränderter Baculo-Viren Ausnahmen vom grundsätzlichen Freisetzungsverbot für Viren zulassen. Dies gilt nicht für Baculo-Viren mit gezielt veränderter Wirtsspezifität. Entsprechend ist mit pflanzlichen Viren vom Typ des CMV zu verfahren. Eine Veränderung des Verbots der Freisetzung von gentechnisch veränderten Viren in den Sicherheits-Richtlinien soll nach dem gleichen Verfahren erfolgen, wie dies für die Überprüfung des von der Kommission vorgeschlagenen Moratoriums für die Freisetzung gentechnisch veränderter Mikroorganismen vorgesehen ist.
- 1.4 Die Entwicklung neuer, sicherer Impfstoffe mit Verfahren der Gentechnologie zu fördern, die eine Alternative zur Verwendung kompletter Viren bieten können (sog. Untereinheits-Vakzine).

2. Freisetzung gentechnisch veränderter Mikroorganismen

Obwohl wir heute bereits über wichtige Anhaltspunkte für die Beurteilung des Verhaltens von Mikroorganismen in einem Ökosystem verfügen, reichen diese nicht aus, um den Verlauf eines Freisetzungsexperiments mit ausreichender Sicherheit vorhersagen zu können. So muß es die Aufgabe ver-

stärkter Sicherheits- und ökologischer Wirkungsforschung sein, analog zum „Biologischen Containment“ in der Laborforschung äquivalente Möglichkeiten der Kontrolle und der Wirkungsbegrenzung auch für freigesetzte Mikroorganismen zu entwickeln. Insbesondere sind Methoden zu entwickeln, die einen verbesserten Nachweis und eine verbesserte Beeinflussung der Überlebensfähigkeit, der genetischen Stabilität, der Ausbreitungsfähigkeit sowie der Eignung potentiell freizusetzender Mikroorganismen zur Bildung toxischer oder pathogener Stoffe erlauben.

Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern, durch geeignete Maßnahmen die folgenden Vorschläge zu verwirklichen:

- 2.1 Die gezielte Freisetzung von Mikroorganismen, in die gentechnisch fremde Gene eingefügt worden sind, ist in den Sicherheits-Richtlinien weiterhin zu untersagen. Nach einem Zeitraum von fünf Jahren muß unter Beteiligung des Bundestages entschieden werden, ob neue Erkenntnisse eine angemessene Abschätzung möglicher Folgen solcher Experimente ermöglichen und die Aufhebung dieses Verbots rechtfertigen.
- 2.2 Inzwischen muß durch das BMFT ein mittelfristig angelegtes Programm der Sicherheitsforschung durchgeführt werden, um systematisch die Grundlagen und Kriterien zu erarbeiten, die eine Einschätzung des Risikopotentials gentechnisch veränderter Mikroorganismen und ihrer Wechselwirkungen mit einem Ökosystem erlauben. Die Erarbeitung eines solchen interdisziplinären Forschungsprogrammes muß transparent erfolgen. Die ZKBS, die Wissenschaftsorganisationen, die wissenschaftliche Öffentlichkeit, die Industrie, Gewerkschaften und Umweltschutzverbände sind in die Bewertung der Ergebnisse einzubeziehen.
- 2.3 Die gezielte Freisetzung großer Mengen identischer, gezielt gezüchteter Mikroorganismen muß einem Anmelde- und Genehmigungsverfahren unterliegen, das in den Sicherheits-Richtlinien festzulegen ist. Die Anmelde- und Genehmigungspflicht gilt für Experimente mit Mikroorganismen, die überhaupt nicht, oder nur durch klassische Techniken verändert wurden, ebenso wie für gentechnisch veränderte Mikroorganismen, bei denen einzelne Gene beseitigt wurden. Das soll nicht gelten für eingeführte biotechnologische Verfahren mit gezüchteten Mikroorganismen im Bereich der Nahrungs- und Genußmittelproduktion (z. B. Bierbrauen), der Landwirtschaft (z. B. Silierung) und der Kläranlagen.
- 2.4 Die Entscheidung über einen Antrag auf Freisetzung wird vom Bundesgesundheitsamt auf Empfehlung der ZKBS getroffen. Das Umweltbundesamt ist in geeigneter Weise an der Entscheidung zu beteiligen. Diesem Genehmigungsverfahren werden sowohl experimentelle Freilandtests (small scale field tests) wie auch anwendungsbezogene Experimente im Freiland (large scale field tests) unterworfen.
- 2.5 Mikroorganismen, die für Mensch und Nutztiere pathogen sind oder auf sie wirkende Toxine bilden, sind von der gezielten Freisetzung grundsätzlich auszuschließen.
- 2.6 Für die Freisetzung sind geeignete Testverfahren vorzusehen, die auch die Prüfung der Pathogenität und Toxizität für Pflanzen und Tiere ermöglichen. Der Antragsteller muß eine Risikoabschätzung und eine Risikobewertung vorlegen. Der Kriterienkatalog muß umfassend und der jeweiligen Situation angepaßt sein. Die Gewichtung der Kriterien wird dabei von Fall zu Fall verschieden sein. Von der ZKBS sind Kriterien dafür zu entwickeln, aufgrund welcher Voraussetzungen die Tests vom experimentellen Bereich schrittweise ins Freiland hin übertragen werden können.
Nach Ansicht der Kommission sind folgende Kriterien für die Risikobewertung besonders zu beachten:
 - a) Wirksamkeit und Notwendigkeit der Maßnahme;
 - b) Existenz alternativer Methoden (z. B. chemischer Methoden, Unterstützung des Wachstums am Wirkort vorhandener Mikroorganismen mit gewünschter Abbauleistung);
 - c) Sicherheit und Umweltverträglichkeit der Maßnahme. (Hier sollte etwa der Verwendung von natürlicherweise vorkommenden Mikroorganismen, die in einem dem Freisetzungsort vergleichbaren Bereich isoliert wurden, Vorrang eingeräumt werden.)
- 2.7 Die Bundesregierung wird aufgefordert sich dafür einzusetzen, daß alle Maßnahmen für die gezielte Freisetzung von Mikroorganismen und Viren grenzüberschreitend (möglichst weltweit) harmonisiert und koordiniert werden. Die Bundesregierung sollte ihre Bemühungen auf der Grundlage der hier unterbreiteten Vorschläge verstärken. Weltweit sollten alle Erfahrungen auf diesem Gebiet gesammelt, koordiniert und publiziert werden, etwa bei der WHO.

3. Freisetzung gentechnisch veränderter Pflanzen

Angesichts der Vielfalt züchterischer Methoden fällt es schwer, die gezielte Einführung einzelner Gene durch rekombinante DNA-Techniken anders zu behandeln als die anderen klassischen Züchtungsverfahren. Dennoch gibt es einige wichtige Kriterien, die für die Freisetzung gentechnisch veränderter Pflanzen von Bedeutung sind.

Zu prüfen ist beispielsweise die Frage, ob durch das gentechnisch veränderte Genprodukt der Pflanze eine mögliche toxische Wirkung für Mensch oder Nutztier zu erwarten ist. Weiterhin ist zu klären, inwieweit eine unerwünschte Übertragung von Genen auf andere Pflanzen-Spezies stattfinden kann.

Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern, folgende Regelungen zu treffen:

- 3.1 Alle Experimente zur Erzeugung und zur Freisetzung gentechnisch veränderter Pflanzen müssen der ZKBS gemeldet werden. Experimente im Gewächshaus sowie experimentelle Anwendungen im Freiland (small and large scale field tests) bedürfen der Sicherheitsüberprüfung und Zustimmung der ZKBS. In der Anfangsphase ist darauf zu achten, daß die verwendeten Vektoren keine Fähigkeit zur autonomen Replikation besitzen; außerdem muß sichergestellt sein, daß die neu eingeführten Gene auch wirklich in das Erbmaterial der Pflanze integriert sind.
- 3.2 Anwendungen im Freiland setzen eine Genehmigung des Bundesgesundheitsamtes nach Anhörung der ZKBS und im Einvernehmen mit der zuständigen Biologischen Bundesanstalt voraus.
- 3.3 Der Genehmigung für die Anwendung im Freiland muß eine Risikobewertung des Anwenders (z. B. Züchters) insbesondere hinsichtlich Umweltverträglichkeit und Toxizität zugrundeliegen. Bezüglich der Toxizität sind die geltenden Vorschriften über Pestizide und Insektizide sinngemäß anzuwenden.

Weiterhin soll die *Bundesregierung* aufgefordert werden,

- 3.4 darauf hinzuwirken, daß alle Maßnahmen zur Freisetzung gentechnisch veränderter Pflanzen grenzüberschreitend (möglichst weltweit) harmonisiert und koordiniert werden und daß ein weltweites Informationssystem zur Freisetzung gentechnisch veränderter Pflanzen, z. B. bei der FAO, geschaffen wird.
- 3.5 Im Rahmen der Förderung von Risiko- und Sicherheitsforschungen auch Projekte zu initiieren bzw. zu fördern, die das Ausmaß der horizontalen und vertikalen Genübertragung durch gentechnisch veränderte Pflanzen untersuchen.

4. Freisetzung gentechnischer veränderter Tiere

Die Gefahren der Freisetzung gentechnisch veränderter Tiere liegen in erster Linie in den möglichen ökologischen Auswirkungen. Eine Freisetzung gentechnisch veränderter Tiere ist daher nur zu verantworten, wenn die Ausbreitung der Tiere kontrollierbar bleibt, diese also gleichsam „rückholbar“ bleiben.

Einer Freisetzung gentechnisch veränderter Nutztiere, die in ihrer Lebensweise vom Menschen abhängig sind, d. h. beispielsweise in geschlossenen Räumen leben, steht nichts entgegen.

Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern,

- 4.1 an den bestehenden Beschränkungen für die Freisetzung vermehrungsfähiger gentechnisch veränderter Kleinlebewesen (Insekten, Würmer usw.) in den Sicherheits-Richtlinien festzuhalten.
- 4.2 Die Freisetzung gentechnisch veränderter größerer Wildtiere, die vom Menschen unabhängig leben, von einer Zustimmung durch die ZKBS abhängig zu machen. Der Entscheidung der ZKBS hat eine Risiko-Nutzen-Abwägung durch ein von der ZKBS unabhängiges interdisziplinär besetztes Gremium, dem Ökologen, Toxikologen, medizinische Hygieniker und Evolutionsbiologen angehören sollen, vorauszugehen.

D 4. Auswirkungen gentechnischer Verfahren und Produkte auf Arbeitsplätze, Qualifikationsanforderungen, Produktionsstruktur und Markt

Über die Auswirkungen der Einführung gentechnischer Verfahren in verschiedenen Bereichen der Industrie auf Produktionsstruktur, Qualifikationsanforderungen und Arbeitsplätze lassen sich bisher nur grobe Anhaltspunkte angeben.

Die Förderung der Gentechnologie wird keinen kurzfristig eintretenden nennenswerten positiven Effekt für den Arbeitsmarkt erzielen. Mittel- und längerfristig kann es mehr oder weniger starke unmittelbare und mittelbare Auswirkungen auf den Arbeitsmarkt geben, etwa im Bereich der chemisch-pharmazeutischen Industrie, der Landwirtschaft und der Nahrungsmittelindustrie. Dabei ist einerseits durch die Schaffung neuer Produkte eine Ausweitung der Beschäftigung und andererseits durch Rationalisierungseffekte eine Einsparung von Arbeitskräften zu erwarten. Daher gilt es, die Folgen rechtzeitig abzuschätzen, um dort politisch handeln zu können, wo ein verstärkter Bedarf an neuen Qualifikationen entsteht oder Arbeitsmarktveränderungen im großen Umfang anstehen.

Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern,

1. die weitere Förderung der industriellen Nutzung der Gentechnologie in verschiedenen Bereichen der Volkswirtschaft mit begleitenden Untersuchungen über die Folgen für Produktionsstruktur, Qualifikationsanforderungen und Arbeitsplätze zu verbinden.
2. zu prüfen, inwieweit die industrielle Nutzung der Gentechnologie neue Qualifikationen der Beschäftigten erfordert.

3. zu prüfen, inwieweit dem Qualifikationswandel durch Möglichkeiten der Fortbildung und Umschulung Rechnung getragen werden kann und inwieweit dies bei der Festlegung neuer Ausbildungsinhalte und der Ausbildungsordnungen berücksichtigt werden muß. (s. a. Empfehlungen zur Arbeitssicherheit bei biotechnologischen Produktionsverfahren in Abschnitt D 2.).

D 5. Gentechnologie und Dritte Welt

Obwohl die Gesundheits-, Ernährungs-, Rohstoff- und Energieversorgungsprobleme in der Dritten Welt nicht nur technisch bedingt sind, kann die Gentechnologie wichtige Beiträge zur Lösung dieser Probleme leisten. Entwicklung und Einsatz der Gentechnologie bedarf allerdings eines großen Aufwands sowie einer gut ausgebauten Infrastruktur für Forschung und Lehre. Diese Voraussetzungen sind zur Zeit in vielen Ländern der Dritten Welt nicht gegeben. Ohne entsprechende Maßnahmen ist daher zu erwarten, daß der jetzt schon existierende Abstand zu den Industrieländern in diesen Bereichen sich weiter vergrößert.

Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern,

1. Projekte der Technologiefolgenabschätzung für den Transfer der Gentechnologie in die Länder der Dritten Welt und ihre Anwendung in diesen Ländern verstärkt zu fördern — vor allem auch bei internationalen Organisationen.
2. bilaterale Forschungsprogramme im Bereich der Gentechnologie als Bestandteil des Wissenschaftsaustausches mit Ländern der Dritten Welt verstärkt zu fördern.
3. das Internationale Zentrum für Gentechnologie und Biotechnologie (ICGEB), eine gemeinsame Gründung der Länder der Dritten Welt, durch eine Mitgliedschaft der Bundesrepublik Deutschland zu unterstützen. Darüber hinaus sollte die Bundesregierung darauf hinwirken, daß auch andere Industrieländer Mitglied des ICGEB werden.
4. Forschungsprojekte auf dem Gebiet der Parasitologie zu unterstützen, die für die Länder der Dritten Welt von besonderer Bedeutung sind.

Die *Regierungen von Bund und Ländern* sollten aufgefordert werden,

5. Partnerschaften zwischen gentechnologisch arbeitenden Hochschulinstituten und entsprechenden Instituten in den Ländern der Dritten Welt zu fördern. Ein Partnerschaftsprogramm sollte ausgeschrieben und aufgrund wissenschaftlicher Begutachtung vom Bund und den Ländern finanziert werden.

D 6. Anwendung der Gentechnologie zu militärischen Zwecken

Die Entwicklung von Impfstoffen mit Hilfe der Gentechnologie darf nicht dazu führen, den Einsatz biologischer Waffen kalkulierbarer zu machen. Die Kommission begrüßt die 1986 getroffene Vereinbarung der 2. Überprüfungskonferenz des B-Waffen-Übereinkommens, einen gegenseitigen Informationsaustausch zwischen den Vertragsstaaten durchzuführen.

Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag,

1. die *Bundesregierung* aufzufordern, im Rahmen der UNO durch geeignete Maßnahmen darauf hinzuwirken, daß das Verbot der Entwicklung, Produktion und des Einsatzes biologischer Waffen weltweit auch angesichts neuer technischer Möglichkeiten durch die Gentechnologie eingehalten und darüber hinaus ein Verbot der B-Waffen-Forschung sowie eine Verifikationsregelung vereinbart wird.
2. die *Bundesregierung* aufzufordern, wie bisher über das B-Waffen-Übereinkommen von 1972 hinaus auf die B-Waffen-Forschung zu verzichten.
3. gemeinsam mit der *Bundesregierung* sicherzustellen, daß gentechnologische Forschungsprojekte in der Bundesrepublik Deutschland nicht in militärischen Einrichtungen betrieben oder aus Mitteln des Verteidigungshaushalts finanziert werden. Davon ausgenommen sind Projekte, die der Sache nach der Wehrmedizin zugehörig sind. Diese sind für die Öffentlichkeit transparent zu machen.
4. die *Bundesregierung* aufzufordern, die Richtlinien der ZKBS daraufhin zu überprüfen, ob zusätzliche Regelungen erforderlich sind, um die Forschung und Entwicklung biologischer Waffen unter Nutzung der Gentechnologie auszuschließen und ggf. die Richtlinien entsprechend zu ergänzen.

D 7. Übersicht über gentechnologische Forschung und Entwicklung

Die gentechnologische Forschung und Entwicklung wird in der Bundesrepublik Deutschland in einer Breite betrieben, wie dies sonst weltweit nur in den USA und Japan zu verzeichnen ist.

Die Kommission begrüßt das Konzept der Bundesregierung, die Gentechnologie nicht in einem gesonderten Programm sondern im Rahmen übergreifenden

der Forschungsprogramme, z. B. im Programm „Angewandte Biologie und Biotechnologie“ zu fördern, um das Innovationspotential der Gentechnologie in allen Bereichen der Lebenswissenschaften (Biologie, Biotechnologie, Ernährung, Landwirtschaft, Gesundheit, Medizin, Umweltschutz) zu nutzen.

Die zunächst in der Grundlagenforschung entwickelten gentechnischen Verfahren zur Veränderung der Eigenschaften von Organismen haben früh ihre vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten für die Praxis erkennen lassen. Dementsprechend wurden für die Gentechnologie von der Bundesregierung stark anwendungsorientierte Forschungsförderungskonzepte entwickelt. Die Kommission vertritt die Auffassung, daß eine solche Anwendungsorientierung der Grundlagenforschung kein allgemein gültiges Prinzip staatlicher Forschungsförderung werden darf.

Empfehlungen

In Ergänzung zu ihren Empfehlungen für die Forschungsförderung in den einzelnen Anwendungsbe-
reichen empfiehlt die Kommission dem Deutschen Bundestag, die Bundesregierung aufzufordern,

1. bei der Förderung der anwendungsorientierten Forschung neben der Konzentration auf Projekte der Pharmaforschung die ganze Breite der Anwendungsmöglichkeiten der Gentechnologie stärker zu berücksichtigen.
2. öffentliche Fördermaßnahmen so zu gestalten, daß stärker als bisher auch kleine und mittlere Unternehmen in verschiedenen Branchen Zugang zu gentechnischem Know-how erhalten, z. B. durch Verbundforschungsprojekte und indirekt spezifische Förderung. Entsprechende Erleichterungsmöglichkeiten sind auch für die Be-

teiligungsmöglichkeiten aus der Wirtschaft an den Genzentren zu schaffen.

3. die in den letzten Jahren verstärkte „Anwendungsorientierung der Grundlagenforschung“ in der Gentechnologie nicht zum durchgängigen Prinzip staatlicher Forschungsförderung zu machen. Es muß der notwendige Freiraum für langfristig angelegte und nicht auf definierte Nutzanwendung orientierte Grundlagenforschung erhalten bleiben.
4. im Rahmen der Forschungsförderung verstärkt Aufgaben zu definieren, wie die Nutzung der Gentechnologie im Gesundheitswesen z. B. zur Diagnose und Therapie von Krebserkrankungen, Herz-Kreislaufkrankungen und Infektionskrankheiten, sowie zur Ressourcen- und Umweltschonung in Produktion und Entsorgung.
5. die Vergabe von Forschungsstipendien, durch die wissenschaftlicher Nachwuchs an geeigneten Forschungsstellen im In- und Ausland im Bereich der Gentechnologie qualifiziert ausgebildet werden kann, zu verstärken.
6. die Förderung der Gentechnologie auch künftig im Rahmen übergreifender Forschungsprogramme wie dem Programm „Angewandte Biologie und Biotechnologie“ oder dem Programm Gesundheitsforschung durchzuführen, um die Gentechnologie im Kontext der Biotechnologie und Lebenswissenschaften (life sciences) zu belassen. Damit soll der Erkenntnis Rechnung getragen werden, daß die Gentechnologie keineswegs ein völlig abgegrenzter Bereich ist. Die Förderung kann sich daher nicht auf das aktuelle Gebiet der Gentechnologie beschränken. Andere Bereiche der biologischen und biomedizinischen Wissenschaften müssen fächerübergreifend in die Forschungsförderung einbezogen bleiben.

Zu Abschnitt E: Rechtsfragen der Gentechnologie

E 2. Gesetzliche Verankerung der „Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch in-vitro neukombinierte Nukleinsäuren“

Die Kommission ist der Ansicht, daß sich die Richtlinien grundsätzlich bewährt haben und daher in Zukunft für alle Anwender gentechnologischer Verfahren rechtsverbindlich gelten sollen. Dabei ist die Regelung durch ein formelles Gesetz aus Gründen der Flexibilität auf das verfassungsrechtlich notwendige Maß zu beschränken und soll im übrigen durch Rechtsverordnung erfolgen.

Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem *Deutschen Bundestag*,

1. zum Schutz von Mensch, Tier und Umwelt allgemein rechtsverbindliche Sicherheitsbestimmungen für Einrichtungen der Genforschung und entsprechender Produktionsstätten gesetzlich festzuschreiben.
2. diese gesetzliche Regelung durch Erweiterung des Bundesseuchengesetzes unter Umbenennung in „Gesetz zur Regelung der biologischen Sicherheit“ vorzunehmen.
3. in diesem Gesetz die Bundesregierung zu ermächtigen, die erforderlichen Rechtsverordnungen zu erlassen. Darüber hinaus ist inhaltlich folgendes zu regeln:
 - a) Die Registrierungspflicht für den Betrieb von Gen-Laboratorien und entsprechender Produktionsstätten bei einer zentralen Registrierstelle.

- b) Die Möglichkeit bestimmte gentechnologische Verfahren einer Zulassungspflicht zu unterwerfen bzw. ganz zu verbieten.
- c) Bestimmungen für Sanktionen bei Verstößen gegen Bestimmungen dieses Gesetzes bzw. einer auf diesem beruhenden Rechtsverordnung.
- d) Die Zuständigkeit des Bundesgesundheitsamtes, der Gewerbeaufsicht und die Aufgaben der ZKBS sowie das Verhältnis zwischen diesen Institutionen.

Weiterhin empfiehlt die Kommission dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern,

- 4. in Rechtsverordnungen, die dem Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen, insbesondere folgendes zu regeln:
 - a) Die Anforderungen zur Sicherheit sowie zur Ausbildung und Gesundheitsüberwachung der Beschäftigten.
 - b) Einrichtung einer zentralen Registrierstelle für Gen-Laboratorien und entsprechende Produktionsstätten beim Bundesgesundheitsamt.
 - c) Ausstattung des Sekretariats der Zentralen Kommission für Biologische Sicherheit für die Wahrnehmung von Befugnissen als
 - Registrierstelle für Gen-Laboratorien
 - Beurteilungs- und Begutachtungsstelle für besondere gentechnische Arbeiten
 - Beratungsstelle für Institutionen, Behörden und Personen
 - d) Zusammensetzung der ZKBS unter Beteiligung von Fachleuten des Arbeits-, Gesundheits- und Umweltschutzes sowie der forschungsfördernden Organisationen.
- 5. darauf hinzuwirken, diese gesetzlichen Regelungen international — zumindest auf EG-Ebene — zu harmonisieren.

E 3. Zivilrechtliche Haftung für gentechnologische Unfälle

Auch bei der Gentechnologie kann bei Einhaltung der Regeln entsprechend dem Stand von Wissenschaft und Technik ein Risiko nicht vollständig ausgeschlossen werden. Nach Ansicht der Kommission soll eine Gefährdungshaftung für diejenigen gentechnischen Verfahren und Produkte gelten, die nach den Sicherheits-Richtlinien genehmigungsbedürftig sind. Alle anderen Verfahren unterliegen der Verschuldenshaftung.

Empfehlungen

- 1. Die Kommission empfiehlt dem *Deutschen Bundestag*, für die nach den jeweils gültigen Sicherheits-Richtlinien genehmigungsbedürftigen gentechnologischen Vorhaben eine Gefährdungshaftung einzuführen. Es wird empfohlen, insoweit

eine Haftungsobergrenze und eine Versicherungspflicht einzuführen.

- 2. Darüber hinaus empfiehlt die Kommission dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern, sich für die notwendige internationale Harmonisierung auf diesem Gebiet einzusetzen.

E 4. Strafbarkeit von Verstößen gegen gesetzliche Vorschriften im Bereich der Gentechnologie

Die Kommission hält die bestehenden strafrechtlichen Bestimmungen nicht für ausreichend, um Dritte und die Umwelt vor Schäden zu schützen, die durch die unsachgemäße Durchführung gentechnologischer Experimente entstehen können. Die Kommission ist vielmehr der Ansicht, daß nicht erst die Verletzung fremder Rechtsgüter, sondern in gewissen Fällen schon deren Gefährdung strafwürdig und unbedingt zu verhindern ist.

Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem *Deutschen Bundestag*, bei einer gesetzlichen Regelung der Sicherheits-Richtlinien

- 1. den vorsätzlichen Verstoß gegen ein Verbot bestimmter gentechnologischer Versuche unter Strafe zu stellen.
- 2. eine Bestimmung zu beschließen, die alle sonstigen vorsätzlichen Verstöße gegen den in den Sicherheits-Richtlinien festgelegten Stand von Wissenschaft und Technik der Gentechnologie mit Strafe bedroht, sofern dadurch vorsätzlich oder fahrlässig Leib und Leben eines anderen, fremde Sachen von bedeutendem Wert sowie der Naturhaushalt gefährdet werden.

E 5. Beratungs-Kommissionen in der Gentechnologie

Die Enquete-Kommission hält die medizinischen Ethik-Kommissionen für ein wirksames Instrument des Patienten- bzw. Probandenschutzes und befürwortet ihren Einsatz bei der Begutachtung gentechnischer Versuche am Menschen. Daneben hält die Kommission ein zentrales Gremium zur Beratung grundsätzlicher rechtlicher, ethischer, ökologischer und sozialer Fragen der Gentechnologie für erforderlich.

Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem *Deutschen Bundestag*,

- 1. eine Regelung zu treffen, wonach jede gentechnische Forschung am Menschen nur noch dann zu

lässig ist, wenn zuvor durch eine staatlich autorisierte örtliche Ethik-Kommission eine Begutachtung stattgefunden hat. Die Stellungnahme der örtlichen Kommission sollte an das Bundesgesundheitsamt weitergeleitet werden. Das Bundesgesundheitsamt schließlich sollte das Vorhaben genehmigen oder die Genehmigung versagen. Eine solche Regelung sollte auf der Ebene lokaler Kommissionen dazu führen, daß die Zusammensetzung geändert bzw. ergänzt wird, etwa durch einen Fachmann auf dem Gebiet der medizinischen Genetik.

Weiterhin empfiehlt die Kommission,

2. beim Bundesminister für Forschung und Technologie oder beim Parlament einen Beirat einzurichten, der die Aufgabe hat, die Entwicklung der Gentechnologie in allen Bereichen begleitend zu beobachten bzw. einzuschätzen und sich daraus ergebende mögliche gesellschaftliche Auswirkungen zu bewerten.
3. diesen Beirat wie folgt zusammenzusetzen:
 - a) Drei Mitglieder der ZKBS, jeweils aus einer der in der ZKBS vertretenen Gruppen.
 - b) Vertreter der Gewerkschaften, der Industrie, der Kirchen, der im Bundestag vertretenen Parteien sowie der Umwelt- und Naturschutzorganisationen.

- c) Weitere Sachverständige aus verschiedenen Disziplinen, insbesondere der Natur-, Rechts- und ethischen Wissenschaften bzw. der Theologie sowie der Medizin.

Bei der Besetzung sind Frauen angemessen zu berücksichtigen.

- d) Ein Vertreter folgender Institutionen:
 - Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen;
 - „Zentrale Kommission der Bundesärztekammer zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Forschung an menschlichen Embryonen“;
 - zentrale Tierschutzkommission gem. § 15b Abs. 1 des Tierschutzgesetzes.

E 6. Gewerblicher Rechtsschutz für gentechnologische Entwicklungen

Empfehlung

Die Kommission empfiehlt dem *Deutschen Bundestag*, prüfen zu lassen, ob auf Grund der Entwicklung der Gentechnologie Änderungen im Recht des gewerblichen Rechtsschutzes (Sortenschutz- und Patentrecht) bezüglich Pflanzen und Tiere erforderlich sind.

Zu Abschnitt F: Enquete-Kommission als Instrument für Technologiefolgenabschätzung und -bewertung beim Deutschen Bundestag

Im Deutschen Bundestag wird seit Jahren über die Einrichtung einer besonderen Beratungs- und Bearbeitungskapazität für Technologiefolgenabschätzung diskutiert. Die Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“ möchte mit ihrer vorliegenden Arbeit sowie unter Hinweis auf frühere technologiebezogene Enquete-Kommissionen des Deutschen Bundestages, z. B. zur Kernenergie und Informationstechnik, darauf aufmerksam machen, daß die in der Geschäftsordnung des Bundestages vorgesehene Einrichtung von Enquete-Kommissionen selbst günstige Voraussetzungen für parlamentsgeeignete Technologiefolgenabschätzung und -bewertung bietet.

Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag,

1. bei künftigen Entscheidungen über eine Bearbeitungs- und Beratungskapazität des Deutschen Bundestages die vorliegenden positiven Erfahrungen mit technologiebezogenen Enquete-Kommissionen und deren administrativ-wissenschaftlichen Sekretariaten zu berücksichtigen.
2. die Verwaltung des Bundestages personell und finanziell in die Lage zu versetzen, kurzfristig bei Bedarf geeignete administrativ-wissenschaftliche Sekretariate für technologiebezogene Enquete-Kommissionen einrichten zu können.
3. zu prüfen, wie eine unmittelbare Einführung des Kommissionsberichtes in die Parlamentsberatung — unter Umständen durch eine Änderung der Geschäftsordnung — erreicht werden kann.

Abschnitt B:**Einleitung****1. Auftrag und Durchführung der Kommissionsarbeit**

Inhaltsverzeichnis	Seite
1.1 Entstehung und Auftrag der Kommission	1
1.2 Zusammensetzung der Kommission	2
1.3 Arbeitsweise der Kommission	2
1.4 Beratungsverlauf	4

1. Auftrag und Durchführung der Kommissionsarbeit**1.1 Entstehung und Auftrag der Kommission**

Am 25. April 1984 stellte die Fraktion der SPD beim Deutschen Bundestag den Antrag, eine Enquete-Kommission „Gesellschaftliche Folgen der Gentechnologie“ zur Vorbereitung künftiger Entscheidungen des Deutschen Bundestages im Zusammenhang mit der Entwicklung der Gentechnologie und ihrer Nutzung einzusetzen¹⁾. Diese Kommission sollte die Aufgabe haben, Chancen und Risiken der Gentechnologie und neuer biotechnologischer Methoden unter ökologischen, ökonomischen, rechtlichen, gesellschaftlichen und Sicherheits-Gesichtspunkten darzustellen sowie Empfehlungen für entsprechende Entscheidungen zu erarbeiten.

Wenige Tage danach, am 2. Mai 1984, beantragte die Fraktion DIE GRÜNEN beim Deutschen Bundestag eine Enquete-Kommission „Gen-Technik“ zu den ökologischen, ethischen und sozialen Problemen als Folge der Gen-Technik einzurichten²⁾. Im Unterschied zum Antrag der Fraktion der SPD sollte diese Kommission die Aufgabe haben, einen Katalog von Maßnahmen zu erarbeiten, die zur Unterbindung gentechnischer Experimente, Untersuchungs- und Produktionsverfahren auf allen Ebenen führen sollten. Daneben sollte eine Positivliste von Experimenten erstellt werden, die ausnahmsweise und widerruflich erlaubt werden könnten.

Die Anträge beider Fraktionen wurden vom Deutschen Bundestag auf seiner 72. Sitzung am 25. Mai 1984 in erster Lesung beraten und anschließend an die zuständigen Fachausschüsse des Bundestages (Ausschuß für Forschung und Technologie (feder-

führend), Rechtsausschuß, Ausschuß für Jugend, Familie und Gesundheit und Haushaltsausschuß) überwiesen.

Der Deutsche Bundestag hat dann auf seiner 78. Sitzung am 29. Juni 1984 nach erneuter Beratung die Einsetzung einer Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“ gemäß § 56 der Geschäftsordnung des Deutschen Bundestages beschlossen. Grundlage für diesen Beschluß war eine Beschlußempfehlung des federführenden Ausschusses für Forschung und Technologie³⁾ sowie ein interfraktioneller Änderungsantrag über die Erhöhung der Anzahl der Sachverständigen in der Kommission von 6 auf 8 Personen⁴⁾. Die Beschlußempfehlung des Ausschusses war mit den Stimmen der Vertreter der CDU/CSU-, SPD- und FDP-Fraktion bei Stimmenthaltung der Fraktion DIE GRÜNEN zustande gekommen.

Im Deutschen Bundestag wurde der Auftrag und die Zusammensetzung der Kommission gemäß der Beschlußempfehlung des Ausschusses für Forschung und Technologie und des interfraktionellen Änderungsantrages bei wenigen Enthaltungen wie folgt beschlossen:

„I. Die Kommission hat die Aufgabe, gentechnologische und damit im Zusammenhang stehende neue biotechnologische Forschungen in ihrer sich zur Zeit abzeichnenden schwerpunktmäßigen Anwendung vor allem in den Bereichen Gesundheit, Ernährung, Rohstoff-, Energiegewinnung und Umweltschutz in ihren Chancen und Risiken darzustellen. Dabei sollen ökonomische, ökologische, rechtliche und gesellschaftliche

¹⁾ Bundestags-Drucksache 10/1353

²⁾ Bundestags-Drucksache 10/1388

³⁾ Bundestags-Drucksache 10/1581

⁴⁾ Bundestags-Drucksache 10/1693

Auswirkungen und Sicherheitsgesichtspunkte im Vordergrund stehen. Dem Grenzbereich der gentechnologischen Anwendung beim Menschen ist auch unter ethischen Aspekten besondere Aufmerksamkeit zu widmen.

Zur Erarbeitung von Empfehlungen und zur Vorbereitung politischer Entscheidungen hat die Kommission die Aufgabe, insbesondere

1. mögliche Zielkonflikte zwischen der grundgesetzlich garantierten Freiheit der Forschung und anderen Grundrechten zu untersuchen,
 2. Kriterien für die Grenzen der Anwendung neuer gentechnischer und zellbiologischer Methoden auf menschliche Zellen und den Menschen insgesamt zu erarbeiten,
 3. Kriterien und Empfehlungen für Richtlinien und Sicherheitsstandards beim industriellen Einsatz vom gentechnologischen Verfahren aufzuzeigen,
 4. Maßnahmen zur Förderung gentechnologischer Forschung für sinnvolle Anwendungsgebiete vorzuschlagen.
- II. Die Kommission setzt sich aus 9 Abgeordneten des Deutschen Bundestages im Verhältnis 4:3:1:1 für das Bennenungsrecht der Fraktionen und 8 nicht dem Deutschen Bundestag oder der Bundesregierung angehörenden Sachverständigen zusammen.
- III. Die Kommission soll über den Stand ihrer Arbeit und die Ergebnisse bis zum 31. Dezember 1986 einen Bericht vorlegen.“

1.2 Zusammensetzung der Kommission

Die Fraktionen benannten folgende Mitglieder des Deutschen Bundestages für die Kommission:

CDU/CSU-Fraktion:

Hermann Fellner
Dr. Hanna Neumeister
Heinrich Seesing
Dr. Hans-Peter Voigt (Northeim)

SPD-Fraktion:

Wolf-Michael Catenhusen
Michael Müller (Düsseldorf)
Dr. Hans de With (bis 26. März 1985)
Ludwig Stiegler (ab 26. März 1985)

FDP-Fraktion:

Roland Kohn

Fraktion DIE GRÜNEN:

Prof. Dr. Erika Hickel (bis 12. März 1985)
Heidmarie Dann (ab 12. März 1985)

Der Präsident des Deutschen Bundestages berief auf Vorschlag der Fraktionen als sachverständige Kommissionsmitglieder:

Dr. Wolfgang van den Daele
Universität Bielefeld
(Wissenschaftsforschung)

Prof. Dr. Erwin Deutsch
Universität Göttingen
(Recht)

Prof. Dr. med. Gisela Nass-Hennig†
Universität Freiburg
(Molekulare Genetik)

Dr. med. Erwin Odenbach
Köln
(Bundesärztekammer)

Prof. Dr. Hans-Jürgen Quadbeck-Seeger
BASF AG Ludwigshafen
(Industrie)

Prof. Dr. Johannes Reiter
Universität Mainz
(Moraltheologie)

Jürgen Walter
IG Chemie-Papier-Keramik Hannover
(Deutscher Gewerkschaftsbund)

Prof. Dr. Ernst-Ludwig Winnacker
Universität München
(Biochemie)

Die Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“ wurde am 14. August 1984 konstituiert. Der Abg. Wolf-Michael Catenhusen (SPD) wurde einstimmig zum Vorsitzenden und die Abg. Dr. Hanna Neumeister (CDU/CSU) einstimmig zur Stellvertretenden Vorsitzenden der Kommission bestimmt.

Das wissenschaftliche Sekretariat

Die Verwaltung des Deutschen Bundestages stellte der Kommission ein Sekretariat zur Verfügung, das organisatorische und wissenschaftliche Aufgaben zu erfüllen hatte. Das Sekretariat wurde von MinR Dr. Klaus Schmölling geleitet. Wissenschaftliche Mitarbeiter im Sekretariat waren: Michael Geiger (bis 31. März 1986), Karsten Hiestermann (ab 1. März 1986), Dr. Ulrike Heiroth, Dr. Rainer Hohlfeld, Dr. Regine Kollek, Gisela von Raczeck-Blatt. Weiterhin waren im Sekretariat tätig: AR Wolfram Wichert, Katharina Augel und Brigitte Lausen.

1.3 Arbeitsweise der Kommission

Die Kommission hat zu Beginn ihrer Beratung das breite Feld der Anwendungsmöglichkeiten der Gentechnologie in sechs Bereiche aufgeteilt und dementsprechend sechs Arbeitsgruppen gebildet.

Arbeitsgruppe „Biologische Stoffumwandlung und Rohstoffversorgung

Arbeitsgruppe „Pflanzen- und Tierproduktion“

Arbeitsgruppe „Umwelt“

Arbeitsgruppe „Gesundheit“

Arbeitsgruppe „Genomanalyse (Humangenetik)“

Arbeitsgruppe „Gentherapie (Humangenetik)“

Die Arbeitsgruppen hatten vor allem die Aufgabe, Entwürfe für die Berichtskapitel zum Stand von Forschung und Entwicklung sowie zu den Auswirkungen der Gentechnologie in den einzelnen Anwendungsbereichen zu erarbeiten. In einer späteren Arbeitsphase der Kommission wurde noch eine juristische Arbeitsgruppe gebildet, die Berichtsentwürfe für verschiedenen relevanten Rechtsthemen erstellte.

Aufgrund spezieller Kenntnisse oder aus besonderem Interesse waren einzelne Mitglieder der Kommission zugleich Mitglieder in verschiedenen Arbeitsgruppen. Die einzelnen Arbeitsgruppen wurden von bestimmten wissenschaftlichen Mitarbeitern des Sekretariats betreut.

Für die übrigen Berichtsthemen, z. B. Querschnittsthemen, wurden die Sachstandsdarstellungen von einzelnen oder mehreren Kommissionsmitgliedern oder Sekretariatsmitarbeitern in Form von Entwürfen bzw. Beratungsvorlagen erstellt. In der Regel wurde nach der Beratung der Sachstandsdarstellung und einer ersten Bewertungsdiskussion der einzelnen Berichtsthemen in der Kommission von einzelnen Kommissionsmitgliedern erste Entwürfe für eine Bewertung und Empfehlung zu den entsprechenden Berichtsthemen erarbeitet.

Alle Entwürfe für die verschiedenen Berichtskapitel erfuhren im Verlauf der Kommissionsberatung mehr oder weniger große Änderungen. Die leicht unterschiedliche Form der inhaltlichen und sprachlichen Darstellung der einzelnen Kapitel im vorliegenden Bericht ist durch die verschiedenen Bearbeiter dieser Kapitel bedingt. Eine vollständige inhaltliche und sprachliche Überarbeitung des Gesamtberichtes konnte aus Zeitgründen von der Kommission nicht geleistet werden.

1.4 Beratungsverlauf

Die Kommission führte in der Zeit vom 14. August 1984 bis zum 19. Dezember 1986 55 Kommissionssitzungen durch. Zusätzlich fanden Arbeitsgruppensitzungen statt:

6 Sitzungen der AG „Biologische Stoffumwandlung und Rohstoffversorgung“

7 Sitzungen der AG „Pflanzen- und Tierproduktion“

8 Sitzungen der AG „Umwelt“

5 Sitzungen der AG „Gesundheit“

10 Sitzungen der AG „Genomanalyse“

8 Sitzungen der AG „Gentherapie“

2 Sitzungen der juristischen Arbeitsgruppe

Im Verlaufe der Kommissionssitzungen fanden 18 Anhörungen oder Informationsgespräche mit externen Sachverständigen statt. Zusätzlich veranstalteten einzelne Arbeitsgruppen insgesamt 3 Anhörungen. Von der Bundesregierung ließ sich die Kommission auf ihren Sitzungen zweimal über spezielle Themen informieren. Die Kommission ließ 4 Gutachten von externen Sachverständigen bzw. Instituten erstellen. Sie forderte schriftliche Stellungnahmen von Einzelpersonen, Instituten, Behörden und Unternehmen an.

Mitglieder der Kommission und Mitarbeiter des Sekretariats besuchten zahlreiche wissenschaftliche Tagungen, Forschungsinstitute und Industrieunternehmen in der Bundesrepublik Deutschland und im Ausland, um Informationen für die Kommissionsarbeit zu sammeln und über wissenschaftliche Einzelfragen der Kommissionsaufgabe zu diskutieren.

Eine Delegation der Kommission unternahm eine Informationsreise nach Japan. Einzelne Kommissionsmitglieder informierten sich auf Reisen in den USA.

Die Ergebnisse der Anhörungen und der Delegationsreise wurden in Protokollen und Zusammenfassungen festgehalten und fanden bei der Erstellung der relevanten Berichtskapitel entsprechende Berücksichtigung.

Anhörungen

Die Kommission führte Anhörungen von externen Sachverständigen zu folgenden Themen durch

- Schwerpunkt der Gentechnologie in der Förderpolitik der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)
 - am 22. Oktober 1984 (nichtöffentlich)
Prof. Dr. Thauer und Prof. Dr. Starlinger (beide DFG)
- Arbeiten der Max-Planck-Gesellschaft (MPG) im Bereich der molekularen Genetik
 - am 22. Oktober 1984 (nichtöffentlich)
Prof. Dr. Hess (MPG)
- Aufgabe und Tätigkeit der Zentralen Kommission für die Biologische Sicherheit
 - am 5. November 1984 (nichtöffentlich)
Prof. Dr. Koch (BGA)
- Stand und Aussichten der Entwicklung der Reproduktionstechnologie beim Menschen in Verbindung mit der Gentechnologie
 - am 22. November 1984 (nichtöffentlich)
Prof. Dr. Semm (Universität Kiel)
- Neufassung der Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch in vitro neukombinierte Nukleinsäuren
 - am 15. April 1985 (nichtöffentlich)
Prof. Dr. Hobom (ZKBS), Prof. Dr. Saenger (Universität München), Dr. Mauler (Behring-Werke)

- Stand internationaler Harmonisierungsbemühungen zu Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch in vitro neukombinierte Nukleinsäuren
 - am 15. April 1985 (nichtöffentlich)
MR Dr. Bauer (BMFT)
 - Genetische Beratung und genetische Analyse beim Menschen
 - am 7. Mai 1985 (nichtöffentlich)
Prof. Dr. J. Horst (Universität Ulm), Frau Prof. Dr. Schroeder-Kurth (Universität Heidelberg), Prof. Dr. Schulte (Universität Hamburg), Vertreter der Chorea Huntington Selbsthilfegruppe Düsseldorf, Vertreter der Retinitis Pigmentosa Selbsthilfegruppe Bonn
 - Wissenschaftliche Voraussetzungen gentechnischer Eingriffe am Menschen
 - am 7. Mai 1985 (nichtöffentlich)
Prof. Dr. Ewerbeck (Universität Köln), Prof. Dr. Horst (Universität Ulm), Frau Prof. Dr. Theile (Universität Mainz), Dr. Wagner (EMBL Heidelberg), Frau Prof. Dr. Schroeder-Kurth (Universität Heidelberg)
 - Forschungsergebnisse und Erfahrungen mit Interferonen und Interleukinen
 - am 20. Mai 1985 (nichtöffentlich)
Prof. Dr. Eichmann (MPI Freiburg), Dr. Hilfenhaus (Behring-Werke), Prof. Dr. Niethammer (Universität Tübingen), Dr. Reiber (Universität Göttingen), Dr. Obert (Bioferon), Dr. Pfizenmaier (MPI Göttingen), Dr. Prange (Universität Göttingen)
 - Veränderungen bei der Nutzung nachwachsender Rohstoffe durch gentechnologische Verfahrensschritte
 - am 4. Juni 1985 (öffentlich)
Prof. Dr. Präve (Hoechst), Prof. Dr. Röbbelen (Universität Göttingen), Prof. Dr. Sahm (KFA Jülich), Dr. Willer (BML), Prof. Dr. Zenk (Universität München), Dr. Zobelein (Henkel)
 - Konsequenzen der Gentechnologie aus der Sicht moderner Evolutionstheorie
 - am 4. Juni 1985 (nichtöffentlich)
Prof. Dr. von Weizsäcker (Institut für Europäische Umweltpolitik)
 - Gentechnologie und Pflanzenzüchtung
 - am 18. September 1985 (öffentlich)
Prof. Dr. Dambroth und Prof. Dr. Domsch (beide FAL Braunschweig-Völkenrode), Dr. Franck (Pflanzenzucht Oberlimburg), Dr. Kraus (Bayer), Prof. Dr. Pühler (Universität Bielefeld), Prof. Dr. Ruckenbauer (Universität Hohenheim), Prof. Dr. Sandermann (Universität Freiburg), Prof. Dr. Schell (MPI Köln), Prof. Dr. Wenzel (Gruenbach), Lünzer (Stiftung ökologischer Landbau)
 - Genetische Analyse bei Arbeitnehmern
 - am 19. September 1985 (öffentlich)
Dr. Breitstadt (BDA), Prof. Dr. Klees (Fachhochschule Braunschweig), Dr. Kollmeier (BAU), Herr Konstanty (DGB), Dr. Korallus (Bayer), Prof. Dr. Neumann (Universität Würzburg), Prof. Dr. Propping (Universität Bonn), Prof. Dr. Rüdiger (Universität Hamburg), Dr. Schiele (Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin, Bundesärztekammer), Prof. Dr. Weise (BGA), Prof. Dr. Wiese (Universität Mannheim), Dr. Wolff (BMA)
 - Ökologische Aspekte der Freisetzung von lebendem Material
 - am 21. Oktober 1985 (öffentlich)
Prof. Dr. Doerfler (Universität Köln), Prof. Dr. Franz (Darmstadt), Prof. Dr. Huber (Universität Darmstadt), Prof. Dr. Lingens (Universität Hohenheim), Prof. Dr. Prell (GSF Göttingen), Frau Prof. Dr. Sander (Universität Tübingen), Dr. Schnetter (Universität Heidelberg), Prof. Dr. Slater (University of Wales), Prof. Dr. Sukopp (Universität Berlin)
 - Ergebnisse der interministeriellen Arbeitsgruppe „In-vitro-Fertilisation, Genomanalyse und Gentherapie“
 - am 6. Dezember 1985 (nichtöffentlich)
Prof. Dr. Benda (Universität Freiburg)
 - Mögliche militärische Nutzung der Gentechnologie
 - am 16. Dezember 1985 (nichtöffentlich)
Dr. Bothe (Universität Frankfurt), Dr. Breindl (Universität Hamburg), Dr. Duisberg (AA), Dr. Metternich (AA), Dr. Sailer (BMVg)
 - Sicherheitsaspekte beim Umgang mit gentechnisch veränderten Säugerzellen und zugehörigen Methoden
 - am 4. Februar 1986 (nichtöffentlich)
Prof. Dr. Graf (EMBL Heidelberg), Prof. Dr. Hobom (Universität Gießen), Prof. Dr. Kaschka (Universität Erlangen-Nürnberg), Prof. Dr. Kurth (Paul-Ehrlich-Institut), Prof. Dr. ter Meulen (Universität Würzburg), Prof. Dr. Thomssen (Universität Göttingen)
 - Arbeitssicherheit bei biotechnologischen Produktionsverfahren mit gentechnisch veränderten Organismen
 - am 5. Februar 1986 (nichtöffentlich)
Dr. Adelman (BG Chemie), Dr. Berthold (Karl-Thomae KG), Prof. Dr. Frommer (Bayer), Dr. Johannsen (Behring-Werke), Prof. Dr. Koch (BGA), Prof. Dr. Lütticken (Dt. Ges. für Hygiene und Mikrobiologie), Prof. Dr. Rehm (Universität Münster), Prof. Dr. Weber (Universität Hamburg)
- Die Arbeitsgruppen führten Anhörungen zu folgenden Themen durch
- Arbeitsgruppe „Biologische Stoffumwandlung und Rohstoffversorgung“
Möglichkeiten der Ethanolproduktion aus nachwachsenden Rohstoffen

- am 18. März 1985 (nichtöffentlich)
Prof. Dr. Hollenberg (Universität Düsseldorf),
Metzner (BML)
- Arbeitsgruppe „Umwelt“
Abbau von umweltbelastenden Fremdstoffen
durch genetisch manipulierte Bakterien
- am 12. April 1985 (nichtöffentlich)
Prof. Dr. Knackmuss (Universität Wupper-
tal)
- Arbeitsgruppe „Genomanalyse“
Chorea Huntington
- am 21. Februar 1986 (nichtöffentlich)
Vertreter der Familienhilfe e. V.

Informationen durch die Bundesregierung

Neben mündlichen und schriftlichen Auskünften durch Vertreter verschiedener Ressorts der Bundesregierung stand zweimal ein Informationsgespräch mit Vertretern der Bundesregierung auf der Tagesordnung der Enquete-Kommission:

- Die Bedeutung der Gentechnologie im Rahmen der Forschungsförderung der Bundesregierung
- am 5. November 1984 (nichtöffentlich)
BM Dr. Riesenhuber
- Initiativen der Bundesregierung für die Regelung der Gentechnologie und zu den Ergebnissen der Arbeitsgruppe „In-vitro-Fertilisation, Genomanalyse und Gentherapie“
- am 5. Februar 1986 (nichtöffentlich)
BM Dr. Riesenhuber
StS Dr. Kinkel (BMJ)

Gutachten

Die Kommission vergab Gutachten zu folgenden Themen:

- Auswirkungen gentechnischer Verfahren und Produkte auf Produktionsstruktur, Arbeitsplätze und Qualifikationserfordernisse (in der Bundesrepublik Deutschland)
Auftragnehmer:
Sozialforschungsstelle Dortmund Landesinstitut
- Auswirkungen gentechnischer Verfahren und Produkte auf Produktionsstruktur, Qualifikationsanforderungen und Arbeitsplätze bei ausgewählten Unternehmen in den USA
Auftragnehmer:
Battelle-Institut Frankfurt
- Gentechnologie und Ethik-Kommissionen
Auftragnehmer:
Forschungsstelle für Arzt- und Arzneimittelrecht an der Universität Göttingen (Prof. Dr. Schreiber)
- Stand, Aussichten und Notwendigkeiten der Förderung naturnaher Abwasserreinigung
Auftragnehmer:
Gesamthochschule Kassel (Prof. Dr. Kickuth)

Delegationsreise

Vom 7. bis 12. Oktober 1985 besuchte eine Delegation der Kommission Japan, um Informationen über die Förderung und den Stand der Gentechnologie sowie über die Einschätzung von Chancen und Risiken der Gentechnologie in Japan zu erhalten. Die Delegation führte zahlreiche Gespräche mit Vertretern der japanischen Regierung, Wissenschaft und Industrie.

2. Wissenschaftliche Grundlagen der Gentechnologie

Inhaltsverzeichnis	Seite
2.1 Definition und historische Entwicklung	7
2.2 Die Struktur lebender Zellen	8
2.2.1 Prokaryoten und Eukaryoten als Grundformen der Zellorganisa- tion	8
2.2.2 Der Begriff des Klons in der Zellbiologie	9
2.2.2.1 Kerntransplantation	10
2.2.2.2 Das Teratokarzinom	10
2.2.3 Viren als genetische Elemente	10

	Seite
2.3 Struktur des Erbmaterials	11
2.3.1 DNA als genetisches Material	11
2.3.2 Der Begriff des Genoms	13
2.3.3 Die Sequenzierung der DNA	13
2.3.4 Mutationen als stabile Veränderungen der DNA	13
2.3.5 Die Proteine als Genprodukte	15
2.3.5.1 Die Aminosäuren als Bausteine der Proteine	15
2.3.5.2 Die Funktionen der Proteine	16
2.3.5.3 Das Prinzip des Polymorphismus	16
2.4 Funktion des Erbmaterials	16
2.4.1 Der Begriff des Gens	16
2.4.2 Die Steuerung der Genexpression	19
2.4.2.1 Der Promotor als Signalbereich	19
2.4.2.2 Steuerung der Genexpression durch Replikation — der Begriff des Plasmids	21
2.4.2.3 Steuerung der Genexpression durch Translation	21
2.5 Grundlagen der Gentechnologie und Nachweis rekombinierter DNA	22
2.5.1 Methoden zur Herstellung und Isolierung von DNA	22
2.5.1.1 Isolierung von DNA-Fragmenten über Restriktionsendonuklea- sen	22
2.5.1.2 Chemische Synthese von DNA	23
2.5.2 Methoden zum Transfer und zur Vermehrung rekombinierter DNA in Bakterien	23
2.5.2.1 Der Begriff des Vektors	23
2.5.2.2 Plasmid-Übertragung durch Konjugation	24
2.5.2.3 Plasmid-Übertragung durch Transfektion	24
2.5.2.4 Schaukelvektoren	24
2.5.2.5 Viren als Vektoren	25
2.5.3 Methoden zum Transfer und zur Vermehrung von DNA in höhe- ren Zellen incl. Pflanzen	26
2.5.3.1 Das Affenvirus SV 40 als Vektor	26
2.5.3.2 Das Rinderpapillomvirus als Vektor	26
2.5.3.3 Retroviren als Vektoren	26
2.5.3.4 Weitere Methoden für den DNA-Transfer	28
2.5.3.5 DNA-Transfer in Pflanzen	28
2.5.4 Methoden des Nachweises von DNA	29
2.5.4.1 Nachweis von Genen in DNA-Gemischen	29
2.5.4.1.1 Blottingverfahren	29
2.5.4.1.2 Der Einsatz von DNA-Sonden am Beispiel der Sichelzellanämie .	31
2.5.4.1.3 Das Prinzip der Polymorphismus-Analyse	32
2.5.4.1.4 Das Wandern entlang von Chromosomen	34
2.5.4.2 Nachweis rekombinanter DNA	35
2.5.4.2.1 Die Markerinaktivierung	35
2.5.4.2.2 Nachweis rekombinanter DNA über die gebildeten Proteine	37
2.6 Literatur	39

2.1 Definition und historische Entwicklung

Unter dem Begriff der *Gentechnologie* versteht man die Gesamtheit der Methoden zur Charakterisierung und Isolierung von genetischem Material, zur Bildung neuer Kombinationen genetischen Materials sowie zur Wiedereinführung und Vermehrung des neukombinierten Erbmaterials in anderer biologischer Umgebung. Die moderne Biologie kennt daneben auch andere Methoden der Übertragung von Erbmaterial zwischen verschiedenen Zellen, z. B. den Transfer einzelner Chromosomen oder die Verschmelzung ganzer Chromosomensätze bei der sogenannten *Zellfusion*. Diesen Verfahren mangelt es an sich gerade an dem, was die Gentechnologie wirklich ausmacht, nämlich dem gezielten und gesteuerten Transfer spezifischer Gene. Wenn die Enquete-Kommission sie dennoch in ihre Diskussion einbezogen hat, so nur, weil sie in der modernen biologischen Praxis einen wichtigen Platz gefunden haben.

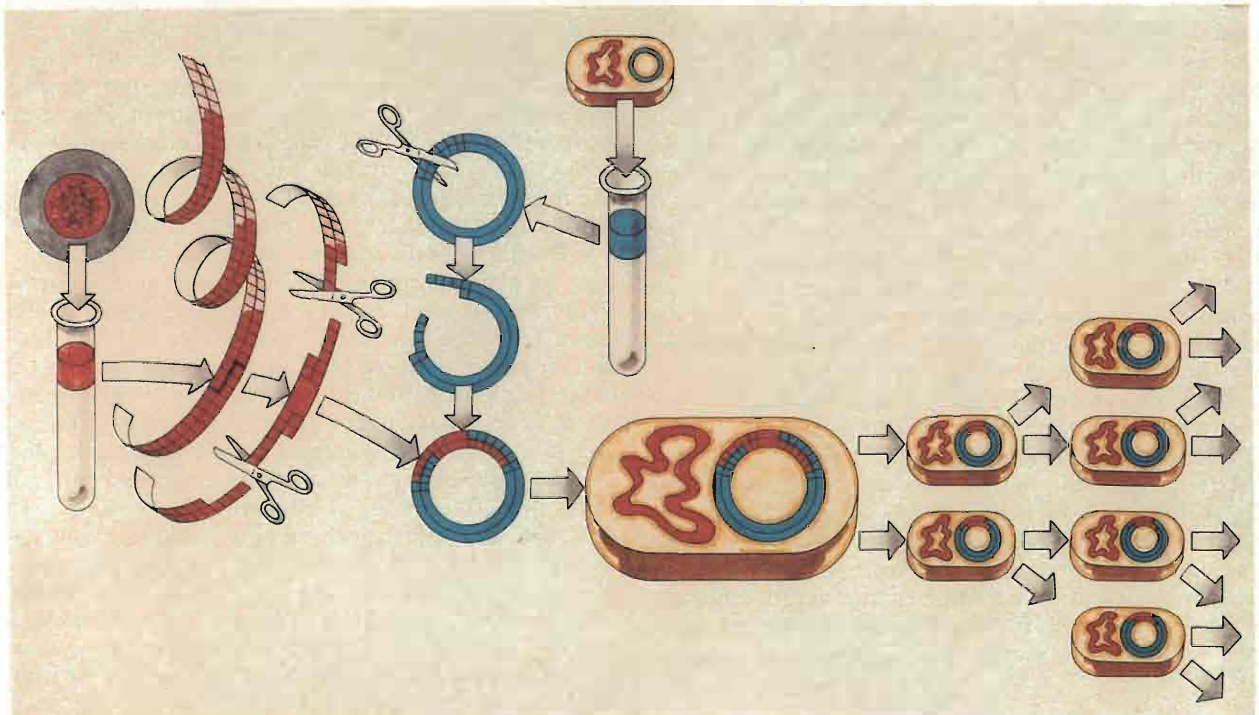
Die Wissenschaft der *Genetik*, deren Namen der englische Biologe *Bateson* um die Jahrhundertwende geprägt hat, und der sich im Begriff der Gentechnologie wiederfindet, geht auf den Augustiner-

mönch *Johann Mendel* (1822—1884, den Namen Gregor erhielt Mendel erst als Mönch) zurück. Aufgrund von Kreuzungsexperimenten an Erbsen (*Pisum sativum*) in der Mitte des vorigen Jahrhunderts, definierte er Gene als Elemente, die von den Eltern auf ihre Nachkommen nach bestimmten Gesetzen, eben den Mendelschen Gesetzen, vererbt werden. Die stoffliche Natur dieser Elemente wurde dann im Jahre 1944 von *Oswald Avery* als Desoxyribonukleinsäure (*DNA*) erkannt. Deren Aufbau und Struktur konnte schließlich im Jahre 1953 mit der Publikation des berühmten Strukturvorschlages von *Watson* und *Crick*, der Doppelhelix, gelöst werden. In den folgenden 20 Jahren wurden dann weitere grundlegende Voraussetzungen geschaffen, die schließlich die Durchführung des ersten gentechnischen Experimentes im Jahre 1972 erlaubten. Ein solches Experiment nimmt heute üblicherweise folgenden Verlauf (*Abbildung 2-1*).

In einem ersten Schritt wird ein DNA-Molekül mit der genetischen Information, die man zu übertragen gedenkt, isoliert. Anschließend verknüpft man dieses Stück DNA mit einem anderen DNA-Molekül, dem sogenannten Vektor, z. B. einem Plasmid. Dieser verleiht der zu übertragenden DNA die Ei-

Abbildung 2-1

So arbeiten die Gentechniker (Hoechst, 1984)



Beispiel:

Aus einer tierischen Zelle (links oben) wird die Erbinformation (DNA) im Reagenzglas isoliert. Anschließend spalten Restriktionsenzyme (symbolisch als Scheren dargestellt) die DNA-Ketten.

Parallel dazu werden aus einem Bakterium (oben Mitte) die Plasmide (als kleiner Ring gezeichnet) im Reagenzglas isoliert. Ein einzelnes Bakterium kann bis zu 1 000 Plasmide besitzen.

Das Plasmid wird nun an einer Stelle von einem Restriktionsenzym, auch Restriktionsendonuklease genannt, aufgeschnitten. Dann wird ein bestimmtes tierisches DNA-Stück, das beispielsweise die Erbinformation zur Insulin-Erzeugung trägt, in das Plasmid eingefügt.

Nun wird das neukombinierte Plasmid in ein Bakterium eingeschleust, das hier zur Verdeutlichung übergroß eingezeichnet ist.

Das Bakterium beginnt jetzt, sich im Reagenzglas zu vermehren. Jede Zelle verdoppelt sich innerhalb von 20 Minuten. So entstehen praktisch über Nacht Milliarden neuer Zellen, die allesamt die Erbinformation von Insulin in ihren Plasmiden tragen.

genschaft, sich in der neuen Umgebung auch vermehren zu können. Das so gebildete, rekombinierte DNA-Molekül wird anschließend in eine lebende Zelle, die sog. *Wirtszelle*, übertragen, in der es sich dann zusammen mit dem Vektormolekül vermehrt. Dabei kommt es unter bestimmten Bedingungen in der neuen Zelle auch zur Umsetzung der übertragenen genetischen Information in ein Eiweiß (Protein). Die aus einer Wirtszelle hervorgehende, einheitliche Population von Zellen mit den gleichen rekombinierten DNA-Molekülen nennt man einen *Klon*. Da als Wirtszelle im Prinzip jede beliebige Zelle aus dem gesamten Spektrum der lebenden Welt dienen kann, ist von diesem Experiment alles Lebendige betroffen, vom Bakterium bis hin zu menschlichen Zellen. Damit wurden völlig neue Grundlagen für die wissenschaftliche Forschung in der Biologie geschaffen. Sie ist nun in der Lage, nicht nur einzelne Gene zu isolieren, sondern auch deren Wirkung im Organismus zu studieren. Unser Verständnis über Aufbau und Funktion von Zellen und Organismen wurde durch diese Entwicklung schon bis heute fundamental erweitert. So wird auch hoffentlich bald das krankhafte Geschehen, wie es sich zum Beispiel in einer Krebszelle oder einer virusinfizierten Zelle abspielt, auf molekularer Ebene verstanden werden.

Parallel zu diesen wissenschaftlichen Entwicklungen gibt es intensive Bemühungen und auch die ersten Erfolge, diese Erkenntnisse in die Praxis umzusetzen. Wenn heute so wichtige Stoffe wie *Human-Insulin* oder die sog. *Interferone* für die medizinische Forschung und Praxis zur Verfügung stehen, so ist dies im wesentlichen dieser Technik zu verdanken. Angesichts der revolutionären Entwicklungen ist es verständlich, daß in der Öffentlichkeit bei aller Begeisterung in den vergangenen Jahren auch gewisse Ängste und Bedenken bestehen, scheint doch diese Technik in das Leben selbst eingzugreifen. Die Besorgnisse beim Umgang mit rekombinanter DNA wurden erstmals 1974 von den beteiligten Wissenschaftlern selbst ausgesprochen und führten schließlich weltweit zu jeweils nationalen Richtlinien für den Umgang mit rekombinierter DNA. Im Laufe der Jahre sowie mit fortschreitender wissenschaftlicher Entwicklung und dem beginnenden industriellen Einsatz haben sich die Schwerpunkte dieser Diskussion verlagert. Es war die Aufgabe dieser Kommission, Chancen und Risiken der Gentechnik zu analysieren und einen eventuellen Handlungsbedarf des Gesetzgebers, auch im Hinblick auf zukünftige Entwicklungen, festzustellen. Voraussetzung für ein Verständnis dieser Analyse sind die folgenden wissenschaftlichen Grundlagen.

2.2 Die Struktur lebender Zellen

2.2.1 Prokaryoten und Eukaryoten als Grundformen der Zellorganisation

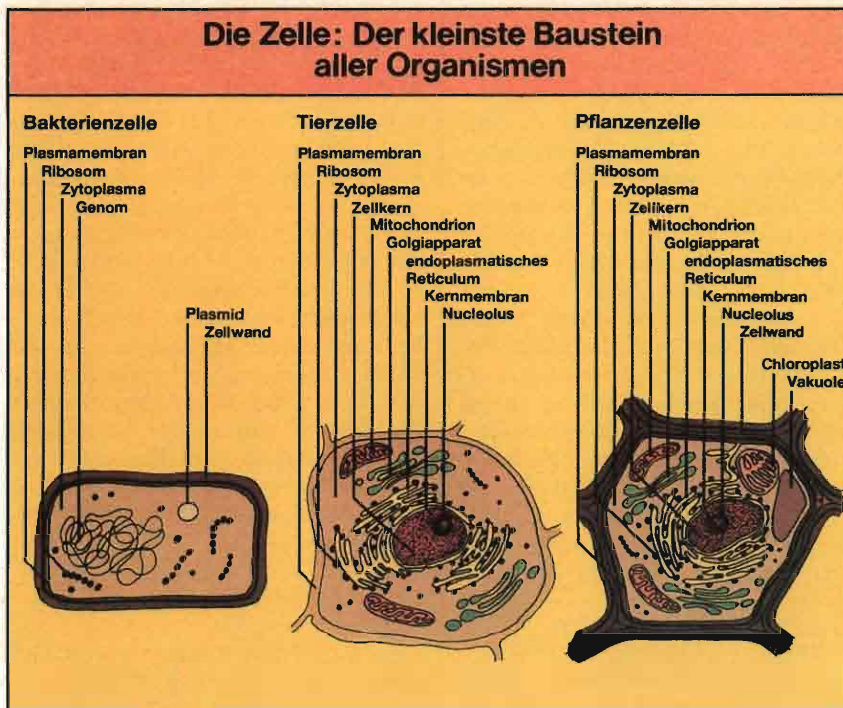
In der lebenden Welt unterscheidet man zwei Grundformen der Zellorganisation, *Prokaryoten* (Bakterien) und *Eukaryoten* (alle anderen Lebewe-

sen, z. B. die Hefen, Pantoffeltierchen, Pflanzen, Tiere und Menschen). Die Zellen eukaryotischer Organismen unterscheiden sich von prokaryotischen Zellen vor allem durch die Gegenwart eines Zellkerns. In diesem Zellkern befindet sich das Erbmaterial oder *Genom* der Zellen. In Prokaryoten gibt es keinen Zellkern. Hier hält sich das Erbmaterial oder Genom ohne besondere Organisation im intrazellulären Raum, dem sog. Zytoplasma, auf.

Prokaryotische und eukaryotische Zellen sind von einer *Zellmembran* umgeben, die ihnen erst ihre Form und Autonomie verleiht. Sie stellt einerseits eine Barriere gegen die Umwelt dar, ermöglicht aber gleichzeitig auch einen gezielten Stoffaustausch und Kontakt mit dieser Umwelt. In ihrer Grundstruktur ist sie einer Seifenblase nicht unähnlich. Im Unterschied zu dieser sind jedoch in die Doppelschicht aus Fettsäuremolekülen der Zellmembran noch eine Reihe von spezifischen Eiweißmolekülen eingelagert. Diese dienen z. B. als *Rezeptoren* für die Kommunikation mit anderen Zellen oder mit Hormonen wie etwa dem Insulin, aber auch als *Kanäle*, z. B. für den Transport von Nährstoffen. Dank der membranständigen Eiweißmoleküle gewinnt die an sich undurchlässige Zellmembran also eine spezifische Durchlässigkeit für bestimmte Moleküle.

Die Zellen von Bakterien und von Pflanzen sind darüber hinaus noch von einer *Zellwand* umgeben. Sie verleiht diesen Zellen eine besondere Stabilität, so daß sie auch in unwirtlicher Umgebung lebensfähig bleiben. Bakterienzellwände sind aus einem engmaschigen Netzwerk von Zucker- und Aminosäureketten aufgebaut, dem sog. *Murein*. Pflanzenzellwände bestehen vor allem aus Cellulose, die mit 10^{12} Tonnen Neusynthese pro Jahr die mengenmäßig häufigste Substanz der Biosphäre darstellt. Zellwände können durch bestimmte Enzyme, wie z. B. bei Bakterienzellwänden durch das Enzym *Lysozym*, abgebaut werden. Dabei bildet sich ein sog. *Protoplast*, d. h. eine Zelle, die nun keine Zellwand mehr, sondern nur noch eine Zellmembran, aufweist. Damit verliert z. B. eine Bakterienzelle ihre ursprüngliche Stabilität und muß nun als Protoplast in physiologischer Kochsalzlösung gehalten werden. In reinem Wasser würde sie einfach platzen. Der Zwischenraum zwischen Zellmembran und Zellwand ist der sog. *periplasmatische Raum*. In diesen Bereich transportiert eine Bakterienzelle gezielt bestimmte Eiweißmoleküle, die etwa Resistenz gegenüber Antibiotika verleihen, indem sie diese abbauen oder modifizieren und damit unwirksam machen. Bestimmte Bakterien können ausgewählte Eiweißmoleküle auch durch die Zellwand hindurch nach außen transportieren. Die Bakterien verschaffen sich auf diese Weise, z. B. durch den Abbau von Stärke zu Glucose, die anschließend über einen spezifischen Transportmechanismus wieder ins Zellinnere gebracht wird, eine Basis für ihre Ernährung. Im Gegensatz zu Bakterien- und pflanzlichen Zellen besitzen tierische Zellen keine Zellwand, sondern nur eine Zellmembran.

Die Zellmembranen verschiedener Zellen können miteinander fusioniert (verschmolzen) werden, ähn-



Fonds der Chemischen Industrie, 1985

lich wie dies bei Seifenblasen beobachtet wird. Bei Zellen allerdings erfolgt die *Fusion* selten spontan, sondern muß durch bestimmte Maßnahmen experimentell induziert werden. Die Fusion führt zur Ausbildung sog. *Heterokaryons* oder *Hybridzellen*, die nach der Fusion in einer einzigen Membranhülle mehrere Zellkerne aufweisen können. In Fusionsexperimenten lassen sich auch verschiedene Zellen miteinander fusionieren, solange ihre Membranen einander in Aufbau und Zusammensetzung ähnlich sind.

Die Komplexität einer *eukaryotischen Zelle* äußert sich vor allem in einer besonderen strukturellen Gliederung oder Kompartimentierung (Abbildung 2-2).

Ähnlich wie das Erbmateriale im Zellkern organisiert ist, sind auch andere zelluläre Funktionselemente in besonderen, von Membranen umgebenen Reaktionsräumen angeordnet. Solche Kompartimente stellen z. B. die *Mitochondrien* als „Kraftwerke“ der Zelle dar. Ein weiteres Beispiel sind die *Chloroplasten* der Pflanzenzelle, die für die Photosynthese verantwortlich sind. Diese beiden, auch als Zellorganellen bezeichneten Kompartimente, d. h. Mitochondrien und Chloroplasten, besitzen sogar eine gewisse Autonomie gegenüber dem Erbmateriale im Zellkern, indem sie selbst ein eigenes Genom besitzen. Dieses Genom kann genetische Information für gewisse, im Organell benötigte Eiweißstoffe tragen, wobei allerdings sehr oft die Proteine in den Organellen auch Bestandteile (Untereinheiten) aufweisen, deren Information im Zellkern selbst kodiert ist. Solche Proteine müssen

dann über komplexe biochemische Mechanismen in das Organell hinein und dabei durch dessen Membran hindurch transportiert werden. Wenn also ein Gentechnologe die Ausbeuten der Photosynthese in Pflanzen verbessern und dies über eine Veränderung der Eigenschaften von Proteinen in Chloroplasten erreichen will, muß er auf solche Gegebenheiten Rücksicht nehmen.

2.2.2 Der Begriff des Klons in der Zellbiologie

Neben der Komplexität des Aufbaus seiner Zellen zeichnet sich ein eukaryotischer Organismus, wie z. B. der Mensch mit seinen 10^{13} Gewebs- und 3×10^{13} Blutzellen, vor allem durch eine Spezialisierung der verschiedenen Zellen aus. Obwohl sie oder ihre Vorläuferzellen alle den gleichen Gehalt an Erbmateriale aufweisen, tragen sie doch alle sehr unterschiedliche Funktionen. Das Phänomen der Arbeitsteilung oder *Differenzierung* zu verschiedenen Funktionen hat bei Säugern zu einem Spektrum von mindestens 200 Zelltypen geführt, das von den Keimzellen, über Muskel-, Drüsen-, Pigment- und Hormon-sezernierenden Zellen bis hin zu Sinnes- und Nervenzellen reicht. Im Zuge dieser Spezialisierung können sich bei Säugern in erster Linie nur die Zellen der sog. *Keimbahn*, d. h. Spermien- und Eizellen, durch Fusion zu einer *Zygote* vereinigen, aus der sich ein neues Lebewesen entwickeln kann. Im Unterschied zur *Zygote* haben alle anderen, somatischen Körperzellen diese Eigenschaft der *Totipotenz* verloren. Viele Pflanzen allerdings können sich auf *vegetativem* Wege, d. h. von einzelnen sog.

somatischen oder Gewebszellen aus (Knospen, Ableger), zu neuen Individuen entwickeln. Die Regeneration ganzer Pflanzen aus einzelnen Gewebszellen spielt heute eine große Rolle in der Gentechnologie an Pflanzen. Wenn diese Individuen letztlich von einer *einzigsten* somatischen Zelle abstammen, besitzen sie *alle* deren individuelle genetische Zusammensetzung, sie weisen, wie man sagt, den identischen *Genotyp* auf. Solche Individuen werden auch als *Klone* bezeichnet. Dieses Wort wird in diesem Zusammenhang also anders verwendet als in der Gentechnologie, wo es sich auf Zellen oder Organismen bezieht, die als Population zwar ebenfalls Klone im obigen Sinne sind, die aber darüber hinaus jede für sich eine individuelle, einheitliche Population an rekombinierten DNA-Molekülen aufweisen. In einer Genbank, die beispielsweise im Bakterium *Escherichia coli* angelegt wurde, haben alle bakteriellen Wirtszellen identische genetische Zusammensetzungen und stellen deshalb Klone im obigen Sinne dar. Jeder dieser Bakterienklone trägt aber ein anderes rekombiniertes DNA-Molekül und ist daher im Sinne der Gentechnologie ein individueller Klon.

Die Entstehung von genetisch identischen Säugerorganismen ist auf unterschiedlichen Wegen möglich. Ein natürlicher Mechanismus ist die Bildung *eineiiger Zwillinge*, die sich in einer sehr frühen Entwicklungsphase vollzieht, wenn sich, z. B. im Zweizellstadium, die beiden Zellen aus unbekanntem Gründen voneinander trennen und sich getrennt entwickeln. Dieser Vorgang wird heute bei Nutztieren auch künstlich durch Trennung der einzelnen Zellen im frühen embryonalen Stadium vollzogen, wenn diese noch totipotent sind.

2.2.2.1 Kerntransplantation

Ein anderes Verfahren ist das der *Kerntransplantation*. Der Kern einer befruchteten Eizelle wird entfernt und durch den einer anderen Zygote oder sogar durch den irgendeiner beliebigen somatischen Zelle derselben Spezies ersetzt. Es stellt sich dann die Frage, ob der neueingepflanzte Zellkern in optimaler Umgebung wieder zu einem ganzen Individuum aufwächst, d. h. *totipotent* ist. Der Versuch ist mit gewissem Erfolg an Fröschen durchgeführt worden, wobei allerdings Zellkerne von Darmzellen aus dem Larvenstadium eingesetzt werden müssen. Mit Zellkernen aus Darmzellen von erwachsenen Individuen geht der Versuch nicht. Bei Mäusen wurden ähnliche Versuche mit Kernen aus Embryozellen gemacht, mit unklaren, widersprüchlichen Ergebnissen. Erfolge mit Zellkernen aus somatischen Zellen erwachsener Individuen sind nicht bekannt geworden. Die biologische Ursache dieser Schwierigkeiten ist nicht bekannt. Sie könnte darin begründet liegen, daß totipotente Embryozellen und differenzierte somatische Zellen *erwachsener* Individuen zwar dieselbe Zusammensetzung an DNA aufweisen, sich aber in der Anordnung der Gene unterscheiden. Solche Veränderungen von Genanordnungen sind aus der Biosynthese der Antikörper bekannt. Die Gene der Antikörper liegen in getrennten Stücken vor. Sie sind so weit von

einander entfernt, daß sie nicht direkt in eine mRNA übersetzt werden können, sondern erst durch eine Reihe von *Genumlagerungen* in eine gewisse Nachbarschaft zueinander gebracht werden müssen. Der Lymphozyt also, der schließlich einen Antikörper produziert, hat bei gleicher globaler Zusammensetzung der DNA eine andere Anordnung der Antikörpergene als ein Embryo. Inwieweit diese Dynamik der Antikörpergene, die auch in anderen Bereichen der Biologie beobachtet wird, an der Frage der Totipotenz beteiligt ist, wird noch zu klären sein. Wenn sie hier jedoch eine Rolle spielte, so müßten zum Erreichen der Totipotenz möglicherweise alle Genumlagerungen, die sich im Zuge der Reifung eines Organismus in seinen Zellen abgespielt haben, wieder rückgängig gemacht werden. In einem Stadium, in dem also im Gegensatz zum Embryonalstadium die besonderen Qualitäten eines Individuums, um deren Willen es man klonieren möchte, bekannt sind, wären daher einer Reaktivierung der Zellkerne vielleicht grundsätzliche Grenzen gesetzt.

2.2.2.2 Das Teratokarzinom

Eine letzte Möglichkeit zur Klonierung von Organismen stellt das sog. *Teratokarzinom* dar. Dieser Tumor der Keimbahnzellen, der auch beim Menschen spontan (allerdings selten) auftritt, enthält eine Population von Zellen, die sog. *embryonalen Karzinomzellen (EK-Zellen)*. Diese Zellen können ganz im Gegensatz zu Embryozellen permanent in Gewebekulturen gehalten werden und behalten dabei die Eigenschaft der Totipotenz. Injiziert in einen Embryo, z. B. im Vierzellstadium, entwickeln sie sich mit diesem zusammen zu einem ganzen Individuum, das in denjenigen Zellen, die sich aus der EK-Zelle entwickelten, deren genetische Zusammensetzung aufweist. War diese Zusammensetzung anders als die bei den vier anderen Zellen, so entsteht dabei ein genetisches *Mosaik*, ein Individuum also, dessen Zellen eine unterschiedliche genetische Zusammensetzung aufweisen. Derartige Systeme erscheinen für die Genterapie von Interesse, da die EK-Zellen nach dem Einbringen der rekombinierten DNA erst noch einige Zeit auf ihre genetische Unversehrtheit hin getestet werden könnten, bevor sie schließlich in einen Embryo eingebracht und als solche zu einem Säugerorganismus entwickelt werden. Die Forschungen auf diesem Gebiet befinden sich, auch im Tiersystem, noch in den Anfängen.

2.2.3 Viren als genetische Elemente

Die Natur kennt auch genetische Elemente, die *nicht* in Zellen organisiert sind, die *Viren* und *Viroide*. *Viren* enthalten entweder RNA- oder DNA-Moleküle als Genome, die mit einer Eiweißhülle und manchmal darüber hinaus mit einer Membranhülle umgeben sind. Zu ihrer Vermehrung benötigen sie allerdings eine *lebende* Zelle. *Viren*, die sich in Bakterien vermehren, werden *Phagen* genannt. Die Größe der *Viren* und ihrer Genome ist sehr unterschiedlich. Das Spektrum reicht vom Virus der Hepatitis B mit ca. 2 000 Bausteinen bis hin zum Pok-

kenvirus mit etwa 200 000 Bausteinen. Die Wechselwirkungen mit ihren Wirtszellen sind sehr unterschiedlich. Sie können sich *lytisch*, auf Kosten der Zelle, vermehren, die bei diesem Vorgang abstirbt, so daß anschließend Viruspartikel in großer Zahl freigesetzt werden. Diesen Vorgang kennt man z. B. von Influenza- oder Kinderlähmungsinfektionen. Es gibt auch Virusarten, die in seltenen Fällen ihr genetisches Material mit dem der Zelle selbst verknüpfen. Diese Verknüpfung kann die Eigenschaften der befallenen Zellen derartig verändern, daß sie ihre normalen Wachstumskontrollen verlieren und zu Tumorzellen werden. Man spricht von einem *abortiven* Reaktionszyklus, da die Zellen nicht sterben, kein Virus produzieren, sondern im Gegenteil, die Zellen zu Tumorzellen machen (*transformieren*). Eine besondere Rolle spielen in diesem Zusammenhang die sogenannten *Retroviren*. Sie *können* nicht nur, sondern sie *müssen* zu ihrer Vermehrung das genetische Material in das Genom der Zelle selbst einschleusen (*integrieren*). Sie sind daher — sieht man von möglichen Risiken ab — ideale Vehikel für die effiziente Einschleusung von Genen in höhere Zellen. Bei vielen Viren, auch den Retroviren, werden die für den jeweiligen Wirtsorganismus pathogenen Eigenschaften von denjenigen abgetrennt, die für ihre bloße Vermehrung wichtig sind.

Viroide sind pflanzenpathogene, kleine RNA-Moleküle, die *keine* Eiweißhülle tragen. Sie sind wirtschaftlich von gewisser Bedeutung, da sie wichtige Kulturpflanzen, wie Kartoffel, Avocado, Hopfen und Kokospalmen, befallen. Kürzlich ist aber auch ein Viroid beim Menschen festgestellt worden. Ihr Nachweis erfolgt heute über sog. DNA-Proben oder -Sonden.

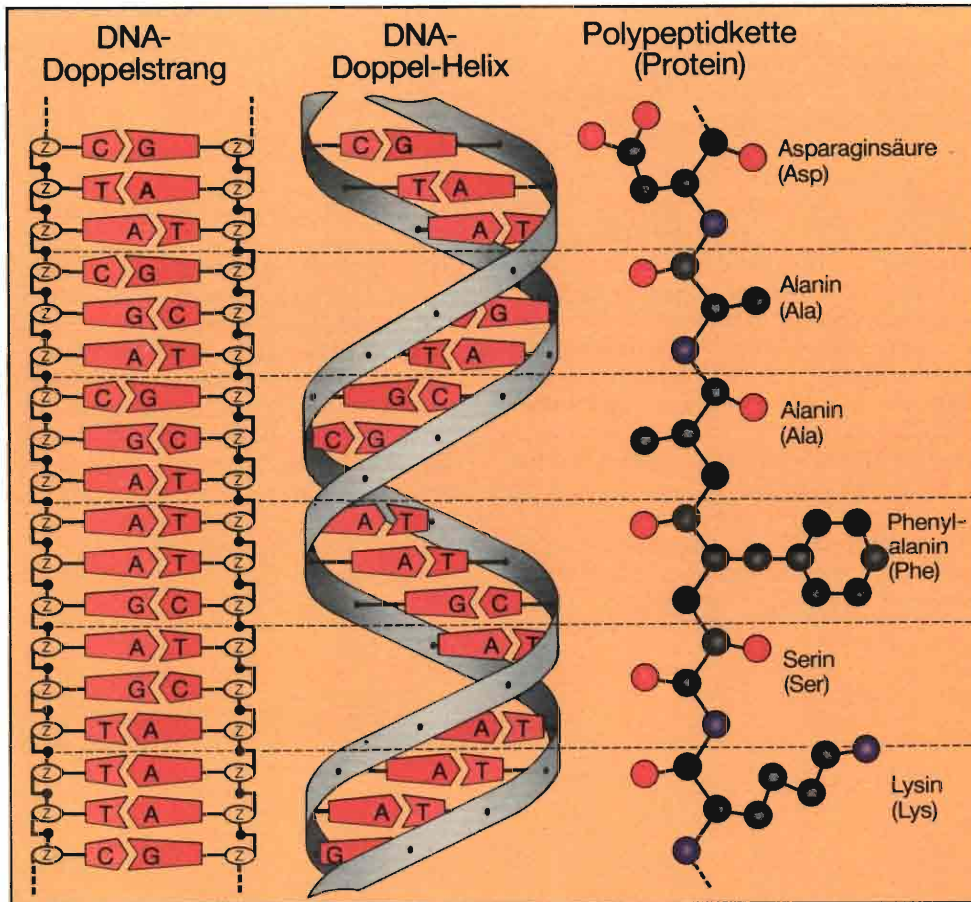
2.3 Struktur des Erbmaterials

2.3.1 DNA als genetisches Material

Das genetische Material aller lebenden Organismen besteht aus *DNA*. Hierbei handelt es sich um ein Fadenmolekül, das aus nur vier Bausteinen, A, T, C und G (Basen/Nukleotide), besteht, die in zwei einander gegenüberliegenden Ketten, als sog. *Doppelhelix*, spiralförmig angeordnet sind. Nach den Regeln der sog. Basenpaarung müssen sich in der Doppelhelix immer jeweils die Bausteine A und T bzw. G und C gegenüberliegen. Auf diese Weise ist garantiert, daß bei der Vermehrung solcher Moleküle die in der Reihenfolge dieser Anordnung enthaltene genetische Information auch erhalten bleibt (*Abbildung 2-3*).

Abbildung 2-3

Die Struktur der DNA und ihre Beziehung zur Struktur der Proteine (Truscheit, 1984)



Die riesigen DNA-Moleküle sind fadenförmige Einzelstränge, die sich zu Doppelsträngen anordnen. Die vier verschiedenen Bausteine, die Desoxyribonukleotide, bestehen jeweils aus einer Base (A = Adenin; T = Thymin; C = Cytosin; G = Guanin) und einer Zucker-Einheit (Z). Sie sind über saure Phosphatbrücken (*) miteinander verknüpft (im Bild oben links). Die beiden parallel verlaufenden DNA-Einzelstränge verhalten sich zueinander gewissermaßen wie ein Negativ zu dessen Positivabzug. In der Doppelhelix winden sich beide Stränge schraubenförmig um eine gedachte Achse. Die Zucker-Einheiten bilden gewissermaßen das Rückgrat der beiden Einzelstränge, die sauren Phosphatbrücken zeigen nach außen, und die Basen sind in das Innere der Doppelhelix gerichtet; sie liegen paarweise übereinander (Basenpaarung). Dabei bilden stets Adenin (A) und Thymin (T) sowie Cytosin (C) und Guanin (G) jeweils ein Basenpaar. Die DNA enthält die genetische Information (Erbinformation) für die dreidimensionale Struktur (\rightarrow Funktion) der Proteine, die aus der Art und der Anordnung (Sequenz) ihrer Bausteine (Aminosäuren) folgt. Für die Verschlüsselung (genetischer Code) der genetischen Information in der DNA stehen vier „Buchstaben“, nämlich die vier Nukleotid-Bausteine, zur Verfügung, von denen jeweils drei ein „Wort“ (Codon) bilden, das in eine Aminosäure „übersetzt“ wird (z. B. GAT = Asparaginsäure oder AAG = Lysin). Je drei Nukleotide in einem DNA-Einzelstrang bilden eine Informationseinheit. Dieser genetische (Triplet-) Code ist universell. Er gilt für primitive Einzeller ebenso wie für den Menschen und ist quasi das genetische Alphabet.

Die beiden in der Doppelhelix angeordneten Fäden lassen sich wie beim Öffnen eines Reißverschlusses voneinander trennen. Dies kann durch Erhitzen oder auch durch Zugabe bestimmter Chemikalien (Salze) geschehen. Unter geeigneten Bedingungen können die getrennten Stränge auch wieder zusammenfinden und erneut eine Doppelhelix ausbilden. Dieser Vorgang, der auch *Reassoziierung* genannt wird, erfolgt nach den Regeln der Basenpaarung, so

daß wirklich nur immer zwei komplementäre Stränge zueinander finden. Für die Erkennung einzelner Gene ist es wichtig, daß die Hybridisierung auch in komplexen Gemischen hochspezifisch erfolgt und ein einzelner DNA-Abschnitt auch in Gegenwart vieler anderer DNA-Fäden in der Regel nur dann eine Doppelhelix ausbildet, wenn der komplementäre Partner vorhanden ist.

2.3.2 Der Begriff des Genoms

Die gesamte genetische Information eines Organismus, die sich in seinem Erbmaterial befindet, wird auch als *Genom* bezeichnet. Das Genom eines Organismus kann dabei aus einem oder mehreren Chromosomen zusammengesetzt sein, die bei Eukaryoten (fast) immer in Paaren auftreten, z. B. 23 Paare beim Menschen. *Keimzellen*, also *Sperma- und Eizellen*, besitzen nur den halben oder *haploiden* Chromosomensatz, also nur jeweils ein Exemplar eines jeden Chromosoms. *Somatische Zellen*, also alle anderen Zellen eines Organismus, die nicht Keimbahnzellen sind, weisen immer den doppelten oder *diploiden* Chromosomensatz auf. Zwei der 46 Chromosomen des Menschen sind die sog. Geschlechtschromosomen, wobei die Frau zwei X und der Mann ein X und ein Y Chromosom trägt. Alle Chromosomen, die nicht Geschlechtschromosomen sind, werden auch als *Autosomen* bezeichnet.

Die Chromosomen des Menschen (und anderer Spezies) können durch *Sortierung* über physikalische Methoden in reiner Form isoliert werden. Sie bestehen nicht nur aus reiner DNA, sondern enthalten auch bestimmte Proteine, die sog. Histone. Man spricht beim Komplex aus DNA und Histonen auch vom sog. *Chromatin*.

2.3.3 Die Sequenzierung der DNA

Bei einem konstanten Durchmesser von 20 Ångström (0,000002 mm) ist die Länge von DNA-Molekülen außerordentlich variabel. In einem einfachen Virusgenom kann sie nur 3 000 Basenpaare (0,001 mm), in einem einzelnen menschlichen Chromosom bis hin zu 500 Mio. Basenpaaren betragen (170 mm). Für die Entwicklung der Gentechnik war es essentiell, daß Verfahren zur Bestimmung der Reihenfolge der Basen, d. h. zur *Sequenzierung* der DNA, entwickelt wurden. Es ist heute ohne weiteres möglich, die Struktur eines DNA-Moleküls von einer Länge von einigen Tausend Basenpaaren in wenigen Tagen aufzuklären. Auch größere Genome, wie z. B. das der Herpesviren mit an die 200 000 Basenpaaren, lassen sich vergleichsweise schnell sequenzieren. Die Strukturklärung eines gesamten Bakteriengenoms, das des Darmbakteriums *Escherichia coli* mit seinen 5 Mio. Bausteinen, steht kurz vor dem Abschluß. Die Sequenzierung des menschlichen Erbgutes mit seiner Länge von insgesamt ca. 3,5 Mrd. Basenpaaren, die auf 23 Chromosomen verteilt sind, wird einer gewaltigen Anstrengung bedürfen. Angesichts der bei der Sequenzierung anfallenden großen Datenmengen kommt der Speicherung und Verarbeitung dieser Information große Bedeutung zu. Die Computerwissenschaften spielen daher bereits heute in der Gentechnik eine bedeutende Rolle, die schnell zunehmen wird.

2.3.4 Mutationen als stabile Veränderungen der DNA

Mutationen sind vererbare Veränderungen an der DNA. Sie sind die Basis der biologischen Evolution,

indem sie genügend genetische Variation erzeugen, um einer Spezies die Anpassung an eine gegebene Umwelt zu erlauben.

Mutationen können große Veränderungen an den Chromosomen darstellen, wenn etwa ein Teil eines Chromosoms auf ein anderes Chromosom übertragen (transloziert) wird. Sie können aber auch nur im Austausch einzelner Basenpaare bestehen; man spricht in diesem Falle von *Punktmutationen*. Wenn diese innerhalb eines Gens auftreten, führt dies zu Codonveränderungen und damit recht häufig (nicht immer; wegen der Degeneration des genetischen Codes nur in 73 % der Fälle) zum Einbau einer neuen Aminosäure. In vielen Fällen ist ein solcher Austausch neutral, d. h. er führt nicht zu Funktionsänderungen. Gelegentlich kann aber auch ein einzelner Austausch dramatische Folgen haben und zur Ausbildung eines genetischen Defekts führen. Wenn dies in Keimbahnzellen geschieht, so hat der Defekt für das Individuum selbst keine unmittelbaren Folgen, wohl aber für seine Nachkommen. Hingegen können derartige Mutationen in somatischen Zellen, d. h. auch in Zellen eines erwachsenen Organismus, durchaus zu Konsequenzen für das Individuum selbst, z. B. Krebsentstehung, aber niemals für seine Nachkommen führen.

Bei den Defekten, die sich beim Menschen auswirken können, werden drei Arten unterschieden:

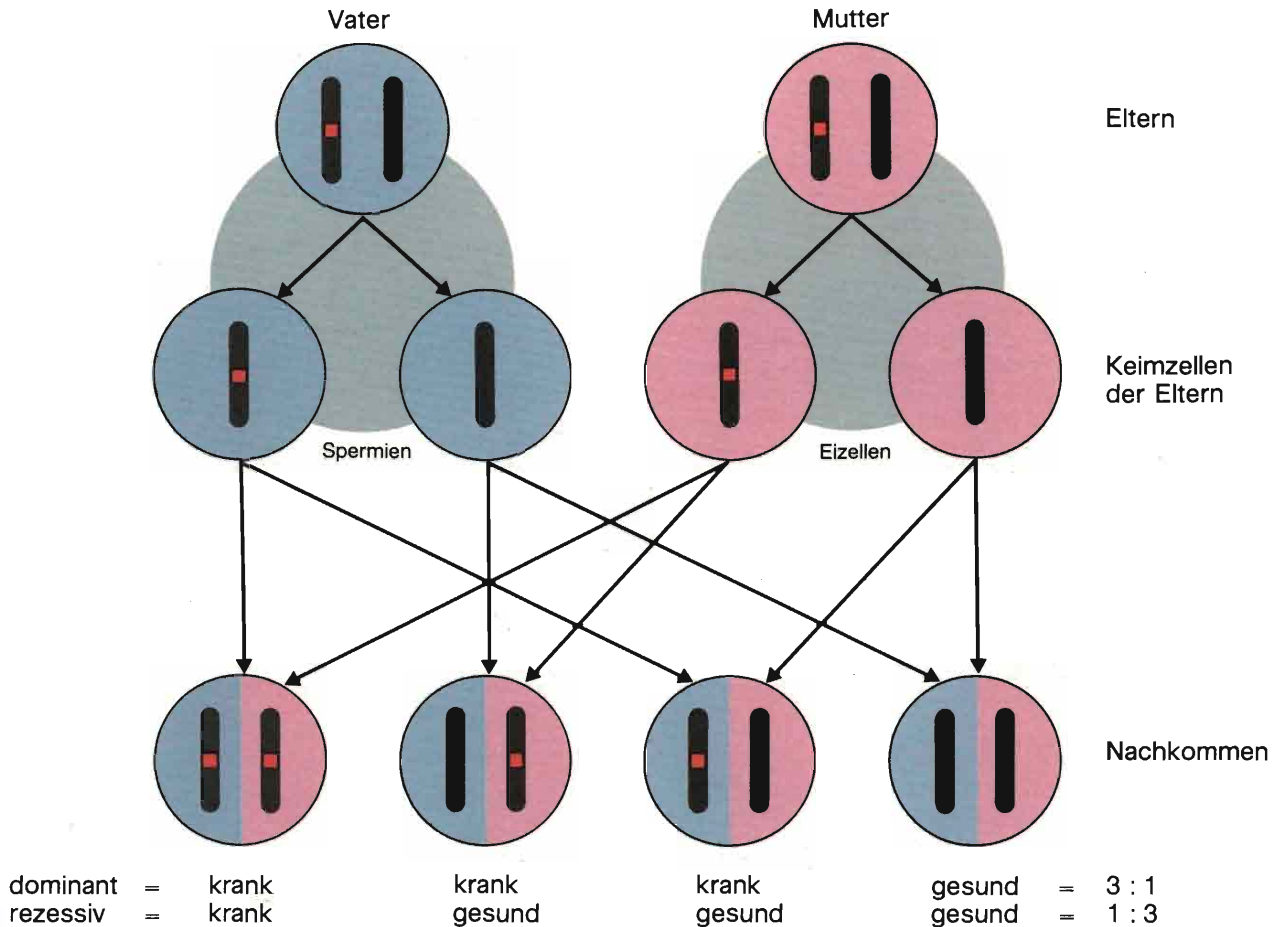
1. Chromosomale Defekte,
2. Monogene Defekte und
3. Multifaktorielle Defekte.

Von Bedeutung für die Gentechnologie sind vor allem die sog. *monogenen* Defekte, die nur ein *einziges* Gen betreffen. Die Vererbung solcher Defekte erfolgt nach drei verschiedenen Mustern. Ursache für diese Komplexität ist die Tatsache, daß jedes Gen in jeder somatischen Zelle zweimal vorkommt, da in somatischen Zellen auch jedes Chromosom zweimal vertreten ist. Es wird in diesem Zusammenhang auch von den beiden *Allelen* eines Gens gesprochen. Wenn diese beiden Allele identisch sind, ist das Individuum *homozygot*; sind sie unterschiedlich, so ist es *heterozygot*. Man unterscheidet daher autosomale und X-chromosomale bzw. geschlechtliche Vererbungen, die dominant oder rezessiv auftreten können. *Dominant* heißt ein Defekt, der sich bereits dann manifestiert, wenn nur eines der beiden Gene in einer Zelle betroffen und das zweite gesund ist. In einem *rezessiven* Erbgang indessen müssen beide Gene betroffen sein. Nur dann kommt es zum Auftreten eines Krankheitsbildes. Um in der Sprache der Genetik zu sprechen: Eine *dominante* Mutation manifestiert sich bereits in einem Individuum, das *heterozygot* für diese Mutation ist, während eine *rezessive* Mutation nur im *homozygoten* Fall, d. h. beim gleichzeitigen Auftreten in beiden Allelen eines Gens, zu einem Krankheitsbild führt.

Die Zahlenverhältnisse der statistischen Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten einer Erbkrankheit bei den Nachkommen lassen sich am besten aus *Abbildung 2-4* ableiten.

Abbildung 2-4

Autosomal dominanter bzw. rezessiver Erbgang, bei dem beide Eltern Merkmals-/Krankheitsträger sind



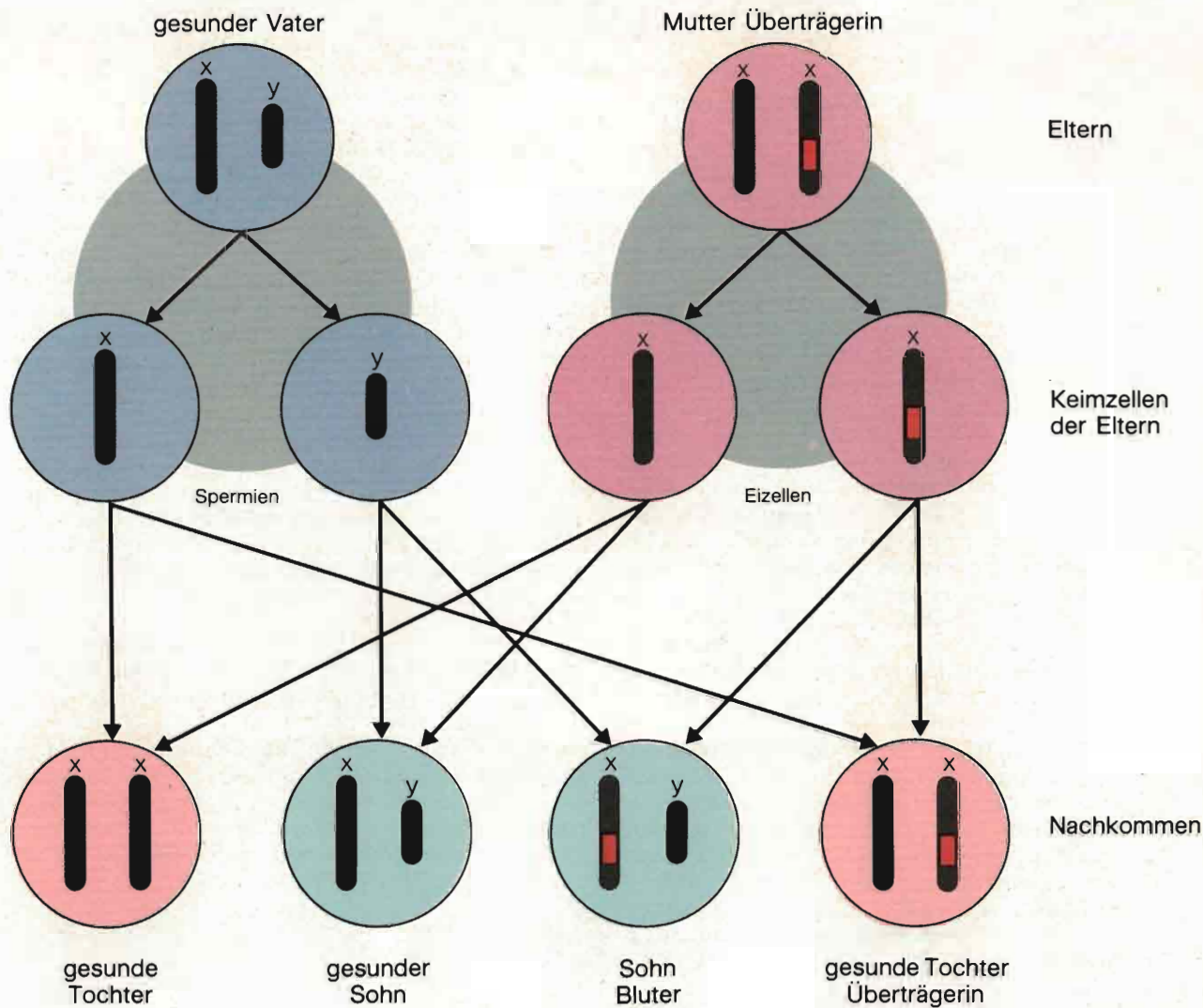
Jeweils ein maternales und paternales Chromosomenpaar lassen sich auf vier verschiedene Weisen kombinieren, so daß jede Tochterzelle jeweils ein paternales und ein maternales Chromosom erhält. Für den Fall, daß Vater und Mutter *heterozygot* für einen *dominanten* Defekt sind, d. h. jeweils ein gesundes und ein defektes Gen aufweisen, werden nur diejenigen Nachkommen, die zwei gesunde Gene bekommen, auch wirklich gesund sein. Im Falle eines *rezessiv* vererbten Merkmals werden auch diejenigen beiden Nachkommen, die jeweils nur ein defektes Chromosom tragen, noch gesund sein. Die Zahlenverhältnisse verhalten sich statistisch genau umgekehrt. Im dominanten Erbgang sind drei von vier Nachkommen krank (75%), im rezessiven Fall sind drei von vier Individuen gesund. Diese Gesetzmäßigkeiten wurden erstmals von Mendel erkannt und interpretiert. Sie beinhalten jedoch nur statistische Aussagen, d. h. die Wahrscheinlichkeit, mit welcher in einem bestimmten Erbgang ein gesundes oder krankes Individuum auftreten kann. Der tatsächliche Zustand eines bestimmten Individuums läßt sich auf diese Weise

nicht bestimmen. Hier bedarf es der neuen Methode der Gentechnologie.

Eine Besonderheit ist die Vererbung von Defekten, die auf dem *X-Chromosom* kodiert sind. Weibliche Individuen haben zwei X-Chromosomen und können daher eines oder zwei defekte Kopien eines Gens aufweisen, das entweder dominant oder rezessiv vererbt wird, wie bei den Autosomen. Ein männliches Individuum hingegen mit nur *einem* X-Chromosom, wird unabhängig vom dominanten oder rezessiven Charakter des Defekts *immer* den vollen Defekt aufweisen, da es ja nur *ein* defektes Allel besitzt. Ein Defekt auf dem X-Chromosom kann überdies niemals vom Vater auf den Sohn übertragen werden, da der Vater immer sein Y-Chromosom, aber niemals sein X-Chromosom auf den Sohn überträgt. Die Tochter hingegen erhält das einzige (defekte) X-Chromosom vom Vater. Wenn, wie bei der *Bluterkrankheit*, der Defekt rezessiv ist, bleibt die Tochter (mit insgesamt zwei X-Chromosomen, einem gesunden und einem defekten) gesund und wird daher nur zum Überträger der Krankheit auf ihre Söhne (*Abbildung 2-5*).

Abbildung 2-5

X-chromosomaler, rezessiver Erbgang mit der Mutter als Überträgerin und gesundem Vater



2.3.5 Die Proteine als Genprodukte

2.3.5.1 Die Aminosäuren als Bausteine der Proteine

Die Produkte der Gene sind bestimmte RNA-Moleküle, die ihrerseits in sog. *Proteine* übersetzt werden. Proteine sind aus *Aminosäuren* aufgebaute Eiweißmoleküle. Es gibt insgesamt 20 verschiedene Aminosäuren, die im Prozeß der Proteinbiosynthese nach einer im genetischen Material niedergelegten Vorschrift (s. Kapitel 2.4.1) zu einzelnen Ketten verknüpft werden. Biologisch aktive Eiweißmoleküle können dabei nicht nur aus einer, sondern auch aus mehreren Ketten, entweder gleicher oder sogar verschiedener Struktur bestehen. Das *Hämoglobin* z. B., der rote Farbstoff im Blut, besteht aus zwei α -Globinketten und zwei β -Globinketten, d. h. er hat die Konfiguration $\alpha 2, \beta 2$. Dabei sind α - und β -Ketten mit einer Länge von 141 bzw. 146 Ami-

nosäuren nicht nur verschieden groß, sondern auch in der Abfolge der Aminosäuren, in der sog. *Sequenz* oder *Primärstruktur*, verschieden.

Durch z. B. Erhitzen können Proteine denaturiert werden, so daß sie ihre biologische Aktivität verlieren. Dabei geht auch ihre *Raumstruktur* verloren, die in Einzelfällen durch vorsichtiges Abkühlen zusammen mit der biologischen Aktivität wiedergewonnen werden kann. Ein Proteinmolekül mit einer bestimmten Sequenz besitzt also eine ganz bestimmte charakteristische Raumstruktur, wobei die grundlegenden Gesetzmäßigkeiten und Zusammenhänge zwischen Primärstruktur und Raumstruktur sehr komplex sind. Die Konstruktion eines Eiweißmoleküls mit einer bestimmten gewünschten Raumstruktur auf dem Reißbrett ist daher noch nicht möglich.

2.3.5.2 Die Funktionen der Proteine

Proteine können ganz unterschiedliche Funktionen haben. Sie sind:

- a) *Hormone*, wie z. B. Insulin oder Wachstumshormone;
- b) *Enzyme*, die die zahlreichen Reaktionen des Stoffwechsels katalysieren;
- c) *Antikörper*, die einen Teil des Immunsystems darstellen und eine zentrale Rolle in der Abwehr von allem, was körperfremd ist, spielen. Sie werden von den sog. B-Lymphozyten produziert, wobei jeder einzelne B-Lymphozyt einen spezifischen Antikörper produziert. Das Gemisch der B-Lymphozyten im Blut produziert daher u. a. ein ganzes Spektrum verschiedener, polyklonaler Antikörper. Sog. monoklonale Antikörper müßten entstehen, wenn es gelänge, einzelne Lymphozyten zu isolieren und zu vermehren. Dann müßte jede aus einem einzigen Lymphozyt hervorgegangene Population ebenfalls diesen jeweils spezifischen Antikörper produzieren. Leider aber ist die Kultivierung solcher Zellen außerhalb des Organismus nur beschränkt möglich. Man fusioniert sie daher mit bestimmten Tumorzellen, die selbst keine Antikörper produzieren, aber als Tumorzellen die Eigenschaften des uneingeschränkten Wachstums aufweisen. Diese Eigenschaft wird über die Fusion auf die B-Lymphozyten übertragen, so daß diese nun uneingeschränkt wachsen können und dabei immer noch Antikörper produzieren. Die Bedeutung dieser Technik für Diagnostik und Therapie kann nicht hoch genug eingeschätzt werden, da Antikörper als universelle Markierungs- und Erkennungsmoleküle für nahezu beliebige Molekülstrukturen verwendbar sind und ihre Spezifität von anderen bekannten Systemen nicht erreicht wird;
- d) *Transport- und Speicherproteine*, wie z. B. das bereits erwähnte Hämoglobin, das für den Transport von Sauerstoff im Blut verantwortlich ist, oder das für den Transport von Cholesterin verantwortliche Low Density Lipoprotein (LDL);
- e) *Rezeptoren*, die bestimmte Signale, wie z. B. die Gegenwart eines Hormons, von außen in das Zellinnere weiterleiten;
- f) *Stützproteine*, wie z. B. das Kollagen (auch Gelatine genannt), das Knochen- und Bindegewebe sowie Knorpeln ihre Stabilität verleiht und schließlich
- g) *Neurotransmitter* von der Art der sog. Endorphine, die in der Schmerzempfindung eine wichtige Rolle spielen.

2.3.5.3 Das Prinzip des Polymorphismus

Einige Gene kommen nicht nur in einer, sondern in mehreren Kopien (Allelen) pro Chromosom vor. Wenn diese in ihrer Struktur durch Punktmutationen verändert sind, spricht man von *Polymorphismus*. Bekannte Beispiele für polymorphe Proteine, die als Produkte dieser Allele entstehen, sind die verschiedenen *Blutgruppenantigene* des ABO-Systems oder die *Histokompatibilitätsantigene*. Gerade im letzten Fall handelt es sich um einen außerordentlich komplexen Genabschnitt mit mehreren hundert Allelen. Jedes menschliche Individuum exprimiert nur einen Teil dieser in ihrer Struktur leicht unterschiedlichen Proteine auf seinen Zellen, die dadurch ihre besondere Individualität erhalten. Wenn bei einer Organtransplantation die transplantierten Zellen nicht das identische Muster dieser Proteine aufweisen, werden sie als fremd erkannt und abgestoßen. Bestimmte, charakteristische Histokompatibilitätsantigenmuster bestimmen nicht nur die Individualität eines Menschen, sie korrelieren gelegentlich auch mit der Anfälligkeit gegenüber bestimmten Krankheiten. Ein bestimmtes Muster, HLA-B 27 genannt, ist z. B. mit einer 90fach höheren Wahrscheinlichkeit mit einer bestimmten Form der Arthritis (M. Bechterew) assoziiert.

Der Protein-Polymorphismus hat natürlich seine Basis in Veränderungen der DNA und kann daher auch z. B. durch veränderte Schnittmuster der DNA für bestimmte Restriktionsenzyme nachgewiesen werden. Solche veränderten Schnittmuster, auch als *RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism)* bekannt, korrelieren gelegentlich mit genetischen Defekten des Menschen und können daher zu deren Erkennung herangezogen werden.

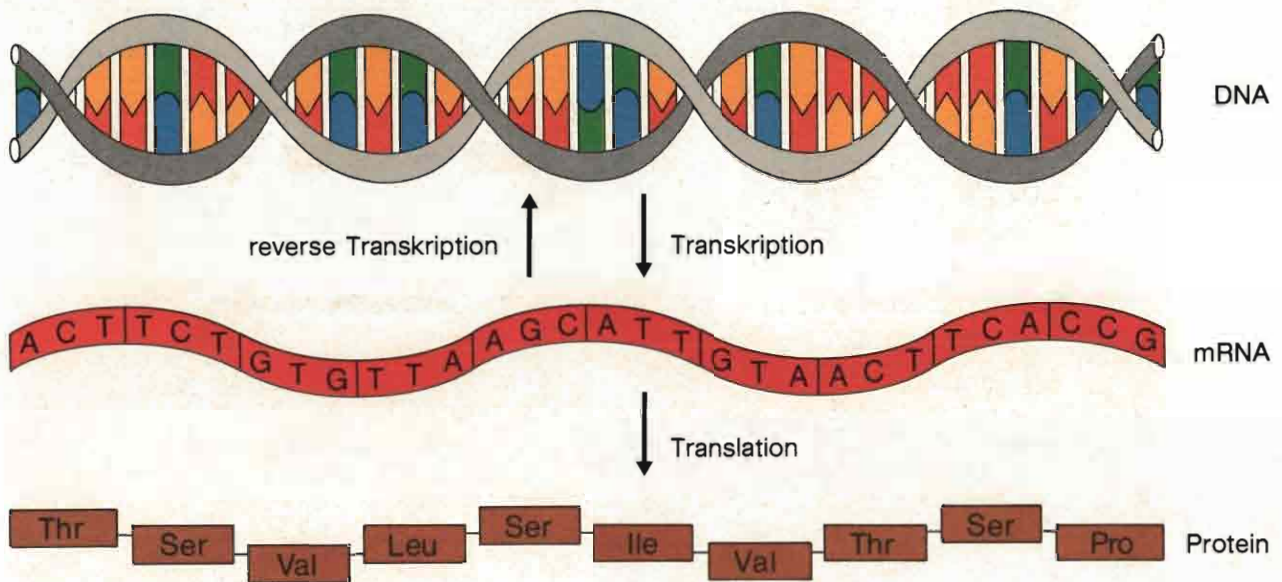
2.4 Funktion des Erbmaterials

2.4.1 Der Begriff des Gens

Auf dem Fadenmolekül der DNA ist die Erbinformation in Form von sogenannten *Genen* gespeichert. Ein Gen ist ein bestimmter Abschnitt auf der DNA mit einer definierten Abfolge von Basenpaaren, die die Information für die Bildung eines Eiweißmoleküls trägt. Der Weg, den diese Information von der DNA-Doppelhelix bis hin zu einem Eiweißmolekül nimmt (*Abbildung 2-6*), wird durch das sog. *zentrale Dogma* der molekularen Biologie vorge-schrieben:

Der genetische Code
(nach Fonds der Chemischen Industrie, 1985)

Adenin Guanin Thymin Cytosin

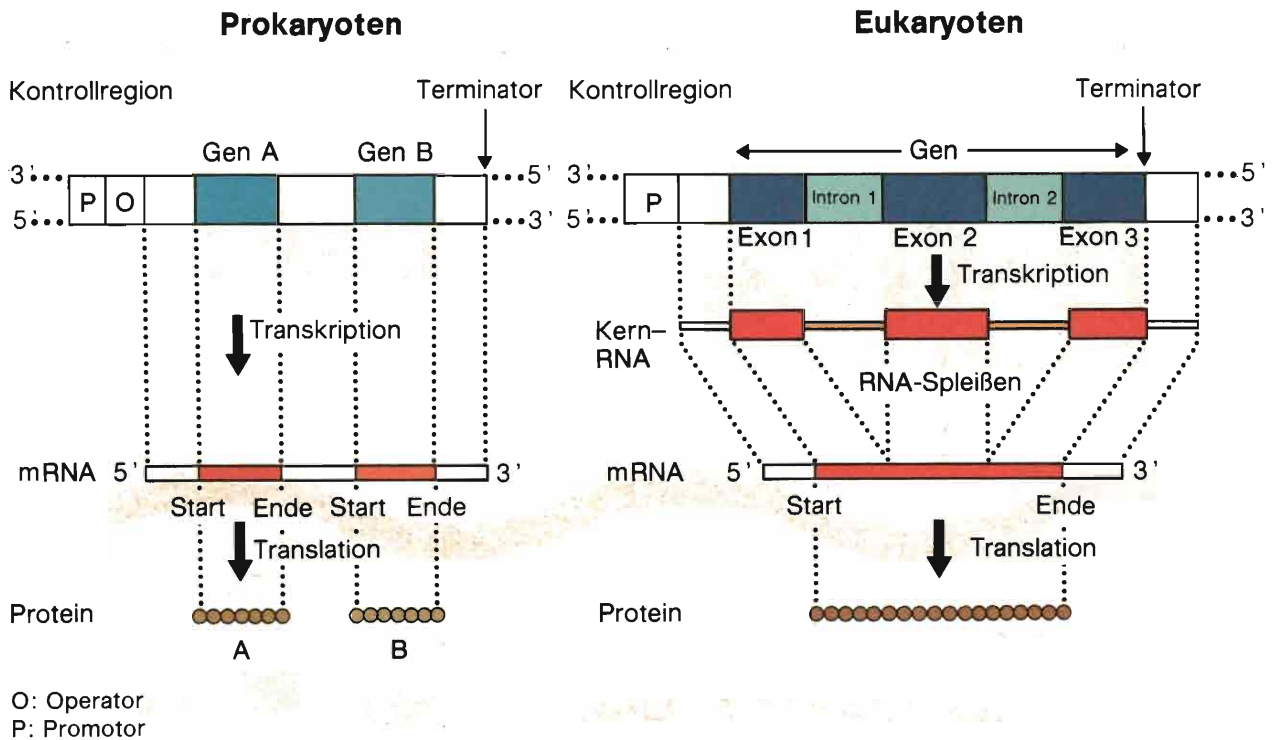
Die Information für die Abfolge der Aminosäuren im Protein ist in der DNA kodiert. Die Sequenz der DNA-Bausteine A, G, T, und C bestimmt die Reihenfolge der mRNA-Bausteine in der Transkription (der Einfachheit halber wurde auf die Unterscheidung A, G, T, und C gegenüber A, G, U und C in der RNA verzichtet. In der RNA tritt der Baustein Uracil (U) an die Stelle des Bausteins Thymin (T). Jeweils drei mRNA-Bausteine codieren für eine Aminosäure im Protein (Translation).

In einem ersten Schritt, *Transkription* genannt, wird die Information in ein *RNA*-Molekül übertragen. Von der DNA unterscheidet sich dieses Molekül nur in seiner chemischen Zusammensetzung, indem es *Ribose* statt *Desoxyribose* enthält. Hergestellt wird dieses RNA-Molekül, das auch den Namen *messenger RNA (mRNA)* oder Boten-RNA trägt, durch geeignete Enzyme (sog. *RNA-Polymerasen*). In höheren Zellen, d. h. bei Pflanzen und Säugern, ist die Bildung dieser mRNA dadurch verkompliziert, daß die genetische Information auf

dem DNA-Faden gestückelt vorliegt. Die kodierenden Bereiche (sog. *Exons*), die sich später in der mRNA wiederfinden sollen, sind durch nicht-kodierende Bereiche (sog. *Introns*) unterbrochen (*Abbildung 2-7*). Im Zellkern dieser Zellen sind daher spezielle Enzyme, die den langen RNA-Faden, der als *Primärprodukt* der Transkription entsteht, so zurechtstückelt (spleißt), daß im RNA-Molekül wirklich nur die informationstragenden Teile übrigbleiben.

Abbildung 2-7

Vergleich der Genexpression bei Pro- und Eukaryoten
(Fonds der Chemischen Industrie, 1985)



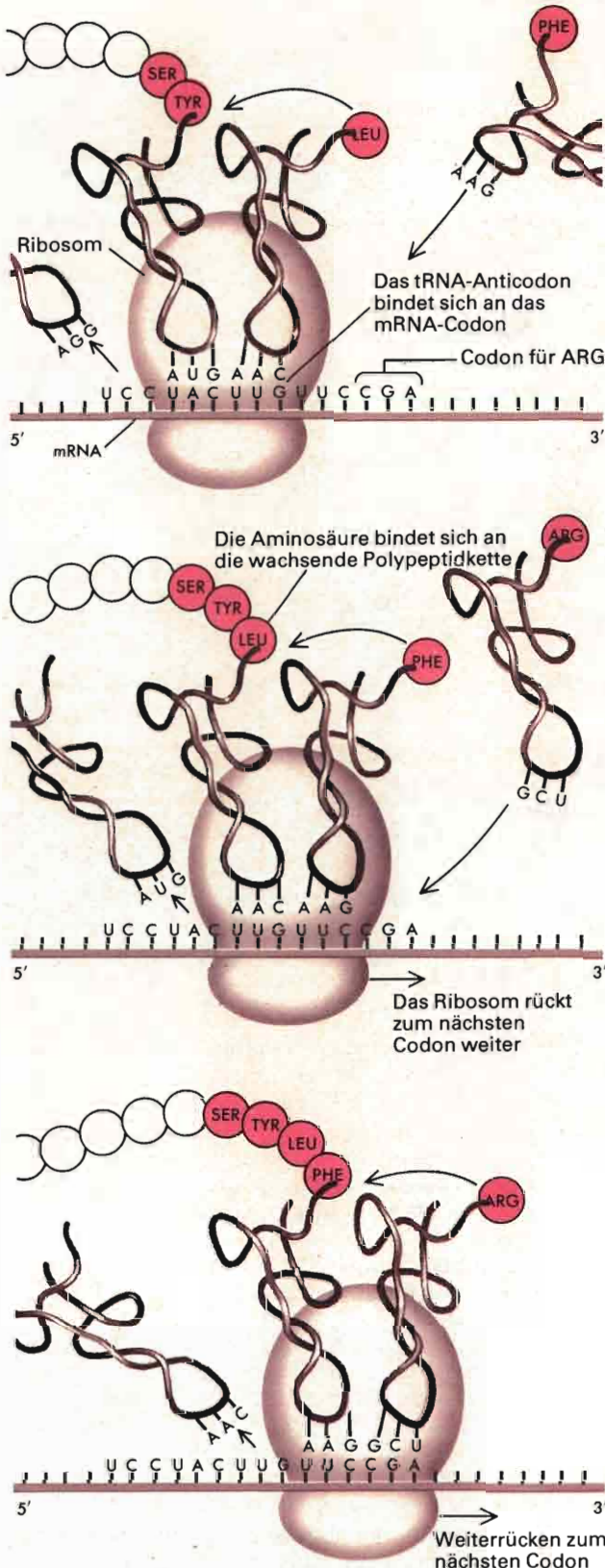
Bakterien besitzen diese Maschinerie des Spleißens nicht. Gene aus höheren Zellen können daher in ihrer ursprünglichen Form in Bakterien *nicht* in ein Eiweißmolekül übersetzt werden. Um dies dennoch zu ermöglichen, müssen Gene höherer Zellen den Bakterien in einer für sie lesbaren Form, d. h. *ohne* die Unterbrechung durch Introns, angeboten werden. Zu diesem Zweck werden DNA-Kopien eukaryotischer mRNA-Moleküle hergestellt, die als *cDNA-Kopien* (das *c* in *cDNA* steht für engl. *complementary* = komplementär zur mRNA) bezeichnet werden. Ihre Herstellung kann einmal enzymatisch aus mRNA selbst erfolgen. Man benötigt dazu ein aus Retroviren isolierbares Enzym, die sog. *reverse Transkriptase*. Retroviren, wie bereits erwähnt, besitzen ein RNA-Genom und müssen dieses zur Vermehrung in eine DNA-Kopie umwandeln, die in die chromosomale DNA der Wirtszelle einzu-

bauen ist. Sie tragen daher ein Enzym, das die Richtung des Informationsflusses aus dem zentralen Dogma umkehrt und mit Bildung von DNA aus RNA daher eine sog. *reverse Transkription* vollzieht (s. a. *Abbildung 2-6*). Das Enzym katalysiert diese Reaktion nicht nur für das virale RNA-Genom, sondern praktisch für jedes andere RNA-Molekül auch, also auch für jede gewünschte eukaryotische mRNA. Ein anderes Verfahren zur Herstellung von *cDNA* wäre deren rein chemische Synthese, die heute einfach durchzuführen ist, aber aus praktischen Gründen zur Zeit auf Moleküle einer Größe von ca. 500 bis 1 000 Basenpaare beschränkt bleibt.

Nachdem sich in einer Zelle eine mRNA gebildet hat, wird deren Information anschließend in einem als *Translation* bezeichneten Prozeß in ein Eiweißmolekül übertragen (*Abbildung 2-8*).

Abbildung 2-8

Translation — Proteinsynthese am Ribosom
(Watson et al., 1985)



Am Ribosom werden die Codons, die Code-Wörter eines mRNA-Moleküls, übersetzt. Dabei paaren sich die Basen eines Codons mit denen des Anticodons einer tRNA, die mit der entsprechenden Aminosäure beladen ist.

Die Umsetzung erfolgt in besonderen Proteinsynthesefabriken, den sog. *Ribosomen*, nach bestimmten Regeln, die im *genetischen Code* niedergelegt sind. Bestimmte Dreier-Kombinationen von Nukleotiden, sog. *Codons*, dirigieren dabei den Einbau bestimmter Aminosäuren, der Bausteine der Proteine, z. B. das Triplet-Codon CGA die Aminosäure Arginin etc. Insgesamt gibt es 64 Triplet-Codons. Zieht man hiervon die drei Stopcodons ab, die der Translationsmaschinerie das Ende eines Lesebereichs anzeigen, so bleiben 61 Codons für insgesamt nur 20 Aminosäuren. Der Code ist also, wie es heißt, *degeneriert*, d. h. für einzelne Aminosäuren gibt es mehrere, insgesamt bis zu sechs Codons. Die Codonauswahl ist in verschiedenen Organismen ganz unterschiedlich und kann natürlich bei der chemischen Synthese von Genen berücksichtigt werden. Der genetische Code ist *universell*, d. h. in der gesamten lebenden Welt von Gültigkeit, so daß eine bestimmte Abfolge von Nukleotiden in der DNA sowohl in Bakterien als auch in menschlichen Zellen zur Ausbildung desselben Eiweißmoleküls führt. Nur Dank dieser Universalität ist es möglich und sinnvoll, Gene zwischen unterschiedlichsten Organismen hin und her zu übertragen und dabei dennoch immer das gleiche Produkt zu erhalten. Das Wissen um den genetischen Code erlaubt heute die gezielte Einführung von Mutationen an jeder gewünschten Stelle einer DNA und damit auch in ein Eiweißmolekül. Man spricht in diesem Zusammenhang vom sog. *Protein-Engineering*.

2.4.2 Die Steuerung der Genexpression

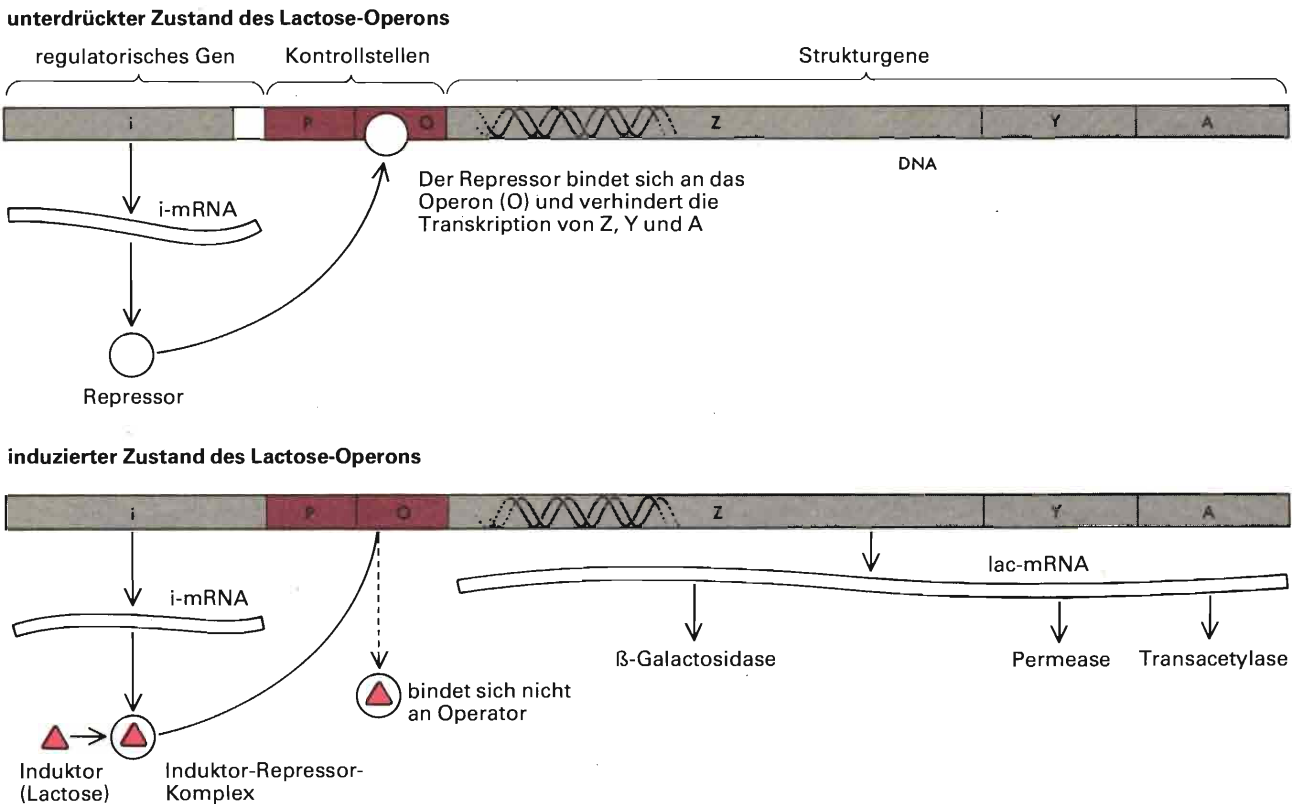
2.4.2.1 Der Promotor als Signalbereich

Wichtig für die Existenz einer Zelle und eines Organismus ist die Möglichkeit, die Vorgänge der *Genexpression*, d. h. der *Transkription* und der *Translation*, korrekt zu steuern. Fast alle menschlichen Zellen enthalten die gleiche Anzahl von Genen. Angesichts der besonderen Diversifizierung und Arbeitsteilung der Zellen wird in einem gegebenen Zelltyp immer nur ein kleiner, aber für ihn charakteristischer Teil der Gene exprimiert, d. h. in Eiweißmoleküle umgesetzt. Dies wird durch bestimmte Bereiche der DNA bewerkstelligt, die den Genen vorangestellt sind.

In diesem Sinne muß man sich das Genom einer Zelle als ein Eisenbahnnetz vorstellen, in welchem niemals alle Züge gleichzeitig fahren dürfen. Vielmehr wird ihr Betrieb durch ein komplexes System von Signalen kontrolliert. Der Signalbereich wird bei den Genen als *Promotor* bezeichnet. An seiner Lage und Struktur erkennt die RNA-Polymerase, ob sie mit der Ablesung (Transkription) beginnen kann oder nicht. Er kann z. B. durch andere Proteine besetzt sein, die der Polymerase den Zutritt zum fraglichen Gen verwehren. Solche Proteine werden auch als *Repressoren* bezeichnet. Ihre Bindung an den Promotorbereich kann durch sog. *Induktoren* aufgehoben werden. Ein Bakterium etwa, das normalen Zucker als Nahrungsquelle zur Verfügung hat, kann die Gene, die es für die Verwertung eines anderen Zuckers, z. B. des Milchzuckers (Lac-

Abbildung 2-9

Repressoren und Induktoren regulieren die Expression der Gene im Lactose-Operon (lac-Operon) (Watson et al., 1985)



tose) braucht, in diesem Falle einfach durch Blockieren des Ablesens der entsprechenden Gene mittels eines Repressors abstellen (Abbildung 2-9).

Die milchzuckerabbauenden Enzyme würden erst dann benötigt, wenn die bisherige Nahrungsquelle knapp würde und plötzlich nur noch Milchzucker im Angebot wäre. In diesem Fall hat es die Natur so eingerichtet, daß der Milchzucker (als sog. Induktor) mit dem Repressor für diejenigen Gene interagiert, von denen sich die milchzuckerabbauenden Enzyme ableiten, so daß dieser Repressor sich nun vom Promotorbereich ablöst. Der Weg ist nun frei für die Bildung der mRNA und damit für die Bildung der den Milchzucker verwertenden Enzyme. Einen Komplex von Genen, der durch ein einziges Promotor/Repressor-System gesteuert wird, nennt man auch ein *Operon*. Promotoren von der Art, wie sie für die Regulation des sog. Lactose-operons in *E. coli* vorliegen, spielen eine wichtige Rolle in der Gentechnologie, weil sie *steuerbar* sind. In Abwesenheit von Lactose sind die entsprechenden Gene ab-, in Gegenwart von Lactose sind sie angestellt. Viele Proteine, insbesondere immer dann, wenn sie in großen Mengen produziert wer-

den, sind für die Zelle toxisch. In *Abwesenheit* des entsprechenden Induktors lassen sich zunächst große Mengen eines Bakteriums züchten, das z. B. ein fremdes Gen unter der Kontrolle des induzierbaren Lactosepromotors trägt. Auf Wunsch des Experimentators kann durch Zugabe des Induktors (z. B. der Lactose) der Promotor und damit die Synthese des von ihm gesteuerten Genproduktes angeschaltet werden. In dieser Phase ist es dann letztlich gleichgültig, ob die Zellen nach einiger Zeit wegen einer eventuellen Toxizität des neugebildeten Proteins absterben oder nicht. Wichtig ist nur, daß *vor* der Induktion das Wachstum ungehindert war, um den Fermenter mit Bakterien zu füllen, und daß *nach* der Induktion die Synthese noch genügend lange anhält, um ausreichende Mengen des gewünschten Genproduktes zu produzieren.

Die Mechanismen der *Steuerung* der Genexpression in höheren Zellen sind weniger gut untersucht, aber sicher komplexer. Ihre Kenntnis ist jedoch wichtig, da komplexe eukaryotische Proteine heute vermehrt in Zellkulturen nicht von Bakterien, sondern von Säugern selbst, produziert werden. Es gilt als gesichert, daß bei der Steuerung der Genexpres-

sion nicht nur sog. *negative* Kontrollmechanismen von der Art, wie sie hier bei Bakterien beschrieben wurden, sondern auch *positive* Mechanismen wirksam werden. Proteine, die auf der DNA an Promotorbereichen binden, können also nicht nur die Transkription hemmen, sondern auch stimulieren. Entsprechende Bereiche auf der DNA im Promotorbereich werden als sog. *Enhancer* bezeichnet. Einige dieser Enhancer-Elemente sind zellspezifisch, d. h. werden nur in bestimmten Zelltypen aktiv. Die Synthese von *Antikörpern* z. B., ist von der Gegenwart zellspezifischer Enhancer abhängig, um zu garantieren, daß die entsprechenden Gene *nur* in den sog. *B-Lymphozyten* des Blutes und nicht an anderer Stelle des Körpers angeschaltet werden.

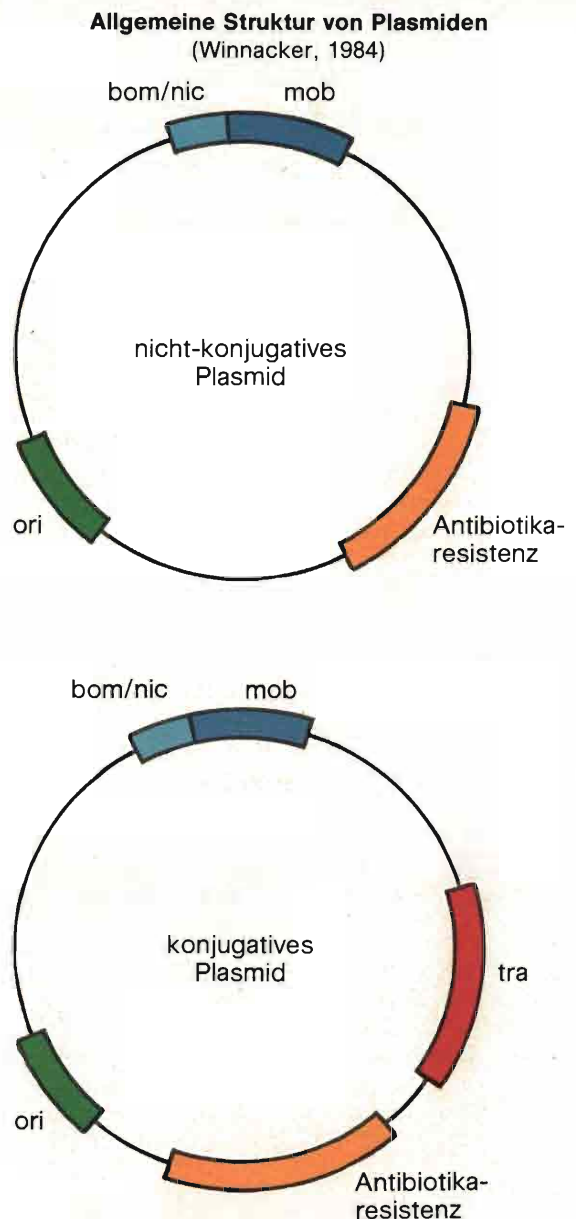
2.4.2.2 Steuerung der Genexpression durch Replikation — der Begriff des Plasmids

Das Ausmaß der Genexpression kann auch über die Kopienzahl des fraglichen Gens gesteuert werden. Je mehr Gene, desto mehr wird von dem entsprechenden Produkt produziert. Fremde Gene werden daher vorzugshalber nicht in die chromosomale DNA der Wirtszelle eingebaut, die nur in einer oder zwei Kopien (Chromosomen) vorliegt, sondern vielmehr in *extrachromosomale* genetische Elemente, wie etwa *Plasmide*. Solche Elemente können in Kopienzahlen von über 1 000 pro Zelle in Bakterienzellen vorkommen. Damit sie sich effizient zu diesen hohen Kopienzahlen hin vermehren, benötigen sie bestimmte Signalsequenzen, die als *Ursprungspunkte der Replikation* — oder auch *ori* — bezeichnet werden (s. *Abbildung 2-10*).

An diesen spezifischen Stellen startet der Verdopplungsmechanismus, auch *Replikation* genannt, der aus einem einzigen DNA-Molekül schließlich zwei Tochtermoleküle herzustellen erlaubt und so fort. Bezüglich der enzymatischen Maschinerie ist dieser Vorgang meist unabhängig von der Vermehrung des Wirtszellchromosoms, das sich ja pro Zellteilung nur einmal verdoppelt, während vielmehr die erwähnten extrachromosomalen Elemente in hohen Kopienzahlen vorkommen sollen. Manche Plasmide können nur in bestimmten Wirtszellen replizieren, z. B. nur in *E. coli*, manche in vielen, ganz unterschiedlichen Bakterien. Man spricht von einer *engen* oder *breiten Wirtsspezifität* der entsprechenden Elemente. Diese Aspekte spielen auch für die *biologische Sicherheit* eine Rolle, da durch die Wahl eines bestimmten Vektors die Wirtsspezifität und damit seine eventuelle Verbreitung vom Experimentator festgelegt werden kann.

In höheren Zellen sind diese Manipulationen der Genexpression über die Kopienzahl im Vergleich zu Bakterien oder Hefen sehr viel mehr eingeschränkt. Man verwendet einmal Viren, die zwar in ihrem Genom eingebaute fremde Gene zu hohen Kopienzahlen vermehren, aber letztlich die Zelle töten; oder man nutzt das Prinzip der sog. *Genamplifikation*. Von einigen wenigen zellulären Genen ist bekannt, daß sie unter bestimmten Bedingungen ihre Kopienzahlen stark erhöhen können. Den chromosomalen Ort, an welchem dies geschieht, muß man sich wie eine Zwiebel vorstellen. In auf-

Abbildung 2-10



Nicht-konjugative und konjugative Plasmide unterscheiden sich durch Ab- bzw. Anwesenheit sogenannter Transferfunktionen.

einanderfolgenden Zellteilungen kommt es nur an diesem einen Ort zu zusätzlichen Verdopplungen, so daß DNA-Kopien wie Zwiebelschalen eine über die andere gelegt werden, bis schließlich mehrere tausend Genkopien an dieser Stelle vorliegen. Von diesem Phänomen ist im allgemeinen nicht nur das betreffende Gen selbst, sondern auch seine unmittelbare Nachbarschaft betroffen. Baut man in diesen Bereich nun ein fremdes Gen ein, so wird dieses mitamplifiziert. Auf diese Weise lassen sich auch in höheren Zellen hohe Kopienzahlen einzelner Gene realisieren.

2.4.2.3 Steuerung der Genexpression durch Translation

Genexpression wird nicht nur auf der Ebene der Transkription und der Replikation, sondern auch

der Translation gesteuert. In höheren Zellen müssen die meisten Proteine, bevor sie wirklich zum Einsatz im Organismus kommen, nach ihrer Synthese noch ausgiebig modifiziert werden. Wenn es sich um Proteine handelt, die z. B. als Hormone wirken sollen, werden sie meist in einer inaktiven Vorläuferform synthetisiert. Diese oft sehr viel längere Form ist biologisch zunächst zwar inaktiv, erlaubt aber den Transport durch die vielen Membransysteme der Zelle. Erst wenn das Protein dann wirklich an seinen Zielort kommt, wird es enzymatisch durch Abspaltung eines bestimmten Teiles in die reife, biologisch aktive Form umgewandelt. Ein besonders eindruckliches Beispiel sind die Gerinnungsfaktoren im Blut, die normalerweise in inaktiver Form vorliegen und erst durch enzymatische Spaltung einer nach dem anderen in langen Kaskaden aktiviert werden. Andere wichtige Modifikationen betreffen das Anhängen von Zuckerresten, wie es bei den *Glykoproteinen* verwirklicht ist, oder auch von Phosphatresten. *Glykoproteine* sind z. B. die *Hüllproteine* bestimmter Viren (Influenza, Herpes, Masern) oder die sog. *Histokompatibilitätsantigene*. Diese befinden sich u. a. auf der Oberfläche bestimmter weißer Blutkörperchen und sind für die Erkennung fremder oder eigener Zellen verantwortlich (s. a. Mutationen). Durch Phosphatreste modifizierte Proteine spielen z. B. bei der *Hormonwirkung* eine wichtige Rolle. Es ist offensichtlich, daß Proteine, die ein Hormonsignal in das Zellinnere übertragen, nicht immer aktiv sein dürfen. Sie werden daher reversibel modifiziert und üben so ihre Wirkung nur für denjenigen Zeitraum aus, der für die Ausübung ihrer Wirkung beabsichtigt war.

Die erwähnten Modifikationen werden in Bakterienzellen oft ganz anders ausgeführt als z. B. in menschlichen Zellen. Wenn eine entsprechende Modifikation also biologisch von Bedeutung ist, so kann die Synthese dieses Proteins in Bakterien zwar zur Bildung der Peptidkette, aber noch lange nicht zur Bildung eines biologisch aktiven Proteins führen. Bestimmte Proteine, z. B. Gerinnungsfakto-

ren, können daher in Bakterien aus diesen Gründen derzeit noch nicht produziert werden. Statt dessen weicht man in solchen Fällen auf Hefezellen oder Gewebekulturzellen aus.

2.5 Grundlagen der Gentechnologie und Nachweis rekombinierter DNA

Die schnelle Entwicklung der Gentechnologie bedurfte der folgenden vier Voraussetzungen:

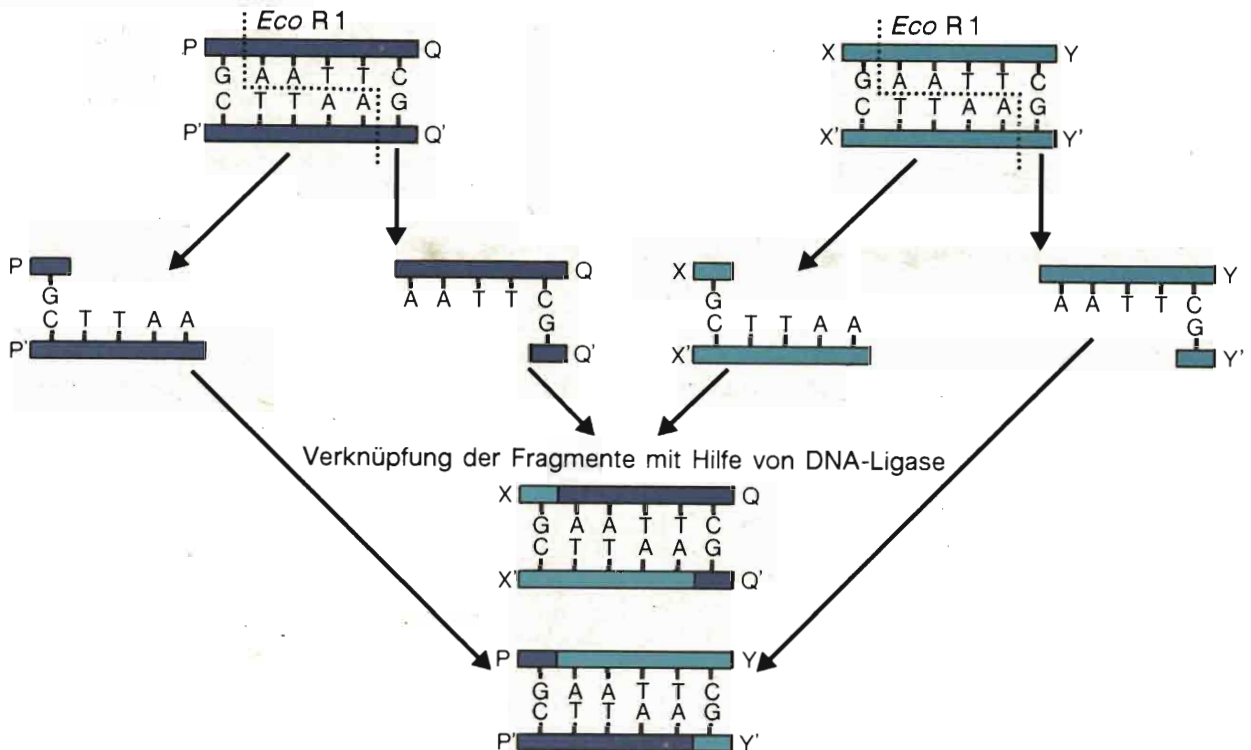
1. Methoden zur Isolierung von DNA;
2. Methoden zum Transfer und zur Vermehrung rekombinierter DNA in Bakterien;
3. Methoden zum Transfer und zur Vermehrung rekombinierter DNA in höheren Zellen;
4. Methoden des Nachweises rekombinierter DNA.

2.5.1 Methoden zur Herstellung und Isolierung von DNA

2.5.1.1 Isolierung von DNA-Fragmenten über Restriktionsendonukleasen

Mit der Entdeckung der sog. *Restriktionsendonukleasen* — auch Restriktionsenzyme genannt — wurde es möglich, bestimmte Stücke oder Abschnitte aus dem DNA-Faden gezielt zu isolieren. Die Restriktionsenzyme erkennen als molekulare Scheren bestimmte, kurze Sequenzabschnitte, z. B. GAATTC, die statistisch über ein DNA-Molekül verteilt sind. An diesen *Erkennungsstellen* wird die DNA im allgemeinen *versetzt* geschnitten, so daß einzelsträngige, überhängende Enden entstehen (*Abbildung 2-11*).

Zerschneiden von DNA mit Restriktionsenzymen und Neuverknüpfung
(Watson et al., 1985)



Das Restriktionsenzym *Eco* RI macht versetzte Schnitte, symmetrisch zur Mitte seiner Erkennungsstelle auf der DNA. Dadurch entstehen „klebrige“ Enden. Ein solches überhängendes Ende kann mit einem anderen, ebenfalls von *Eco* RI erzeugten, überhängenden Ende durch Basenpaarung „verkleben“. Die Lücken im Rückgrat lassen sich mit Hilfe der DNA-Ligase verschließen.

DNA-Stücke unterschiedlicher Herkunft, die mit demselben Enzym erzeugt wurden, können sich daher nach den Regeln der Basenpaarung zusammenlagern und damit ein rekombiniertes DNA-Molekül bilden. Die Überlappung beträgt meist nicht mehr als vier Basen, so daß die Verknüpfung durch Einwirkung eines Enzyms, der *DNA-Ligase*, stabilisiert werden muß. Zur gezielten Zerlegung von DNA stehen heute an die 100 Restriktionsenzyme zur Verfügung, die jeweils einen für sie charakteristischen Sequenzbereich erkennen und so ein DNA-Molekül in Stücke jeder gewünschten Länge zu zerlegen gestatten. Eine Sechser-Erkennungssequenz wie z. B. GAATTC kommt statistisch etwa alle 4 000 Basenpaare auf einem beliebigen DNA-Strang vor, eine Vierer-Sequenz etwa alle 250 Basenpaare. Kleinere Genome, wie etwa die der meisten Viren, werden daher in nur wenige Bruchstücke zerlegt. Diese sind meist von unterschiedlicher Größe und können daher mittels der Technik der Elektrophorese über ihre unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeit in einer Gelmatrix voneinander getrennt werden. Kleinere Stücke wandern im elektrischen Feld schneller als große, denen das Gel größeren Widerstand entgegensetzt. Aus großen Chromosomen, z. B. denen von Säugern, entstehen leicht eine Million verschiedener Fragmente oder mehr, die sich bei einem Größenspektrum zwischen z. B. 500 bis

5 000 Basenpaare allerdings nicht mehr ohne weiteres auftrennen lassen.

2.5.1.2 Chemische Synthese von DNA

DNA-Fragmente lassen sich heute auch durch rein chemische Synthese gewinnen. In entsprechenden Syntheseautomaten, sog. *Genmaschinen*, werden dabei zwischen 20 und 60 Basen lange Stücke synthetisiert, die sich gemäß den Regeln der Basenpaarung in entsprechenden Gemischen zu einem einzigen doppelsträngigen DNA-Fragment zusammenlagern. Das Verfahren erlaubt es, die Codonauswahl nach Wunsch gegenüber dem natürlichen Gen zu verändern. Darüberhinaus lassen sich auch gezielte Mutationen einführen, die zur Bildung eines veränderten Eiweißmoleküls führen.

2.5.2 Methoden zum Transfer und zur Vermehrung rekombinierter DNA in Bakterien

2.5.2.1 Der Begriff des Vektors

Durch Spaltung mit Restriktionsenzymen wird ein DNA-Molekül in spezifische Fragmente zerlegt. Um diese zu sortieren — vor allem dann, wenn sie so zahlreich sind, daß sie durch Elektrophorese nicht

mehr aufgetrennt werden können — und um sie zu vermehren, müssen sie *kloniert* werden. Das geschieht mittels eines *Vektors* oder Vehikels. DNA-Moleküle haben im allgemeinen nicht die Möglichkeit und Fähigkeit, sich autonom in einer Zelle zu vermehren. Dazu bedarf es bestimmter Signalsequenzen, die nur auf Vektormolekülen vorhanden sind. Wird dann ein an sich inertes DNA-Fragment mit einem Vektor verknüpft, so vermehrt es sich zusammen mit diesem in der neuen Wirtszelle. Man kennt und verwendet heute zwei Arten von Vektoren, *Plasmide* und *Viren*.

Plasmide sind ringförmige DNA-Moleküle, die natürlicherweise in vielen Bakterien und Hefen bis hin zu Säugerzellen vorkommen. Oft ist ihre biologische Funktion nicht bekannt; dann spricht man von *kryptischen Plasmiden*. Einige Plasmide jedoch tragen charakteristische Gene, die z. B. Antibiotikaresistenzen kodieren, oder aber den Abbau von toxischen Substanzen bewerkstelligen.

Alle bekannten Plasmide weisen einen bestimmten, kurzen Sequenzabschnitt auf, den Ursprungspunkt der Replikation (*ori*), an dem im Zusammenspiel mit einer Reihe von aus der Zelle zur Verfügung gestellten Enzymen die Vermehrung des DNA-Moleküls startet (s. a. *Abbildung 2-10*). Je nach Art dieses Abschnitts teilt man die Plasmide in Gruppen ein. Plasmide mit identischen Ursprungspunkten können in einer Wirtszelle nicht koexistieren, sie sind *inkompatibel*. Sie werden daher einer bestimmten gemeinsamen *Inkompatibilitätsgruppe* zugerechnet. Wenn daher gelegentlich in der Gentechnologie zwei Plasmide nebeneinander existieren sollen, so müssen sie aus zwei verschiedenen Inkompatibilitätsgruppen stammen (s. u.).

2.5.2.2 Plasmid-Übertragung durch Konjugation

Neben dem charakteristischen Ursprungspunkt der Replikation können Plasmide einen Sequenzabschnitt tragen, der die sog. *Transferegene* beherbergt (s. a. *Abbildung 2-10*). Die Produkte dieser Gene — wiederum zusammen mit bestimmten Sequenzbereichen — erlauben den Transfer der Plasmide zwischen verschiedenen Bakterienzellen. Dazu bedarf es eines physischen Kontaktes zwischen den Bakterienzellen, der durch bestimmte Oberflächenstrukturen vermittelt wird, durch die sog. *Pili*. Durch sie wird im Prozess der *Konjugation* die Plasmid-DNA von der Donor- auf die plasmidfreie Rezipientenzelle übertragen. Donorzellen, die bestimmte sog. *konjugative Plasmide* mit Transferegenen enthalten, werden in Analogie zur geschlechtlichen Vermehrung bei Säugern auch als *männliche* Bakterien bezeichnet. Die Konjugation ist unter bestimmten Bedingungen ein sehr effizientes Phänomen. Antibiotikaresistenzen z. B., die auf solchen Plasmiden kodiert sind, können daher in Krankenhäusern oder unter Laboratoriumsbedingungen außerordentlich schnell übertragen werden und sich in einer Bakterienpopulation ausbreiten. Da die Konjugation aber von einem physischen Kontakt zwischen zwei Bakterienzellen abhängig ist, sinkt ihre Effizienz mit dem Quadrat der Zellkonzentration. In Bakterienpopulationen in der Umwelt wird dieses Phänomen

der Genübertragung daher nur sehr selten beobachtet.

2.5.2.3 Plasmid-Übertragung durch Transfektion

In der Gentechnologie wird meist — aus Gründen der *biologischen Sicherheit* — mit Plasmiden gearbeitet, denen die Transferegene fehlen oder entfernt wurden. Solche Plasmide können dann nicht mehr durch Konjugation, sondern müssen durch sog. *Transfektion* in die Bakterienzellen eingebracht werden. Dazu werden die Bakterienzellen von ihrer Zellwand befreit und zu Protoplasten gemacht. In Gegenwart bestimmter Metallionen gelingt es dann, die verbleibende Zellmembran für die Plasmid-DNA so zu öffnen, daß dabei die Zelle als solche erhalten bleibt und nach Aufnahme der DNA wieder zu einer intakten, lebenden Bakterienzelle regenerieren kann. Nach dem heutigen Stand der Technik lassen sich auf diese Weise mit einem Mikrogramm Plasmid-DNA ca. 10^8 Bakterien transformieren. Dies ist recht ineffizient, wenn man bedenkt, daß dieses eine Mikrogramm DNA ca. 10^{11} Molekülen entspricht und somit nur eines von 1 000 DNA-Molekülen in eine Bakterienzelle einzubringen ist. Dennoch sind diese Zahlenverhältnisse für die Praxis durchaus akzeptabel, vor allem weil es effiziente Verfahren gibt, die Bakterien *mit* dem aufgenommenen Plasmid von denen *ohne* Plasmid zu unterscheiden (s. u.).

Schwierigkeiten entstehen immer dann, wenn es Bakteriensysteme gibt — leider nicht allzu selten — die nicht transformiert werden können, weil sie z. B. die Protoplastierung nicht lebend überstehen. Hier bleibt dann nur das Prinzip der Konjugation übrig. Plasmide mit Transferegenen haben nämlich die Eigenschaft, nicht nur *sich selbst*, sondern auch *andere* Plasmide durch Konjugation übertragen zu können, solange diese nur die notwendigen Signalsequenzen — auch *Mobilisierungsfunktionen* genannt — auf der DNA tragen. Wichtige Beispiele für diese Anwendung sind z. B. die Rhizobien, eine Klasse von Bodenbakterien, die in Symbiose mit gewissen Pflanzen leben und für diese die Fixierung von Stickstoff aus der Luft und dessen Umwandlung in Ammoniak erledigen. Deren genetische Manipulation ist daher nicht uninteressant, kann aber nicht durch Transformation mit nackter Plasmid-DNA, sondern nur über Konjugation geschehen.

2.5.2.4 Schaukelvektoren

Die Ursprungspunkte der DNA-Replikation aus Bakterien sind in eukaryotischen Mikroorganismen, wie etwa den Hefen, unwirksam. Man hat jedoch in Hefen ebenfalls Plasmide gefunden, die sich effizient im Zellkern von Hefezellen vermehren und zu Vektoren umgebaut werden können. In vielen dieser Vektoren ist meist noch eine bakterielle Startstelle für die DNA-Replikation eingebaut, so daß sie sich sowohl in der Hefezelle als auch in Bakterienzellen vermehren können. Man spricht in diesem Fall von sog. *Schaukel-* oder „*shuttle*“-Vektoren. Dieses Konzept spielt vor allem auch bei Vektoren für Säugerzellen eine große Rol-

le. Die meisten gentechnischen Manipulationen lassen sich doch sehr viel einfacher und effizienter in Bakterienzellen durchführen, so daß man erst nach Abschluß aller Vorarbeiten, z. B. der Herstellung genügend großer Mengen an Plasmid-DNA, mit dem fertigen Vektor in die Hefezelle oder die Säugerzelle gehen muß. Auch in der Natur werden Schaukelviren gefunden, z. B. sog. α -Viren. Diese können sowohl Insekten- als auch Säugerzellen als Wirt verwenden (Semliki Forest Virus, Chikungunja, Sindbis).

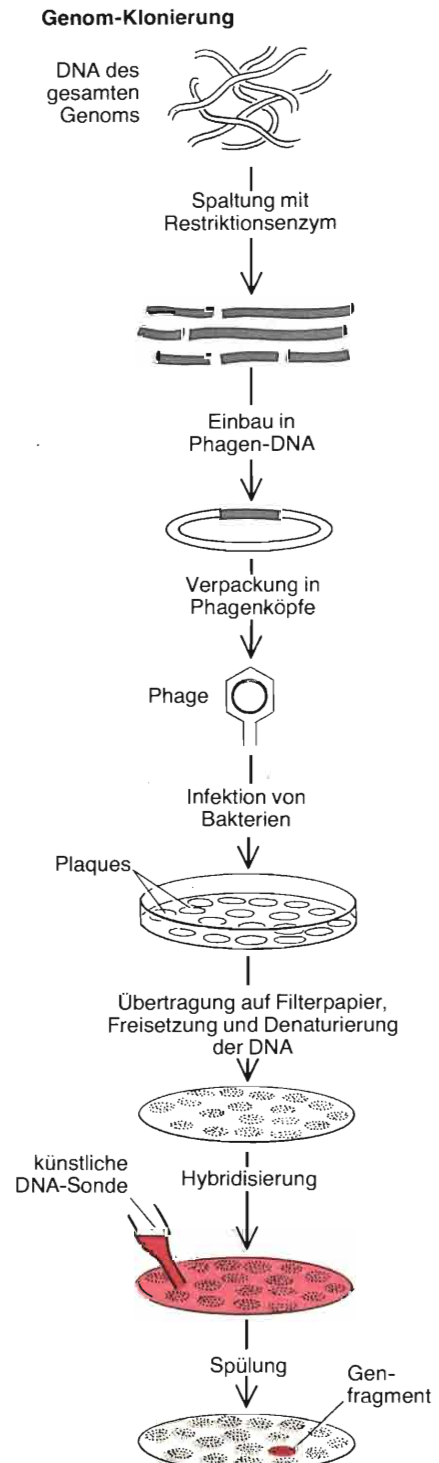
2.5.2.5 Viren als Vektoren

Neben den Plasmiden werden in der Gentechnologie auch Viren als Vektoren eingesetzt. Als Prinzip gilt immer, daß diese Viren oft überschüssige DNA in ihrem Genom tragen, die sie für ihre Vermehrung eigentlich nicht brauchen und die daher durch fremde DNA ersetzt werden kann. Gegenüber Plasmiden haben diese viralen Systeme beachtliche Vorteile. Sie führen zu höheren Kopienzahlen; sie lassen sich wesentlich effizienter transformieren; sie erlauben oft die Aufnahme sehr viel längerer DNA-Stücke und gestatten es schließlich in besonderen Fällen, die zu klonierende DNA sogar in einzelsträngiger Form zu erhalten. Ein Prototyp der Virusvektoren ist der Phage *Lambda*. Bei einer Länge von 48 000 Basenpaaren kann man ca. 20 000 Basenpaare entfernen und durch fremde DNA ersetzen, ohne seine Vermehrung zu beeinträchtigen. Wichtig ist, daß die rekombinierten DNA-Moleküle aus viralen und fremden DNA-Anteilen *in vitro* in leere Phagenköpfe verpackt werden können. Dabei entstehen dann intakte Viruspartikel, mit denen anschließend Bakterienzellen infiziert werden können. Die Effizienz dieser Infektion ist um Größenordnungen besser als die Transfektion von Bakterienzellen und erreicht Verhältnisse von *einem* Viruspartikel pro Zelle (bei der Transfektion waren ca. 1 000 DNA-Moleküle pro Zelle notwendig). In der Bakterienzelle vermehrt sich anschließend das Virus bis es nach ca. 20–30 Minuten zum Tod der Zelle unter Freisetzung von mehreren 1 000 Viruspartikeln kommt. Dieses Phänomen manifestiert sich in der Ausbildung von Löchern — auch *Plaques* genannt — in einem Rasen lebender Bakterien. Jedes dieser Löcher, die mit der Zeit durch Infektion benachbarter Zellen immer größer werden, ist ursprünglich durch Infektion eines Bakteriums mit einem Phagen entstanden, der ein einziges rekombiniertes DNA-Molekül enthielt. Ein Phagenplaque enthält daher eine *einheitliche* Population rekombinierter DNA-Moleküle. Da man auf einem Bakterienrasen von 10 cm Durchmesser ohne weiteres 20 000 Plaques erkennen kann, erlaubt diese Methode auch ein Sortieren von DNA-Molekülen aus komplexen DNA-Gemischen. Wie schon mehrfach erwähnt, lassen sich komplexe Genome, wie etwa das des Menschen, mit Restriktionsenzymen in mindestens eine Million oder mehr spezifische Fragmente einer Größe von etwa 20 000 Basenpaaren zerlegen. Diese Fragmente können in Phagen-DNA kloniert und — anschließend bei 20 000 pro Petrischale — auf ca. 50–100 Petrischalen ausgebreitet und damit *vereinzelt* werden. Man nennt das z. B. in einem Phagenvektor dieser Art klonierte

Gemisch von DNA-Fragmenten, das das gesamte Genom eines Organismus repräsentiert, eine *Genbank*. Jeder Plaque enthält und repräsentiert ein einziges, spezifisches DNA-Fragment aus diesem Genom. Mit einer geeigneten DNA-Sonde kann man schließlich auf der Petrischale nach dem gewünschten Gen suchen (*Abbildung 2-12*).

Abbildung 2-12

Nachweis einzelner Genfragmente durch Hybridisierung mit einer DNA-Sonde (Lawn und Vehar, 1986)



2.5.3 Methoden zum Transfer und zur Vermehrung von DNA in höheren Zellen incl. Pflanzen

2.5.3.1 Das Affenvirus SV 40 als Vektor

Prinzipiell sind die Methoden, Konzepte und Vehikel zum Transfer rekombinierter DNA in Säugerzellen nicht anders als in Bakterienzellen. Die Eigenschaften einiger Virusgenome konnten derart verändert werden, daß sie sich de facto wie Plasmide höherer Zellen verhalten. Eine wichtige Rolle spielen hier das sog. *Affenvirus 40*, auch *SV 40* genannt, sowie die sog. *Retroviren*. Das SV 40 besitzt ein ringförmiges DNA-Genom einer Länge von ca. 5 200 Basenpaaren und vermehrt sich in Affenzellen. Zur Vermehrung bedarf es ebenfalls eines Ursprungspunktes der DNA-Replikation sowie eines besonderen Proteins, des sog. *Tumor- oder T-Antigens*, das auf der einen Hälfte des Virusgenoms kodiert ist. Die andere Hälfte kodiert für die Hüllproteine des Virus. Ersetzt man sie durch fremde DNA, so vermehrt sich das rekombinierte DNA-Molekül zwar zu hohen Kopienzahlen in Affenzellen, mangels Hüllprotein wird jedoch kein Viruspartikel freigesetzt. Beachtet werden muß bei diesen Konstruktionen, daß die fremde DNA die für die Expression notwendigen Signale enthält, also auch die für die Gene höherer Zellen charakteristischen Introns oder intervenierenden Sequenzen. Ohne diese (und andere) Signale kann keine intakte mRNA und damit auch kein Protein gebildet werden.

Das beschriebene System vermehrt sich nur in Affenzellen. Die SV 40-DNA läßt sich aber auch in menschliche Zellen einbringen. Dort kann sie sich allerdings nicht vermehren, so daß bei jeder Zellteilung das rekombinierte DNA-Molekül einfach herausverdünnt wird. Es kommt jedoch in diesem Zeitraum, da der Mechanismus der Genexpression in Säugern ähnlich ist, zu einer vorübergehenden oder *transienten* Genexpression, d. h. zur vorübergehenden Produktion des gewünschten Proteins. Dieses Verfahren kann bei dem langen Vermehrungszyklus der Zellen (12—30 Stunden) durchaus sogar in der Praxis zur Produktion ausreichender Mengen eines Proteins angewandt werden.

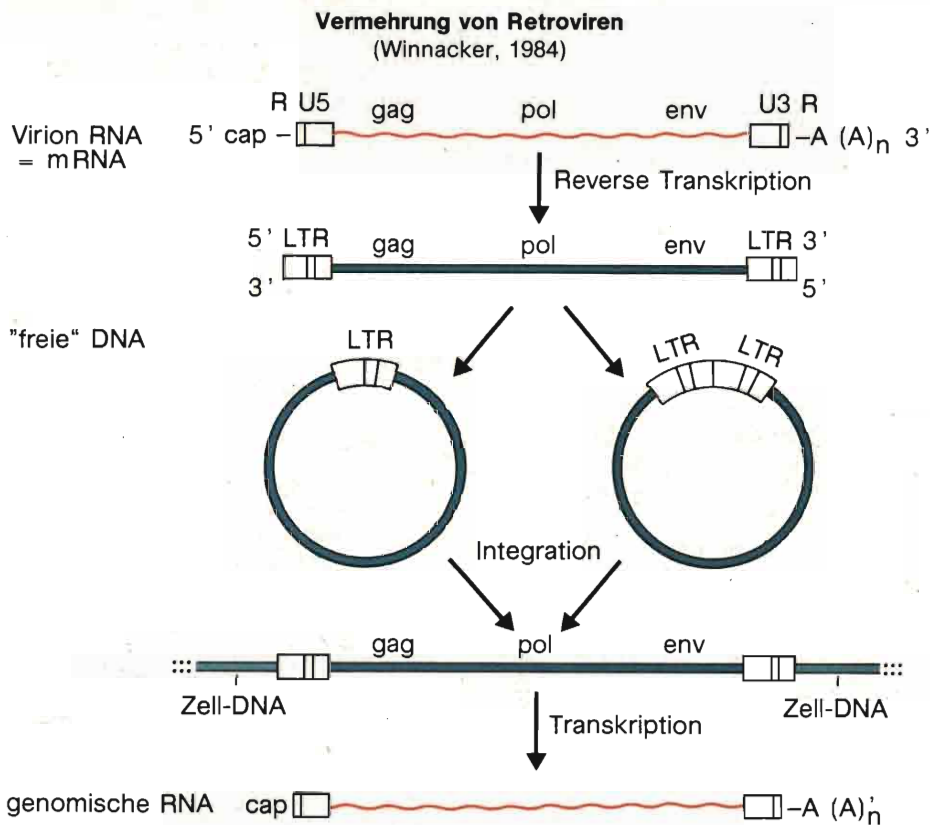
Auch und vor allem in diesem System spielt das Konzept der Schaukelvektoren eine große Rolle. So tragen die meisten dieser viralen Vektoren einen Plasmidanteil mit einem in *E. coli* aktiven Replikon. Dieses erlaubt die Durchführung der Vektoronstruktionen in *E. coli*, bevor schließlich in die Säugerzellen gegangen wird bzw. gegangen werden muß.

2.5.3.2 Das Rinderpapillomvirus als Vektor

Andere virale Vektoren, die zu Zwecken der Gentechnologie adaptiert wurden, sind das Rinderpapillom-Virus, das sich in Mäusezellen wie ein Plasmid vermehrt, sowie das Vaccinia-Virus. Das letztere Virus ist aus der Pockenimpfung gut bekannt, die allerdings seit 1980 eingestellt ist. Pockenviren haben ein sehr großes Genom, das ohne weiteres die Gene nicht nur für ein einziges, sondern gleichzeitig für mehrere Hüllproteine anderer Viren aufnehmen könnte. Ein entsprechender Einsatz in der Schutzimpfung würde dann zu einem mehrfachen Schutz führen. Wie weit allerdings hier die alten Risiken der Pockenimpfung gegen diese Vorteile eines multivalenten Impfstoffs aufgewogen werden können, ist noch Gegenstand zahlreicher Untersuchungen.

2.5.3.3 Retroviren als Vektoren

Eine zentrale Rolle als Vektoren in eukaryotischen Zellen spielen die *Retroviren*. Sie weisen zwei besondere Vorteile als Vektorsysteme auf: Sie erlauben das Eindringen rekombinierter DNA in das Genom, d. h. in die chromosomale DNA der Wirtszelle; sie sind in ihrer Wirtsspezifität leicht zu verändern und können daher ein breites Spektrum von Säugerzellen infizieren. Das Genom der Retroviren ist ein RNA-Molekül einer Länge von ca. 8 000 Basen, auf denen drei bis vier Gene angeordnet sind. Zwei dieser Gene kodieren für Hüllproteine, eines für die sog. reverse Transkriptase und ein viertes gelegentlich für ein sog. Tumorgen (s. u.). Zur Vermehrung wird das RNA-Genom in der infizierten Zelle mit Hilfe der viralen reversen Transkriptase in eine DNA-Kopie umgewandelt. Diese DNA-Kopie wird anschließend in die Zell-DNA an beliebiger Stelle, d. h. unspezifisch, eingebaut (*Abbildung 2-13*).



Voraussetzung für das Integrationsereignis ist die Gegenwart charakteristischer, identischer Sequenzabschnitte an den beiden Enden des DNA-Moleküls, die, je nach Retrovirus, ca. 200 bis 1 000 Basenpaare lang sind und als *LTR-Regionen* (Long Terminal Repeats) bezeichnet werden. Aufgrund der Existenz defekter Retroviren weiß man heute, daß jede DNA-Sequenz, solange sie sich nur innerhalb zweier solcher Sequenzbereiche befindet, in die chromosomale DNA eingebaut werden kann. Defekte Viren können sich natürlich nicht mehr selbständig vermehren, sie brauchen hierzu ein sog. *Helfervirus*, das die für die Vermehrung notwendigen Hüllproteine sowie die reverse Transkriptase liefert. Dies erscheint zunächst für die Praxis problematisch. Um etwa in der *Genherapie* ein bestimmtes Gen in Stammzellen des Knochenmarks einzubringen, müßte dieses in einen Retrovirusvektor innerhalb zweier LTR-Sequenzen einkloniert werden. Um aus einer solchen Vektorkonstruktion eine Viruspräparation zu erhalten, mit der anschließend die Stammzellen zu infizieren wären, würde man dann ein Helfervirus benötigen. Die Viruspräparation enthielte also ein Gemisch zweier Viren, den gewünschten Retrovirusvektor mit dem zu übertragenen Gen sowie das Helfervirus. Die Helferviren sind jedoch unerwünscht, da sie, wenn auch mit langen Latenzzeiten, als Tumorigene wirken, d. h. schließlich im Wirtsorganismus zur Ausbildung von Tumoren führen. Glücklicherweise gibt es hier einen eleganten Ausweg. Ein Retrovirus kann nur dann zu einem Virus verpackt werden, wenn es

einen charakteristischen, kurzen Sequenzabschnitt, die *Verpackungssequenz*, aufweist. Wenn man diesen Sequenzabschnitt im Helfervirus deletiert, entfernt, dafür aber im Vektor beläßt, so produziert das Helfervirus zwar weiterhin die zur Verpackung nötigen Hüllproteine; wegen der fehlenden Verpackungssequenz kann aber das eigene Genom nicht zum Viruspartikel verpackt werden, sehr wohl aber das des Vektors. So entstehen Helfervirus-freie Viruspräparationen, die nur noch defekte Genome mit rekombinierter DNA enthalten.

Diese Präparationen können dann zur Infektion von z. B. Stammzellen des Knochenmarks eingesetzt werden. Die fremde DNA wird integriert werden; mangels Helfervirus kommt es jedoch nicht zu einer Virusvermehrung. Das fremde Gen — als Virus eingeführt — verliert seinen viralen Charakter und verhält sich wie jedes andere Gen auch.

Die Stabilität solcher Gene zwischen retroviralen LTR-Regionen ist jedoch nicht absolut. In bestimmten experimentellen Systemen, z. B. bei Mauseinzuchtstämmen, konnten sie durch Behandlung mit mutagenen Chemikalien oder durch zusätzliche Infektionen aktiviert werden. Beim Menschen gibt es bislang keine Hinweise darauf, daß eine derartige Aktivierung möglich wäre, oder daß ein endogenes, d. h. in menschlicher chromosomaler DNA normalerweise vorhandenes Retrovirus als Helfervirus dienen könnte. Immerhin gilt es, diese Möglichkeit immer in Betracht zu ziehen und daher besonders

in der Anfangsphase der Gentherapie mit Retroviren, die infizierten Zellen auf solche Helferviren zu testen.

2.5.3.4 Weitere Methoden für den DNA-Transfer

Die Möglichkeit, einen Vektor als *Viruspartikel* in eine Zelle einzubringen, ist, wie wir schon bei den Bakterienviren gesehen haben, wegen der Wirksamkeit des DNA-Transfers immer bestechend. In Viruspartikel kann jedoch wegen der Größenbeschränkung der Partikel selbst nicht beliebig viel DNA eingebaut werden. Überdies ist in den meisten Fällen, wie z. B. bei dem erwähnten SV 40, das für Affenzellen spezifisch ist, die Wirtsspezifität extrem eingeschränkt. Bei Retroviren läßt sie sich jedoch verändern. Hier hängt sie *nur* von der Natur des Hüllproteins ab. Infiziert man z. B. Mäusezellen gleichzeitig mit einem rekombinierten Retrovirus, das nur in Mäusezellen wächst, und einem anderen Retrovirus, das sowohl in Mäusen als auch in menschlichen Zellen sich vermehrt, so wird in der gemischten Infektion das rekombinierte Genom auch mit dem Hüllprotein desjenigen Virus verpackt werden, das sich ursprünglich in beiden Systemen vermehrte. Das rekombinierte Virus kann nun auch in menschlichen Zellen wachsen. Diese „*Wolf-im-Schafspelz-Strategie*“ erlaubt es, rekombinierte Retroviruskonstruktionen für Zellen unterschiedlichster Spezies herzustellen.

Da es nicht immer möglich ist, rekombinierte DNA in einem Viruspartikel verpackt in Säugerzellen einzubringen, wurden hierzu auch andere Methoden entwickelt, die von zunehmender Bedeutung sind.

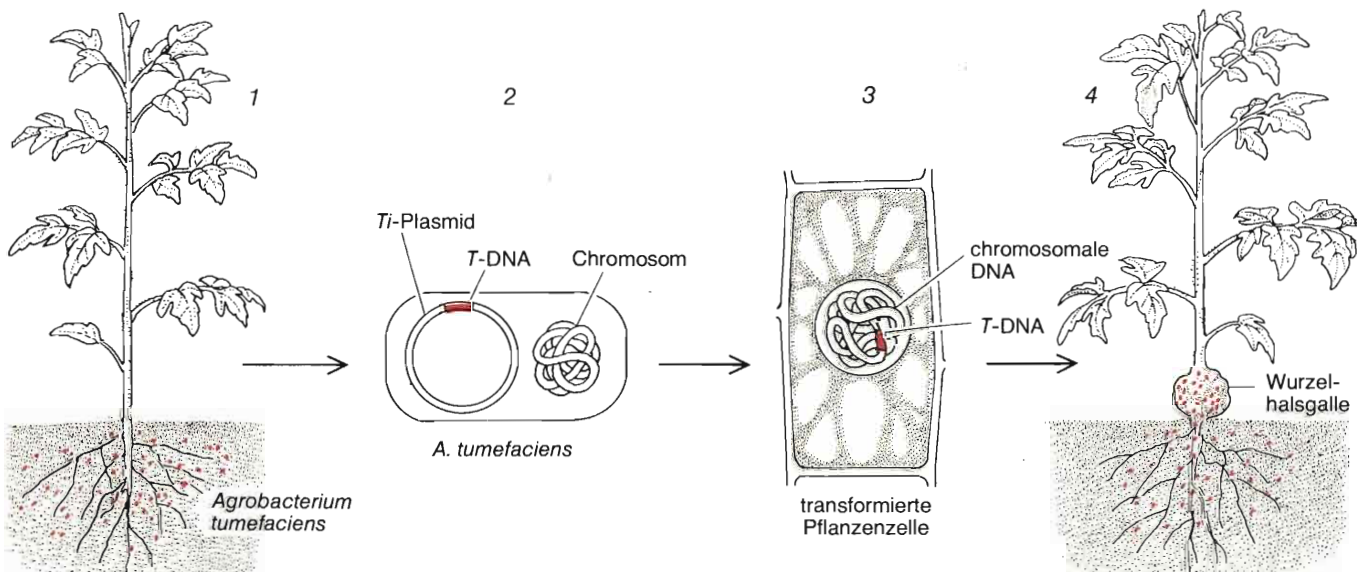
- In der sog. *Kalziumphosphatmethode* wird die nackte DNA den Zellen zusammen mit einem unlöslichen Kalziumphosphatniederschlag angeboten.
- Die sog. *Liposomen-Methode* umgibt die DNA mit einer künstlichen Zellmembran, die nur aus Lipiden besteht, aber kein Membranprotein enthält.
- Ein besonders wirksames Verfahren ist die sog. *Elektroporation*. Hier werden die Zellen sehr kurzen Stromimpulsen großer Feldstärken ausgesetzt und damit für die DNA kurzfristig durchlässig gemacht, ohne insgesamt die Zellen zu zerstören. Das Verfahren, das sehr schonend ist, spielt heute vor allem für die Einschleusung von DNA in Pflanzenzellen eine große Rolle.

2.5.3.5 DNA-Transfer in Pflanzen

Bei Pflanzen hat sich noch ein anderes System des DNA-Transfers als sehr effizient erwiesen, die sog. *genetische Kolonisierung* (Abbildung 2-14).

Abbildung 2-14

Transformation von Pflanzenzellen durch *Agrobacterium tumefaciens* (Chilton, 1984)



Ein Tumor bildet sich, wenn *A.-tumefaciens*-Bakterien aus dem Boden in eine Wunde eindringen, was gewöhnlich am Wurzelhals (der Verbindung zwischen Wurzel und Sproß) geschieht, und sich an einzelne Pflanzenzellen heften (1). Ein virulentes Bakterium enthält neben seiner chromosomalen DNA ein *Ti*-Plasmid (2). Dessen *T*-DNA wird im Verlauf der Infektion in die Zelle eingeschleust und in deren chromosomale DNA eingebaut (3). So transformierte Zellen wuchern und bilden eine Wurzelhaalsgalle (4). Kennzeichen der Tumorzellen ist, daß sie Opine synthetisieren: Verbindungen, die den in der Galle hausenden Bakterien als Nährstoffe dienen. Zwei besonders gut untersuchte Opine sind Octopin und Nopalin. Das in einem bestimmten Bakterienstamm enthaltene Plasmid induziert nur die Synthese jeweils eines speziellen Opins.

Bestimmte Pflanzen, vor allem die *Zweikeimblättrigen*, sind anfällig für sog. *Wurzelhalsgallentumore*, die von einem Bodenbakterium, dem *Agrobacterium tumefaciens*, hervorgerufen werden. Diese Bakterien enthalten ein sehr großes Plasmid, das tumorinduzierende, oder *Ti-Plasmid*, das für die Tumorentstehung verantwortlich ist. Bei der Interaktion zwischen plasmidhaltigen Bakterien und Pflanzenzellen wird ein ca. 20 000 Basenpaare großer Teil dieses Plasmids in die chromosomale DNA der Pflanzenzelle übertragen. Auf diesem Abschnitt des Ti-Plasmids, auch *T-DNA* (Tumor-DNA) genannt, liegt eine Reihe von Genen, die einmal die Tumorentstehung bewirken und die zum anderen für die Synthese seltener Verbindungen, der sog. *Opine* verantwortlich sind. Die Agrobakterien benötigen diese Verbindungen zu ihrem Wachstum und lassen diese, da sie es nicht selbst können, in Pflanzenzellen für sich herstellen.

Wichtig für die Gentechnologie ist nun zweierlei: Einmal ist die T-DNA, ähnlich wie die retrovirale DNA, von bestimmten DNA-Sequenzen flankiert, zwischen denen *jede* Art von DNA über diesen Mechanismus übertragen werden kann; zum anderen lassen sich die für die Tumorbildung verantwortlichen Gene aus der T-DNA entfernen, ohne daß dies den DNA-Transfer beeinträchtigen würde. Mit diesem Verfahren können daher beliebige Gene, solange sie nur von T-DNA flankierenden Sequenzen eingerahmt sind, in Pflanzenzellen übertragen werden, wobei die Integrationsstelle wiederum unspezifisch ist.

Das Verfahren ist bei den wirtschaftlich bedeutenden Pflanzen, wie Reis und Weizen, und ganz allgemein bei den Gräsern, nicht anwendbar, so daß hier auf die erwähnte Elektroporation von Protoplasten zurückgegriffen werden muß. Die hohen Effizienzen des *Agrobacterium*systems sind jedoch hier nicht erreicht worden. Als eine neue Alternative bietet sich bei den Gräsern die direkte Injektion von DNA in junge Keimlinge an.

Bei einer Reihe von Pflanzen können aus isolierten somatischen Zellen intakte Pflanzen regeneriert werden. Die Gräser bilden auch hier bislang eine Ausnahme. Bei Nachtschattengewächsen aber ist es beispielsweise möglich, nach dem Einbringen der fremden DNA aus den Protoplasten ganze Pflanzen zu regenerieren, die in jeder ihrer Zellen, d. h. in Wurzeln, Stämmen, Blüten, Blättern und anderen Organen, die rekombinierte DNA enthalten. Es wird nicht immer erwünscht sein, derartige Gene (wie bestimmte natürliche Gene auch) immer gleichzeitig und in all diesen Organen zu aktivieren, so daß hier der Einsatz zellspezifischer Signalsequenzen,

die z. B. auf Licht reagieren, in Zukunft eine bedeutende Rolle spielen wird. Hier bedarf es noch ausgiebiger Grundlagenforschung.

2.5.4 Methoden des Nachweises von DNA

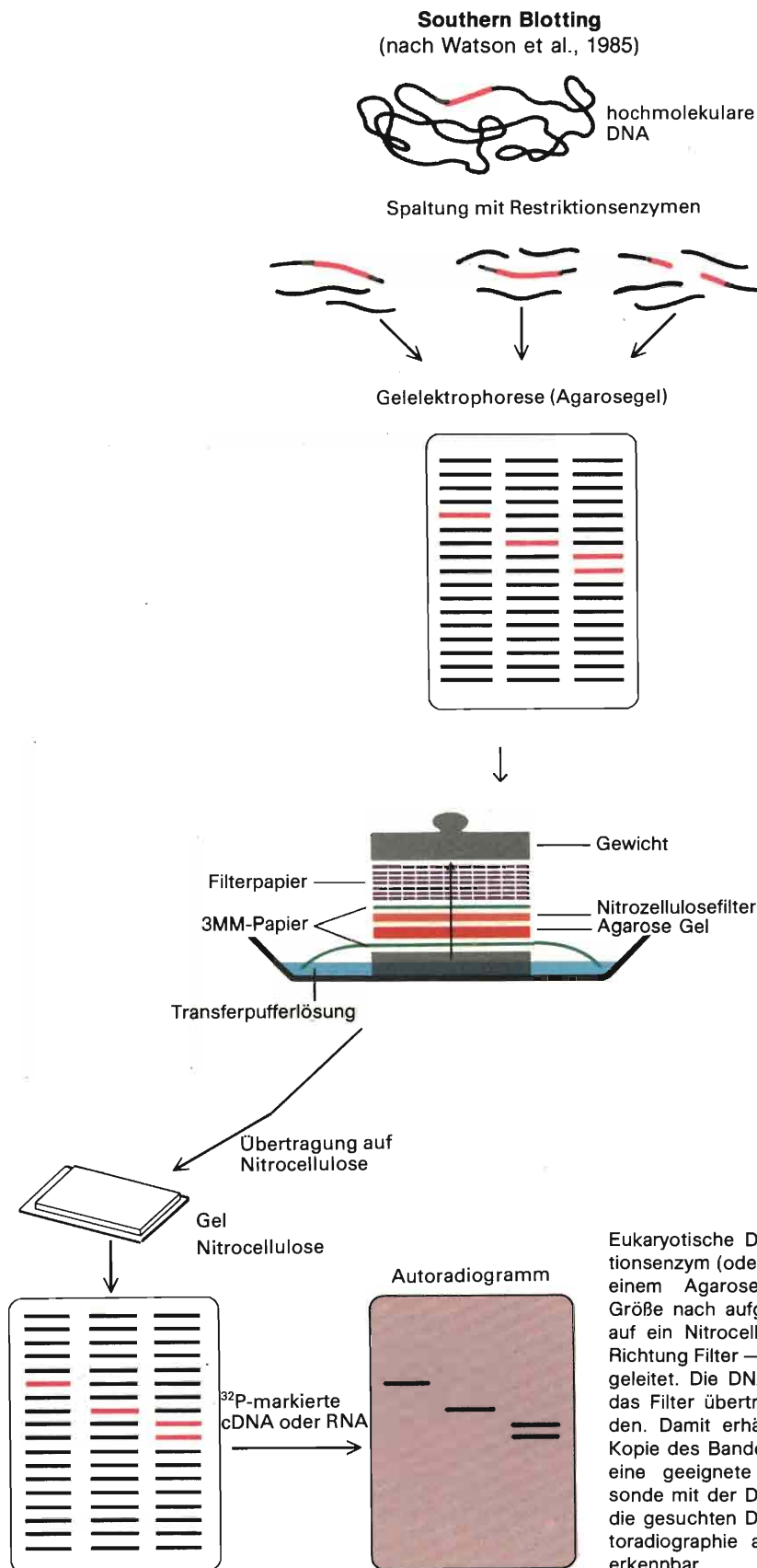
2.5.4.1 Nachweis von Genen in DNA-Gemischen

2.5.4.1.1 Blottingverfahren

Zur Identifizierung spezifischer DNA-Abschnitte in komplexen DNA-Gemischen, wie sie etwa bei der Verdauung von menschlicher DNA mit Restriktionsenzymen entstehen, bedient man sich der sog. *Blotting*-Verfahren (aus dem Englischen to blot = ablöschen, auf Löschpapier übertragen) (*Abbildung 2-15*).

Ein Gemisch von DNA-Fragmenten wird auf einer Gelmatrix im elektrischen Feld der Größe nach, z. B. über einen Bereich von ca. 20 cm aufgetrennt. In einem Flüssigkeitsstrom werden die aufgetrennten DNA-Moleküle anschließend auf ein Papier- oder Nylonfilter derart übertragen, daß das ursprüngliche Muster der aufgetrennten Moleküle erhalten bleibt. Auf diesem Filter, das mechanisch sehr viel stabiler ist als die wässrige Gelmatrix, auf der vorher das Fragmentgemisch aufgetrennt worden war, läßt sich nun jedes beliebige Gen leicht identifizieren. Man benötigt dazu eine sog. *DNA-Sonde* oder *-Probe* mit der Sequenz des gesuchten Gens. Es genügen hier allerdings oft schon Teilstrecken mit Längen von ca. 30 Basenpaaren an aufwärts. Die DNA-Probe wird radioaktiv oder auch neuerdings mit nicht-radioaktiven Mitteln markiert und mit dem Filter zusammen inkubiert. Findet sie unter den vielen Millionen an das Filter gebundenen Fragmenten eines, das eine komplementäre Sequenz aufweist, so bildet es mit diesem entsprechend den Regeln der Basenpaarung einen Doppelstrang. Das Filter wird nun unter Bedingungen gewaschen, bei welchen unspezifisch gebundene Sonden-DNA nicht binden kann, spezifisch über Basenpaarung gebundene Sonden-DNA aber auf dem Filter bleibt. Anschließend wird auf einem auf das Filter gelegten Röntgenfilm die Position des Fragmentes identifiziert. Die ungefähre Größe des Fragmentes läßt sich über einen Vergleich mit der Position von Fragmenten bekannter Größe leicht abschätzen. Das Verfahren wird nach dem englischen Wissenschaftler Ed Southern auch *Southern-Blotting* genannt. Obwohl Himmelsrichtungen hiermit nichts zu tun haben, spricht man bei vergleichbaren Analysen von RNA-Gemischen von *Northern-Blotting*, bei Proteinanalysen von *Western-Blotting*.

Abbildung 2-15



Eukaryotische DNA wird mit einem Restriktionsenzym (oder mehreren) gespalten und in einem Agarosegel elektrophoretisch der Größe nach aufgetrennt. Das Gel wird dann auf ein Nitrocellulosefilter gelegt und — in Richtung Filter — eine Pufferlösung hindurchgeleitet. Die DNA-Fragmente werden so auf das Filter übertragen und dann dort gebunden. Damit erhält man eine originalgetreue Kopie des Bandenmusters. Läßt man danach eine geeignete radioaktiv markierte Sonden mit der DNA hybridisieren, so werden die gesuchten DNA-Fragmente nach der Autoradiographie anhand der Filmschwärzung erkennbar.

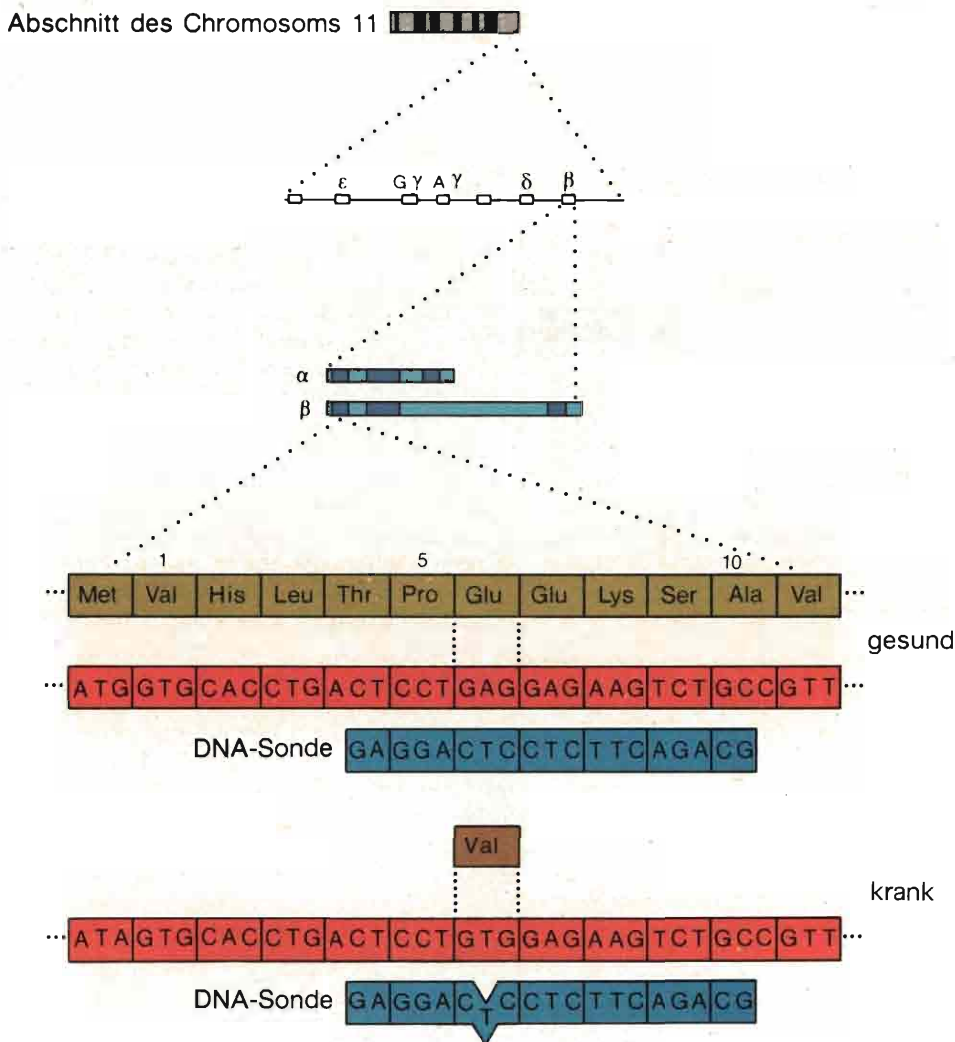
2.5.4.1.2 Der Einsatz von DNA-Sonden am Beispiel der Sichelzellanämie

Die Blottingverfahren sind außerordentlich empfindlich und erlauben daher auch eine sichere und schnelle Analyse genetischer Defekte. In der *Sichelzellanämie* z. B. ist der normale Glutaminsäurerest (Codon GAG) in der Position 6 der 146 Aminosäuren langen Kette des β -Globins durch Valin (Codon GTG) ersetzt. Es hat also nur ein einziger Basenaustausch, von A nach T, stattgefunden. Man kann nun eine DNA-Sonde herstellen, ein syntheti-

sches, 19 Basen langes Oligonukleotid, das komplementär zur *normalen* β -Globinsequenz in diesem Bereich ist. Das Oligonukleotid wird anschließend markiert und mit der in einer Southern-Analyse aufgetrennten DNA eines gesunden und eines kranken Individuums hybridisiert. Diese Hybridisierung muß unter Bedingungen stattfinden, die es dem 19 Basen langen Oligonukleotid erlauben, mit der normalen DNA ein stabiles Hybridmolekül zu bilden, nicht aber mit der DNA des kranken Individuums (*Abbildung 2-16*).

Abbildung 2-16

Diagnose der Sichelzellanämie mit einer DNA-Sonde

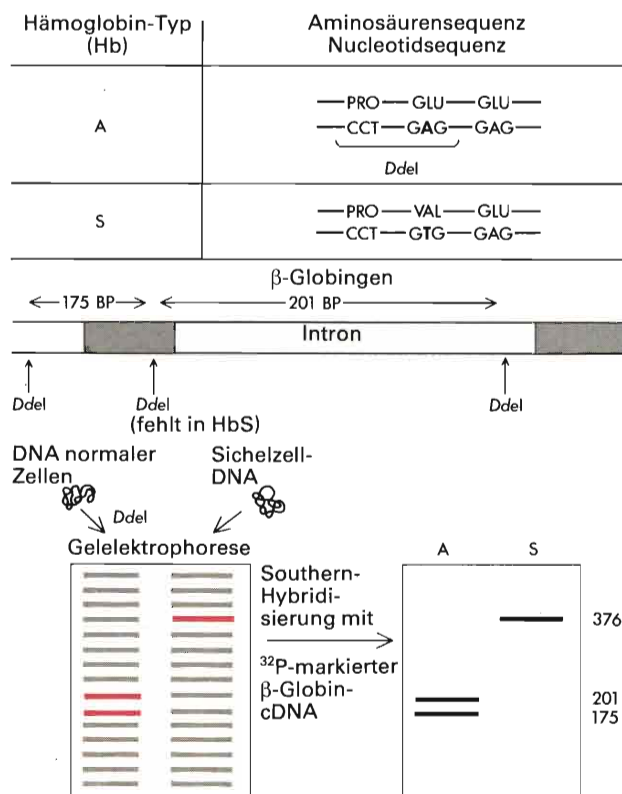


Obwohl der Unterschied nur ein einziges Basenpaar ausmacht, lassen sich entsprechende Reaktionsbedingungen finden. Hierbei kommt es sehr auf die Waschtemperatur an. Bei niedriger Temperatur, 4 °C, bindet das Oligonukleotid sowohl an normale als auch an mutierte DNA. Bei 55 °C bindet nur noch das perfekt mit der DNA gesunder Individuen basengepaarte Oligonukleotid.

Ein anderes diagnostisches Prinzip beruht darauf, daß durch die Punktmutation (A nach T) eine Schnittstelle für das Restriktionsenzym *DdeI* verloren geht. Dieses schneidet normale DNA an der Erkennungsstelle CTGAG, aber nicht an der Sichelzellularmutation CTGTG (*Abbildung 2-17*).

Abbildung 2-17

Nachweis des Sichelglobingens durch Southern-Hybridisierung
(Watson et al., 1985)



Der Basenaustausch (A→T), der die Sichelzellanämie verursacht, zerstört eine *DdeI*-Restriktionsstelle, die auf dem normalen β-Globin vorhanden ist. Dadurch verändert sich das Fragmentmuster, was sich mit der Southern-Hybridisierung nachweisen läßt.

Zum Nachweis der Sichelzellularmutation auf dieser Basis schneidet man also normale und Sichelzell-DNA mit dem Enzym *DdeI* und trennt sie in einer Southern-Analyse auf. Nach Hybridisierung mit ei-

ner entsprechenden, β-Globin-spezifischen Probe liefert die normale DNA zwei Banden mit Längen von 201 und 175 Basenpaaren, die Sichelzell-DNA nur eine einzige Bande von 201 plus 175 = 376 Basenpaaren. Da die Fünfer-Erkennungssequenz für *DdeI*, CTGAG, recht häufig auf der DNA vorkommt und somit zu sehr vielen kleinen Fragmenten führt, die in der Routine schwerer zu analysieren sind als größere Fragmente, zieht man in diesem Beispiel heute das Enzym *MstII* vor. Es schneidet an der Stelle CCTNAGG und erzeugt im fraglichen Genbereich aus DNA gesunder Individuen ein 1 100, aus Sichelzell-DNA ein 1 300 Basenpaare langes DNA-Fragment.

Es sind z. Z. ca. 189 Mutationen in der β-Globin-Kette des Menschen bekannt, von denen eine die Sichelzellanämie darstellt. Diese Mutationen erstrecken sich über nahezu alle 146 Codons des β-Globin-Gens. Etwa 40 % von diesen zerstören eine oder mehrere Schnittstellen für Restriktionsenzyme und können daher auf der Basis des obengenannten Prinzips analysiert werden.

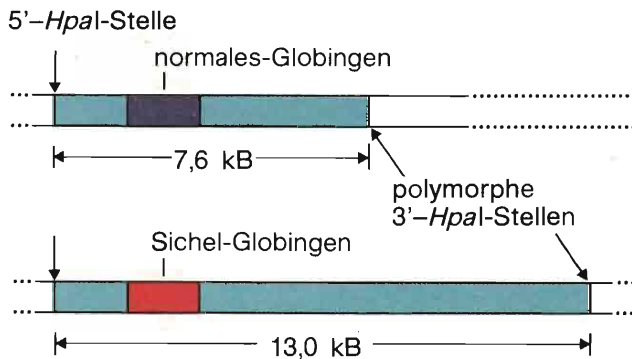
2.5.4.1.3 Das Prinzip der Polymorphismus-Analyse

In einigen Fällen tritt eine Mutation innerhalb eines Gens zusammen mit einer Mutation in einem benachbarten DNA-Abschnitt auf. Diese Mutation in einem benachbarten DNA-Abschnitt kann sich z. B. im Auftreten oder Verlust einer Schnittstelle manifestieren. Wenn der Mutationsort im fraglichen Gen selbst nicht lokalisiert ist und auch nicht durch Verlust oder Auftreten einer Schnittstelle zu erkennen ist, so läßt sich dennoch dieser Defekt durch die Assoziation mit der Mutation im benachbarten DNA-Abschnitt identifizieren. Für den Fall, daß die außerhalb liegende Schnittstelle ausschließlich mit dem mutierten Gen, aber nicht mit dem normalen Gen (oder umgekehrt) assoziiert wäre, müßte ein Individuum, das diese Schnittstelle erbt, dann auch gleichzeitig das mutierte Gen geerbt haben. Man spricht hier auch von einem sog. *Polymorphismus* oder *polymorphen Marker*, d. h. einer Situation, in welcher verschiedene Individuen einer Spezies (also etwa des Menschen) in ihrem Genom am gleichen Genort unterschiedliche DNA-Sequenzen aufweisen. Man unterscheidet in der Humangenetik zwei Varianten von Polymorphismus. Im einen Fall ist derselbe Polymorphismus, also etwa eine bestimmte Schnittstelle, immer mit demselben mutierten Gen in vielen verschiedenen oder sogar allen Individuen assoziiert. Im anderen Fall ist ein mutiertes Gen mit verschiedenen Polymorphismen in verschiedenen Individuen verknüpft.

Der erste, etwas einfachere Fall, tritt z. B. auch im Zusammenhang mit der Sichelzellanämie auf. Hier konnte beobachtet werden, daß das normale β-Globin-Gen immer mit einem 7 600 Basenpaaren großen *HpaI*-Fragment, das Sichelzell-β-Globin-Gen aber mit einem 13 000 Basenpaare großen *HpaI*-Fragment verknüpft ist (*Abbildung 2-18*).

Abbildung 2-18

**HpaI-Polymorphismus und Globine ohne
und mit Sichelzellularmutation**
(Watson et al., 1985)



Leider ist die Assoziation nicht perfekt. Bei der schwarzen Bevölkerung im Westen der USA beträgt sie ca. 80 %, d. h. 20 % der Sichelzell- β -Globin-Gene liegen nicht auf einem 13 000, sondern auf einem 7 600 Basenpaare großen DNA-Fragment. Für diese Individuen würde also die Polymorphismusanalyse zu einer entsprechenden Fehldiagnose führen. Durch die Erkennung zusätzlicher Polymorphismen, vor allem dem einer benachbarten *HindIII*-Schnittstelle ist die Fehlerrate inzwischen auf unter 1 % reduziert worden.

Die besondere Verteilung der Sichelzellularmutation auf verschiedenen großen *HpaI*-Fragmenten ist mit der Herkunft der schwarzen Bevölkerung der USA aus Westafrika korreliert. Sie stammt vor allem aus Ghana und Nigeria, wo die dort sehr verbreitete Sichelzellularmutation mit einem 13 000 Basenpaaren großen *HpaI*-Fragment korreliert ist, während z. B. in Südafrika oder Kenia die Sichelzellularmutation mit dem 7 600 Basenpaare großen Fragment verknüpft ist. Die Sichelzellularmutation hat sich offenbar vor unterschiedlichem genetischen Hintergrund in verschiedenen Populationen ereignet, stabil erhalten und sich sogar ausgebreitet, vermutlich weil sie eine gewisse Resistenz gegen Malaria verleiht.

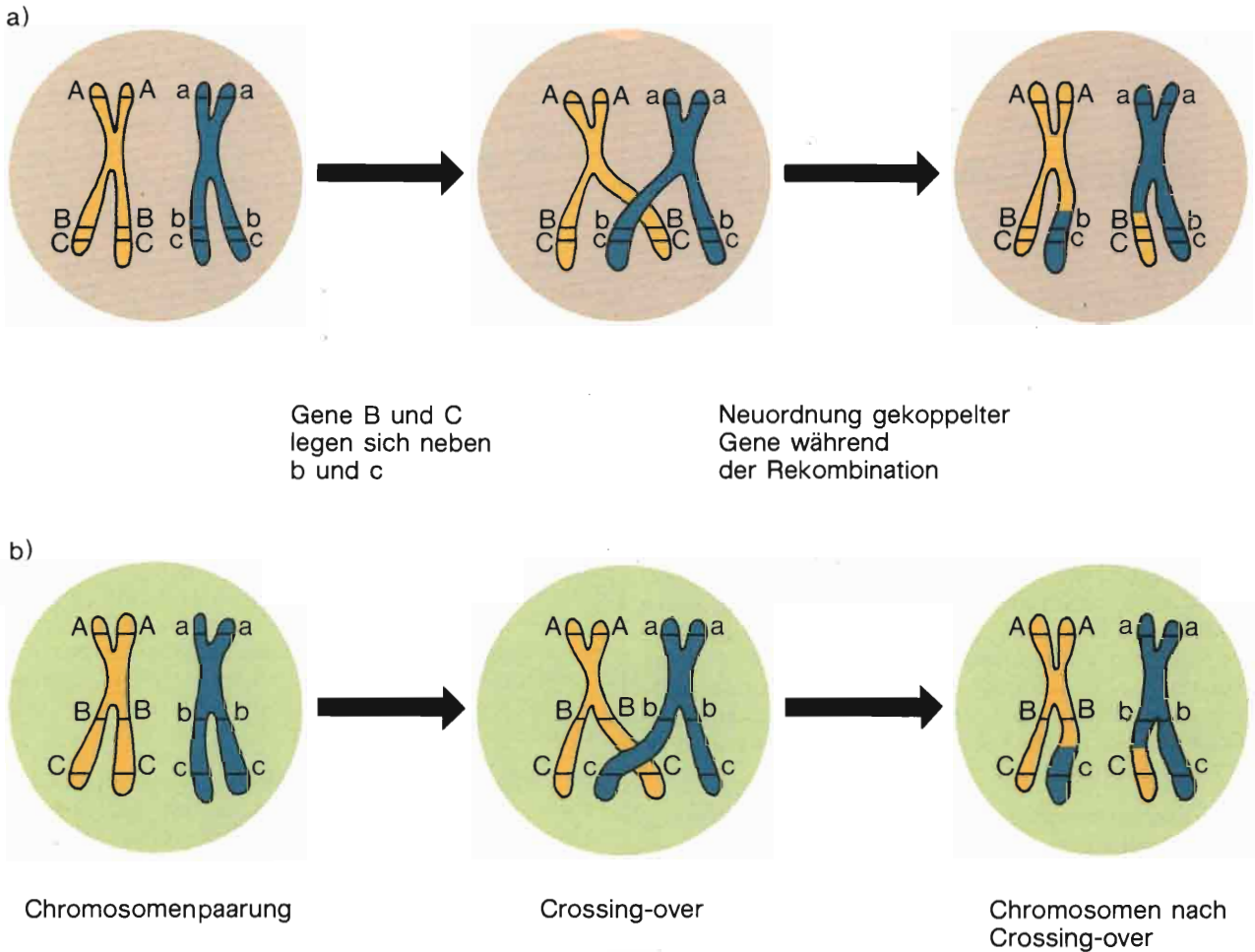
In einer zweiten Variante des Polymorphismus ist ein mutiertes Gen nicht immer mit einem bestimmten DNA-Fragment, sondern mit unterschiedlich

großen Fragmenten verknüpft (korreliert). Hier ist es also sinnlos, die DNA eines einzigen Individuums zu analysieren, da eben in der Bevölkerung das mutierte und das normale Gen mit Fragmenten unterschiedlicher Größe korreliert vorkommen und ein bestimmtes Muster daher nicht unbedingt auf die Gegenwart des mutierten Gens schließen läßt. In diesem Falle hat es aber sehr wohl Sinn, in Familien zu analysieren, da man natürlich davon ausgehen kann, daß bestimmte Muster innerhalb einer Familie korrekt auf die Nachkommen vererbt werden. Ist also bei den Eltern oder einem Elternteil ein besonderes Muster von DNA-Fragmenten mit einem mutierten Gen verknüpft, so würde das Auftreten dieses Musters auch in den Nachkommen (aber natürlich nicht in nichtverwandten Individuen) auf die Gegenwart des mutierten Gens hindeuten. Ein relevantes Beispiel ist hier die *Huntington-sche Chorea*, der Veitstanz, die als monogener genetischer Defekt dominant vererbt wird. Das Gen selbst ist hier allerdings noch nicht bekannt. Statt dessen gibt es eine DNA-Sonde, die ein bestimmtes Muster von DNA-Fragmenten erkennt, das in Huntington-Patienten korrekt, d. h. im Sinne der Mendelschen Gesetze, vererbt wird. Findet man dieses Muster in einem Kind von Eltern, die selbst diese Krankheit entwickelten, so kann man daraus die Erkenntnis gewinnen, ob es ebenfalls das kranke Gen trägt oder nicht und damit die Krankheit auch bekommen wird oder nicht.

Die Sicherheit, mit der solche Zuordnungen gemacht werden können, hängt, da sie das defekte Gen ja nicht selbst analysieren, einmal von der Größe des Stammbaums ab; je mehr Mitglieder einer Familie dasselbe Muster in Assoziation mit der Krankheit aufweisen, desto eindeutiger kann auch einem Individuum mit einem anderen Muster versichert werden, daß es wirklich gesund ist. Zum anderen muß der polymorphe Marker so nah am fraglichen (defekten) Gen sein, daß er auch tatsächlich mit ihm zusammen vererbt wird. In höheren Zellen sorgt nämlich das Phänomen der *Rekombination* oder des sog. *Crossing-overs* dafür, daß zwischen Paaren identischer Chromosomen ein Austausch von DNA stattfinden kann. Dieser Austausch führt in solchen Fällen, in denen sich zwei Allele, wie A/a, B/b und C/c (*Abbildung 2-19*) durch Mutation unterscheiden, gelegentlich zu einer Veränderung von Nachbarschaftsverhältnissen.

Abbildung 2-19

Prinzip der genetischen Rekombination



Im in Abbildung 2-19 a) dargestellten Fall sind die Allele b und c als Folge eines solchen Austauschs mit dem Allel A auf dem gleichen Chromosom verknüpft bzw. die Allele B und C mit dem Allel a. Das sog. Crossing-over hat derart stattgefunden, daß die nebeneinanderliegenden Allele B/c bzw. b/c jeweils zusammen übertragen wurden. Im in Abbildung 2-19 b) dargestellten Fall, in dem das Crossing-over am gleichen Ort stattfindet, die Allele B/c und b/c aber weiter auseinanderliegen, kommt es durch dieses Crossing-over zu einer Trennung der beiden Allele. Das Allel c ist plötzlich in der Nachbarschaft von B und umgekehrt.

Analogerweise können natürlich auch polymorphe Marker voneinander getrennt werden und so ein mutiertes Huntington-Gen innerhalb einer Familie in die Nachbarschaft eines anderen polymorphen Markers geraten. Dies würde die Diagnose, die auf der stabilen Vererbung bestimmter benachbarter Muster beruht, außerordentlich erschweren. Rekombinationsereignisse sind um so häufiger, je weiter die Marker auseinanderliegen. Je näher sie benachbart sind, um so größer ist die Chance, daß sie durch ein solches Crossing-over nicht getrennt, sondern zusammen übertragen werden. Im Falle des Huntington-Gens wird der Abstand der Probe vom

tatsächlichen Gen auf ca. 1 Mio. Basenpaare geschätzt. Dies mag auf den ersten Blick groß erscheinen, ist aber im Vergleich zur Länge der Chromosomen von ca. 500 Mio. Basenpaaren vernachlässigbar. So lassen sich im Huntington-Fall jedenfalls heute ziemlich sichere Angaben über die tatsächlichen genetischen Verhältnisse machen. Es ist überdies davon auszugehen, daß in absehbarer Zeit der genetische Defekt selbst gefunden wird und dann auf die exakteren Methoden zurückgegriffen werden kann, die etwa im Fall der Sichelzellmutation eine Identifizierung des Defekts selbst erlaubt.

Da die Krankheit erst mit 40 Lebensjahren und später auftritt, werfen solche Analysen beträchtliche ethische Probleme auf. Sie dürfen keinesfalls zur Benachteiligung und Stigmatisierung betroffenen Individuen führen.

2.5.4.1.4 Das Wandern entlang von Chromosomen

Bei dem Verfahren, das als Spaziergang entlang eines Chromosoms (*chromosome walking*) bezeichnet wird, wird zuerst aus einer Genbank mit Hilfe einer DNA-Sonde ein entsprechender DNA-Klon isoliert. Aus dem Bereich von einem der beiden En-

den dieses Klons bereitet man eine Sonde, mit der man dann einen weiteren Klon identifiziert, und so fort. Wenn die Insertionen aus rekombinanter DNA eine übliche Länge von 20 000 Basenpaaren haben, wird man also ca. 50 solcher Schritte brauchen, um den Abstand zwischen Sonde und Huntington-Gen zu überdecken. Rekombinationsereignisse, d. h. Austausch von DNA-Sequenzen, können auch in Bakterienzellen und anderen Mikroorganismen zwischen Plasmiden und der chromosomalen DNA beobachtet werden.

Die Diagnose genetischer Defekte mit DNA-Proben hat einen grundlegenden Vorteil gegenüber allen anderen Verfahren. Da jedes einzelne Individuum für sich analysiert werden kann, entfällt das Problem der Statistik, das den Mendelschen Regeln anhaftet und einem Individuum ein Risiko nur mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit angeben kann. Eine exakte Voraussage war in der Vergangenheit allerdings auch dann schon gegeben, wenn die molekularen Ursachen eines Defekts bekannt waren und wie bei der Sichelzellanämie sich auf der Ebene des *Proteins* manifestierten. So kann die Sichelzellanämie seit ca. 1955 durch Analyse fötalen Blutes analysiert werden, da das Sichelzellglobin eine andere Wanderungsgeschwindigkeit in der Elektrophorese als normales Globin aufweist. Das Gewinnen von fötalem Blut ist jedoch risikoreich; es kann überdies erst nach 16 Schwangerschaftswochen überhaupt erhalten werden, während eine

Chorionbiopsie zur Gewinnung einer DNA-Probe vergleichsweise risikolos schon sieben Wochen nach der Konzeption durchgeführt werden kann (*Abschnitt C 6.2.3.1.1*). Auch bei anderen genetischen Defekten ist das entsprechende Protein oft nur schwer oder gar nicht isolierbar; in anderen Fällen lassen sich normale und defekte Zustände auf der Ebene der Proteine nicht unterscheiden.

Die Kosten für DNA-Analysen mittels DNA-Sonden sind außerordentlich variabel. Ein für dieses Verfahren ausgestattetes Labor wird zur Zeit im Durchschnitt ca. DM 30,— pro Analyse ansetzen müssen (bei 100 Proben pro Woche).

2.5.4.2 Nachweis rekombinanter DNA

Für den Nachweis der Gegenwart rekombinierter DNA in einer Wirtszelle stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Zum einen kann man die rekombinierte DNA selbst identifizieren, zum anderen ist es auch möglich, die Produkte der rekombinierten DNA, nämlich die Proteine nachzuweisen.

2.5.4.2.1 Die Markerinaktivierung

Ein häufig verwendetes Verfahren zur Identifizierung der rekombinierten DNA selbst ist das der sog. *Markerinaktivierung* (*Abbildung 2-20*).

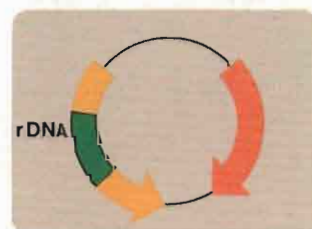
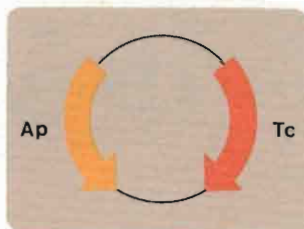
Abbildung 2-20

Prinzip der Markerinaktivierung

Bakterium ohne Plasmid

Mit Plasmid und Marker

Mit rekombinierter DNA



Ampicillin (Ap) empfindlich
Tetracyclin (Tc) empfindlich

resistent
resistent

empfindlich
resistent

Die in der Gentechnologie eingesetzten Plasmide sind meist so konstruiert, daß sie zwei Gene tragen, die für Resistenzen gegenüber zwei verschiedenen Antibiotika, z. B. Ampicillin und Tetracyclin, kodieren. Wichtig ist nun, daß sich innerhalb dieser Resistenzgene (die auch als *Marker* bezeichnet werden) Schnittstellen für Restriktionsenzyme finden, die nur *einmal* auf dem Plasmid vorkommen. Wenn nun z. B. ein solches Plasmid innerhalb des Ampicillinresistenzbereichs linearisiert und an dieser Stelle ein fremdes DNA-Fragment eingesetzt wird, so wird das Ampicillinresistenzgen unterbrochen (inaktiviert). Die Wirtszellen, die mit einem solchen Plasmid transformiert sind, werden also Ampicillinempfindlich sein; da das Tetracyclinresistenzgen aber unversehrt geblieben ist, werden sie gleichzei-

tig ihre Tetracyclinresistenz behalten. Mit dieser Methode der Markerinaktivierung lassen sich daher alle drei Arten von Bakterienzellen in einer transformierten Bakterienpopulation leicht voneinander unterscheiden. Wirtszellen ohne irgendein Plasmid sind *empfindlich* gegenüber beiden Antibiotika, Wirtszellen mit Vektorplasmid sind *resistent* gegenüber beiden Antibiotika, Wirtszellen mit rekombinierter DNA sind Tetracyclin-resistent, aber Ampicillinempfindlich.

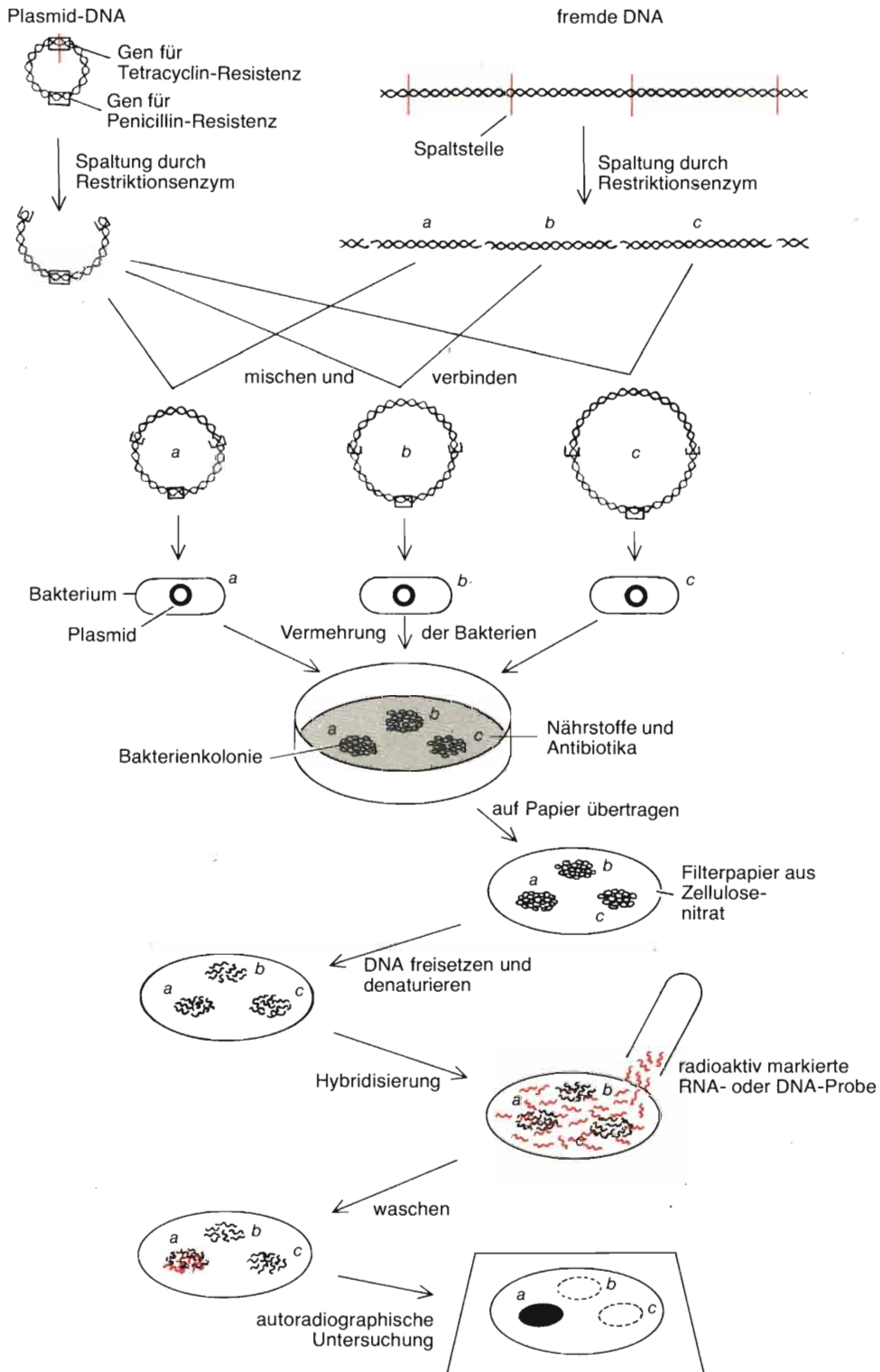
In höheren Zellen, z. B. in Säugerzellen, können Antibiotika für diese Selektionszwecke im allgemeinen nicht eingesetzt werden, da die bekannten Antibiotika gerade gegenüber Säugerorganismen im allgemeinen nicht toxisch sind. Es gibt aber dennoch

einige Antibiotika, wie etwa das sog. *G 418*, ein Derivat des *Gentamycins*, die auch für Säugerzellen toxisch sind und daher für derartige Zwecke geeignet sind. Natürlich läßt sich die Gegenwart der rekombinierten DNA nicht nur indirekt durch Markeraktivierung, sondern auch direkt durch Hybri-

disierung nachweisen. Das Verfahren der sog. *Kolonie-Hybridisierung* wurde bereits in *Abbildung 2-12* für das Screening von Genbanken beschrieben. Es läßt sich nicht nur, wie dort dargestellt, auf Phagenplaques anwenden, sondern auch auf Bakterienkolonien (*Abbildung 2-21*).

Abbildung 2-21

Isolierung und Nachweis einzelner Genfragmente über Kolonie-Hybridisierung
(Chambon, 1985)



Von den auf Agarnährböden wachsenden Kolonien wird ein Abklatsch auf Filterpapier vorgenommen und dieses nach entsprechender Behandlung mit der geeigneten radioaktiven Probe inkubiert. Durch Autoradiographie entsteht dort ein schwarzer Fleck auf einem über dem Filter exponierten Röntgenfilm, wo der gewünschte Klon liegt.

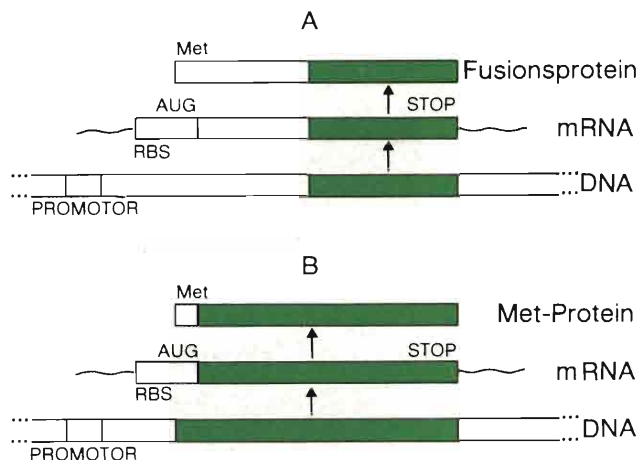
2.5.4.2.2 Nachweis rekombinanter DNA über die gebildeten Proteine

Der Nachweis der rekombinierten DNA über ihre Produkte, die Proteine, ist wesentlich anspruchsvoller, da er nicht nur die Gegenwart der DNA selbst erfordert, sondern auch die vielen Signalsequenzen sowie eine Reihe anderer Voraussetzungen, die für eine wirksame Transkription und Translation benötigt werden. Im allgemeinen kennt man zwei Prinzipien für die Konstruktion sog. *Expressionsvektoren* (Abbildung 2-22).

In einem Fall wird die zu klonierende DNA derart in den Leserahmen eines Gens auf dem bakteriellen Plasmidvektor eingebaut, daß ein sog. Fusionsprotein entsteht. Dieses besteht dann aus Anteilen eines bakteriellen Proteins und eines eukaryotischen Proteins, die beide eine einzige Peptidkette darstellen. Das Verfahren hat den Vorteil, daß an den komplexen Sequenzbereichen, die die Bildung des bakteriellen Proteins korrekt steuern, nichts geändert werden muß. Allerdings entsteht eben das gewünschte Protein nur als eine Fusion mit einem unerwünschten Partner, der anschließend wieder entfernt werden muß. Hierfür stehen allerdings

Abbildung 2-22

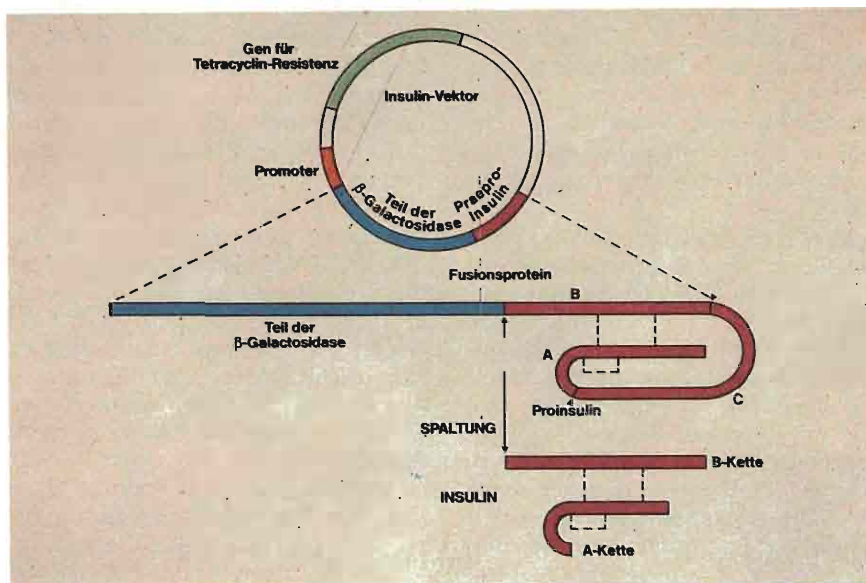
Konstruktion von Expressionsvektoren (Winnacker, 1984)



dem Proteinchemiker eine Reihe von Reagenzien zur Verfügung, von denen das Bromcyan in der Praxis eine Rolle spielt. Es spaltet ein Protein spezifisch hinter der Aminosäure Methionin. Wenn also, wie im Falle des Proinsulins (Abbildung 2-23), das gewünschte Protein *keinen* internen Methioninrest enthält, so läßt sich das Fusionsprotein aus bakteriellen und Proinsulinanteilen einfach mit dieser Chemikalie spalten, um so ein intaktes Proinsulinmolekül — allerdings im Gemisch mit anderen Peptidfragmenten aus dem bakteriellen Anteil — freizusetzen.

Abbildung 2-23

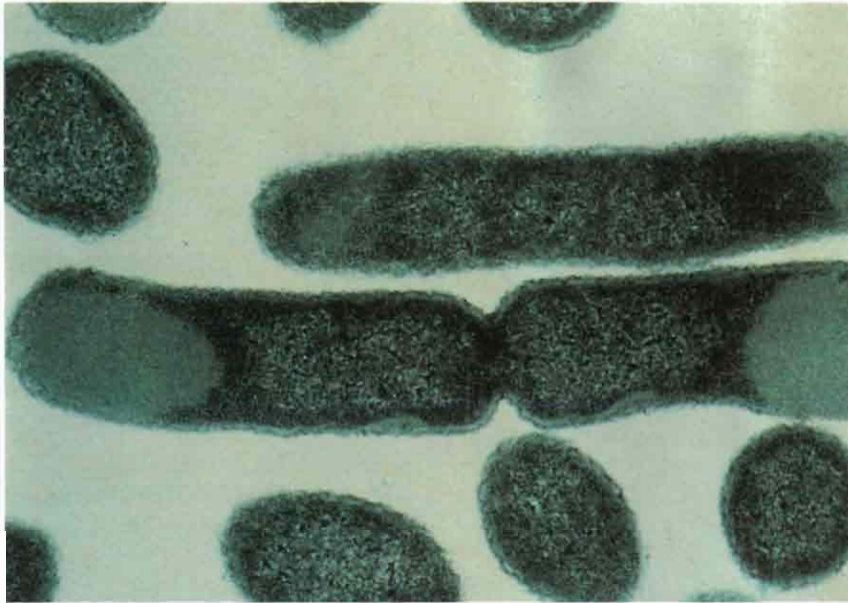
Struktur des Insulinvektors (Winnacker; Hoechst AG)



Dieses Molekül setzt sich aus drei Teilen zusammen: a) aus dem Vektor selbst, welcher ein Gen für Tetracyclin-Resistenz (grün) trägt. Dessen Gegenwart verleiht der Zelle, die diesen Vektor aufgenommen hat, die Eigenschaft, Tetracyclin-resistent zu sein; b) aus einem DNA-Molekül, das die genetische Information für ein bakterielles Enzym, die sog. β-Galaktosidase (blau) trägt; es enthält ein sog. Promotorelement (orange), dessen Gegenwart die korrekte Ablesung des Gens garantiert; c) einen Genabschnitt für die Synthese von Proinsulin (violett). Dank dieser besonderen Konstruktion entsteht in der Bakterienzelle ein sog. Fusionsprotein, aus dem das aktive Insulin durch chemische Spaltung hergestellt wird.

Abbildung 2-24

Querschnitt durch Bakterien, die ein Insulin-haltiges Fusionsprotein erzeugen
(Winnacker; Hoechst AG)



Das Fusionsprotein ist in der Zelle unlöslich und lagert sich als hellgrauer Niederschlag ab.

Aus diesem Gemisch muß dann das Proinsulin mit proteinchemischen Methoden gereinigt werden. Mit geeigneten Promotoren lassen sich Bakterien derart programmieren, daß sie bis zu 40 % ihres gesamten Gewichtes und mehr an Fusionsprotein synthetisieren. Dieses lagert sich dann innerhalb der Zellen als ein unlöslicher Niederschlag ab, der nach dem Aufbrechen der Bakterien leicht zu isolieren ist (Abbildung 2-24).

Die zweite Alternative, ein Protein direkt und ohne Fusionsteil synthetisieren zu lassen, erscheint auf den ersten Blick natürlich bestechend. Sie hat aber eine Reihe von Nachteilen. Zum einen befinden sich unmittelbar hinter den Signalsequenzen nicht immer die geeigneten Schnittstellen im Vektor und in der einzubauenden DNA, so daß hier mit chemischer DNA-Synthese und anderen Tricks die geeigneten Konstruktionen geschaffen werden müssen. Darüber hinaus *müssen* alle Proteine in der Biosynthese gemäß den zugrundeliegenden Mechanismen mit einem Methioninrest beginnen. Nun werden aber viele wichtige eukaryotische Proteine, wie erwähnt, als Vorläuferproteine mit einer Signalsequenz synthetisiert, die anschließend abgespalten werden muß. So wird im Falle des Insulins in den Inselzellen der Bauchspeicheldrüse zunächst ein sog. Präproinsulinmolekül synthetisiert, das nach Abspaltung des Prä- oder Signalpeptids mit einer

Länge von 24 Aminosäuren in das sog. Proinsulin übergeht und als solches aus den Zellen ausgeschieden (sezerniert) wird. Auch die Interferone, das Wachstumshormon und viele andere Proteine, die nicht in den Zellen bleiben sollen, sondern sezerniert werden, werden als *Präproteine* hergestellt und erst anschließend zu den fertigen, biologisch aktiven Proteinen prozessiert. Nun könnte man natürlich die Bakterien das gesamte Präprotein synthetisieren lassen, müßte aber dann anschließend den Prä-Teil *in vitro* abspalten. Die hierfür notwendigen Enzyme sind aber nicht bekannt. Bleibt also die Möglichkeit, in Bakterien nur denjenigen Teil des fraglichen Gens exprimieren zu lassen, der dem reifen Teil (ohne Prä-Teil) entspricht. Dieser *muß* dann aber mit einem Methioninrest beginnen, weil es die Proteinbiosynthese so verlangt. Wenn nun das reife Protein aber normalerweise keinen terminalen Methioninrest enthält, dann entsteht eben nicht das korrekte, sondern ein sog. *Methioninprotein*. Dieser Rest ist nicht abspaltbar. In vielen Fällen ist die Aktivität des reifen Proteins durch diese Veränderung nicht oder nur unwesentlich verändert. Bei hochwirksamen Proteinen aber, die eventuell jahrzehntelang appliziert werden müssen, ist in solchen Fällen aber doch mit immunologischen Nebenreaktionen zu rechnen.

Schließlich besitzen Bakterien die unangenehme Eigenschaft, bestimmte Proteine, z. B. wenn sie denaturiert sind oder nicht korrekt gefaltet sind, zu erkennen und schnell durch sog. *Proteolyse* abzubauen. Diesen Reparaturmechanismen sind natürlich gerade die nach dem eben beschriebenen Verfahren synthetisierten Proteine häufig unterworfen, während die unlöslichen Fusionsproteine ihnen entrinnen. Angesichts dieser Schwierigkeiten wird in der Praxis daher bisweilen doch auf das Fusionsproteinkonzept ausgewichen.

Nicht immer gelingt es natürlich — besonders und gerade in der Anfangsphase eines Klonierungsexperimentes — gleich ein Fusionsprotein zu erhalten, das vielleicht auch noch elektronenoptisch sichtbar zu machen ist. Vielmehr muß man oft auf nur geringste Ausbeuten gefaßt sein. Hier helfen dann zum Nachweis der korrekten Klone entweder geeignete Antikörper oder aber die biologische Aktivität des Produktes selbst. Dieser letztere Fall ist ausgesprochen selten und hat z. B. bei der Isolierung der Interferongene eine große Rolle gespielt. In den meisten Fällen wird man Antikörper gegen das gewünschte Protein zu Hilfe nehmen und in einer Kolonie-Hybridisierung (Abb. 2-21) statt mit einer radioaktiven DNA-Sonde mit einem markierten Antikörper inkubieren. Hier werden oft *polyklonale* den sog. *monoklonalen* Antikörpern vorgezogen, da sie ein größeres Spektrum an Konformationen (Raumstrukturen) eines Proteins erkennen, das vielleicht in der Bakterienkultur nicht die optimale Struktur einnimmt.

Die meisten Expressionsvektoren sind für das Darmbakterium *E. coli* beschrieben. Dies wird in vielen Fällen als vorteilhaft angesehen, da seine Genetik und Biologie so gut verstanden sind. Dennoch lassen sich eine Reihe von Anwendungen erkennen, die in anderen Bakterien durchgeführt werden müssen. *Gram-positive* Organismen haben z. B. den Vorteil, daß sie gewisse Genprodukte in das Kulturmedium ausscheiden, so daß das Problem des Abbaus innerhalb der Zelle nicht vorhanden ist. Die Gene für die Biosynthese der so wichtigen Antibiotika wird man in ihren eigenen Wirtsor-

ganismen, den *Streptomyceten*, klonieren und exprimieren müssen, da andere Mikroorganismen meist gegen diese Antibiotika empfindlich sind. Die Erforschung der in den Streptomyceten wirksamen Mechanismen der Transkription und Proteinbiosynthese befindet sich erst in den Anfängen, so daß hier ein wichtiges Betätigungsfeld für die Grundlagenforschung zu erkennen ist.

Besondere Bedeutung werden in der Zukunft Vektoren auf der Basis von Hefen erlangen, da diese gewisse biochemische Voraussetzungen für eine korrekte Bildung biologisch aktiver Proteine besitzen, die in *E. coli* gelegentlich fehlen.

2.6 Literatur

Chambon, P.: Gestückelte Gene: ein Informations-Mosaik, in: Erbsubstanz DNA, Spektrum der Wissenschaft-Verlagsgesellschaft, Heidelberg 1985, 82-95

Chilton, M.-D.: Genmanipulation an Pflanzen: ein Schädling als Helfer, in: Gruss, P. et al.: Industrielle Mikrobiologie. Spektrum der Wissenschaft-Verlagsgesellschaft, Heidelberg 1984, 174-185

Fonds der Chemischen Industrie: Biotechnologie/ Gentechnik. Folienserie des Fonds der Chemischen Industrie 20. Verband der Chemischen Industrie, Frankfurt 1985

Hoechst AG: Die Spirale des Lebens — Kleines Brevier der Gentechnik, 1984, A-34

Lawn, R. M.; Vehar, G. A.: Molekulargenetik der Bluterkrankheit. Spektrum der Wissenschaft 5, 1986, 56-63

Truscheit, E.: Gentechnologie. Bayer-Berichte 52, 1984, 26-41

Watson, J. D.; Tooze, J.; Kurtz, D. T.: Rekombinierte DNA. Spektrum der Wissenschaft-Verlagsgesellschaft, Heidelberg 1985

Winnacker, E.-L.: Gene und Klone. Verlag Chemie, Weinheim 1984

Winnacker, E.-L.; Hoechst AG: Gentechnologie. Landesbank Rheinland-Pfalz

Abschnitt C: Anwendungsbereiche der Gentechnologie

1. Anwendungsbereich: Biologische Stoffumwandlung und Rohstoffversorgung

Inhaltsverzeichnis	Seite	
1.1	Gentechnologie als Innovationselement in der Biotechnologie ...	41
1.2	Übersicht über biotechnologische Verfahren	41
1.2.1	Vor- und Nachteile biotechnologischer Verfahren	41
1.2.2	Stoffumwandlung	42
1.2.3	Rohstoffversorgung	44
1.3	Der Einsatz der Gentechnologie bei biotechnologischen Verfahren	44
1.3.1	Erhöhung der Produktivität	44
1.3.2	Erhöhung der Toleranz gegenüber hohen Produktkonzentrationen	44
1.3.3	Verminderung unerwünschter Nebenprodukte	44
1.3.4	Entwicklung von Sekretionssystemen	44
1.3.5	Veränderung des Flockungsverhaltens	45
1.3.6	Veränderungen der Produktzusammensetzungen	45
1.3.7	Übertragung einer bestimmten Stoffwechselleistung in einen anderen Organismus	45
1.3.8	Veränderung der Temperatur- und pH-Optima	45
1.3.9	Enzyme engineering	45
1.3.10	Gentechnologische Forschungsprojekte	47
1.4	Auswirkungen der Gentechnologie in verschiedenen Dimensionen, dargestellt an zwei Fallbeispielen	47
1.4.1	Fallbeispiel I: Enzymtechnologie	47
1.4.1.1	Gegenwärtiger Einsatz von Enzymen	47
1.4.1.2	Veränderung herkömmlicher Produktionsstrukturen durch den Einsatz von Enzymen	48
1.4.1.3	Belastung der Umwelt bei der Verwendung von Enzymen	48
1.4.2	Fallbeispiel II: Nachwachsende Rohstoffe	49
1.4.2.1	Arten von nachwachsenden Rohstoffen und ihr gegenwärtiger Einsatz	49
1.4.2.2	Ökologische Aspekte der Nutzung nachwachsender Rohstoffe ...	51
1.4.2.3	Nachwachsende Rohstoffe als erneuerbare Energieträger	52
1.4.2.4	Nachwachsende Rohstoffe als eine Alternative zur landwirtschaftlichen Überproduktion	52
1.4.2.5	Nachwachsende Rohstoffe und die Unabhängigkeit von Importen	53
1.5	Bewertung und Empfehlungen	53
1.5.1	Rohstoffversorgung	53
1.5.2	Biologische Stoffumwandlung	55
1.5.3	Empfehlungen	55
1.6	Literatur	56

1.1 Gentechnologie als Innovationselement in der Biotechnologie

Schon seit tausenden von Jahren werden bei der Herstellung bzw. Veredelung von Lebensmitteln (Wein, Bier, Sauerteig, Käse) Stoffwechselleistungen von Mikroorganismen genutzt.

Dieser empirischen „Biotechnologie“ steht die heutige Biotechnologie gegenüber, die ein interdisziplinäres Arbeitsgebiet von Mikro- und Molekularbiologen, von Biochemikern, Genetikern, Gentechnologen, Zell- und Immunbiologen und von Verfahrenstechnikern geworden ist. Sie arbeiten an Prozessen der Stoffumwandlung, die auf der technischen Nutzung von lebenden Zellen (Mikroorganismen, pflanzliche und tierische bzw. menschliche Zellkulturen) und der Verwendung isolierter Enzyme (= Biokatalysatoren) basieren.

Die Biotechnologie hat Querschnittscharakter, der sich u. a. darin zeigt, daß sie in so verschiedenen Industriezweigen angewendet wird wie z. B.

- bei der Umwandlung von Rohstoffen in Grund- und Spezialchemikalien,
- bei der Rohstoffversorgung in der Chemie und im Energiesektor,
- bei der Herstellung und Konservierung von Nahrungs- und Genußmitteln,
- bei der Herstellung von Diagnostika, Impfstoffen und Medikamenten,
- in der Abwasserreinigung (als größenordnungsmäßig bedeutendstes Einsatzgebiet) und bei anderen Umweltschutzverfahren.

Biotechnologisch hergestellte Produkte erbrachten 1984 in der westlichen Welt einen Umsatz von 60 Mrd. DM, gegenüber 800 Mrd. DM der gesamten chemischen Industrie¹⁾.

Abgesehen von den klassischen Domänen ist die Biotechnologie z. Z. erst im Begriff, sich in die genannten Bereiche hinein auszudehnen und befindet sich bei den meisten der möglichen Anwendungsfälle noch im Stadium von Forschung und Entwicklung. Aufgrund der großen Vielfalt der verwendeten Organismen und der fehlenden Kenntnisse über deren biochemische und genetische Grundlagen wird es in den meisten Fällen noch eine geraume Zeit dauern, bis wir wissen, ob eine großtechnische, industrielle Nutzung möglich ist.

Grundsätzlich ist aber zu erwarten, daß bei *allen* biotechnologischen Prozessen versucht wird, die Wirtschaftlichkeit, Produktionssicherheit und Produktqualität mit Hilfe der Gentechnologie zu verbessern. Deshalb ist das Innovationspotential der Gentechnologie bei der Umwandlung von Rohstoffen in Grund- und Spezialchemikalien, Nah-

¹⁾ Gottschalk, 1986. Hierin sind nicht die Nahrungs- und Genußmittel enthalten. Deren Umsätze sind wesentlich höher, beispielsweise betrug der Umsatz 1985 von Bier in der Bundesrepublik Deutschland 14,4 Mrd. DM (Deutscher Brauer-Bund e. V., Bonn).

rungs- und Futtermittel sowie bei der Rohstoffversorgung in der Chemie und im Energiesektor nur im Rahmen der biotechnologischen Entwicklung insgesamt zu erfassen.

Am deutlichsten ist das Innovationspotential der Gentechnologie im Bereich der biotechnologischen Herstellung bzw. Nutzung von *Proteinen/Enzymen*. Diese sind das direkte Ergebnis der Übersetzung der Erbinformation, so daß ihre Produktion unmittelbar durch gentechnische Methoden beeinflussbar ist. Aus der Fülle von Anwendungen seien als Beispiele hier genannt: die Produktion von Labferment durch Bakterien und die geänderte Säure-/Laugenempfindlichkeit des Waschmittelenzyms Subtilisin. Das zweite Beispiel zeigt, daß nicht nur die Wirkorganismen und die von ihnen produzierten Proteinnengen nach Bedarf modifiziert werden können, sondern auch die Eigenschaften der Proteine selbst („enzyme engineering“).

Bereits weit vorangeschritten ist die Entwicklung auch bei den *Feinchemikalien* und *höherveredelten Produkten*. Insbesondere bei der Aminosäureherstellung ist der biotechnologische Weg oft das Verfahren der Wahl. Das klassische Programm zur Verbesserung von Produktionsstämmen wird dabei zunehmend durch gentechnische Methoden ergänzt oder ersetzt. Das gilt z. B. auch für die Herstellung von Vitamin C. Die Gentechnologie ist hier im Begriff, alle zur Synthese benötigten Enzyme in einem Organismus zu vereinen und die gesamte Produktionsstrategie dadurch wesentlich zu vereinfachen.

Bei der *Rohstoffversorgung* ist das Bild heterogen. In vielen Bereichen hängt das Innovationspotential der Gentechnologie ganz entscheidend von politischen und ökonomischen Entwicklungen ab. Die größten Erwartungen bezüglich der Gentechnologie gibt es im Bereich der Ethanolproduktion, für die man hofft, bisher nicht genutzte, billige Substrate, wie z. B. Xylose-haltige Abfälle einsetzen zu können. Andere biotechnologisch erzeugte *Grundchemikalien* (z. B. Ethylen, Acetylen) dürften auf absehbare Zeit den von Erdöl abstammenden wirtschaftlich unterlegen sein. Die Verfahren der chemischen Industrie und der Energiewirtschaft sind derart angelegt, daß ihre Produkte im Verbund wirtschaftlich produziert werden können, d. h. die Produktion eines einzelnen Stoffes wird nicht so schnell aus dem Produktionsverbund herausgenommen, um ihn auf anderem Wege zu synthetisieren, selbst wenn dieser eine Stoff dann billiger produziert werden könnte. Deshalb konnten sich bisher gentechnologische Ansätze zur Entwicklung biotechnologischer Produktionsverfahren, z. B. für Ethylenoxid, nicht durchsetzen.

1.2 Übersicht über biotechnologische Verfahren

1.2.1 Vor- und Nachteile biotechnologischer Verfahren

Biotechnologische Verfahren befinden sich in Konkurrenz mit konventionellen chemischen Prozessen, denen gegenüber sie folgende Vorteile bieten:

- Sie sind in der Regel wenig gefährlich in der Handhabung und belasten die Umwelt weniger, weil sie bei milderer Reaktionsbedingungen ablaufen (Temperatur, Druck und Säure-/Basengehalt), und sie produzieren keine naturfremden Substanzen.
- Sie nutzen erneuerbare Rohstoffe.
- Sie sind sehr spezifisch und können zur Synthese selbst kompliziertester biologischer Strukturen eingesetzt werden.

Nachteile biologischer Prozesse:

- Sie laufen in relativ verdünnten wässrigen Lösungen und deshalb häufig mit kleinen Reaktionsraten ab, und die Produkte müssen durch meist aufwendige Aufarbeitungsverfahren isoliert und gereinigt werden. (Nicht zu vergessen ist, daß auch das bei diesen Prozessen eingesetzte Wasser geklärt werden muß.)

- Sie sind häufig empfindlich gegen die Kontamination mit fremden Organismen.
- Sie unterliegen im Prozeß einer gewissen Variabilität, weil die Erbinformation der eingesetzten Organismen und die Zusammensetzung der Rohstoffe nicht absolut konstant gehalten werden können.

1.2.2 Stoffumwandlung

Die bei der Umwandlung von Rohstoffen in Grund- und Spezialchemikalien, Nahrungs- und Futtermittel eingesetzte Vielfalt von Bakterien und Pilzen (Tabelle 1-1) ist in der Regel das Ergebnis einer gezielten Suche: Mikroorganismen mit gewünschten Stoffwechselaktivitäten werden aus unterschiedlichsten Quellen, beispielsweise aus Erdproben isoliert. Pflanzen- und Animalzellkulturen werden aufgrund bestimmter Synthesefähigkeiten hin systematisch angelegt.

Tabelle 1-1

Auswahl von biotechnologisch verwendeten Organismen, ihren Produkten und deren Anwendung

Organismus	Produkt	Anwendung
Saccharomyces cerevisiae, Zymomonas mobilis	alkoholische Getränke	Genußmittelindustrie
Lactobacillus	Sauerprodukte (Brot, Milchprodukte, Silage)	Nahrungs- und Futtermittelindustrie
Hefen, Methylomonas	Einzellerproteine (SCP)	Futtermittelindustrie
Propionibacterium Saccharomyces cerevisiae, Candida Ashbya gossypii Acetobacter	Vitamine B 12 Ergosterin Riboflavin (B 2) L-Ascorbinsäure (C)	Nahrungsmittelindustrie pharmazeutische Industrie
Bakterien, Pflanzen- und Animalzellkulturen	Aromastoffe	Nahrungsmittelindustrie
Acetobacter Lactobacillus Aspergillus	organische Säuren Essigsäure Milchsäure Zitronensäure	Nahrungsmittelindustrie
Aspergillus, Bacillus Lactobacillus, Bacillus, Streptomyces Mucor, Bacillus subtilis Aspergillus, Bacillus, Streptomyces Aspergillus	Enzyme Amylasen Glucoseisomerase Rennin Proteasen Lipasen	Nahrungsmittelindustrie (Stärkeverzuckerung) (Käseherstellung) chemische Industrie (Waschmittel)
Corynebacterium, Brevibacterium	Aminosäuren	Medizin (künstliche Ernährung) Futtermittelindustrie

noch Tabelle 1-1

Auswahl von biotechnologisch verwendeten Organismen, ihren Produkten und deren Anwendung

Organismus	Produkt	Anwendung
Leuconostoc mesenteroides Xanthomonas campestris	Polysaccharide Dextran Xanthan	Medizin (Blutplasmaersatz) Nahrungsmittelindustrie (Stabilisator) Tertiärerödlförderung
Gibberella fujikuroi Trichoderma, Fusarium	Pflanzenwuchsstoffe Gibberelline Auxine	Landwirtschaft
Bakterien, Pflanzenzell- kulturen	Farb- und Duftstoffe	Nahrungsmittel- und Kosmetikindustrie

Ohne die Gentechnologie werden Verbesserungen der Produktivität oder der Fermentationseigenschaften vor allem durch die Auswahl spontan auftretender oder durch Chemikalien bzw. Strahlen induzierter Mutanten erzielt.

Handelt es sich bei der Stoffumwandlung um eine Ein- oder Zweischritt-Reaktion, werden bevorzugt isolierte Enzyme eingesetzt (Tabelle 1-2).

Tabelle 1-2

Auswahl biotechnologisch eingesetzter Enzyme mit ihrer jeweiligen Wirkung und Anwendung

Enzym	Wirkung	Anwendung
Penicillin-Acylase	Selektive Spaltung von Penicillin G	Herstellung halbsynthetischer Antibiotika
Amylasen	Spaltung von Stärke	Brauindustrie als Malz, Stärkeverzuckerung
Glucoseisomerase	Umwandlung von Glucose zu Fructose	Stärkeverzuckerung
Rennin	Spaltung von Casein	Herstellung von Käse, als Labersatz
Proteasen	Spaltung von Proteinen	Waschmittel
Lipasen	Spaltung von Fetten	Extraktionshilfsmittel
L-Aminosäureacylase	Selektive Umwandlung nur der L-Form in einem Gemisch von D- und L-Aminosäuren	Aminosäureherstellung
Restriktionsendonukleasen	selektive Spaltung von DNA	Forschung

1.2.3 Rohstoffversorgung

Die Biotechnologie bietet die Möglichkeit, Rohstoffe für die Chemie und den Energiesektor zum einen auf der Basis von nachwachsenden Rohstoffen (Biomasse) bereitzustellen, zum anderen die Gewinnung von mineralischen Rohstoffen und Erdöl zu erleichtern (Tabelle 1-3).

Tabelle 1-3

Rohstoffe für die Chemie und den Energiesektor, bei deren Bereitstellung die Biotechnologie eine Rolle spielt

Rohstoff	beteiligte Organismen
Bioalkohol	Saccharomyces cerevisiae, Zymomonas mobilis
Biogas	Methanobacterium, Methanosarcina
Wasserstoff	Blualgen, Clostridium, Ruminococcus
mineralische Rohstoffe	
Laugung	Thiobacillus
Anreicherung	verschiedene Mikroorganismen
Erdöl	
Tertiärerödförderung mit Tensiden	Corynebacterium, Candida petrophilum
Xanthan	Xanthomonas campestris
(viskositätssteigernd)	

Die einzelnen Verfahren sind dabei unterschiedlich ausgereift. Während die Herstellung von Bioalkohol und Biogas und die Laugung von Erzen schon industriell angewendet werden, befinden sich die Wasserstoffproduktion und die Unterstützung der Tertiärerödförderung noch im Forschungs- und Entwicklungsstadium.

1.3 Der Einsatz der Gentechnologie bei biotechnologischen Verfahren

Das Spektrum der biologischen Verfahren im Bereich der Umwandlung von Rohstoffen in Spezialchemikalien, Nahrungs- und Futtermittel sowie der Rohstoffversorgung in der Chemie und im Energiesektor ist sehr vielfältig (Tabellen 1-1, 1-2 und 1-3). Grundsätzlich ist zu erwarten, daß bei allen biotechnologischen Prozessen versucht wird, die Wirtschaftlichkeit, Produktionssicherheit und Produktqualität mit Hilfe der Gentechnologie zu verbessern.

Das größte Problem, das derzeit in vielen Fällen den Einsatz der Gentechnologie verhindert, ist un-

zureichendes Grundlagenwissen. Das gilt besonders für die Genetik, die Biochemie und die Stoffwechselphysiologie der in der Praxis wichtigen Zielorganismen, die noch nicht genügend erforscht sind. Schwierigkeiten ergeben sich weiterhin durch die Komplexität der Organismen, wenn das angestrebte Ziel das Ergebnis eines Zusammenspiels vieler Faktoren (Beispiel: Temperatur- und Alkoholsensitivität) bzw. das Produkt einer längeren Synthesekette ist (Beispiel: Alkaloide).

1.3.1 Erhöhung der Produktivität

Die Produktivität von Zellen, d. h. die Produktion eines bestimmten Stoffes, z. B. eines Enzyms pro Zelle und Zeiteinheit, kann dadurch erhöht werden, daß die Anzahl der kodierenden Gene vervielfacht wird, oder daß durch Veränderungen an den Regulationseinheiten auf der DNA-Ebene, z. B. durch den Einbau eines starken Promotors, die Genexpression erhöht wird (s. Abschnitt B 2.). Probleme ergeben sich daraus, daß es sich um Eingriffe in den Gesamtorganismus handelt. Die Optimierung der Transkription reicht meist allein nicht aus, um einen hohen Ertrag zu garantieren. Wichtig sind die Regulation der Genexpression und die Stabilität von Transkriptions- und Translationsprodukt. In höheren Organismen ist die Kontrolle der Genexpression sehr komplex, weil zusätzliche und zum Teil noch unbekannte Mechanismen den Ertrag und die Ausbeute an Proteinen beeinflussen. Nach ihrer Synthese am Ribosom werden Proteine noch spezifisch verändert, was unter anderem die räumliche Struktur und die Aktivität beeinflusst.

1.3.2 Erhöhung der Toleranz gegenüber hohen Produktkonzentrationen

In manchen Fällen kann ein Endprodukt regelrecht giftig für den produzierenden Organismus sein, z. B. hemmt Ethanol in Konzentrationen über 7 bis 10 % nicht nur das Zellwachstum und die Gärung, sondern ist auch tödlich für die Zellen. Die Ursachen sind auf verschiedenen molekularen Ebenen zu suchen. Mit Hilfe der Gentechnologie wird versucht, Stämme zu erzeugen, die unempfindlich gegen die schädigenden Wirkungen des Ethanols sind.

1.3.3 Verminderung unerwünschter Nebenprodukte

Von vielen Biosynthesewegen gehen Verzweigungen ab, durch die Substanzen gebildet werden, die die Aufarbeitung der gewünschten Produkte (z. B. bestimmter Fette und anderer hochveredelter Naturstoffe) erschweren. Durch die Gentechnologie soll die Entstehung unerwünschter Nebenprodukte verhindert werden.

1.3.4 Entwicklung von Sekretionssystemen

Wenn ein gewünschtes Produkt in den Zellen gespeichert wird, ist seine Aufarbeitung aufwendiger,

als wenn es in das Kulturmedium ausgeschieden würde, denn es muß von den vielen anderen Zellbestandteilen abgetrennt werden. Mit gentechnologischen Methoden werden Sekretionssysteme entwickelt, die ein Ausschleusen von Proteinen aus den Produktionszellen ermöglichen.

1.3.5 Veränderung des Flockungsverhaltens

Speziell bei Prozessen, an denen nur langsam wachsende Mikroorganismen beteiligt sind (z. B. Biogasproduktion), ist es bei einem kontinuierlichen Reaktionsprozeß vorteilhaft, wenn die beteiligten Zellen zurückgehalten werden können. Gut geht dies bei Zellen, die flockulieren können, d. h. die sich zu Zellaggregaten zusammenfinden und leicht absinken können, so daß sie im Reaktionsgefäß verbleiben. Die Gene für das Flockungsvermögen sollen in die im industriellen Bereich benutzten Organismen übertragen werden.

1.3.6 Veränderungen der Produktzusammensetzungen

In manchen Fällen entspricht die Zusammensetzung von z. B. Pflanzeninhaltsstoffen nicht den speziellen Anforderungen, die die verarbeitende Industrie bzw. der Verbraucher an sie stellt. Beispielsweise entsteht bei der Spaltung pflanzlicher Fette und Öle ein Gemisch verschiedener Fettsäuren, von denen nur ein Teil die gewünschte Eigenschaft hat und vom Rest abgetrennt werden muß.

Deshalb soll mit Hilfe der Gentechnologie die Produktion von pflanzlichen Ölen und Fetten so verändert werden, daß bei der Spaltung nur noch eine, und zwar die gewünschte, Fettsäure entsteht.

1.3.7 Übertragung einer bestimmten Stoffwechselleistung in einen anderen Organismus

Viele Organismen, die interessante Produkte für die Nahrungsmittel- und chemische Industrie bilden, sind nur sehr schlecht zu kultivieren. Deshalb wird versucht, ihre wertvolle Syntheseleistung auf leicht zu handhabende, erprobte Labor- und Industriestämme zu übertragen.

Die Vergärung von Polysacchariden (Stärke, Cellulose u. a.) zu Bioethanol ist bisher ein 2-Stufen-Prozeß, in dem das Polymer zuerst in seine Bausteine gespalten werden muß, bevor es als Substrat für die Hefe *Saccharomyces cerevisiae* eingesetzt werden kann. Durch die Übertragung der Gene für abbauende Enzyme soll die Hefe befähigt werden, die Polymere selbst zu spalten und damit ihr *Substratspektrum zu erweitern*²⁾, um einen einstufigen Prozeß zu ermöglichen.

²⁾ Substratspektrum bedeutet die Gesamtheit aller Stoffe, die in den Stoffwechsel eines Organismus einbezogen und verändert werden können. Bei einer Erweiterung des Substratspektrums wird in diesem Fall die Anzahl der Stoffe, die die Hefe zu Ethanol vergären kann, vergrößert.

Saccharomyces cerevisiae kann natürlicherweise Xylose nicht vergären, einen Zucker mit fünf Kohlenstoffatomen, der zu 5 % in Sulfitablaugung und bis zu 30 % in pflanzlichen Zellwänden enthalten ist. Der Hefe fehlt die enzymatische Aktivität, die Xylose in den Zellstoffwechsel einzuführen. Bakterien und einige Pilze besitzen Enzyme, die dies können. Durch die Integration und Expression der Gene für diese Enzyme soll ebenfalls das Substratspektrum von *Saccharomyces cerevisiae* erweitert werden.

1.3.8 Veränderung der Temperatur- und pH-Optima

Jeder Organismus hat einen bestimmten Temperatur- und Säure-/Base-(=pH)-Bereich, in dem er optimal wachsen und leben kann. Werden die Grenzen überschritten, ist sein Stoffwechsel nicht mehr funktionsfähig.

Saccharomyces cerevisiae produziert oberhalb von 37°C keinen Alkohol mehr. Mit gentechnologischen Methoden soll die Temperaturobergrenze der Hefe zu höheren Werten hin verschoben werden, damit die Produktionstemperatur erhöht und der Alkohol schon während der Fermentation abdestilliert werden kann. Manche Prozesse, die mit zwei verschiedenen Organismen betrieben werden, müssen zweistufig erfolgen, weil die pH-Optima unterschiedlich sind. Durch Veränderung des Optimums des einen soll ein einstufiger Ablauf ermöglicht werden.

1.3.9 Enzyme engineering

Während der Evolution sind Enzyme selektioniert worden, die zwar optimal für das Überleben des betreffenden Organismus sind, nicht jedoch für ihre technische Verwendung. Enzyme, die am Anfang eines Biosyntheseweges stehen, werden in den meisten Fällen durch die Endprodukte gehemmt, d. h. daß mit dem Erreichen einer bestimmten Konzentration beispielsweise die Synthese einer Aminosäure abgeschaltet wird und keine Umsetzung mehr erfolgt (Feedback-Hemmung). Durch die Gentechnologie könnten die Enzyme so geändert werden, daß diese Wirkung aufgehoben wird und eine Überproduktion erfolgt.

Für das *zielgerichtete Design* von Enzymen, die nicht mehr durch ihr Endprodukt gehemmt werden, die stabil gegen hohe Temperaturen, extremen Säure- bzw. Basengehalt und Chemikalien sind und deren Spezifität verändert ist, muß zunächst eine Vorstellung von der dreidimensionalen Struktur dieser Moleküle vorliegen. Die Strukturauflösung erfolgt im wesentlichen durch Röntgenstrukturanalyse am kristallisierten Enzym, sowie neuerdings auch durch 2 D-NMR-Spektroskopie³⁾ an gelösten Proteinen. Beide Verfahren sind außerordentlich zeitraubend und erfordern jahrelange Arbeit. Große Schwierigkeiten bestehen bei der Kristallisation, die manchmal umgangen werden können, indem

³⁾ 2 D-NMR-Spektroskopie = 2-dimensionale Kernresonanzspektroskopie

die Proteine in geeigneter Form verändert werden. Die Wechselwirkungen einzelner Bereiche innerhalb des Proteins können mit rechnergestützter Graphik (CAD = computer aided design) anhand molekularer Modelle simuliert werden. Damit ist es auch möglich, Mutanten des Proteins zu entwerfen, an denen vorab Struktur-Funktions-Beziehungen getestet werden können. Jedoch sind die Computermodelle, die die Aminosäuresequenz und Material aus internationalen Datenbanken berücksichtigen, immer noch ungenau — die Struktur, die sich nach Austausch einer Aminosäure ergibt, kann nicht

exakt vorhergesagt werden. Die Mutanten des Proteins, die sich durch die Computersimulation als sinnvoll herausstellen, können durch *site-directed mutagenesis* hergestellt werden, d. h. durch die spezifische Änderung der Nukleotidsequenz des betreffenden Gens.

Wenn eine genaue Kenntnis der Wechselwirkungen der einzelnen Aminosäuren innerhalb eines Proteins auf der einen Seite und zwischen dem Protein und seiner Umgebung, seinem Substrat und Produkt auf der anderen Seite vorhanden ist, könnte

Tabelle 1-4

Auswahl von gentechnologischen Forschungsprojekten

Produkte	Projekt
Bioethanol	<p>Untersuchung der Alkoholempfindlichkeit von Hefen und der Versuch, die Resistenz zu erhöhen (Sahm 16/19)*)</p> <p>Versuch, Hefen zur direkten Vergärung von Xylose zu befähigen und damit das Spektrum der Substanzen, die vergoren werden können, zu erweitern (Hollenberg, 1985)</p> <p>Entsprechender Versuch mit dem Bakterium <i>Zymomonas mobilis</i>, das zusätzlich auch Stärke abbauen können soll (Sahm 16/19)*)</p> <p>Klonierung des Gens der Glucoamylase aus <i>Aspergillus</i> in <i>Saccharomyces cerevisiae</i>, um im Endeffekt Stärke abbauen zu können, ebenfalls eine Erweiterung des Spektrums vergärbare Stoffe (Innis et al., 1985)</p>
Fette	<p>Experimente mit Hefen, die Fettsäuren bilden (Hollenberg, 1985)</p> <p>Versuch, Mikroorganismen, die bisher Fettsäuren mit 18 Kohlenstoffatomen bilden, dazu zu bringen, daß sie kürzerkettige (12 C-Atome) produzieren, die für die industrielle Verwendung interessant sind (Zoebelein 16/71)*)</p> <p>Bemühungen, Lipasen herzustellen, die selektiv bestimmte Fettsäuren von Fett abspalten (Präve 16/71)*)</p>
Nahrungsmittel-zusatzstoffe	<p>Synthese des <i>Süßstoffs Thaumatin</i>, der ursprünglich nur im Samen einer in Afrika wachsenden Pflanze vorkam, jetzt durch Bakterien und Hefen sowie neuerdings durch eine andere Pflanze (damit besteht die Möglichkeit, diesen Stoff mit einer erheblich höheren Süßkraft als Zucker auch in nördlichen Breiten zu produzieren) (Zenk 16/78)*)</p> <p>Die Vereinigung der Stoffwechselleistungen zur Bildung der <i>Vitamin C</i>-Vorstufe aus zwei Organismenarten in einer (damit wird das Verfahren vereinfacht) (Anderson et al., 1985)</p>
Enzyme	<p>Gentechnisch hergestelltes Kälberchymosin (= <i>Labferment</i> — für die Käseherstellung) ist von der FDA zugelassen, 21 CFR 173. 150. Durch die Produktion dieses Enzyms durch den Mikroorganismus <i>Mucor miehei</i> wird seine Verfügbarkeit ganz erheblich gesteigert</p> <p>Stabilisierungsversuche an der Waschmittelprotease <i>Subtilisin</i> (Estell et al., 1986, Bryan et al., 1986)</p> <p>Änderungen der Säure-/Basen-Abhängigkeit von <i>Subtilisin</i> (Thomas et al., 1985)</p> <p>Site-directed mutagenesis zur Aufklärung der Struktur-Funktions-Wechselwirkung des <i>Acetylcholinrezeptors</i> (Noda et al., 1982 und Numa, 1985) und der <i>Dihydrofolatreduktase</i> (Hänggi, 1985)</p> <p>Chemische Synthese eines Polypeptids, das DDT binden kann, anschließend die Synthese des dazugehörigen Gens mit dem Fernziel, ein <i>DDT-abbauendes Enzym</i> zu bekommen (Moser et al., 1983 und 1985).</p>

*) Sahm 16/19 bedeutet: Protokoll der 16. Sitzung der Enquete-Kommission: Sahm, S. 19. Entsprechendes gilt für Präve, Zenk und Zoebelein.

ein völlig *synthetisches Enzym* hergestellt werden, das eine gewünschte Reaktion unter vorher festgelegten Bedingungen ausführt und das nicht durch Änderung eines bereits in der Natur vorhandenen Enzyms entstanden ist. Obwohl bereits einige kleine Proteine entwickelt wurden, die sich zwar in der erwarteten Weise auffalten und auch stabil sind, bestehen große Schwierigkeiten darin, diesen künstlichen Proteinen eine biologische und katalytische Aktivität zu verleihen⁴⁾.

1.3.10 Gentechnologische Forschungsprojekte

Bisher gibt es keine nennenswerte Produktion von Spezialchemikalien, Nahrungs- und Futtermitteln oder Rohstoffen, bei der gentechnologisch veränderte Organismen eingesetzt werden. Die Zahl der durchgeführten Forschungsprojekte ist jedoch groß (Tabelle 1-4).

1.4 Auswirkungen der Gentechnologie in verschiedenen Dimensionen, dargestellt an zwei Fallbeispielen

1.4.1 Fallbeispiel I: Enzymtechnologie

Enzyme sind unerlässlich für den Stoffwechsel aller lebenden Zellen, weil durch ihre Anwesenheit spezifische Reaktionen sehr rasch ablaufen, die ohne sie extrem langsam sind. Diese *katalytische Funktion* der Enzyme hängt unmittelbar von ihrer Struktur ab. Die räumliche Anordnung der Atome innerhalb eines Enzyms wird zum überwiegenden Teil von seiner Aminosäuresequenz bestimmt, die, wie bei allen anderen Proteinen auch, durch die Nukleotidsequenz des entsprechenden DNA-Abschnitts kodiert wird (s. Abschnitt B 2.). Durch die Gentechnologie ist es möglich geworden, durch Änderung der Nukleotidsequenz der Struktur- und Regulationsgene Einfluß sowohl auf die Aminosäuresequenz des Enzyms (s. 1.3.9) als auch auf seine Produktion (s. 1.3.1) zu nehmen.

Für die *Grundlagenforschung* hat dies große Bedeutung, denn bisher war es für Wissenschaftler äußerst schwierig, Aussagen über die Wechselwirkungen zwischen Struktur und Funktion von Proteinen zu treffen. Dazu mußten die in der Natur vorkommenden homologen Proteine untersucht werden, und durch Vergleich der unterschiedlichen Strukturen und Aktivitäten konnten Beziehungen hergeleitet werden. Durch die *site-directed mutagenesis*, d. h. durch den gezielten Austausch bestimmter Aminosäuren innerhalb des Proteinmoleküls, wird die Aufklärung der Wechselwirkungen wesentlich erleichtert und beschleunigt, weil es nun möglich ist, immer nur die induzierten Veränderungen eines sonst gleichbleibenden Proteins zu untersuchen.

Aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften haben Enzyme in den letzten Jahren eine große Bedeutung für einige *Industriebereiche* erhalten (s. Ta-

belle 1-2). So können mit ihrer Hilfe sehr rasch sehr spezifische und komplizierte Stoffumwandlungen unter normalen Druck- und Temperaturbedingungen durchgeführt werden. Von besonderer Bedeutung ist die Stereospezifität der Enzyme, d. h. ihre Fähigkeit, bei Molekülen, die wie Bild und Spiegelbild zueinander sind, jeweils nur mit der einen Form zu reagieren. Dadurch sind Enzym-katalysierte Reaktionen in den Fällen, in denen eine Selektion erforderlich ist, nicht in Konkurrenz mit den chemischen Reaktionen.

Durch die Möglichkeit, mit Hilfe der Gentechnologie die Produktion von Enzymen zu vereinfachen (s. 1.3.1 und 1.3.7) bzw. ihre Eigenschaften besonderen Erfordernissen anzupassen (s. 1.3.9), ist zu erwarten, daß sich sowohl die Menge als auch das Spektrum der eingesetzten Enzyme vergrößern wird. Bisher waren sie nur in wenigen Fällen leicht zugänglich und stabil genug für industrielle Verfahren; der Anteil der Enzymkosten an den Produktkosten ist deshalb vor allem bei nichtkontinuierlichen Verfahren sehr hoch. Mit den gentechnischen Möglichkeiten, Enzyme aus höheren Organismen mit einfach zu kultivierenden Mikroorganismen zu produzieren oder Enzyme mit verbesserter Stabilität und größeren Raten zu konstruieren, könnte die Produktion bestimmter Stoffe weiter verbilligt oder überhaupt erst ermöglicht werden. Dabei handelt es sich um Antibiotika (z. B. Cephalosporine), Pflanzeninhaltsstoffe (z. B. Alkaloide), Vitamine und andere Produkte des Sekundärstoffwechsels.

1.4.1.1 Gegenwärtiger Einsatz von Enzymen

Das Weltmarktvolumen industrieller Enzyme wurde für 1981 auf 65 000 t mit einem Wert von 400 Mio. \$ und für 1985 mit 75 000 t und 600 Mio. \$ geschätzt. 65 % des Weltmarktes werden von den beiden Firmen Novo Industri, Dänemark, und Gist Brocades, Niederlande, abgedeckt⁵⁾. Die größten bundesdeutschen Hersteller von technischen Enzymen sind u. a. Röhm, Darmstadt, und Boehringer, Mannheim. Die Importe in die Bundesrepublik Deutschland, hauptsächlich aus Dänemark, stiegen von 1979 bis 1982 von 31,6 Mio. \$ auf 33,3 Mio. \$; die Exporte, hauptsächlich in die USA und Belgien/Luxemburg, von 39,2 Mio. \$ auf 42,8 Mio. \$⁶⁾.

Weniger als 20 Enzyme machen den Hauptteil der Produktion aus. Die wichtigsten sind Proteasen (Waschmittelindustrie und Lederverarbeitung), Amylasen und Glucoseisomerase (Zuckerindustrie).

Die Bedeutung, die Enzyme für eine Volkswirtschaft haben können, ist besonders gut am Beispiel der Herstellung eines Süßungsmittels aus Maisstärke, der Isoglucose, zu erkennen. Vor fast 20 Jahren gelang die Entwicklung eines ökonomischen Verfahrens, mit dem Maisstärke enzymatisch verflüssigt (α -Amylase) und zu Glucose gespalten werden konnte (Glucoamylase) mit anschließender Isomerisierung der Glucose zu der wesentlich süßeren

5) OTA, 1984

6) US International Trade Commission, 1984

⁴⁾ van Brunt, 1986

Fructose (Glucoseisomerase). Seitdem es 1972 gelang, die Enzyme zu immobilisieren und damit ihre Ausnutzung erheblich zu erhöhen, setzte sich die Verwendung von Isoglucose in den USA immer mehr durch. Heute werden einige Mio. t Maisstärke umgesetzt⁷⁾ und 1980 wurden etwa 1,3 Mrd. \$ Kosten für den Import von Zucker in die USA eingespart⁸⁾. In der Europäischen Gemeinschaft unterliegt Isoglucose der Zuckergrundverordnung, d. h. daß bundesdeutsche Hersteller jährlich nur 35 684 t Isoglucose (Trockensubstanz) für den Binnenmarkt produzieren dürfen⁹⁾.

Die enzymatische Aminosäureproduktion ist ein Prozeß, bei dem mit einem ähnlichen Wachstum gerechnet werden kann, besonders seit der verstärkten Nachfrage nach dem Zuckerersatzstoff Aspartam, einem Dipeptid aus den beiden Aminosäuren Asparaginsäure und Phenylalanin.

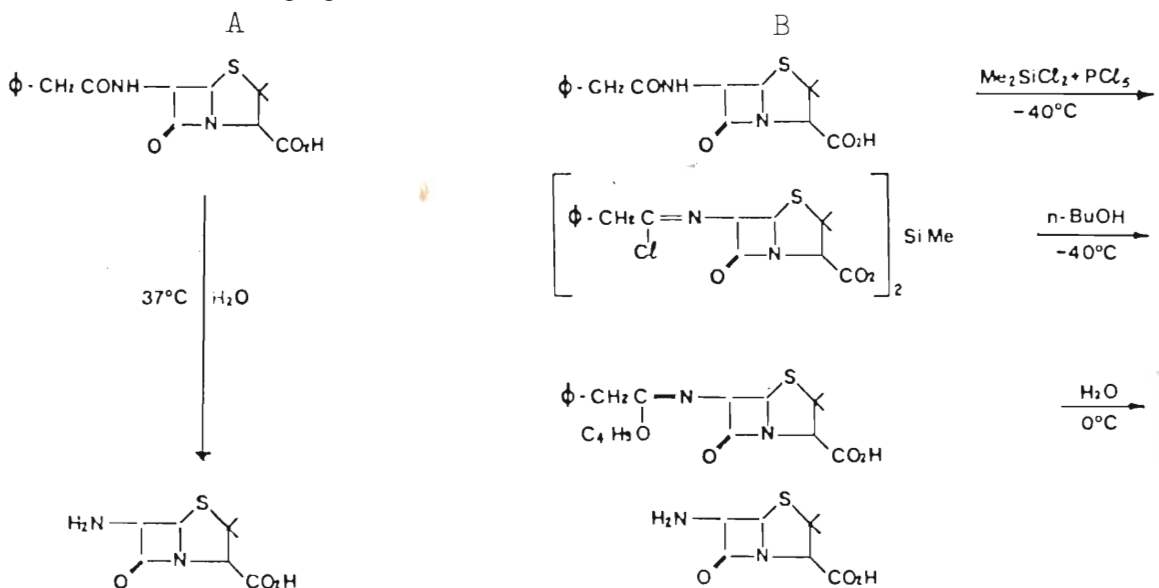
1.4.1.2 Veränderungen herkömmlicher Produktionsstrukturen durch den Einsatz von Enzymen

Ein Diskussionspunkt im Zusammenhang mit der wachsenden Bedeutung von Enzymen, die durch gentechnische Veränderungen noch verstärkt werden kann, ist, ob dadurch herkömmliche Produktionsstrukturen beeinflußt werden. Diskutiert wird, ob beispielsweise eine größere Umstellung in Teilbereichen der Chemieindustrie zu erwarten ist, die möglicherweise mit einer Veränderung der Zahl und Art von Arbeitsplätzen verbunden ist.

Für die *Produktion von Enzymen* sind im wesentlichen verfahrenstechnische Verbesserungen zu erwarten, so daß die traditionellen Anbieter ihre

Abbildung 1-1

Enzymatische (A) und chemische (B) Hydrolyse von Penicillin G zu 6-Aminopenicillansäure, dem Ausgangsstoff für die Synthese verschiedener anderer Penicilline¹²⁾



Überlegenheit aufgrund von Kapital, Erfahrung und Marketingbeherrschung behalten werden. Neue Unternehmen werden nur dann eine Chance haben, wenn sie eine Reihe neuer, gefragter Enzyme entwickeln, für die sie erfolgreich Lizenzen vergeben oder die sie selbst produzieren und vermarkten können¹⁰⁾.

Veränderungen bei der *Produktion mit Enzymen* betreffen die Verfahren. Chemische Verfahren können durch enzymatische ergänzt (z. B. Herstellung synthetischer Antibiotika) oder substituiert werden (z. B. Verseifung von Fetten). Aber auch Verfahren, die ursprünglich mit ganzen Zellen durchgeführt wurden, können durch den Einsatz isolierter Enzyme verändert werden (z. B. Abbau von Stärke). Ob und in welchem Maß beispielsweise ein Chemieunternehmen seine Produktionsverfahren umstellt, ist von Fall zu Fall verschieden und von verschiedenen Faktoren abhängig, z. B. von Betriebs-, Markt- und Branchenbedingungen sowie politischen und rechtlichen Rahmenbedingungen¹¹⁾.

1.4.1.3 Belastung der Umwelt bei der Verwendung von Enzymen

Da Enzyme im allgemeinen bei milden Reaktionsbedingungen, d. h. Normaldruck und -temperatur, neutraler pH, aktiv sind, ist die Belastung der Umwelt z. B. mit starken Säuren oder Basen bei Enzym-katalysierten Reaktionen wesentlich geringer als bei klassisch-chemischen. Außerdem fallen seltener unerwünschte Nebenprodukte an.

Am Beispiel der Hydrolyse von Penicillin G werden durch den Vergleich beider Synthesemöglichkeiten die Unterschiede deutlich (Abbildung 1-1).

7) Protokoll der 16. Sitzung der Enquete-Kommission: Präve, S. 7, Sahn, S. 11

8) OTA, 1984

9) EWG-Grundverordnung, 1981

10) Battelle, 1985

11) SFS, 1986

12) Cernia, 1980

Die durch die Penicillinacylase katalysierte Reaktion erfolgt in einem Schritt, bei gleichbleibender Temperatur und im Lösungsmittel Wasser. Die chemische Hydrolyse dagegen läuft über zwei Zwischenprodukte, bei zwei verschiedenen Temperaturen und in unterschiedlichen Lösungsmitteln.

Während die enzymatischen Reaktionen selbst sehr umweltfreundlich sind, entstehen doch Probleme bei der Produktion der benötigten Enzyme, die anhand der Waschmittelprotease Subtilisin dargestellt werden sollen:

Die Enzymproduktion erfolgt in Rührkesseln mit 10 000 bis 100 000 l Inhalt. Am Ende des Prozesses enthält die Kulturbrühe etwa 1 % Subtilisin, 2 % Restanteile des Mediums und Stoffwechselprodukte sowie etwa 100 g Zellmasse pro Liter¹³⁾, d. h. daß pro Ansatz bis zu 10 t Biomasse anfallen.

Heute wird die *Biomasse* als Viehfutter verwendet, zu Biogas vergoren oder auf Deponien abgelagert. Bei einer weiteren Ausweitung der Enzymtechnologie und einem damit verbundenen erhöhten Biomasseaufkommen sind zusätzliche Verbrauchs- und Entsorgungskapazitäten erforderlich.

Die Abwässer sind erheblich mit Restanteilen des Mediums, Stoffwechselprodukten der Zellen und flüssigen Aufarbeitungsabfällen belastet. Sie werden in vollbiologischen Kläranlagen gereinigt, bevor sie in die Gewässer eingeleitet werden, um die im Rahmen des Wasserhaushaltsgesetzes vorgeschriebenen Grenzwerte nicht zu überschreiten¹⁴⁾.

Technische Enzyme werden im allgemeinen nur unter Einsatz von Mikroorganismen produziert¹⁵⁾, die nicht-pathogen sind, um sie ohne großen Aufwand bei industriellen Prozessen handhaben zu können (s. a. Abschnitt D 2.). Da durch die Gentechnologie Stoffwechselleistungen von einem Organismus auf einen anderen übertragen werden können (s. 1.3.7), könnten nun auch solche Enzyme großtechnisch hergestellt werden, deren Produktion bisher daran scheiterte, daß sie nur von pathogenen Organismen gebildet werden konnten.

1.4.2 Fallbeispiel II: Nachwachsende Rohstoffe

Bei nachwachsenden oder erneuerbaren Rohstoffen handelt es sich um Biomasse, die als Energie- oder Chemierohstoff genutzt werden kann. Neben Ölen und Fetten, Zucker, Stärke und Lignocellulose (Holz und Fasern) werden die verschieden-

¹³⁾ Kula, 1986

¹⁴⁾ Durch das Wasserhaushaltsgesetz, das Abwasserabgabengesetz und die danach erfolgenden Investitionen der chemischen Industrie (von 1974 bis 1985 insgesamt 3,5 Mrd. DM) ging die insgesamt in die Gewässer eingeleitete organische Schmutzfracht der chemischen Industrie von 1970 bis 1985 um 93 % zurück (VCI, 1985).

¹⁵⁾ Enzyme aus höheren Organismen bzw. Organen werden im wesentlichen nur für den Bereich Diagnostika und Forschung isoliert.

sten Pflanzensekrete und -extrakte (Farbstoffe, ätherische Öle, Kautschuk u. a.) dazugerechnet. Vor der Entwicklung der Petrochemie wurden sie in Europa intensiv genutzt.

Die Diskussion über ihren Einsatz wird im wesentlichen unter vier Gesichtspunkten geführt:

- Der Einsatz von nachwachsenden Rohstoffen kann die Bedeutung biotechnologischer Verfahren vergrößern, wodurch im Prinzip Produktionsformen ermöglicht werden, die in ökologische Kreisläufe integriert sind, d. h. daß z. B. eine Ansammlung von nichtabbaubaren Abfällen vermieden wird.
- Nachwachsende Rohstoffe entstehen mit Hilfe von Sonnenenergie. Durch ihre Nutzung werden die fossilen Energieressourcen der Erde geschont.
- Der Anbau nachwachsender Rohstoffe für die chemische Industrie und den Energiesektor bietet für die Landwirtschaft eine Alternative zur Überschußproduktion von Nahrungsmitteln.
- Die heimische Produktion von nachwachsenden Rohstoffen macht die Bundesrepublik Deutschland unabhängig von Importen.

1.4.2.1 Arten von nachwachsenden Rohstoffen und ihr gegenwärtiger Einsatz

Gegenwärtig spielt die Biomasse in der Bundesrepublik Deutschland eine untergeordnete Rolle bei der Energie- und Rohstoffversorgung. Zwar ist der heute noch von großen Teilen der Weltbevölkerung am meisten genutzte Brennstoff Holz, seine Verwendung soll hier jedoch nicht weiter erörtert werden, weil dabei die Bio- und somit auch die Gentechnologie keine Rolle spielt.

Der Anteil der nachwachsenden Rohstoffe am Primärenergieverbrauch in der Bundesrepublik Deutschland ist marginal und liegt unter 1 % (Tabelle 1-5).

Tabelle 1-5

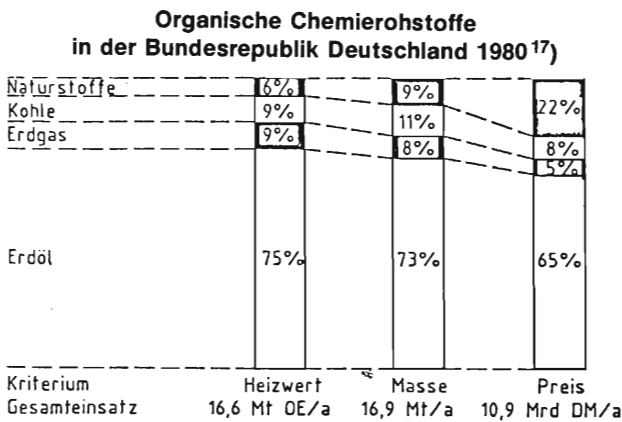
Anteil der Energieträger am Gesamtverbrauch von Primärenergie 1985 in % in der Bundesrepublik Deutschland¹⁶⁾

Kohle	29,9
Mineralöl	41,4
Gas	15,5
Wasserkraftstrom	1,5
Kernenergie	10,7
Brennholz und -torf	0,4
Andere Brennstoffe	0,6

Der Anteil, den die Naturstoffe an den organischen *Chemierohstoffen* 1980 in der Bundesrepublik Deutschland hatten, zeigt Abbildung 1-2.

¹⁶⁾ Statistik der Kohlenwirtschaft, 1986

Abbildung 1-2



Trotz ihres geringen Heizwert- und Mengenanteils erreichen nachwachsende Rohstoffe einen beträchtlichen Anteil am Wert aller eingesetzten Rohstoffe im Industriebereich, d. h. sie sind relativ teuer. Mengenmäßig überwiegt der Anteil der Stoffe, die ohne die Zwischenschaltung von Abbauprozessen zum Teil direkt verwendet werden (Tabelle 1-6).

Tabelle 1-6

**Verbrauch von nachwachsenden Rohstoffen
in der chemischen Industrie
der Bundesrepublik Deutschland**

	t/Jahr
Öle und Fette	400 000—450 000
Stärke	350 000
Pflanzensekrete und -extrakte	200 000
Cellulose	160 000
Zucker	22 000

Die größte Bedeutung haben *Öle und Fette*. Ihre weltweite Produktion beträgt 60 Mio. t pro Jahr¹⁸⁾. Der größte Teil davon wird direkt für die Ernährung oder als Viehfutter verwendet und nur ein kleiner Teil wird von der chemischen Industrie u. a. für die Herstellung von Kosmetikartikeln, Wasch- und Reinigungsmitteln verbraucht. In der Bundesrepublik Deutschland sind das 400 000 bis 450 000 t/Jahr. 90 % werden als Kokos- bzw. Palmkernöl importiert¹⁹⁾, weil für die Verarbeitung als Chemierohstoff andere Qualitäten als für die Ernährung benötigt werden und einheimische Agrarpflanzen, z. B. Raps und Sonnenblume, die gewünschten Fette bzw. Öle nicht produzieren.

Stärke wird in der Bundesrepublik Deutschland hauptsächlich aus Getreidekörnern und Kartoffeln gewonnen. Über 350 000 t, das sind etwa 60 % der

¹⁷⁾ Semel und Steiner, 1983

¹⁸⁾ Protokoll der 16. Sitzung der Enquete-Kommission: Präve, S. 5

¹⁹⁾ BML, 1983

gesamten Stärkeproduktion²⁰⁾, werden in der chemischen Industrie und bei Fermentationen eingesetzt. Bei letzteren dient der aus ihr gewonnene Zucker (Glucose) als Nahrungsquelle für die Mikroorganismen und trägt zu den Kosten der Fermentationsprodukte mit rund 50 % bei. In den USA werden etwa 3 Mio. t Maisstärke enzymatisch in Isoglucose (= Gemisch aus den beiden Zuckern Fructose und Glucose) überführt.

Unter *Pflanzensekrete und -extrakte* fallen direkt verwertbare, industriell bedeutende Naturstoffe wie Kautschuk, Kolophonium, Terpentin, Gerb- und Farbstoffe, ätherische Öle und die verschiedensten Polysaccharide²¹⁾. Von diesen Substanzen wurden 1979/80 von der chemischen Industrie weltweit mehr als 5 Mio. t, in der Bundesrepublik Deutschland über 200 000 t verbraucht²²⁾.

Cellulose ist einer der Bestandteile des *Holzes*²³⁾, neben Hemicellulose und Lignin. Von ihr werden in der Bundesrepublik Deutschland rund 3 Mio. t verbraucht, von denen etwa 75 % importiert werden müssen. Das Haupteinsatzgebiet ist die Papierherstellung. Die chemische Industrie verwendet nur 160 000 t²⁴⁾ unter Erhaltung der Grundstruktur zur Herstellung von Polymeren für verschiedenste Bereiche (z. B. Cellulosederivate in der Waschmittelindustrie, Viskose, Celluloid und andere Folien). Das Hauptproblem besteht darin, die Cellulose von den anderen Holzbestandteilen zu trennen. Die Trennung geschieht bisher überwiegend mit physikalisch-chemischen Verfahren. Die enzymatische Spaltung von Lignocellulose befindet sich noch im Forschungsstadium.

Die weltweite jährliche *Zucker*produktion beträgt 100 Mio. t²⁵⁾, die Bundesrepublik Deutschland hat daran einen Anteil von fast 3 Mio. t²⁶⁾. Der größte Teil des Zuckers wird für die Ernährung verbraucht, nur ein kleiner Teil (22 000 t/Jahr in der Bundesrepublik Deutschland²⁷⁾) wird von der chemischen Industrie zur Erzeugung von Arzneimitteln, organischen Säuren, Kleb- und Kunststoffen und anderen Substanzen verwendet.

Nicht in Tabelle 1-6 aufgeführt ist der *Bioethanol* (Bioalkohol), der häufig als nachwachsender Rohstoff bezeichnet wird. Er ist jedoch nicht selbst ein nachwachsender Rohstoff, sondern wird erst auf der Basis von anderen nachwachsenden Rohstoffen gewonnen, durch die Vergärung von Zucker bzw. von Stärkeabbauprodukten durch Hefen und auch Bakterien. Der weit überwiegende Teil wird in Form von alkoholischen Getränken verbraucht. Da-

²⁰⁾ BML, 1983

²¹⁾ Die Herkunft der verschiedensten Pflanzensekrete und -extrakte ist beispielsweise Franke, 1976 zu entnehmen.

²²⁾ Semel und Steiner, 1983

²³⁾ Die weltweite Holzproduktion beträgt etwa $1,7 \times 10^9$ t/Jahr (Semel und Steiner, 1983).

²⁴⁾ BML, 1983

²⁵⁾ VCI

²⁶⁾ tel. Auskunft der Wirtschaftsvereinigung Zucker, Bonn

²⁷⁾ BML, 1983

neben wird er als Rohstoff in der chemischen Industrie genutzt und auch als Treibstoff, wie in Brasilien, wo er bereits eine große Rolle spielt (s. 1.4.2.3). In der Bundesrepublik Deutschland wird der Ethanolbedarf für die technische Verwendung bisher jedoch hauptsächlich nicht durch Bioalkohol, sondern durch Synthesealkohol gedeckt. 1983 wurden davon rund 80 000 t (bezogen auf 100 %ige Lösungen) hergestellt²⁸⁾.

Die weitere Entwicklung des Einsatzes von nachwachsenden Rohstoffen könnte durch die Gentechnologie wichtige Impulse erhalten. Insbesondere könnte die Gentechnologie in Ergänzung zur langwierigen klassischen Pflanzenzüchtung dazu dienen, die Ausbeuten zu verbessern und auch die Zusammensetzung der Rohstoffe gezielt zu steuern. Dies gilt mit Sicherheit für diejenigen Stoffe, deren Molekülstrukturen während des industriellen Prozesses im wesentlichen erhalten bleiben, wie Öle und Fette, Pflanzensekrete und -extrakte, und teilweise für Stärke und Cellulose.

Bei der Umwandlung nachwachsender Rohstoffe in Grundchemikalien oder in Energieträger könnte die Gentechnologie sowohl den Reaktionsprozeß als auch das Spektrum der umwandelbaren Stoffe erweitern (s. 1.3).

1.4.2.2 Ökologische Aspekte der Nutzung nachwachsender Rohstoffe

Im Prinzip erleichtert der Einsatz nachwachsender, also erneuerbarer Rohstoffe die Integration des Verbrauchs und der Verwendung von Rohstoffen in ökologische Kreisläufe. Es muß jedoch auch hier die ökologische Verträglichkeit dieses Einsatzes im einzelnen durch gezielte Maßnahmen abgesichert werden. Dies gilt sowohl für den Anbau als auch für die Verarbeitung und Verwendung.

Die ökologischen Probleme, die sich für den *Anbau* nachwachsender Rohstoffe stellen, sind im allgemeinen ähnlich zu sehen wie der Anbau von Pflanzen für die Nahrungsmittelproduktion, d. h. daß sie nicht wesentlich verändert werden, wenn statt Nahrungspflanzen Industriepflanzen angebaut werden.

Allgemein stellt jede Aberntung von pflanzlichem Material einen Entzug von lebenswichtigen Stoffen dar. Rund 10 % des Trockengewichts der Biomasse sind Mineralstoffe (Salze und andere Spurenelemente), die Bestandteile der natürlichen Kreisläufe sind und sich nicht selbst erneuern können. Nur die Kohlenstoff-, Sauerstoff- und Wasserstoffanteile sind im eigentlichen Sinne erneuerbar, weil sie in gasförmiger Form bzw. als Wasser von den Pflanzen aufgenommen werden und somit überall verfügbar sind. Werden die Mineralstoffe entfernt, sinkt die Produktivität des betreffenden Bodens ab.

Diese Entwicklung kann verlangsamt bzw. zum Teil auch abgefangen werden, wenn man die Bio-

masseentnahme begrenzt, d. h. Pflanzenmaterial in ausreichender Menge im Ökosystem beläßt und dem Boden wieder zuführt, damit Humus gebildet werden kann. Im übrigen müssen fehlende Stoffe durch zusätzlichen Dünger ergänzt werden.

Die möglichen Auswirkungen des Anbaus von nachwachsenden Rohstoffen auf die Art der landwirtschaftlichen Kulturen können unterschiedlich sein. Auf der einen Seite könnten neue große Monokulturen entstehen. Auf der anderen Seite jedoch könnte das landwirtschaftliche Artenspektrum in der Bundesrepublik Deutschland insgesamt vergrößert werden und sich auch lokal eine *Auflockerung der Fruchtfolgen* ergeben. Dies wäre der Fall, wenn verschiedene, industriell verwertbare Pflanzen, beispielsweise neue Ölpflanzen, Körnerleguminosen, Faserlein, Zuckerhirse u. a., angebaut würden. Dabei ist jedoch zu bedenken, daß die Landwirte die Reihenfolge des Anbaus verschiedener Pflanzen nicht unbedingt nur danach ausrichten, welche Auswahlmöglichkeiten generell vorhanden sind. Entscheidend sind z. B. auch die erforderlichen Investitionen und die Tendenz, möglichst einfach zu produzieren, d. h., welche Bearbeitungs- und Erntemaschinen vorhanden sind, wie aufwendig der Transport zu den Abnahmestellen ist und daß sich die Erntezeitpunkte nicht überschneiden. Sofern die Transportkosten ein entscheidender Faktor bei der Wirtschaftlichkeit von nachwachsenden Rohstoffen sind, ist es wahrscheinlich, daß in einem gewissen Umkreis um einen neu entstandenen Verarbeitungsbetrieb zwar ein Bestandteil einer Folge geändert wird, nicht jedoch die Anzahl der Fruchtarten. Insgesamt ist es daher offen, ob es bei einem Anbau nachwachsender Rohstoffe zu einer Auflockerung der Fruchtfolge kommt.

Bei der *Verarbeitung* von nachwachsenden Rohstoffen entstehen zwar keine schwer abbaubaren, schädlichen Rest- und Nebenstoffe, jedoch bereitet die Menge des *Abfalls* und der *Abwässer* Schwierigkeiten. Bei der Verarbeitung z. B. von Weizen zu Stärke muß mit 3 000 bis 4 000 l Abwasser pro t Mehl gerechnet werden.

Grundsätzlich können die entstehenden Abfälle zu Futter- und Düngemitteln aufbereitet werden und so in die landwirtschaftliche Produktion zurückgeführt werden, Abwässer können durch eine mehrstufige biologische Behandlung gereinigt werden, bei deren erster Stufe Biogas gewonnen werden kann.

Der Einsatz der Gentechnologie könnte insoweit zu einer Entlastung von Umweltproblemen führen, weil eines der angestrebten Ziele darin besteht, einen Rohstoff in möglichst großer Menge und reiner Form von den Pflanzen produzieren zu lassen. Dadurch könnte sich die anfallende Menge an Abfallstoffen relativ verringern.

Darüber hinaus wäre die Verwendung nachwachsender Rohstoffe im Energiesektor insofern umweltfreundlich, als sie, anders als fossile Energieträger, nicht mit einer Anreicherung der Atmosphäre mit SO₂ und anderen Schadstoffen verbunden ist.

²⁸⁾ VCI, 1984

1.4.2.3 Nachwachsende Rohstoffe als erneuerbare Energieträger

Die Erdölkrise am Anfang der 70er Jahre hat allgemein das Bewußtsein verbreitet, daß die fossilen Energieträger wie Kohle und Erdöl endlich sind und trotz aller Anstrengungen, die Förderung auch aus schwer zugänglichen Lagerstätten zu ermöglichen, in absehbarer Zeit erschöpft sein werden. Insbesondere seit dieser Zeit werden nachwachsende Rohstoffe als eine mögliche Alternative zu fossilen Energieträgern bzw. als ein Ausweg aus der drohenden Energieknappheit ins Spiel gebracht.

Abgesehen von Holz als Brennstoff sind als Energieträger Biogas und Bioalkohol zu diskutieren, die biotechnisch auf der Basis von nachwachsenden Rohstoffen erzeugt werden. Die Bedeutung von Biogas ist bislang sehr gering. Sie könnte langfristig im landwirtschaftlichen Bereich und im Zusammenhang mit der Müllverwertung größer werden. Bioalkohol dagegen hat besonders in Brasilien eine herausragende Bedeutung erlangt. Dort wurde 1975 das Proalcool-Programm gestartet. Durch die starke staatliche Unterstützung, die den Preis für den Bioalkohol niedrig hält, konnte die Produktion von Bioalkohol aus Zuckerrohr von 0,6 Mrd. l 1975²⁹⁾ auf 9,2 Mrd. l 1985 gesteigert werden. 1984 fuhren in Brasilien 17 % aller Fahrzeuge mit Alkohol; 84 % aller neu zugelassenen Fahrzeuge inklusive LKWs, PKWs und Traktoren waren alkoholbetrieben, rechnet man nur die verkauften PKWs, waren es 91 %^{30) 31)}.

In einigen Staaten der USA wird Bioethanol in Höhe von 10 % dem Benzin beigemischt. Dieser Gasohol ist steuerlich begünstigt und wird in einigen Staaten noch zusätzlich gestützt³²⁾. In der Bundesrepublik Deutschland spielt Bioethanol bislang nur im Rahmen der Vorsorgestrategie der Bundesregierung eine Rolle, die darauf abzielt, bei einer möglichen Energieverknappung gewappnet zu sein. In zwei Pilotanlagen wird beispielsweise die großtechnische Produktion erprobt.

Dem Einsatz von nachwachsenden Rohstoffen als Energieträger sind, auch abgesehen von den schon diskutierten ökologischen Bedingungen (s. 1.4.2.2), klare Grenzen gesetzt. Er gerät zwangsläufig in Konkurrenz mit der Nahrungsmittelproduktion, wegen der Größenordnung des Bedarfs und weil der weitaus größte Anteil von schnell und ökonomisch verfügbarer Biomasse auf den landwirtschaftlichen Nutzflächen erzeugt wird. So plant etwa Brasilien, bis zum Jahr 2000 12 % der landwirtschaftlichen Nutzfläche für die Produktion von Bioalkohol zu verwenden (1980 2 %). Zwar sollen die Nutzflächen selbst bis dahin gegenüber 1980 verdreifacht werden, aber ein Konflikt in der Landnutzung zeichnet sich ab. In einigen Regionen wurden gute Böden, auf denen bislang Grundnahrungsmittel produziert

wurden, umgewidmet zur Erzeugung von Zucker durch Zuckerrohr. Brasilien muß mit einem starken Bevölkerungswachstum rechnen und führt schon heute jährlich 10 Mio. t Nahrungsmittel ein³³⁾.

Generell kann Benzin in den hochmotorisierten Ländern nicht durch Bioethanol ersetzt werden, weil die Agrarproduktion dafür bei weitem nicht ausreicht: In den USA beträgt die Maisernte mehr als 200 Mio. t. Wenn der gesamte Mais zu Bioethanol umgewandelt würde, entspräche das weniger als einem Viertel des US-Benzinbedarfs³⁴⁾.

Um den gesamten Benzinbedarf der Bundesrepublik Deutschland zu decken, müßte man mindestens 60 %³⁵⁾ der verfügbaren landwirtschaftlichen Nutzfläche zur Bioalkoholproduktion verwenden. Soll die Nahrungsmittelproduktion nicht unter den Selbstversorgungsgrad absinken, kommt also für die Erzeugung von Energiepflanzen allenfalls der Flächenanteil in Frage, der gegenwärtig auf die landwirtschaftliche Überproduktion entfällt.

1.4.2.4 Nachwachsende Rohstoffe als eine Alternative zur landwirtschaftlichen Überproduktion

Die landwirtschaftlichen Erzeuger produzieren jährlich etwa 2 bis 2,5 % mehr, während die Nachfrage nur um 0,4 bis 0,5 % ansteigt. Dies führt zu einem Selbstversorgungsgrad in der Europäischen Gemeinschaft von 130 % bei Getreide, 115 % bei Milch, 120 % bei Wein und 147 % bei Zucker³⁶⁾. Mit einem weiteren Anstieg der Produktion ist ohne Veränderung der politischen Rahmenbedingungen zu rechnen, weil die Produktivität der Landwirtschaft zunehmen wird, nicht zuletzt aufgrund erfolgreicher Anwendung der Gentechnologie, insbesondere im Züchtungsbereich (s. Abschnitt C 2.).

Auf der Suche nach einer Lösung für dieses Überschußproblem, das u. a. hohe Lagerkosten, hohe Subventionskosten für einen Absatz auf dem Weltmarkt und Schwierigkeiten für die Beschäftigten mit sich bringt, wird als eine Alternative zum Anbau von Nahrungspflanzen der Anbau von Industriepflanzen diskutiert.

Die deutsche chemische Industrie hält eine Verdoppelung des derzeitigen Einsatzes von nachwachsenden Rohstoffen für realistisch³⁷⁾, wenn u. a. Verbesserungen, auch mit gentechnischen Methoden, bei

³³⁾ Kasche, 1985

³⁴⁾ Keim, 1983

³⁵⁾ s. 1.4.2.4: bei einer Beimischung von 5 % besteht ein Flächenbedarf von 360 000 ha, bei einem reinen Alkoholbetrieb ergibt sich daraus ein Flächenbedarf von 7,2 Mio. ha, das sind 60 % von 12 Mio. ha landwirtschaftlicher Gesamtfläche. Um den gesamten Bedarf an Energieträgern durch nachwachsende Rohstoffe zu decken, würde mehr als 100 % der landwirtschaftlichen Fläche der Bundesrepublik Deutschland gebraucht (Kasche, 1985).

³⁶⁾ Protokoll der 16. Sitzung der Enquete-Kommission: Willer, S. 102.

³⁷⁾ Protokoll der 16. Sitzung der Enquete-Kommission: Zoebelein, S. 50.

²⁹⁾ Keim, 1983

³⁰⁾ Zum Teil werden die Fahrzeuge nur mit Alkohol betrieben, zum Teil mit Benzin-Alkohol-Gemischen (20 bis 22 % Alkohol).

³¹⁾ Brasilianische Botschaft, 1986

³²⁾ Keim, 1983

der Züchtung entsprechender Pflanzen und bei ihrer Verarbeitung erreicht werden. Für eine solche Verdoppelung werden etwa 150 000 bis 200 000 ha mehr zur Erzeugung der Industrierohstoffe Stärke, Zucker, Öle und Fette benötigt³⁸⁾. Dieser Wert erhöht sich um etwa 360 000 ha, wenn Bioethanol produziert würde, um zu 5 % dem Vergasertriebstoff beigemischt zu werden, so daß insgesamt etwa 4 bis 5 % der landwirtschaftlichen Nutzfläche (ca. 12 Mio. ha) beansprucht würden³⁹⁾. Offen bleibt die Frage, ob dadurch die Subventionen eingespart werden können.

Rein vom Flächenbedarf aus betrachtet, würde der Anbau nachwachsender Rohstoffe in der beschriebenen Menge angesichts der Überproduktion die Nahrungsmittelversorgung in der Bundesrepublik Deutschland nicht einschränken. Langfristig könnte er sich jedoch nachteilig auf die Preisentwicklung der Nahrungs- und Futtermittel auswirken: Nach OTA⁴⁰⁾ werden in den USA die Rohstoffkosten z. B. für die Ethanolproduktion direkt durch die Nachfrage nach Nahrung bestimmt. Diese Beziehung kann durch eine verstärkte Nachfrage umgekehrt werden, so daß US-Verbraucher ab einem bestimmten Punkt für jeden zusätzlichen Liter Ethanol mehr für Nahrungsmittel zu zahlen hätten. Tatsächlich bewirkte die Produktion von Bioethanol in den USA eine zusätzliche Nachfrage nach Mais, wodurch sich dessen Preis 1985 um fast 4 \$/t erhöhte⁴¹⁾.

1.4.2.5 Nachwachsende Rohstoffe und die Unabhängigkeit von Importen

Prinzipiell können die meisten Stoffe, die auf der Basis von Erdöl hergestellt werden, auch aus nachwachsenden Rohstoffen produziert werden. Unter den jetzigen Bedingungen ist jedoch der dazu notwendige Aufwand nur in ganz bestimmten Fällen gerechtfertigt. Beispielsweise werden Detergentien der Waschmittel- und Kosmetikindustrie vorzugsweise auf der Basis pflanzlicher Öle und Fette produziert. Diese müssen jedoch Eigenschaften haben, die die Öle und Fette europäischer Pflanzen nicht haben. Deshalb werden sie in Form von Kokos- und Palmöl aus den tropischen Ländern Philippinen und Malaysia importiert. Wenn es gelänge, durch Gentechnologie oder andere Züchtungsmethoden Pflanzen zu entwickeln, die die gewünschten Öle und Fette enthalten und in Europa angebaut werden können, wären die Importe überflüssig. Die europäischen Abnehmer wären unabhängig zum einen von durch Klimaeinflüssen bewirkten, unvorhersehbaren Schwankungen im Angebot. Zum anderen könnten sie der Strategie der Erzeugerländer entgegengetreten, die Rohprodukte nur noch in veredelter Form zu verkaufen, was den Preis natürlich erhöht. Für die bisher exportierenden Länder hätte

ein Erfolg der europäischen Züchter allerdings schwerwiegende Folgen, weil ihnen wichtige Absatzmärkte und Devisenquellen verloren gingen (s. a. Abschnitt D 5).

Auch bei den Überlegungen, im Energiesektor Benzin durch *Bioethanol* zu ersetzen, spielt die Verringerung der Abhängigkeit des Imports von Erdöl eine Rolle. Abgesehen von der mengenmäßigen Grenze (s. 1.4.2.4) ist Bioethanol gegenwärtig als Treibstoff nicht konkurrenzfähig. Zum jetzigen Zeitpunkt betragen die reinen Produktionskosten von Bioethanol 1,20 bis 1,30 DM/l⁴²⁾, im Vergleich mit etwa 0,50 bis 0,60 DM/l bei Benzin.

Der Einfluß der Gentechnologie auf eine Reduzierung der Kosten von Bioethanol wird unterschiedlich eingeschätzt. Beispielsweise wird eine Kosteneinsparung von nur 3 % bei einer um 25 % beschleunigten Umwandlung von Biomasse (s. 1.3.1) erwartet. Dabei ist zu bedenken, daß die geschwindigkeitslimitierende Reaktion der alkoholischen Gärung bisher nicht geklärt werden konnte. Nur 0,6 bis 1,3 % der Destillationskosten könnten durch Anhebung der Alkoholtoleranzgrenze (s. 1.3.2) auf 20 Vol % eingespart werden. Dieses Unternehmen ist angesichts seiner Komplexität und des geringen Gewinns wenig lohnend, vergleichbar mit dem Versuch, die Empfindlichkeit der Hefezellen gegenüber hohen Temperaturen (s. 1.3.8) zu senken. Erheblich vielversprechender, aber in ihrem Ausmaß noch nicht zu überblicken, könnten alle die Ansätze sein, die die Rohstoffe für die Gärung betreffen, weil deren Kosten einen Anteil von etwa 70 % an den gesamten Kosten haben. Dabei handelt es sich um Versuche, das Substratspektrum zu erweitern (s. 1.3.7), z. B. auf Abfallstoffe wie Sulfitablauge aus der Zellstoffindustrie, oder spezielle Pflanzenzüchtungen mit hohem Substratgehalt⁴³⁾ (s. Abschnitt C 2.).

1.5 Bewertung und Empfehlungen

1.5.1 Rohstoffversorgung

Die öffentliche Diskussion in der Bundesrepublik Deutschland zu Fragen der biotechnologischen Stoffumwandlung und Rohstoffversorgung — geführt unter dem Begriff „Nachwachsende Rohstoffe“ — ist häufig sehr verengt auf die Möglichkeiten der Erzeugung von Ethanol aus Getreide, Kartoffeln und Zuckerrüben. Die für die Landwirtschaft aussichtsreichsten Produktionsalternativen bleiben unberücksichtigt. Es geht darum, auch in Deutschland den Industriepflanzenanbau wieder heimisch zu machen, der in den vierziger Jahren dieses Jahrhunderts noch eine nicht unbeträchtliche Rolle spielte, wenn auch unter völlig anderen Voraussetzungen und Zielsetzungen. Eine Ausweitung bio- und gentechnologischer Verfahren bietet die Chan-

³⁸⁾ Protokoll der 16. Sitzung der Enquete-Kommission: Willer, S. 105.

³⁹⁾ Willer: Schriftliche Stellungnahme anlässlich der 16. Sitzung der Enquete-Kommission, Drs. 85, S. 12.

⁴⁰⁾ OTA, 1981

⁴¹⁾ Dunne, 1985

⁴²⁾ BML, 1986

⁴³⁾ Hollenberg, C.: Gespräch mit der Arbeitsgruppe „Biologische Stoffumwandlung und Rohstoffversorgung“ der Enquete-Kommission am 18. März 1985.

ce, die Nachfrage nach einheimischen nachwachsenden Rohstoffen zu erhöhen. Bis zum Ende dieses Jahrhunderts können alleine in der Bundesrepublik Deutschland 3 Millionen Hektar landwirtschaftlicher Nutzflächen für andere als die bisherigen Nutzungsformen zur Verfügung gestellt werden, weil sie für die Nahrungsmittelproduktion nicht mehr benötigt werden. Deswegen werden immer stärker ein Anbau von Industriepflanzen als Alternative zu herkömmlichen Pflanzen und/oder eine andere Verwendung der gegenwärtig im Anbau befindlichen Pflanzen gefordert. Man kann nun aber nicht erwarten, daß gewissermaßen in einer Legislaturperiode wieder eine Wettbewerbsfähigkeit solcher Pflanzen erreicht wird, wenn die Volkswirtschaft über einen sehr langen Zeitraum diese nicht genutzt hat. Um Industriepflanzen wieder wettbewerbsfähig zu machen, bedarf es einer konzentrierten Aktion von Politik, Verwaltung, Forschung und Landwirtschaft.

Folgende Möglichkeiten der Nutzung nachwachsender Rohstoffe sollten vorrangig gesehen werden:

- die Stärke- und Zuckererzeugung auf der Grundlage herkömmlicher und auch neu gezüchteter Pflanzensorten und Pflanzenarten;
- die Erzeugung pflanzlicher Öle und Fette mit bestimmten Fettsäuremustern als Rohstoffe für die Industrie;
- die Produktion von pflanzlichen Fasern für die Nutzung in der Industrie und in der Textilwirtschaft;
- die Nutzung von Biomasse und agrarischen Abfällen zur Energiegewinnung (z. B. Biogas). Angeregt wird auch die Lignocelluloseproduktion über traditionelle und neue Erzeugungsformen der Forstwirtschaft.

Eine zusätzliche Belastung der Umwelt kann vor allem dann entstehen, wenn der Industriepflanzenanbau mit der Ausweitung des Anbaus von Zuckerrüben und Kartoffeln zur Erzeugung von Ethanol gleichgesetzt wird. Nicht nur aus ökologischen, sondern auch aus wirtschaftlichen Gründen muß vor einer solchen Entwicklung gewarnt werden. Eine Strategie, größere Flächen der Bundesrepublik Deutschland mit Pflanzen zu bebauen, aus denen Ethanol gewonnen werden soll, ist nur sinnvoll, wenn Bioethanol konkurrenzfähig mit Benzin ist und damit der Subventionsbedarf spürbar gesenkt werden kann.

Eine Vielzahl von Pflanzen bietet sich für den Industriepflanzenanbau an. Wegen der häufigen Verengung der Diskussion auf die Bioethanolherstellung sei hier ein (wahrscheinlich unvollständiger) Katalog gegeben:

Lein, Leindotter, Mohn, Sonnenblume, Weißer Senf, Brauner Senf, Rüben, Ölrettich, Ölkürbis, Spitzklette, Ölmadie, Ölränke (z. B. Erbsen und Buschbohnen), Lupinen, Hanf, Topinambur, Zichorie, Zuckerhirse und alle bekannten Getreidearten, Rüben und Kartoffeln.

Aus den USA kommen Meldungen über Erfolge im Anbau von Büffelkürbis, Crambe, Jojoba und Kenaf. Der Büffelkürbis liefert sowohl Eiweiß als auch Öl und Stärke. Crambe und Jojoba sind bedeutende Ölpflanzen, Kenaf ist eine Faserpflanze.

Vom verstärkten Einsatz optimierter Industriepflanzen ist ein wirksamer, aber begrenzter Beitrag zur Lösung der Strukturprobleme der Landwirtschaft zu erwarten. Eine Zielsetzung, nur die heute aus Ländern der Dritten Welt importierten nachwachsenden Rohstoffe zu ersetzen, würde einer Reihe von Entwicklungsländern ihre wichtigste Einnahmequelle nehmen. Deshalb ist eine sorgfältige Erforschung und Entwicklung neuer industrieller Einsatzmöglichkeiten für nachwachsende Rohstoffe dringend erforderlich.

Möglicherweise wird die Abhängigkeit des einzelnen Landwirts durch die dann notwendige Einbindung in Produktionsverträge (die es ja heute auch schon vielfältig gibt) verstärkt. Dennoch ist durch die Verbreiterung des Angebots und der Produktionsmöglichkeiten eine zunehmende Marktorientierung der Landwirtschaft zu erwarten. Nachfrage und Angebot — oder auch umgekehrt — werden an Bedeutung gewinnen.

Ob es zu Verschiebungen in der Struktur der Landwirtschaft durch den verstärkten Anbau von Rohstoff- und Energie-Pflanzen zu Lasten etwa der kleineren Betriebe kommen wird, ist sehr fraglich. Gerade kleinere Betriebe werden — wie in der gewerblichen Wirtschaft — eher in der Lage sein, sich auf den Anbau von Pflanzen zu spezialisieren, wenn kleinere Mengen mit sehr genau umrissenen Produkteigenschaften und -qualitäten verlangt werden. Es sollte ferner in die politischen Überlegungen einbezogen werden, inwiefern freiwerdende Flächen aus der Überschußproduktion in Naturschutzflächen und andere ökologische Schutzräume umgewandelt werden können. Letzten Endes aber werden Agrarpolitik und technische Entwicklung bestimmen, wie schnell und wie stark die Aufteilung der Landwirtschaft auf Nahrungsmittelprodukte und auf die Produktion industrieller Rohstoffe hin vollzogen werden kann.

Eine Chance für die Beibehaltung des derzeitigen landwirtschaftlichen Einkommensniveaus sieht die Kommission im Anbau von nachwachsenden Rohstoffen, die den Absatzbereich auf industrielle Abnehmer ausweitet. Für besonders interessant hält die Kommission die Märkte von Stärke und Zucker, von pflanzlichen Ölen und Fetten und von pflanzlichen Fasern.

Zunächst wird es vor allem Aufgabe der klassischen Pflanzenzüchtung sein, eine entsprechende Entwicklung einzuleiten. Für den Beginn wird eine Subventionierung des Anbaus von Industriepflanzen aus öffentlichen Mitteln noch für notwendig erachtet.

Die Gentechnik wird wahrscheinlich schneller und gezielter das geeignete Pflanzenmaterial bereitstellen.

len können, wenn auch zunächst nur in einem begrenzten Umfang. Sie wird aber auf Dauer eine Verbesserung der Qualitätseigenschaften einer Pflanze für ihre Verwendung als industrieller Rohstoff oder zur Gewinnung von Energie bringen können. Die Gentechnologie wird nach Ansicht der Kommission also in zweierlei Hinsicht das Industriepflanzenpotential beeinflussen:

- Es wird zur Ausweitung der biotechnologischen Prozesse durch die Gentechnik kommen, was wieder zu einer größeren Nachfrage nach nachwachsenden Rohstoffen führen kann;
- Die Gentechnik wird zur Erstellung geeigneter Rohstoffqualitäten im Bereich der Pflanzenzüchtung beitragen können.

1.5.2 Biologische Stoffumwandlung

In den neueren Bereichen der Biotechnologie, speziell der Herstellung bzw. Nutzung von Enzymen und bei der Umwandlung von Rohstoffen in Feinchemikalien, kann insbesondere durch die Anwendung der Gentechnologie mit einer beträchtlichen Prozeßinnovation gerechnet werden. Die dadurch erwartete Einsparung von Energie und Rohstoffen wird von der Kommission ökologisch wie ökonomisch positiv bewertet. Die Einsparungsmöglichkeiten ergeben sich aus der hohen Spezifität der enzymatisch gesteuerten Stoffumwandlung, die eine hohe Effizienz und den Wegfall unerwünschter Nebenprodukte bewirken kann. Bei weitgehend gleichbleibenden Produkten ergeben sich allerdings veränderte Produktionsabfälle sowie eventuell ein erhöhter Wasserverbrauch. Das enorme Rationalisierungspotential wird zur Zeit noch von den bei der Produktion in Fermentern auftretenden zahlreichen (Rück-)Mutationen begrenzt, die spontan immer wieder auftreten und deshalb kontinuierliche Produktionsprozesse zunächst ausschließen.

Der Einsatz biotechnologischer Verfahren mit Hilfe von gentechnisch veränderten Mikroorganismen ist im Bereich der Grundstoffproduktion auf längere Zeit unter dem Aspekt der Wirtschaftlichkeit nicht realistisch. Die chemische Synthese, die im Bereich der Grundchemikalien Kohlenwasserstoffe auf Ölbasis nutzt, wird auch mittelfristig nicht durch biotechnologische Verfahren, die pflanzliche Rohstoffe nutzen, ersetzt werden.

Die Kommission sieht große Chancen der Gentechnik für die Enzymtechnologie. Verbessert werden kann die Produktion von Biokatalysatoren. Auch die Eigenschaften der Enzyme können gezielt den technischen Erfordernissen angepaßt werden. Mit ihrer Hilfe können sehr rasch sehr spezifische und komplizierte Stoffumwandlungen durchgeführt werden. Dadurch könnte die Produktion bestimmter Stoffe verbilligt oder sogar erst ermöglicht werden. Die Verwendung von Enzymen und immobilisierten Zellteilen bietet zudem große Sicherheitsvorteile gegenüber dem Einsatz vermehrungsfähiger Mikroorganismen oder Zellkulturen.

1.5.3 Empfehlungen

Die Enquete-Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern,

1. die Forschungsförderung im Bereich nachwachsender Rohstoffe (Industriepflanzen, Biomasse) unter der Berücksichtigung gentechnischer Verfahren zu verstärken.
2. Pflanzen auf ihre Verwendung als Industriepflanzen prüfen zu lassen, entsprechende Forschungsaufträge zu erteilen und Fördermittel bereitzustellen, wobei gentechnischen Verfahren besondere Aufmerksamkeit zu schenken ist.
3. die Forschung über die Verringerung und Weiterentwicklung der Abfall- und Abwassermengen bei der Verarbeitung von nachwachsenden Rohstoffen zu fördern.
4. besondere Anreize für die Industrie zu schaffen, die Grundlagenforschung zur Substitution von petrochemischen Stoffen durch nachwachsende Rohstoffe auch unter Anwendung der Gentechnik zu forcieren.
5. eine zeitlich begrenzte Subventionierung des Absatzes optimierter nachwachsender Rohstoffpflanzen bei gleichzeitigem Abbau von Subventionen in anderen Agrarbereichen da vorzusehen, wo ein baldiges Erreichen der Schwelle zur Wirtschaftlichkeit anzunehmen ist.
6. zu prüfen, welche Möglichkeiten die dezentrale Weiterverarbeitung von nachwachsenden Rohstoffen und die Nutzung von Biomasse zur Energiegewinnung im Anbaugebiet oder in dessen Nähe für die Schaffung von Arbeitsplätzen und für die Einkommensbildung im ländlichen Raum bietet.
7. vor einer Einführung des Anbaus nachwachsender Rohstoffe auf einem erheblichen Teil der landwirtschaftlichen Nutzfläche, diese Strategie einer Folgenabschätzung im Sinne einer Umweltverträglichkeitsprüfung zu unterziehen. Die Auswirkungen eines verstärkten Anbaus nachwachsender Rohstoffe sind insbesondere in bezug auf
 - das Ökosystem
 - den Bodenschutz
 - die Sicherung der natürlichen Lebensgrundlagen, wie das Grundwasser,
 - den Arten- und Biotopschutz
 zu prüfen, um die Vereinbarkeit einer solchen Strategie mit den erforderlichen Maßnahmen zur Umkehr der umweltbelastenden Trends der modernen Landwirtschaft zu klären.
8. Fördermittel bereitzustellen, um das Grundlagenwissen über den möglichen Einsatz der Gentechnologie bei biotechnischen Verfahren entscheidend zu verbessern und den Aufbau von Sammlungen industriell wichtiger Mikroorganismen und Zellkulturen sowie von Datenbanken

relevanter Proteine und Nukleinsäuren zu unterstützen.

9. durch gezielte Forschungsaufträge das Wissen über Enzyme, ihre Wirkungen und ihre Herstellung zu vergrößern.

1.6 Literatur

- Anderson, S., Marks, C. B., Lazarus, R., Müller, J., Stafford, K., Seymour, J., Light, D., Rastetter, W., Estell, D.: Production of 2-Keto-L-Gulonate, an Intermediate in L-Ascorbate Synthesis, by a Genetically Modified *Erwinia herbicola*. *Science* 230, 1985, 144.
- Battelle-Institut e. V. Frankfurt: Auswirkungen gentechnischer Verfahren und Produkte auf Produktionsstruktur, Qualifikationsanforderungen und Arbeitsplätze ausgewählter Unternehmen in den USA Bericht für die Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“. 1985. Drs. 126.
- van Brunt, J.: Protein Architecture: Designing from the ground up. *Biotechnology* 4, 4, 1986, 277.
- Bryan, P., Pantoliano, M. W., Quill, S. G., Hsiao, H.-Y., Poulos, T.: Site-directed mutagenesis and the role of the oxyanion hole in subtilisin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83, 1986, 3743—3745.
- Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten: Gesamtkonzeption Nachwachsende Rohstoffe, Reihe A: Angewandte Wissenschaft, Sonderheft, Landwirtschaftsverlag Münster, 1983.
- Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten: Stützungsbedarf von Bioethanol. 212-7931-2/0. Bonn, 27. 1. 1986.
- Cernia, E.: Immobilized Enzymes: A breakthrough in fine chemicals processing. In: Wingard, L. B. jr. et al. (Hrsg.): *Enzyme Engineering, Future Directions*. 405-414. Plenum Press, New York, London, 1980.
- Dunne, N.: Ethanol scheme boosts US maize earnings. *Financial Times* 8. 11. 1985. (Studie der Purdue University Krannert School of Management. Herausgeber: Indiana Corn Growers Association).
- Estell, D. A., Graycar, T. P., Miller, J. V., Powers, D. B., Burnier, J. P., Ng, P. G., Wells, J. A.: Probing steric and hydrophobic effects on enzyme-substrate interactions by protein engineering. *Science* 233, 1986, 659—663.
- EWG-Grundverordnung: Verordnung (EWG) Nr. 1785/81 des Rates vom 30. Juni 1981 über die gemeinsame Marktorganisation für Zucker.
- Franke, W.: *Nutzpflanzenkunde. Nutzbare Gewächse der gemäßigten Breiten, Subtropen und Tropen*. Thieme, Stuttgart, 1976.
- Gottschalk, G.: Biotechnologie im Aufbruch — Prognosen, Perspektiven. In: Gottschalk, G. et al.: *Biotechnologie*. Verlagsgesellschaft Schulfernsehen, Köln, 1986.
- Innis, M. A., Holland, M. J., McCabe, P. C., Cole, G. E., Wittmann, V. P., Tal, R., Watt, K. W. K., Gelfand, D. H., Holland J. P., Meade, J. H.: Expression, Glycosylation, and Secretion of an *Aspergillus Glucoamylase* by *Saccharomyces cerevisiae*. *Science* 228, 1985, 21.
- Kasche, V.: Nachwachsende Rohstoffe. Ist Biomasse eine Alternative; In: Buchholz, K. et al.: *Technischer Fortschritt und fortschrittliche Technik: Wie nützlich ist die Gentechnologie? Materialien der Studiengruppe „Gesellschaftliche Folgen neuer Biotechniken“ der Vereinigung Deutscher Wissenschaftler e. V., Herausgeber W. v. d. Daele, USP Wissenschaftsforschung, Universität Bielefeld, 1985, Drs. 121.*
- Keim, C.: Technology and economics of fermentation alcohol — an update. *Enzyme Microb. Technol.* 5, 1983, 103. A-218 III.
- Kula, M.-R.: *Enzymtechnologie*. In: Gottschalk, G. et al.: *Biotechnologie*. Verlagsgesellschaft Schulfernsehen, Köln, 1986.
- Moser, R., Thomas, R. M., Gutte, B.: An artificial crystalline DDT-binding polypeptide. *FEBS Letters* 157, 1983, 247—257.
- Moser, R., Klauser, S., Leist, T., Langen, H., Epprecht, T., Gutte, B.: Applications of Synthetic Peptides. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24, 1985, 719—727.
- Noda, M., Takahashi, H., Tanabe, T., Toyosato, M., Furutani, Y., Hirose, T., Asai, M., Inayama, S., Miyata, T., Numa, S.: Primary structure of α -subunit precursor of Torpedo californica acetylcholine receptor deduced from cDNA sequence. *Nature* 299, 1982, 793—797.
- Semel, J., Steiner, R.: Nachwachsende Rohstoffe in der chemischen Industrie. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 31, 1983, 632. A-209 III.
- SFS: Sozialforschungsstelle Dortmund, Landesinstitut: Auswirkungen gentechnischer Verfahren und Produkte auf Produktionsstruktur, Arbeitsplätze und Qualifikationsanforderungen. Bericht für die Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“. 1986. Drs. 161.
- OTA: U. S. Congress Office of Technology Assessment: *Energy from Biological Processes*. Washington D. C., 1981.
- OTA: U. S. Congress Office of Technology Assessment: *Commercial Biotechnology: An International Analysis*. OTA-BA-218. Washington D. C., 1984.
- Statistik der Kohlenwirtschaft e. V.: *Der Kohlenbergbau in der Energiewirtschaft der Bundesrepublik Deutschland im Jahre 1985*, Essen, Köln, September 1986.
- Thomas, P. G., Russell, A. J., Fersht, A. R.: Tailoring the pH dependence of enzyme catalysis using protein engineering. *Nature* 318, 1985, 375.
- U. S. International Trade Commission: *International Developments in Biotechnology and their Possible Impact on Certain Sectors of the U. S. Chemical Industry*. USITC Publication 1589. Washington D. C., 1984. Drs. 53.
- VCI: Verband der Chemischen Industrie e. V.: *Einsatz nachwachsender Rohstoffe in der chemischen Industrie — Vorstellungen und Konzeption des Fachausschusses Nachwachsende Rohstoffe im Chemieverband*. A-207 III.
- VCI: Verband der Chemischen Industrie e. V.: *Chemiewirtschaft in Zahlen*. Gerhard Fensterer, Pulheim-Brauweiler, 26. Auflage, 1984.
- VCI: Verband der Chemischen Industrie e. V.: *Zu Chemie und Umwelt — Wasser*. Schriftenreihe. Dezember 1985.

2. Anwendungsbereich: Pflanzenproduktion

Inhaltsverzeichnis	Seite
2.1 Einleitung	58
2.2 Verfahren der Pflanzenzüchtung	58
2.2.1 Klassische und zellbiologische Verfahren	58
2.2.2 Stand der gentechnischen Verfahren	59
2.3 Anwendungsbereiche der Gentechnik	60
2.3.1 Veränderung pflanzlicher Inhaltsstoffe	60
2.3.1.1 Nährwertverbesserung von Proteinen	60
2.3.1.2 Verbesserung der Verarbeitungsqualität von Proteinen	61
2.3.1.3 Veränderung von Fetten für die industrielle Verwendung	61
2.3.2 Fallstudie: Herbizid-resistente Pflanzen	61
2.3.2.1 Einführung	61
2.3.2.2 Forschungsansätze zur Herstellung Herbizid-resistenter Nutzpflanzen	61
2.3.2.3 Wissenschaftlich-technische Entwicklungen bei der Herstellung Herbizid-resistenter Pflanzen	62
2.3.2.4 Zur verwendeten Quantität von Herbiziden	63
2.3.2.5 Ökologische und toxikologische Aspekte der Verwendung Herbizid-resistenter Nutzpflanzen	64
2.3.2.6 Das Zulassungsverfahren für Herbizide und die Pflanzenbehandlungsmittel-Höchstmengenverordnung	64
2.3.2.7 Der von Herbiziden betroffene Personenkreis	66
2.3.2.8 Auswirkungen der Freisetzung von gentechnisch hergestellten Herbizid-resistenten Pflanzen	66
2.3.3 Bekämpfung von Krankheitserregern und Schädlingen	66
2.3.3.1 Viren und Viroide	67
2.3.3.2 Bakterien, Pilze und weitere Krankheitserreger und Schädlinge ..	68
2.3.3.3 Diagnostika	68
2.3.4 Biologische Stickstofffixierung	68
2.3.4.1 Stickstofffixierende Pflanzen — ohne Hilfe von Mikroorganismen	69
2.3.4.2 Stickstofffixierende Pflanzen — mit Hilfe von Mikroorganismen ..	70
2.3.5 Verbesserung der Photosyntheseleistung	70
2.3.6 Veränderung von Bodenmikroorganismen	71
2.3.7 Anpassung von Pflanzen an Umweltfaktoren	71
2.3.8 Frostschutz durch Veränderungen von Bakterien	71
2.4 Auswirkungen der Anwendung der Gentechnik	71
2.4.1 Ökologische Aspekte	71
2.4.1.1 Zur „Freisetzung“ gentechnisch veränderter Pflanzen	71
2.4.1.2 Zum Einsatz gentechnisch veränderter Pflanzen im Pflanzenbau	73
2.4.1.3 Zum Bestand der pflanzlichen Genressourcen	74
2.4.2 Ökonomische Aspekte	75

	Seite
2.4.2.1 Zur Struktur der Landwirtschaft	75
2.4.2.2 Zur Struktur der Pflanzenzüchtung	76
2.4.2.3 Zum Patent- und Sortenschutz	77
2.4.3 Gentechnisch veränderte Pflanzen für die Dritte Welt	78
2.5 Bewertung und Empfehlungen	79
2.5.1 Bewertung	79
2.5.2 Empfehlungen	81
2.6 Literatur	81

2.1 Einleitung

Pflanzen bilden die Grundlage der Ernährung von Mensch und Tier; daneben können sie als vielfältig verwendbarer Rohstoff und als Energieträger genutzt werden (s. Abschnitt C 1.).

Der Pflanzenproduktion stehen zwei unterschiedliche Bedarfssituationen auf der Welt gegenüber. Die westlichen Industrieländer produzieren Überschüsse an zahlreichen Nahrungsmitteln, für die z. B. innerhalb der Europäischen Gemeinschaft hohe Subventionen gezahlt werden. Das durchschnittliche Einkommen des Landwirts ist niedriger als vergleichbare in anderen Wirtschaftszweigen erzielte Einkommen. Der daraus resultierende Zwang zur Intensivierung der Landwirtschaft, die auch durch die europäische Agrarpolitik unterstützt wird, führt häufig zu Belastungen der Umwelt. Dagegen sind in den Entwicklungsländern heute etwa 500 Mio. Menschen stark unterernährt. Es wird geschätzt, daß die Weltbevölkerung von derzeit fast 5 Mrd. Menschen auf über 6 Mrd. Menschen im Jahr 2000 ansteigen wird, die alle ernährt sein wollen.

Die Anwendung der Gentechnik in der Pflanzenproduktion kann beispielsweise folgende Bereiche betreffen:

- Pflanzenzüchtung
- Nutzung von mit Pflanzen vergesellschaftet lebenden Mikroorganismen
- Herstellung von Diagnostika für Krankheitserreger und Schädlinge
- Biologische Schädlingsbekämpfung (s. auch Abschnitt C 4.)
- Herstellung von Pflanzenschutzmitteln und anderen Pflanzenbehandlungsmitteln

2.2 Verfahren der Pflanzenzüchtung

2.2.1 Klassische und zellbiologische Verfahren

Die heute auf wissenschaftlicher Grundlage betriebene Pflanzenzüchtung verfolgt Ziele der Ertrags-

steigerung, der Qualitätsverbesserung und des Resistenzerwerbs.

Das Prinzip der klassischen Pflanzenzüchtung ist folgendes: Durch Kreuzung von Elternpflanzen werden Pflanzen mit neuen Eigenschaften erstellt (Erstellung genetischer Variabilität); die Pflanze mit den erwünschten Eigenschaften wird ausgewählt (Selektion); die so gefundene Pflanze wird zu einer großen Zahl möglichst gleicher Individuen vermehrt (Vermehrung)¹).

Während die klassische Pflanzenzüchtung mit vollständigen Pflanzen arbeitet und im Gewächshaus oder auf dem Feld durchgeführt wird, bieten die zellbiologischen Verfahren die Möglichkeit, die gleichen Schritte ins Labor bzw. Reagenzglas zu verlegen. Dabei wird die besondere Fähigkeit vieler Pflanzen genutzt, daß ihre Gewebeteile, Einzelzellen oder Protoplasten (s. Abschnitt B 2.) durch Zellteilungen (vegetativ) wieder zu vollständigen Organismen regenerieren. Die zellbiologischen Verfahren bedeuten somit gegenüber der klassischen Pflanzenzüchtung eine Ersparnis an Raum und — viel wesentlicher — an Zeit; denn beispielsweise läßt sich die Vermehrung zu einer großen Zahl von gleichen Individuen auf vegetativem Wege schneller durchführen als auf geschlechtlichem Wege. Weitere Zeitvorteile bieten die frühzeitigeren Selektionsmöglichkeiten im Hinblick auf erwünschte Eigenschaften, da nicht mehr das Stadium der erwachsenen Pflanze abgewartet werden muß. Züchterisch wertvoll ist auch die Erstellung neuer Eigenschaften durch das Auftreten der sogenannten somaklonalen Variation während der Regeneration nach der Zellkultur. Damit wird die Tatsache bezeichnet, daß aus Protoplasten regenerierte Pflanzen gegenüber der Ausgangspflanze durch Mutation veränderte Eigenschaften zeigen.

In der Anfangsphase der Entwicklung der zellbiologischen Verfahren konnten jedoch vor allem nur zweikeimblättrige Pflanzen regeneriert werden, wie Gemüse- und Obstpflanzen und Blumen; nicht regenerierbar waren einkeimblättrige Pflanzen wie Gräser, zu denen die wirtschaftlich bedeutenden

¹) Für eine vertiefte Übersicht der klassischen und modernen Methoden der Pflanzenzüchtung wird verwiesen auf Wenzel, 1984.

Getreidearten zählen. Jedoch wird inzwischen auch über die erfolgreiche Entwicklung von Methoden für die Regeneration einer Getreideart, des Reis, berichtet²⁾.

Die gewerbliche Nutzung der Zell- und Gewebekulturtechnik in der Pflanzenzüchtung erfolgt heute zur schnellen und keimfreien Vermehrung von hochwertigen Pflanzen wie Blumen, Gemüsen und Bäumen. In der landwirtschaftlichen Pflanzenzüchtung werden inzwischen die ersten, über die Haploidtechnik an der Biologischen Bundesanstalt erstellten, gegen den gelben Gersten-Mosaik-Virus resistenten Gerstenlinien eingesetzt. Diese spezielle Zellkulturtechnik nutzt die Regeneration von Keimzellen mit ihren haploiden, d. h. einfachen Chromosomensätzen, um nach anschließender Verdoppelung des Chromosomensatzes reinerbige, homozygote Pflanzen zu erstellen, die die erwünschten Eigenschaften stabil vererben³⁾.

Die Technik der Protoplastenfusion ermöglicht die Fusion artverschiedener pflanzlicher Protoplasten. Die Protoplastenfusion bedeutet damit etwas grundsätzlich Neues, weil sie es erlaubt, Artgrenzen⁴⁾ zu durchbrechen, wie dies auf dem Wege der klassischen Pflanzenzüchtung nie möglich wäre. Bekanntestes Beispiel ist die Hybridpflanze „Tomoffel“, die aus fusionierten Protoplasten von Tomate und Kartoffel aufgezogen wurde⁵⁾, die aber außer zu Forschungszwecken nicht weiter verwendbar ist. Durch die Fusion von Protoplasten werden Gruppen von Genen oder ganze Chromosomen des genetischen Materials der Zellkerne neu kombiniert. Weitere neue Genkombinationen ergeben sich dadurch, daß sowohl die Kerne fusioniert werden als auch das Zytoplasma mit der Organellen-DNA von Mitochondrien und Chloroplasten. Dies kann ebenfalls zur Bildung von neuen Eigenschaften führen. Jedoch konnte bislang die Fusion pflanzlicher Protoplasten noch selten wirtschaftlich genutzt werden.

2.2.2 Stand der gentechnischen Verfahren

Voraussetzung für die Anwendung der Gentechnik an Pflanzen sind die Regenerationsfähigkeit von Pflanzen aus ihren Einzelteilen, bzw. die zellbiologischen Methoden zur Nutzung dieser Eigenschaft.

Während die Zellfusion nur die Neukombination insbesondere ganzer Chromosomen oder Gruppen von Genen zuläßt, bietet die Gentechnik die Möglichkeit, gezielt ein oder wenige Gene, die für erwünschte Eigenschaften kodieren, zu übertragen.

Dabei können nicht nur die Artgrenzen zwischen den Pflanzen überschritten werden, sondern prinzipiell wird die Nutzung der genetischen Informationen aller Lebewesen möglich. Durch die Gentechnik läßt sich somit eine Zeitverkürzung des Züchtungsweges erreichen; ebenso können solche Eigenschaften übertragen werden, wie sie durch die klassische Züchtung niemals erzielbar wären.

Wie in Abschnitt B 2. beschrieben, ist das bisher meist genutzte System zum Transfer von DNA in Pflanzen das *Agrobacterium tumefaciens* mit seinem Ti-Plasmid, das jedoch überwiegend nur zweikeimblättrige Pflanzen transformiert. Damit bestand zumindest lange Zeit ein Engpaß zur Transformation der wirtschaftlich bedeutenden einkeimblättrigen Pflanzen wie den Getreidesorten. Für den Gentransfer in Pflanzen wird ebenfalls an der Entwicklung viraler Vektoren gearbeitet, allerdings bislang mit geringem Erfolg. Die in den anderen biologischen Systemen genutzten Verfahren des direkten Gentransfers, z. B. die Elektroporation, werden erst seit kurzem bei Pflanzen angewandt, jedoch mit bisher wesentlich geringeren Transformationsraten als sie durch das *Agrobacterium* erzielt werden⁶⁾. Die besondere Bedeutung der Verfahren des direkten Gentransfers liegt darin, daß sich mit dieser Methode auch Gräser bzw. Getreidearten transformieren lassen. Weil jedoch die Methode zur anschließenden Regeneration von Gräsern noch wenig entwickelt ist, gilt die gentechnische Veränderung von Getreide immer noch als schwierig, auch wenn erste Berichte vorliegen, daß Roggen durch Injektion mit nackter DNA erfolgreich transformiert und anschließend regeneriert werden konnte⁷⁾.

Eine Besonderheit bei Pflanzen, die für die gentechnische Veränderung von Bedeutung ist, ist das Vorhandensein von funktionell wichtigen Genen im genetischen Material der Zellorganellen (Mitochondrien und Chloroplasten). An der Entwicklung von Verfahren für die Veränderung der Gene der Organellen und deren Genprodukte wird ebenfalls gearbeitet⁸⁾.

Der Stand der Gentechnik an Pflanzen ist dadurch charakterisiert, daß man sich hier noch überwiegend im Stadium der Grundlagenforschung befindet. Gentechnische Experimente werden bisher vor allem an leicht regenerierbaren Pflanzen durchgeführt, wie Petunie und Tomate, die damit Modellfunktion besitzen. Erst relativ wenige, für die Pflanzenzüchtung wirtschaftlich bedeutende Gene sind in isolierter Form verfügbar. Zur Übersetzung fremder Gene in den wichtigsten Nutzpflanzen in Genprodukte liegen bisher nur sichere Ergebnisse bei der Kartoffel⁹⁾ und vorläufige Ergebnisse bei der Sojabohne vor. Allerdings scheint ein Durchbruch bei den Bemühungen um den Gentransfer in Getreidepflanzen bevorzuzustehen.

2) Green, 1986

3) Wenzel, 1985

4) Die „Art“ oder „Spezies“ stellt die niedrigste Kategorie in der Pflanzensystematik dar. Innerhalb dieser Kategorie ist die geschlechtliche Fortpflanzung möglich. Nicht zu verwechseln ist der biologische Artbegriff mit dem Sortenbegriff, der durch Kriterien des Bundessortenamtes definiert ist. Zu einer Art können viele Sorten gehören, die sich untereinander durch bestimmte Merkmalsausprägungen abgrenzen.

5) Melchers et al., 1978

6) Shillito et al., 1985

7) Lörz, 1986

8) Schreier et al., 1985

9) Eckes et al., 1986

Erste Erfolge sind bei der gewebsspezifischen Genaktivierung erzielt worden. Regulatorgene der Photosynthese konnten mit anderen zu transferierenden Genen kombiniert werden. Sie steuerten nur in den Blättern der Pflanze in Abhängigkeit vom Licht die Expression der transferierten Gene¹⁰⁾.

Auch wenn im folgenden die derzeitige Forschung unter den anwendungsorientierten Gesichtspunkten betrachtet wird, soll damit nicht der Anschein erweckt werden, als ob alle Grundlagenprobleme bereits gelöst seien. So bedeutet der Transfer und die erfolgreiche Expression von Proteingenen in der Pflanze beispielsweise, daß erst jetzt das Grundlagenwissen über die Speicherung der neu hinzugekommenen Genprodukte in der Pflanzenzelle erarbeitet werden kann.

2.3 Anwendungsbereiche der Gentechnik

Die Anwendungsbereiche der Gentechnik für die Pflanzenzüchtung können nach allgemeinen Zielen der Pflanzenzüchtung, das sind die Qualitätsverbesserung, der Resistenzerwerb und die Ertragssteigerung, gegliedert werden. Von Interesse sind vor allem die wirtschaftlich bedeutenden Pflanzen, das sind beispielsweise die sieben Hauptnahrungspflanzen der Welt: Weizen, Mais, Reis, Kartoffel, Gerste, Hirse, Soja. Die Gentechnik stellt eine zusätzliche Methode der Pflanzenzüchtung dar; sie ersetzt die klassische Pflanzenzüchtung nur in Teilschritten. Der Übergang der nachfolgend beschriebenen Forschungsprojekte in die kommerzielle Pflanzenzüchtung hängt von der Lösung der noch bestehenden jeweiligen wissenschaftlich-technischen Probleme ab, so daß zur Realisierungsnähe dieser Ansätze heute nur vage Aussagen möglich sind. Relativ anwendungsnah sind z. B. einige Ansätze im Bereich der Herbizid-resistenten Pflanzen, während die selbständige biologische Stickstofffixierung von Pflanzen nur längerfristig für realisierbar gehalten wird.

Im folgenden wird die Anwendung der Gentechnik allein an landwirtschaftlichen Nutzpflanzen betrachtet; nicht berücksichtigt werden Forstpflanzen und Sonderkulturen, wie Obst-, Gemüse-, Wein- und Gartenpflanzen. Gleichwohl werden auch für diese Kulturen gentechnische Veränderungen unter Qualitäts-, Resistenz- und Ertragsgesichtspunkten in Betracht gezogen. Beispielsweise ist es inzwischen gelungen, fremde DNA in Pappeln einzuführen¹¹⁾.

2.3.1 Veränderung pflanzlicher Inhaltsstoffe

Die Optimierung der Konzentration von Inhaltsstoffen der Pflanze kann unter Verwendungs- oder Verarbeitungsgesichtspunkten angestrebt werden. Unter Optimierung ist zum einen die Erhöhung der

Konzentration der erwünschten Substanzen, aber auch die Reduzierung des Gehaltes nicht erwünschter Substanzen zu verstehen (zu den Methoden vgl. Abschnitt B 2.). Die Inhaltsstoffe werden unterschieden nach Primärstoffen, das sind Proteine, Fette und Kohlenhydrate, und Sekundärstoffen, z. B. Alkaloide. Die Sekundärstoffe haben häufig einen sehr hohen Wirkungsgrad. Beispiele sind das Codein und Morphin für die Medizin. Die Gentechnik kann dazu eingesetzt werden, um die Ausbeuten dieser meist wertvollen Substanzen zu erhöhen. Dabei arbeitet man heute in vielen Fällen nicht mit der vollständigen Pflanze, sondern mit Pflanzenzell- und Bakterienkulturen. Einige Anwendungsbeispiele für die Veränderung von Inhaltsstoffen in der Pflanze sind im folgenden beschrieben.

2.3.1.1 Nährwertverbesserung von Proteinen

Die Steigerung des Nährwerts pflanzlicher Proteine wird vor allem wegen der Proteinunterversorgung der Menschen in vielen Entwicklungsländern angestrebt. Damit erklärt sich die besondere Bedeutung dieses Forschungsgebietes.

Proteine bestehen aus bis zu 20 verschiedenen Aminosäuren, die essentiell für Körperbau und -funktionen von lebenden Organismen sind. Die unzureichende Eiweißzufuhr in den Entwicklungsländern ist oft dadurch bedingt, daß die Ernährung hier wegen des Fehlens tierischer Eiweißquellen hauptsächlich über pflanzliche Produkte erfolgt. Eine ausgewogene Eiweißversorgung ist bisher nur zu erreichen, wenn pflanzliche Nahrung durch tierische Eiweißquellen ergänzt wird, weil die Hauptnahrungspflanzen, insbesondere Getreide, nur einen verhältnismäßig geringen Anteil an Proteinen enthalten. Darüber hinaus sind pflanzliche Proteine in ihrer Zusammensetzung an Aminosäuren nicht auf die Bedürfnisse des Menschen — gleiches gilt für viele Nutztiere — zugeschnitten. So müssen dem Menschen zehn Aminosäuren in ausgewogener Konzentration durch die Nahrung zugeführt werden, weil der menschliche Körper sie selbst nicht synthetisieren kann. In pflanzlichen Proteinen sind diese für den Menschen wichtigen Aminosäuren nicht in ausreichender Menge vorhanden. Das setzt den Nährwert der pflanzlichen Proteine in unverhältnismäßig hohem Maße herab: bei Mais beispielsweise bis zu 40% durch das Fehlen der Aminosäure Lysin. Sehr naheliegend ist deshalb die Idee, der Pflanze die Eigenschaft zur Produktion der fehlenden Aminosäure einzubauen und damit den Nährwert pflanzlicher Proteine auf ein vollwertiges Niveau anzuheben.

In der Bundesrepublik Deutschland konnten keine Forschungsprojekte mit einem entsprechenden gentechnischen Ansatz der Proteinnährwertsteigerung festgestellt werden. Dieses Ziel wird derzeit über die Entwicklung anderer gentechnischer Methoden verfolgt, beispielsweise durch die Übertragung von Genen für vollständige, bekannte hochwertige pflanzliche Speicherproteine in andere Pflanzen. Der Stand der Forschung ist dadurch gekennzeichnet, daß die von der Sojabohne auf Mo-

¹⁰⁾ Lamppa et al., 1985

¹¹⁾ Parsons et al., 1985

dellpflanzen übertragenen Speicherproteingene dort erfolgreich in Proteine übersetzt wurden¹²⁾.

2.3.1.2 Verbesserung der Verarbeitungsqualität von Proteinen

Einer der wenigen Ansätze, die Verarbeitungsqualitäten von Pflanzen gentechnisch zu verändern, gilt der Verbesserung der Backqualität von Weizen.

Bei den verschiedenen aus Weizenmehl hergestellten Produkten, wie Brot und Nudeln, werden unterschiedliche Anforderungen in bezug auf die Verarbeitungseigenschaften des Mehls gestellt. Im Plant Breeding Institute in England arbeitet man daran, die Qualitätseigenschaften des Weizens, in diesem Falle die Elastizität für das Teigvermögen, auf ihre molekularen Grundlagen zurückzuführen¹³⁾.

Wäre Weizen gentechnisch zu verändern, so würde man versuchen, die genetisch bedingten Backeigenschaften des Weizens zu verbessern.

2.3.1.3 Veränderung von Fetten für die industrielle Verwendung

Geeignete Fettpflanzen werden als Fettlieferanten bzw. nachwachsende Rohstoffe für die chemische Industrie gesucht. Die spezifischen Qualitätsanforderungen richten sich z. B. auf Fettsäuren mit kurzen und mittleren Kettenlängen, Fette und Öle mit hohem Ölsäuregehalt, auf definierte, mehrfach ungesättigte Fettsäuren und auf interessante funktionelle Gruppen¹⁴⁾. Um diese Eigenschaften gentechnisch in die Pflanze einführen zu können, müssen zunächst die Stoffwechselwege für die Fettsäuresynthese in Pflanzen geklärt sowie die verantwortlichen Gene identifiziert werden. An dieser Grundlage wird heute gearbeitet¹⁵⁾. Aus den USA wird berichtet, daß man hier inzwischen gentechnisch versucht, die regional angepaßten Pflanzen Soja und Raps zu befähigen, mittelkettige Fettsäuren (C₁₀, C₁₂, C₁₄) anstelle von langkettigen zu bilden¹⁶⁾.

2.3.2 Fallstudie: Herbizid-resistente Pflanzen

2.3.2.1 Einführung

Bei Herbizid-resistenten Pflanzen handelt es sich um Pflanzen, die gegenüber einem Unkrautvernichtungsmittel, also einem Herbizid, resistent sind; d. h. diese Pflanzen werden durch die Anwesenheit des Herbizids nicht in ihrem Wachstum oder ihrer Vermehrung beeinflusst. Eine derartige Resistenz der Nutzpflanzen wird bei der Auswahl der Unkrautvernichtungsmittel durch Tests ermittelt: so ist Mais zum Beispiel von Natur aus gegen das Herbi-

zid „Atrazin“ resistent¹⁾. Dies bedeutet, daß auf Maisfeldern, die mit Atrazin behandelt wurden, der Mais sehr wohl, aber kein Unkraut wachsen kann. Doch nicht nur Unkräuter, sondern auch Nutzpflanzen wie Sojabohnen werden durch das Atrazin abgetötet.

Herbizide, die fast alle Pflanzen angreifen, werden unter dem Namen „Totalherbizide“ oder „Breitbandherbizide“ zusammengefaßt. Ihr Anwendungsspektrum ist begrenzt, da sie zum Beispiel dann nicht eingesetzt werden können, wenn eine Fruchtfolge von mehreren Nutzpflanzen auf einem Stück Land in kürzeren Abständen beabsichtigt ist. So werden spezifisch wirkende Herbizide eingesetzt, die wiederum — wegen ihrer selektiven Wirkungsweise auf nur bestimmte Unkräuter — nicht überall angewendet werden können. Dementsprechend sind zahlreiche verschiedene Herbizide auf dem Markt, die je nach zu bekämpfenden Unkräutern, der Bodenbeschaffenheit und weiteren Parametern, in der Landwirtschaft eingesetzt werden.

Durch die Gentechnik ist es nun möglich, bisher nicht resistente Nutzpflanzen gegen ein Herbizid resistent zu machen, und somit den Einsatzbereich des zugehörigen Herbizids entsprechend auszudehnen.

Die gentechnische Herstellung und Verwendung Herbizid-resistenter Pflanzen wird ausführlicher dargestellt; hierfür sind verschiedene Gründe verantwortlich: Zum einen, weil die Herstellung Herbizid-resistenter Nutzpflanzen von den angestrebten Anwendungen der Gentechnik in der Pflanzenproduktion am weitesten fortgeschritten ist. Zumindest in den USA laufen derzeit schon Anträge für die Genehmigung des Anbaus Herbizid-resistenter Pflanzen²⁾; in der Bundesrepublik Deutschland ist eine gentechnische Methode zur Herstellung Herbizid-resistenter Pflanzen zum Patent angemeldet³⁾. Zum anderen erlaubt dieser Fall, weil die Verwendung Herbizid-resistenter Pflanzen im Verbund mit dem zugehörigen Herbizid stattfindet, die Folgeprobleme, die von der Verwendung des jeweiligen Pflanzenschutzmittels als solchem, sowie von der Verwendung der Herbizid-resistenten Pflanze mit dem Herbizid ausgehen, zu diskutieren.

2.3.2.2 Forschungsansätze zur Herstellung Herbizid-resistenter Nutzpflanzen

Prinzipiell sind drei molekularbiologische Wege möglich, wie Pflanzen Herbizid-resistent gemacht werden können. Sie werden nachfolgend kurz dargestellt und mit bisher Erreichtem illustriert:

- a) Verhinderung des Vordringens des Herbizids an seinen Wirkort in den Pflanzen (Unterbindung einer Permeation).

Hierfür werden in die Nutzpflanze Gene eingeführt, die die äußeren oder inneren Membranen

¹²⁾ Beachy, et al., 1985

¹³⁾ Flavell et al., 1984

¹⁴⁾ BML, 1985

¹⁵⁾ Werdelmann et al., 1985

¹⁶⁾ EG, 1986

¹⁾ Netzer, 1984

²⁾ Marx, 1985

³⁾ Kraus, P., Bayer. AG, persönliche Mitteilung vom 13. Januar 1986.

in der Pflanze derart verändern, daß sie für das jeweilige Herbizid nicht mehr passierbar sind. Dieser Forschungsansatz wurde bei der Herstellung von Pflanzen, die gegen das Herbizid Atrazin resistent sind, erfolgreich beschrieben⁴⁾: es wurden Gene eingeführt, die die Membran der Zellorganellen Chloroplasten derart umstrukturieren, daß das Atrazin nicht mehr in die Chloroplasten, in denen ihr Wirkort liegt, eindringen kann (Tabelle 2-1).

b) Abbau des Herbizids in der Nutzpflanze zu einem als Herbizid unwirksamen Stoffwechselprodukt.

Hierbei soll der Pflanze eine genetische Ausrüstung gegeben werden, die einen enzymatischen

Abbauweg für das Herbizid in der Pflanze bereitstellt, der es in ein unwirksames Folgeprodukt umwandelt (Tabelle 2-1).

c) Das von dem Herbizid blockierte Molekül wird für das Herbizid unempfindlich gemacht.

Dies kann dadurch erreicht werden, daß in die Nutzpflanze ein Gen gebracht wird, welches für eine Form des vom Herbizid angegriffenen Enzyms kodiert, das nun eine neue Struktur besitzt. Es kann dann seine eigentliche Funktion noch ausüben; seine Struktur ist aber derart verändert, daß das Herbizid sich nicht mehr an ihm festsetzen kann. Dieser Forschungsansatz ist realisiert bei Pflanzen, die resistent sind gegen das Herbizid Glyphosat oder das Herbizid Chlorosulfuron^{5) 6)} (Tabelle 2-1).

Tabelle 2-1

Zur gentechnischen Herstellung Herbizid-resistenter Pflanzen

Herbizid	Atrazin	Glyphosat	Chlorosulfuron
Angriffsort in der Pflanze	Chloroplasten	ESP-Synthetase	Acetolactat-Synthetase
Resistenzmechanismus	undurchlässige Chloroplastenmembran oder inaktivierende Glutathion-S-Transferase	unempfindliche ESP-Synthetase ESP-Synthetase-Überproduktion	unempfindliche Acetolactat-Synthetase
Gen-Quelle	Mais	Salmonella-typhimurium	Salmonella-typhimurium

Selbstverständlich können alle drei molekularbiologischen Mechanismen einer Herbizidresistenz prinzipiell auch Ausgangspunkte zur Erlangung von Resistenzen gegen andere Herbizide in den verschiedensten Nutzpflanzen sein. Dabei ist die Herkunft des Resistenz verleihenden genetischen Materials, wie auch aus Tabelle 2-1 zu ersehen, unterschiedlich: es kann aus anderen Pflanzen stammen oder aber auch aus Bakterienzellen gewonnen werden. Letztere Genquelle ist dann von Vorteil, wenn die erstrebte Veränderung von Natur aus in dieser Form weder in Pflanzen noch in anderen Zellen gefunden wurde, sondern erst durch konventionelle Züchtungsmethoden — Mutation und Selektion — aus Genvorstufen gewonnen werden soll. Dann sind einzellige Lebewesen, wie Bakterien oder Hefen, die idealen Genquellen, da aufgrund ihrer schnellen Generationsfolge und einfachen Vermehrung zu großer Zahl das seltene Ereignis der Entstehung des erstrebten Gens in relativ kurzer Zeit erfolgen kann.

Es ist anzunehmen, daß in diese Forschungsansätze auch gentechnische Methoden, wie die Sequenzänderung von Genen durch chemische Methoden im Reagenzglas oder ihre Neusynthese, eingehen werden.

In Tabelle 2-2 sind Forschungsstätten und deren Projekte zur Herstellung Herbizid-resistenter Nutzpflanzen aufgeführt.

2.3.2.3 Wissenschaftlich-technische Entwicklungen bei der Herstellung Herbizid-resistenter Pflanzen

Prinzipiell sind auch für diesen Anwendungsbereich der Gentechnik in der Landwirtschaft noch die gleichen methodischen Schwierigkeiten zu überwinden, die in dem Kapitel 2.2.2 dieses Abschnitts skizziert wurden. Mit anderen Worten, methodische Erfolge bei anderen gentechnischen For-

⁴⁾ Marx, 1985

⁵⁾ Netzer, 1984

⁶⁾ Lingens et al., 1985

Tabelle 2-2

Biotechnologische Forschungsprojekte zur Herstellung Herbizid-resistenter Nutzpflanzen⁷⁾

Forschungsstätte	Forschungsprojekt
in der Bundesrepublik Deutschland:	
Bayer AG	Herbizidresistenz
Hoechst AG	Phosphinotricin-Resistenz
Max-Planck-Institut für Züchtungsforschung	Herbizidresistenz
Im Ausland:	
American Cyanamid .	Herbizidresistenz in Mais
Ciba-Geigy	Atrazin-Resistenz
DuPont.....	Oust-, Glean-Resistenz in Tabak
Eli Lilly	Treflan-Resistenz
Monsanto	Glyphosat-Resistenz in Tabak
Pfizer	Herbizidresistenz in Mais
Rhone-Poulenc	Bromoxynil-Resistenz in Sonnenblumen
Rohm & Haas	Herbizidresistenz
Shell-Chemicals	Herbizidresistenz
Stauffer	Herbizidresistenz

schungsansätzen kommen auch der Herstellung Herbizid-resistenter Nutzpflanzen zugute. Erstaunlich mutet jedoch an, daß die Hersteller Herbizid-resistenter Nutzpflanzen oft genetisches Material in die Nutzpflanzen übertragen, das seine Resistenzwirkung nur einem Bausteinaustausch in dem nicht zur Resistenz führenden Gen verdankt, so z. B. auch bei der Glyphosat-Resistenz⁸⁾ (Tabelle 2-1). Es ist vorherzusehen, daß die dauerhaftere Anwendung des Herbizids recht bald dazu führen wird, daß sich bei den entsprechenden Unkräutern, die anfangs eine Nicht-Resistenz-verleihende Variante des Gens besitzen, bald entsprechende Resistenzen einstellen, wie dies auch schon beschrieben wurde⁹⁾. Längerfristig muß also angestrebt werden, Herbizid-Resistenzen durch Gene zu vermitteln, für die es kein verwandtes Gen in den Unkräutern gibt, um so eine dauerhafte Verwendung der resistenten Nutzpflanze im Verbund mit dem zugehörigen Herbizid zu garantieren. Forschungsansätze, entsprechendes genetisches Material aus Bodenbakterien, die im Umkreis von Anwendungsgebieten der jeweiligen Herbizide gefunden werden, zu isolieren¹⁰⁾, deuten in diese Richtung.

Zur Herstellung Herbizid-resistenter Pflanzen ist es oft Voraussetzung, den molekularen Angriffsort und das dem zugrundeliegende genetische Material in den Pflanzen zu kennen. Dies erklärt, warum derzeit die Aufklärung der molekularen Wirkungsweise von Herbiziden in den Forschungslaboratorien intensiv vorangetrieben wird. Ein weiterer Grund zur Intensivierung der Erforschung der molekularbiologischen Vorgänge bei Herbizid-Resistenzen liegt darin, daß sie als „Selektions-Marker“ geeignet sind; d. h. Herbizidresistenz-verleihende Gene können gekoppelt an andere Gene, die man in pflanzliche Zellen einführen möchte, als Selektionsmarker für die Selektion der pflanzlichen Zellen, die das eigentlich zu transferierende Material aufgenommen haben, dienen, indem dem Wachstumsmedium das zugehörige Herbizid beigelegt wird.

2.3.2.4 Zur verwendeten Quantität von Herbiziden

70 % bis 80 % der in unserem Raum für Getreideanbau genutzten Flächen werden mit Herbiziden behandelt, weil dies für die Erzielung genügend hoher Erträge als unumgänglich angesehen wird. In diesem Zusammenhang ist die Absatzmenge von Herbiziden in der Bundesrepublik Deutschland von 1970 bis 1983 um 81 %, nämlich auf 19 329 Tonnen Herbizide im Jahr 1983 gestiegen¹¹⁾.

Es ergibt sich nun die Frage, welchen Einfluß die Verwendung von Herbizid-resistenten Nutzpflanzen im Verbund mit seinem zugehörigen Breitband-Herbizid auf diese Einsatzmengen an Herbiziden haben wird. Diese Frage ist nicht mit „ja, es werden insgesamt weniger“ oder „insgesamt mehr“ Herbizide ausgebracht zu beantworten; dies wird nachfolgend erläutert: Geht man davon aus, daß angestrebt wird, möglichst viele Nutzpflanzen gegen ein bestimmtes Breitbandherbizid resistent zu machen, dann wird dies zur Folge haben, daß dieses Herbizid in größerer Menge verwendet wird. Ob die Gesamtmenge (Tonnen Herbizide/Jahr) an ausgebrachten Herbiziden damit verringert wird, hängt von der Dosis-Wirkungs-Beziehung der Herbizide ab, die für die einzelnen chemischen Herbizid-Klassen recht unterschiedlich ist. Diese Aussage impliziert auch, daß eine Betrachtung der Gesamtmenge aller verwendeten Herbizide — auch aus ökologischer und toxikologischer Sicht — wenig sinnvoll ist. Denn ebenso wie die Erreichung der angestrebten Wirkung eines Herbizids je nach seiner chemischen Struktur unterschiedliche Mengen erfordert, so sind auch unerwünschte Nebenwirkungen gleichermaßen unterschiedlich quantitativ abhängig, je nachdem um welche Chemikalie es sich handelt.

Daraus folgt, daß die Verwendung von Herbizid-resistenten Nutzpflanzen im Verbund mit einem Breitbandherbizid sicherlich den Einsatz spezifisch wirkender Herbizide verringern wird. Es ist zu erwarten, daß dadurch von den derzeit 815 verschiedenen sich auf dem Markt befindlichen Herbi-

⁷⁾ Harnisch, 1986⁸⁾ Comai et al., 1985⁹⁾ Bachtaler et al.¹⁰⁾ Lingens et al., 1985¹¹⁾ Der Rat von Sachverständigen für Umweltfragen, 1985(b)

den¹²⁾ viele verschwinden werden, und daß von den Herbiziden, für die resistente Nutzpflanzen hergestellt wurden, größere Mengen zum Einsatz kommen.

Auch absolut wird mit einem Rückgang der Mengen an einzelnen Herbiziden gerechnet, da kein vorbeugender — d. h. bevor das Unkraut in wirtschaftlich bedeutendem Ausmaß aufgetreten ist — Einsatz von Herbiziden mehr notwendig sein wird.

2.3.2.5 Ökologische und toxikologische Aspekte der Verwendung Herbizid-resistenter Nutzpflanzen

Wie ausgeführt, wird die gentechnische Herstellung Herbizid-resistenter Pflanzen insbesondere für Breitband-Herbizide angestrebt. Der breite Einsatz derartiger Herbizide im Verbund mit den entsprechenden gentechnisch Herbizid-resistent gemachten Nutzpflanzen führt dazu, sich über den Einfluß dieser Herbizide als solche und im Verbund mit den zugehörigen resistenten Pflanzen klar zu werden. Denn „die Gesundheit des Menschen und die Intaktheit unserer Ökosysteme haben Vorrang“¹³⁾: Auf den Acker gebrachte Herbizide gelangen nicht nur in dort anzutreffende Pflanzen, sondern werden auch von anderen Lebewesen, Mikroorganismen und Tieren, aufgenommen. Das Herbizid kann nicht nur in den zugehörigen Nutzpflanzen, sondern auch in allen anderen, in dem Biotop vorhandenen Lebewesen in andere Substanzen umgewandelt werden; diese Stoffwechselprodukte (Metaboliten) gelangen von einem Lebewesen in ein anderes und dienen dort erneut als Ausgangssubstanz für weitere Stoffwechselreaktionen. Es laufen also verzweigte Umwandlungsketten ab, deren Zwischenstufen oft nicht bekannt sind und an deren Ende oder zwischendurch ein für Mensch und/oder Tier toxisches Produkt entstehen kann. Hierbei handelt es sich auch um den Menschen direkt betreffende Vorgänge, weil Herbizide oder ihre Metaboliten schließlich in unserer Nahrung auftauchen¹⁴⁾ oder auch im Trinkwasser zu finden sind.

Durch die Einführung Herbizidresistenz-verleihender Gene in Nutzpflanzen werden in ihnen weitere, bisher nicht entstandene Metaboliten auftreten. Dies wird insbesondere bei allen Resistenzmechanismen der Fall sein, die auf der Veränderung oder Einführung eines Gens beruhen, das für ein Enzym kodiert. Auf diesen Gesichtspunkt wurde im Zusammenhang mit der gentechnischen Herstellung Herbizid-resistenter Pflanzen wiederholt hingewiesen, ebenso wie darauf, daß in den Herbizid-resistenten Nutzpflanzen nun auch die Rückstandsmengen der Herbizide von anderer Art sein können¹⁵⁾. Außerdem machen neuere Arbeiten immer wieder darauf aufmerksam, daß selbst in einfachen Lebewesen

die Art der möglichen Metabolite wegen ihrer vielfältigen enzymatischen Ausstattung nicht vorhersehbar ist¹⁶⁾. Wie unterschiedlich Herbizide verstoffwechselt werden, zeigt eine Studie über die Umwandlungsprodukte des Herbizids Chlorosulfuron: in Gräsern entstehen andere Metabolite als im Raps¹⁷⁾. Daß derartige ins Detail gehende Untersuchungen nur stichprobenartig durchgeführt werden können, ergibt sich schon aus der Artenvielfalt bei Pflanzen, Tieren und Mikroorganismen.

Zu diesen Stoffwechselvorgängen kommt die Tatsache, daß das Herbizid und seine Metaboliten physikalischen Einflüssen in der Natur ausgesetzt sind¹⁸⁾: Wind oder Wasser tragen die Moleküle fort von ihrem Ausbringungs- oder Entstehungsort in andere Lebensräume, Strahlen des Lichts können sie zersetzen. Diese Reaktionen werden auch beeinflusst von der jeweiligen Beschaffenheit der Böden, so wie auch die Persistenz von Herbiziden in Böden wesentlich von deren Zusammensetzung abhängig ist.

Daß der Einfluß der Witterung auf Entstehung und Verbreitung von Herbiziden und ihren Metaboliten von Bedeutung ist, zeigt die kontinuierliche Anreicherung eines Pflanzenschutzmittels in einem See in Japan, das wegen seiner cancerogenen Wirkung dort seit vielen Jahren nicht mehr verwendet wird; es wird aus der Sowjetunion aufgrund entsprechender Witterungsverhältnisse über mehr als 1 500 Kilometer dorthin getragen¹⁹⁾.

Welche der möglichen biologischen oder physikalischen Wirkungen an einem Herbizid oder seinen Metaboliten ablaufen, wird auch grundlegend von der chemischen Struktur dieser Substanzen mitbestimmt. Auf die Unüberschaubarkeit dieser vernetzten Reaktionsketten, die über Jahre hinweg ablaufen können, wird immer wieder hingewiesen²⁰⁾.

Alle diese Beobachtungen sind nicht neu und beziehen sich selbstverständlich auch auf den bisherigen Einsatz von Herbiziden. Konfrontiert mit diesem Problem hat die Wissenschaft inzwischen neue Herbizide entwickelt, die gezielter wirken und kürzere Halbwertszeiten besitzen, z. B. das Phosphinotricin, dessen Langzeit-toxikologische Prüfung noch nicht abgeschlossen ist und dessen Zulassung 1984 zunächst auf drei Jahre befristet erfolgte²¹⁾.

2.3.2.6 Das Zulassungsverfahren für Herbizide und die Pflanzenbehandlungsmittel-Höchstmengenverordnung

Um unerwünschten Nebenwirkungen entgegenzuwirken, die von der Ausbringung eines Herbizids

¹²⁾ Der Rat von Sachverständigen für Umweltfragen, 1985(b)

¹³⁾ Ohnesorge, 1980

¹⁴⁾ Frehse, 1980

¹⁵⁾ Sandermann, 1985

¹⁶⁾ Machholz, 1985

¹⁷⁾ Hutchinson, 1984

¹⁸⁾ Ottow, 1985

¹⁹⁾ Anderson, 1986

²⁰⁾ BBA, Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft, „Das Verfahren der Prüfung und Zulassung von Pflanzenbehandlungsmitteln“, Merkblatt Nr. 48, 1980.

²¹⁾ Schriftliche Mitteilung des BGA vom 21. März 1986

ausgehen können, dürfen in der Bundesrepublik Deutschland Herbizide (und andere Pflanzenschutzmittel) nur in den Handel gebracht werden, wenn sie zugelassen sind (§ 11 I Pflanzenschutzgesetz²²). Über die Zulassung entscheidet die Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft im Einvernehmen mit dem Bundesgesundheitsamt bzw. Umweltbundesamt (§§ 11 I, 15 II Pflanzenschutzgesetz).

Ein Herbizid wird zugelassen, wenn die Prüfung des Antrages auf Zulassung ergibt, daß die Erfordernisse des Schutzes menschlicher und tierischer Gesundheit gewahrt sind sowie keine über ein vertretbares Maß hinausgehende Auswirkungen auf den Naturhaushalt zu erwarten sind (§ 15 I, Nr. 2, 3 Pflanzenschutzgesetz). Zu diesem Zweck muß der Antragsteller neben Angaben über die Zusammensetzung, Anwendungsgebiete und den sachgemäßen Gebrauch auch Angaben über die Gefahren machen, die für Mensch, Tier und den Naturhaushalt entstehen können. Diese Angaben sind durch den Antragsteller zu belegen. Dabei kommt es insbesondere auf Informationen an über

- Rückstandsverhalten in der Nutzpflanze
- Verhalten des Herbizids in Gewässern und im Boden
- die Toxikologie des Herbizids.

Ob zu diesen Untersuchungsbereichen ausreichende Informationen zu erhalten sind, wird häufig bezweifelt²³,²⁴,²⁵). Das beruht zum einen darauf, daß der derzeitige Wissensstand nicht ausreicht, das Verhalten von Herbiziden sowie ihrer Metaboliten im Erdboden umfassend zu beurteilen²⁶), zum anderen auch darauf, daß nicht genügend mögliche Untersuchungen über das Verhalten des Herbizids im Boden vor der Zulassung eines Herbizids angestellt werden. Letzteres zeigt auch die kürzliche Nachricht aus dem Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten, daß von den im Gebrauch befindlichen Herbizidwirkstoffen bisher nur ein Teil auf ihre Beeinflussung des Lebens von Spinnen und Käfern im Boden untersucht wurden: einige der untersuchten Substanzen wirkten auf diese Lebewesen als Insektizid²⁷).

Ähnliches gilt für Untersuchungen der Toxizität eines Herbizids, wobei es um eine umfassende Beurteilung sowohl der akuten Toxizität als auch der Langzeitwirkungen, d. h. der chronischen Toxizität geht. Insbesondere auf die Prüfung gentoxischer

Wirkungen — d. h. Mutagenität und Cancerogenität — wird im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Herbiziden noch zu wenig Gewicht gelegt; und dies, obwohl beide Wirkungen sich oft erst jahrelang nach dem entscheidenden molekularen Ereignis bei dem betroffenen Individuum oder seinen Nachkommen zu erkennen geben.

Welche Prüfmethode im einzelnen angewandt werden, ist weder im Pflanzenschutzgesetz noch in der Verordnung über die Prüfung und Zulassung von Pflanzenbehandlungsmitteln geregelt, sondern obliegt dem Ermessen der zuständigen Behörde. So wurden z. B. Untersuchungen der Langzeittoxizität eines Pflanzenschutzmittels früher nicht generell verlangt, sondern nur durch Anforderung im Einzelfall²⁸). Heute erteilt das Bundesgesundheitsamt das Einvernehmen mit der Zulassung eines Pflanzenbehandlungsmittels mit einem neuen Wirkstoff in der Regel nicht, wenn die entsprechenden Untersuchungsergebnisse nicht vorliegen²⁹).

Kritisiert wird an dem derzeit gültigen Zulassungsverfahren für Pflanzenbehandlungsmittel auch, daß den ökologischen und toxikologischen Wirkungen selbst von bekannten Metaboliten der Herbizide zu wenig Beachtung geschenkt wird³⁰)³¹). Diese und die oben aufgeführten Kritiken sind vor dem Hintergrund zu sehen, daß heute genügend aussagekräftige und von Fachleuten einfach zu handhabende Prüfmethode auf Mutagenität und Cancerogenität einer Chemikalie vorhanden sind³²)³³). Dabei ist auf die begrenzte personelle Ausstattung der zuständigen Stellen hinzuweisen, die gerade bei den sogenannten Alt-Herbiziden dazu führt, daß eine Überprüfung einen längeren Zeitraum beansprucht³⁴).

Zum Schutz vor Gesundheitsschäden bei Menschen durch Pflanzenschutzmittel verbietet das Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz³⁵) das In-Verkehr-Bringen von Lebensmitteln, die Pflanzenschutzmittel in einem Umfang enthalten, der bestimmte Höchstmengen überschreitet (§ 14, Nr. 1 LMBG). Diese Höchstmengen sind für das jeweilige Pflanzenschutzmittel in der Pflanzenschutzmittel-Höchstmengenverordnung³⁶) festgelegt. Beispielsweise bestehen für die Herbizide Atrazin und Glyphosat die folgenden Höchstmengen:

²⁸) BBA für Land- und Forstwirtschaft, Unterlagen zur Toxikologie eines Pflanzenbehandlungsmittels im Rahmen des Zulassungsverfahrens, Merkblatt 33, 1975.

²⁹) Schriftliche Mitteilung des Bundesgesundheitsamtes (BGA) vom 21. März 1986

³⁰) Sandermann, 1985

³¹) Schuphan, 1985

³²) BGA-Schriften 3, 1984

³³) Nass, 1984

³⁴) Schriftliche Mitteilung des BGA vom 21. März 1986

³⁵) Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz vom 15. August 1974, BGBl. I, S. 1945

³⁶) Pflanzenschutzmittel-Höchstmengenverordnung in der Fassung vom 18. April 1984, BGBl. I, S. 635

²²) Pflanzenschutzgesetz vom 15. September 1986, BGBl. I, S. 1505

²³) Malkomes, 1986

²⁴) Kommission für Pflanzenschutz, Pflanzenbehandlungs- und Vorratsschutzmittel, 1985

²⁵) Ebing, Haque, 1981

²⁶) Malkomes, 1986

²⁷) Dietrich, 1985

Tabelle 2-3

Zulässige Höchstmengen von Herbiziden

Stoff	Höchstmenge in Milligramm pro Kilogramm	in oder auf folgenden Lebensmitteln
Atrazin	10,0	Waldpilze
	1,0	Gemüsemais
	0,5	Mais
	0,1	andere pflanzliche Lebensmittel
Glyphosat	80,0	Waldpilze
	20,0	Kleie
	10,0	Getreide
	5,0	Getreideerzeugnisse außer Kleie
	0,1	andere pflanzliche Lebensmittel

Atrazin und Glyphosat wurden gewählt, da für beide Herbizide resistente Nutzpflanzen gentechnisch hergestellt werden sollen (Tabelle 2-1) und für beide Substanzen eine Gentoxizität nachgewiesen wurde³⁷⁾ ³⁸⁾.

Die Bestimmung der jeweils zulässigen Höchstmengen geht von den Ergebnissen von Tierversuchen aus. Wegen der Schwierigkeit, die dort festgestellten Werte auf den menschlichen Organismus zu übertragen, werden die im Tierversuch ermittelten Höchstmengen in bezug auf den Menschen auf 1/100 bis 1/1 000 reduziert. Sofern ein landwirtschaftlich sinnvoller Einsatz von Herbiziden unterhalb dieser Werte möglich ist, werden die am Tier ermittelten Höchstmengen dementsprechend nochmals verringert. Sofern ein Stoff als gentoxisch eingestuft wird, ist seine Verwendung nicht mehr zulässig. Allerdings ist zu beachten, daß die Erfordernisse für eine solche Einstufung nicht eindeutig definiert sind.

2.3.2.7 Der von Herbiziden betroffene Personenkreis

Hierbei können drei Personenkreise unterschieden werden³⁹⁾: zum einen Menschen, die mit der Herstellung und Verpackung der Herbizide befaßt sind, dann die Anwender dieses Materials und als drittes der Verbraucher der aus Herbizid-behandelten Pflanzen zubereiteten Nahrungsmitteln.

Der erste Personenkreis erscheint am besten geschützt aufgrund der dort geltenden Arbeitsplatzschutzbestimmungen. Eine neue Qualität erhalten diese Arbeitsplätze dadurch, daß dort zum Teil auch mit bis dahin unbekanntem Bakterien umgegangen wird, um aus ihnen, wie in Kapitel 2.3.2.2 ausge-

führt, Resistenz verleihende Gene zu gewinnen; erste Schritte in die Richtung, das toxikologische Potential derartiger, bis dahin unbekannter Bodenbakterien abzuschätzen, sind gegangen worden⁴⁰⁾.

Bei den Anwendern werden sich die Menschen, die hauptberuflich mit dem Material umgehen, am ehesten durch entsprechende Schutzgeräte und -kleidung schützen; dies gilt jedoch kaum für Hobbygärtner. Diese Tatsache wird auch in einer neuen Arbeit herausgestellt, die sich mit dem Sachkundennachweis beim Umgang mit Pflanzenbehandlungsmitteln beschäftigt⁴¹⁾.

Die Verbraucher von Produkten, die aus Herbizid-resistenten und mit Herbiziden behandelten Pflanzen gewonnen werden, können sich selbst nicht schützen, sondern sind darauf angewiesen, daß das Zulassungsverfahren für den Anbau Herbizid-resistenter Pflanzen und ausreichende Lebensmittelüberprüfungen verhindern, daß sie mit toxischen Substanzen aus diesen Pflanzen in Berührung kommen.

2.3.2.8 Auswirkungen der Freisetzung von gentechnisch hergestellten Herbizid-resistenten Pflanzen

Die dabei auftauchenden Aspekte sind die gleichen, wie bei der Freisetzung von gentechnisch veränderten Nutzpflanzen für andere Zwecke. Dabei wird die Freisetzung losgelöst von der gleichzeitigen Verwendung des zugehörigen Herbizids betrachtet (s. Kapitel 2.4.1.1 und Abschnitt D 3.).

2.3.3 Bekämpfung von Krankheitserregern und Schädlingen

Trotz des Einsatzes von chemischen und biologischen Mitteln und Wissen gehen immer noch ca. 1/3 der potentiellen Welternte verloren. Wichtigste Verursacher sind Krankheitserreger und Schädlinge. Aufgrund der Schwierigkeit bei den vielen den Ertrag beeinflussenden Faktoren den Verlust durch einen Faktor, z. B. einen Krankheitserreger, zu bestimmen, existieren entsprechende Daten kaum. Aus einer Aufstellung der Ursachen für die Welternteverluste aus dem Jahre 1967 wird geschätzt, daß ungefähr 15% der potentiellen Ernte durch Krankheitserreger verlorengehen⁴²⁾. Erreger von Pflanzenkrankheiten sind: Viroide, Viren, Satelliten-Viren, Rickettsien, Mycoplasmen, Bakterien und Pilze. Die zumeist Fraßschäden erzeugenden Schädlinge sind Nematoden, Mollusken, Milben, Tausendfüßler, Insekten und pflanzenschädliche Wirbeltiere.

Nachdem die Erfolge des chemischen Pflanzenschutzes zur Vernachlässigung der züchterischen Anstrengungen für die Erzielung von Resistenzen geführt hatten, findet seit einigen Jahren die Resistenzzüchtung und die Kultivierung resistenter Sor-

³⁷⁾ Carere, Morpurgo, 1981

³⁸⁾ Wildeman, Nazar, 1982

³⁹⁾ Schuhmann, 1980

⁴⁰⁾ Kaiser et al. 1981

⁴¹⁾ Hanuß, 1986

⁴²⁾ Evans et al., 1981

ten wieder zunehmende Beachtung. Größere Anstrengungen im Bereich der Resistenzzüchtung werden gefordert, weil durch den teilweise großflächigen Anbau von Monokulturen in der Landwirtschaft eine höhere Belastung durch Krankheitserreger und Schädlinge bewirkt werden kann. Darüber hinaus wird bei einigen Schaderregern, vor allem bei Insekten, eine zunehmende Resistenzentwicklung gegenüber den chemischen Mitteln beobachtet. Ein weiterer Grund sind Umweltschäden, die von einigen Pflanzenschutzmitteln verursacht werden⁴³).

Ein großes Problem der bisherigen Resistenzzüchtung ist der häufig beobachtete Wettlauf zwischen Züchtern und Schaderregern. Denn die eingekreuzten Resistenzen können oft verhältnismäßig schnell durch die Anpassung des Erregers durchbrochen werden, allerdings mit erregerspezifisch unterschiedlichen Geschwindigkeiten. Vor allem für Pilze wurden Zeiten von nur 3 bis 5 Jahren beobachtet⁴⁴). Führt man sich vor Augen, daß die klassische Züchtung für eine neue Sorte mit einer spezifischen Resistenz 12 bis 15 Jahre benötigt, wird der Bedarf für neue Zuchttechniken deutlich.

Am einfachsten wäre eine gentechnische Resistenz-einlagerung, wenn dauerhaftere Resistenzen in Form von einem oder wenigen isolierten Genen zur Verfügung ständen. Doch ist nach unserer Kenntnis bisher nur ein Resistenzgen, das Mehlauresistenzgen der Gerste, isoliert worden.

Trotz der großen wirtschaftlichen Bedeutung von Pflanzenkrankheiten und -schäden gibt es bisher relativ wenige gentechnische Ansätze in diesem Bereich. Weit fortgeschritten sind einige Ansätze aus dem Bereich der Schädlingsbekämpfung, z. B. die Expression des *Bacillus thuringiensis*-Toxins in Tabak, Kartoffel und in Bakterien der Gattung *Pseudomonas* (s. Abschnitt C 4.). *Bacillus thuringiensis* und die Baculo-Viren sind schon seit längerem für die biologische Schädlingsbekämpfung genutzte Organismen, so daß sich hier konkretere Ansatzpunkte für die Gentechnik bieten als im allgemein noch wenig erforschten Bereich der Pflanzenkrankheiten. Beispielsweise ist noch kaum etwas über die Vorgänge der Virusinfektion, Virusvermehrung und des Krankheitsverlaufs in der Pflanze bekannt, für deren Aufklärung die Gentechnik ebenfalls eine wichtige neue Methode bedeutet. Ebenso sind die Kenntnisse über die verschiedenen, vermutlich irgendwo auf der Welt gegenüber fast allen Krankheitserregern und Schädlingen zu findenden, pflanzlichen Resistenzmechanismen gering, vor allem weiß man wenig über deren molekulare Grundlagen.

Die gentechnischen Ansätze im Bereich der biologischen Schädlingsbekämpfung werden im vorliegenden Bericht der Kommission nicht im Anwendungsbereich „Pflanzenproduktion“ beschrieben, sondern im Anwendungsbereich „Umwelt“ (s. Abschnitt C 4.). Gleichwohl haben diese Ansätze in erster Linie zum Ziel, die Pflanze vor Krankheitserregern

und Schädlingen zu schützen, bzw. Ernteverlusten vorzubeugen.

Einige gentechnische Ansätze zur Bekämpfung spezieller Krankheitserreger und zur Entwicklung von Diagnostika sind im folgenden dargestellt.

2.3.3.1 Viren und Viroide

Viren und ihre Begleiter, die Satelliten-Viren, sowie die Viroide sind die morphologisch kleinsten Krankheitserreger; ihre Bekämpfung ist chemisch nicht möglich. Wie alle Viren bestehen auch die pflanzlichen Viren vorwiegend aus Nukleinsäure und Proteinhülle. Derzeit sind etwa 500 Pflanzenviren bekannt. Es wird davon ausgegangen, daß jede Pflanze von mindestens einem Virus befallen werden kann. Satelliten-Viren sind bisher nur bei Tabak und Gemüsepflanzen gefunden worden. Sie bestehen aus einem Nukleinsäurefaden und können sich nur gemeinsam mit einem spezifischen Helfervirus vermehren. Erst in den 70er Jahren wurden die Viroide entdeckt, von denen man heute 12 kennt. Sie befallen Kartoffeln, Obst-, Gemüse- und Zierpflanzen. Viroide bestehen ebenfalls nur aus einem nackten Nukleinsäurefaden.

Die Viren ziehen heute den wohl größten Anteil der gentechnischen Forschung zur Bekämpfung von Pflanzenkrankheiten auf sich, weil sich verschiedene technische Ansatzpunkte für die Gentechnik bieten und weil die Viren andererseits eine zunehmende Belastung für die Landwirtschaft darstellen. Die gentechnische Virusbekämpfung wird auf verschiedenen Wegen bearbeitet, z. B. Prämunisierung, dem Einbau von anti-RNA, Einbau von Antikörpern aus Säugerzellen und Nutzung von Satelliten-Viren.

Bei der künstlichen Prämunisierung wird die beobachtete Erscheinung genutzt, daß Pflanzen vor einer Infektion mit stark virulenten Viren geschützt werden können, wenn die Pflanze vorher mit wenig virulenten Viren infiziert wurde. Während die gezielte Prämunisierung beispielsweise heute im Gemüsebau in Holland eingesetzt wird, ist sie bei uns verboten.

Aus den USA wird berichtet, daß Tabak und Tomate vor krankheitserregenden Tabak-Mosaik-Viren relativ geschützt waren, nachdem in diese Pflanzen gentechnisch das Gen für das Hüllprotein des Tabak-Mosaik-Virus integriert worden war⁴⁵). Eine gentechnische Prämunisierung gegenüber Viroiden wird für die Spindelknollensucht der Kartoffel diskutiert, weil dieses Schutzsystem auch gegenüber einem Viroid funktioniert⁴⁶).

Die Arbeiten zur Konstruktion von sog. anti-RNA haben zum Ziel, die Vermehrung spezifischer Viren in der Pflanze zu blockieren⁴⁷).

Nachdem Antikörper in Säugerzellen gegen pflanzliche Viren erfolgreich hergestellt worden sind⁴⁸),

⁴³) Der Rat von Sachverständigen für Umweltfragen, 1985 a

⁴⁴) Wenzel, 1985

⁴⁵) Bialy, Klausner, 1986

⁴⁶) Bialy, Klausner, 1986

⁴⁷) Gronenborn, 1986

⁴⁸) Sander, Dietzgen, 1984

wird heute versucht, die Gene für die Antikörper in die Pflanze zu transferieren, um damit das in die Pflanze eindringende Virus zu bekämpfen.

Als weitere Möglichkeit zur Virusbekämpfung wird der Einbau von Satelliten-Virusgenen in das Helfervirus diskutiert, weil Satelliten-Viren die krankmachenden Eigenschaften eines Helfervirus reduzieren können⁴⁹⁾.

2.3.3.2 Bakterien, Pilze und weitere Krankheitserreger und Schädlinge

Die sogenannten unspezifischen Resistenzen der Pflanzen sind dadurch gekennzeichnet, daß sie gegenüber verschiedenen Erregertypen wirken, polygen verankert sind und sich aus verschiedenen Reaktionen der Pflanze zusammensetzen. Dazu gehört das lokale Absterben von Zellen am Ort des Eindringens des Erregers, die Bildung pflanzlicher Antibiotika, sog. Phytoalexine (sie gehören zu den Sekundärstoffen), sowie die Bildung weiterer Substanzen. Die Forschung ist derzeit mit ersten Arbeiten zur Klärung der physiologischen und molekularen Grundlagen befaßt. Da angenommen wird, daß die Geschwindigkeit, mit der die Pflanze diese Reaktionen zeigen kann, für den Erfolg ihrer Abwehr des Pathogens entscheidend ist, ist es eine Zielvorstellung der gentechnischen Forschung, die Abwehrreaktionen der Pflanze zu beschleunigen⁵⁰⁾.

Ein weiterer möglicher Weg, Resistenzen zu erzeugen, wäre die Einführung von Genen für die Bildung bestimmter Phytoalexine. Außerdem soll die Forschung über resistenzerzeugende pflanzliche Inhaltsstoffe auch zur Produktion von neuen Krankheits- und Schädlingsbekämpfungsmitteln genutzt werden⁵¹⁾, die den natürlichen Abwehrmechanismen der Pflanze nachempfunden sind. Diskutierte weitere Möglichkeiten, um Pflanzen auf gentechnischem Wege gegenüber Krankheitserregern und Schädlingen zu schützen, sind z. B. der Transfer der Gene für die Bildung der Chitinase, die die Zellwände von Schädlingen zerstört, oder der Transfer von Genen für die Bildung von Inhibitoren, die den Stoffwechsel der Schädlinge stören, in die Pflanze.

2.3.3.3 Diagnostika

Zunehmend werden DNA-Sonden und monoklonale Antikörper für die Diagnose der Erreger von Pflanzenkrankheiten entwickelt. Da gegenüber den herkömmlichen Testverfahren bei diesen neuen Verfahren beispielsweise die Anzucht und zeitraubende Vermehrung der pathogenen Mikroorganismen wegfällt, bieten die neuen Testverfahren Vorteile im Hinblick auf Zeit, aber auch auf Genauigkeit der Diagnose. Daher eröffnen DNA-Sonden und monoklonale Antikörper neue Möglichkeiten der Schnelldiagnose für den Pflanzenschutz.

Die erste auf dem Markt befindliche DNA-Sonde für Pflanzenkrankheiten betraf die Spindelknollensucht der Kartoffel.

2.3.4 Biologische Stickstofffixierung

Unter das Stichwort „Biologische Stickstofffixierung“ fällt ein breites Spektrum sehr verschiedener Forschungsprojekte zur Pflanzen- und Bakteriengenetik, mit denen schon ab Mitte der 70er Jahre begonnen wurde. Ihr gemeinsames Anwendungsziel ist die größere Unabhängigkeit der Pflanzenproduktion vom mineralischen Stickstoffdünger. Der Grund für diese Bemühungen liegt darin, daß einerseits die chemische Stickstoffdüngerproduktion der Welt ca. 75 Mio. t beträgt und mit einem großen Energieverbrauch und hohen Kosten für die Landwirtschaft verbunden ist. Andererseits finden die oberirdischen Pflanzenteile in der zu 80 % aus Stickstoff bestehenden Atmosphäre ein überreiches Angebot an Stickstoff, den sie jedoch nicht nutzen können.

Stickstoff, der für alle lebende Materie essentielle Baustein und der die landwirtschaftlichen Erträge in hohem Maße bestimmende Faktor, kann von den Pflanzen nicht in der molekularen Form, wie er in der Luft vorliegt, genutzt werden. Sie können ihn nur in mit Sauerstoff oder Wasserstoff gebundener Form (als NO_3^- oder NH_4^+) aus dem Boden aufnehmen. Demgegenüber besitzen einige Mikroorganismen die Fähigkeit zur Bindung des Luftstickstoffs und zu dessen Umwandlung in eine für die Aufnahme durch die Pflanze geeignete Form. Die biologische Stickstofffixierung wurde zu einem weltweiten Forschungsschwerpunkt; auch der gentechnischen Forschung. Der größere Teil der gentechnischen Arbeiten in diesem Bereich bezieht sich jedoch bislang auf die Bakterien und weniger auf die Pflanzen.

Das meistgenannte Ziel für die Forschung zur biologischen Stickstofffixierung ist die Ertragssteigerung für die Nahrungsmittelversorgung in den Ländern der Dritten Welt. Beispielsweise richtete 1974 das UN Development Program verschiedene Projekte zur Stickstofffixierung vor dem Hintergrund eines Pro-Kopf-Stickstoff-Düngerverbrauchs von 6,6 kg in den Entwicklungsländern ein; im Vergleich lag der Verbrauch der Industrieländer bei 58,2 kg⁵²⁾. Weitere Gründe für die Forschung zur biologischen Stickstofffixierung sind die Erdölkrise der 70er Jahre mit der damit verbundenen Energiepreissteigerung sowie die von der Mineral- und Gölledüngung ausgehende Nitratverlagerung ins Grundwasser. Ein hoher Nitratgehalt des Grundwassers führt zu toxischen Belastungen für den Menschen.

Einen Überblick über die relevanten stickstofffixierenden Organismen, ihre verschiedenen Fixierfähigkeiten und die heute bei Weizen im Durchschnitt eingesetzte Mineraldüngermenge gibt nachfolgende Tabelle 2-4.

⁴⁹⁾ Kaper, Tousignant, 1984

⁵⁰⁾ Hahlbrock, 1985

⁵¹⁾ OTA, 1983 a,

⁵²⁾ Skinner, 1976

Tabelle 2-4

**Stickstofffixierende Mikroorganismen und
ihre Fixierleistung**
(nach Pühler, 1984)

	fixierte Menge Stickstoff pro Hektar (kg N/ha)
1. Freilebende und in Assoziation lebende Bodenbakterien	
— Klebsiella, (freilebend)	0,4—0,8 (mit geringen Steigerungsmöglichkeiten der Fi- xierleistung ⁵³)
— Azotobacter, Azospirillum (vergesellschaftet lebend)	0,4—0,8 (mit größeren Steigerungsmöglichkeiten der Fi- xierleistung ⁵⁴)
— Blaualgenspezies	25—30
2. In Symbiose mit Pflan- zen lebende Bakterien	
— Leguminose/ Rhizobium	100—600
— Azolla/Anabaena (Schwimmfarn/ Blaualge)	300
— Erle/Frankia	40—300

(Im Vergleich werden heute auf 1 ha Weizen bis zu ca. 150 kg Stickstoff durch Mineraldüngung ausgebracht)

An verschiedenen Strategien zur Nutzung der biologischen Stickstofffixierung wird gentechnisch gearbeitet. Einer der grundsätzlichen Unterschiede dieser Strategien liegt darin, ob die Stickstofffixierung über die Mikroorganismen erfolgen soll oder ob die Stickstofffixierungsgene direkt auf die Pflanze übertragen werden sollen.

2.3.4.1 Stickstofffixierende Pflanzen — ohne Hilfe von Mikroorganismen

Daß die gesamte Information für die Stickstofffixierung auf 17 nebeneinander liegenden Genen gespeichert ist, konnte erstmals in den 70er Jahren am Bodenbakterium *Klebsiella pneumoniae* mit Hilfe der Gentechnik geklärt werden⁵⁵). Diese 17 sog. nif-Gene (von nitrogen-fixation) sind in 7 getrennt regulierte Einheiten geteilt. In der Forschung arbeitet man heute daran, den Genen die zugehörigen physiologischen Funktionen zuzuordnen, was für mindestens 14 Gene bei *Klebsiella* inzwischen gelungen

ist⁵⁶). In weiteren Forschungsprojekten wird die Regulation der nif-Gene untersucht⁵⁷).

Das letztendliche Ziel dieser Forschung ist die Übertragung der nif-Gene auf alle auf die Stickstoffdüngung angewiesenen Kulturpflanzen. Das bedeutet prinzipiell auf alle Kulturpflanzen außer den Leguminosen (Hülsenfrüchtler), die eine Lebensgemeinschaft mit stickstofffixierenden Bakterien bilden und die kaum Stickstoffdüngung benötigen. Angestrebt wird die Übertragung der nif-Gene vor allem auf Getreide, der bedeutendsten Gruppe der Nutzpflanzen. Ein erster Schritt zu diesem Ziel war die erfolgreiche Übertragung der nif-Gene auf ein verwandtes Bakterium von *Klebsiella*, auf *E. coli*. Das normalerweise nicht stickstofffixierende Darmbakterium konnte nach dem Gentransfer Stickstoff fixieren⁵⁸). Weiter konnten die nif-Gene auf die Hefe *Saccharomyces cerevisiae*, einen einzelligen Eukaryoten, übertragen werden. Jedoch wurden die Gene bisher nicht exprimiert⁵⁹).

In der Wissenschaft wird davon ausgegangen, daß noch folgende sehr grundsätzliche Probleme zu lösen sind, bevor Pflanzen eigenständig den Luftstickstoff fixieren können:

- Die 17 bakteriellen Gene, deren Regulationsmechanismen untereinander verknüpft sind, müssen unter die Kontrolle entsprechender pflanzlicher Promotoren gestellt werden.
- Es müssen sauerstofffreie Bereiche in der Zelle für die Nitrogenase gefunden werden. Die Nitrogenase ist das zentrale Enzym, an dem die Stickstofffixierung stattfindet. Sie funktioniert nur in Abwesenheit von Sauerstoff, der die Nitrogenase irreversibel zerstört.
- Die Energieversorgung der Nitrogenase darf nicht zu sonstigen physiologischen Ungleichgewichten der Pflanze führen mit der eventuellen Folge nicht akzeptabler Ertragsverluste. Da die Stickstofffixierung an der Nitrogenase eine der energieaufwendigsten Reaktionen der lebenden Natur ist, erhält in diesem Zusammenhang die Frage nach dem allgemeinen Ertragsverlust der Pflanze durch den Gentransfer besondere Bedeutung. Jedoch kann aus der Kenntnis des mengenmäßigen Energieverbrauchs für die Stickstofffixierung nicht auf den zu erwartenden quantitativen Ertragsverlust der Pflanze geschlossen werden; dies gilt auch unter dem Aspekt, daß sich an den gentechnischen weitere Züchtungsschritte anschließen.
- Die Pflanze muß das über die Nitrogenase gebildete Ammonium in organische Stickstoffverbindungen umbauen⁶⁰).

Zu den genannten Problemen gibt es bisher nur einige theoretische Lösungen, wie die mögliche Lokalisierung der nif-Gene in den speziellen Räumen

⁵⁶) Beringer, Hirsch, 1984

⁵⁷) How soon for nitrogen fixing plants, Bio/technology, 1985

⁵⁸) Beringer, Hirsch, 1984

⁵⁹) Beringer, Hirsch, 1984

⁶⁰) Earl, Ausubel, 1983

⁵³) Beringer, 1986

⁵⁴) Beringer, 1986

⁵⁵) Pühler, 1979

des Chloroplasten, die sauerstofffrei sind⁶¹). Nach heutigem Stand des Wissens gehört dieser Forschungsansatz zu den anwendungsfernen der Gentechnik für die Pflanzenzüchtung.

2.3.4.2 Stickstofffixierende Pflanzen — mit Hilfe von Mikroorganismen

Alle übrigen Strategien zur besseren Nutzung der biologischen Stickstofffixierung zielen auf die Optimierung der in der Natur zu findenden Symbiosen und Vergesellschaftungen zwischen Pflanzen und Mikroorganismen ab, durch die der Pflanze Stickstoff zugeführt wird.

Am weitesten entwickelt ist der Ansatz, die schon bestehenden Symbiosen⁶²) zwischen Mikroorganismen und Pflanzen effizienter zu gestalten. Inzwischen können im Labor beispielsweise Leguminosen mit höheren Samenerträgen erzielt werden, nachdem die Energieausnutzung ihrer Symbionten gentechnisch optimiert worden war⁶³). Die wichtigste in unseren Klimaregionen wirtschaftlich genutzte Symbiose ist die Symbiose zwischen den stickstoffbindenden Knöllchenbakterien der Gattung *Rhizobium* und den Leguminosen, zu denen Erbse, Bohne, Sojabohne, Klee und Luzerne gehören. Bedeutung in der Forstwirtschaft haben die Symbiosen mit stickstoffbindenden Strahlenpilzen, wie z. B. zwischen Erle und dem Strahlenpilz *Frankia*. Im asiatischen Reisanbau wird in großem Umfang die Symbiose zwischen dem Schwimmfarn *Azolla* und der Blaualge *Anabaena* wirtschaftlich genutzt, so daß hier auf die mineralische Stickstoffdüngung verzichtet werden kann.

Die Optimierung der Rhizobien-Leguminosen-Symbiose wird bei uns auch unter dem Aspekt betrieben, den Ertrag und damit die Wirtschaftlichkeit der Leguminosen zu steigern, um mit den Leguminosen die getreidereichen Fruchtfolgen aufzulokern.

Als Alternative zur Übertragung der Stickstofffixierungsgene auf Getreide wird die Ausweitung des Wirtsbereiches der Rhizobien von den Leguminosen auf Getreide verfolgt. In diesem Bereich ist der derzeitige Schwerpunkt der gentechnischen Forschung zur biologischen Stickstofffixierung angesiedelt. Vor allem an der Identifizierung der für die Wurzelknöllchenbildung verantwortlichen Gene der Rhizobien arbeiten verschiedene Forschergruppen auf der ganzen Welt⁶⁴). Voraussetzung für die Knöllchenbildung der Leguminosen ist das Eindringen der Rhizobien in ihre Wurzeln. An diesem komplizierten Mechanismus sind neben den bakteriel-

len Genen auch schätzungsweise 50 bis 100 Pflanzengene beteiligt, deren Analyse noch wenig fortgeschritten ist⁶⁵).

Die Kompliziertheit des Symbiosemechanismus bedeutet nicht zwingend einen fernen Erfolg dieses Weges. So ist beispielsweise nicht geklärt, ob überhaupt pflanzliche Gene aus den Leguminosen in Getreide transferiert werden müßten oder ob sie im Getreide eventuell schon vorhanden sind, jedoch nur nicht eingeschaltet werden⁶⁶). Demnach ist nicht auszuschließen, daß möglicherweise nur die Gene der Rhizobien so zu verändern wären, daß sie in Symbiose mit Getreide leben könnten.

Der dritte Weg, Getreide mit von Mikroorganismen gebundenem Stickstoff versorgen zu lassen, ist die Nutzung der Stickstofffixierungskapazität bestimmter freilebender oder mit Getreide vergesellschafteter lebender Bakterien. Unter diesem Aspekt ziehen jedoch eher die vergesellschafteten lebenden Bakterien das Forschungsinteresse auf sich, weil die Fixierleistung der freilebenden Bodenbakterien zu gering ist.

Konkrete Forschungsprojekte befassen sich mit der Aufklärung der Ertragssteigerung von Weizen bei Anwesenheit von *Azospirillen*⁶⁷). Möglicherweise ist die gemessene Ertragssteigerung des Weizens nicht auf die Stickstofffixierung, sondern auf die Ausscheidung von wachstumsfördernden Substanzen durch das Bakterium zurückzuführen.

Einige der hier vorgestellten Wege zur Nutzung der biologischen Stickstofffixierung bedingen die Freisetzung von genetisch veränderten Laborstämmen der Mikroorganismen. Problematisch ist u. a. ihre Konkurrenzfähigkeit mit der heimischen Mikroflora. Zur Beimpfung von Böden mit konventionell gezüchteten Rhizobien existieren verhältnismäßig viele Erfahrungen, da entsprechende Versuche schon ab Beginn des 20. Jahrhunderts durchgeführt wurden. In Nordamerika ist die Beimpfung von Leguminosensamen mit Rhizobien heute weit verbreitet⁶⁸).

2.3.5 Verbesserung der Photosyntheseleistung

Eine Voraussetzung für das Wachstum der Pflanze und damit ihrer Ertragsbildung ist die Photosynthese. Durch Aufnahme von Sonnenenergie kann die Pflanze aus Kohlendioxid und Wasser organische Substanz bilden. Der Forschungsstand ist dadurch beschrieben, daß an der Klärung der molekularen Grundlagen des komplexen Systems der Photosynthese gearbeitet wird. Dies bedeutet, daß beispielsweise über Inaktivierung der vermeintlich wichtigen oder unwichtigen Gene deren Funktionen bei der Photosynthese analysiert werden⁶⁹). Somit liegt es nahe, durch gentechnische Eingriffe in Schlüs-

⁶¹) Earl, Ausubel, 1983

⁶²) Unter einer Symbiose wird das Zusammenleben artverschiedener Organismen mit gegenseitigem Nutzen verstanden. In diesem Falle ist das Zusammenleben von Pflanze und Mikroorganismus die Voraussetzung für die Fixierung des Stickstoffs durch den Mikroorganismus. Anschließend wird der Stickstoff in den Stoffwechsel der Pflanze eingeschleust.

⁶³) Brill, 1984

⁶⁴) How soon for nitrogen fixing plants?, *Bio/technology* 1985

⁶⁵) Gronenborn, 1986

⁶⁶) Protokoll der 19. Sitzung der Enquete-Kommission: Pühler, S. 31

⁶⁷) Heß, 1985

⁶⁸) OTA, 1985, S. 15

⁶⁹) Diaco, 1986

selreaktionen oder in die die Reaktionsgeschwindigkeit begrenzenden Stoffwechselschritte die Effizienz der Photosynthese zu steigern. Auch wird über die breitere Nutzung der bei einigen Pflanzen, z. B. Mais und Zuckerrohr, zu findenden effizienteren Photosynthesysteme nachgedacht⁷⁰⁾.

2.3.6 Veränderung von Bodenmikroorganismen

Wegen ihres positiven Einflusses auf die Nährstoffversorgung der Pflanze und ihrer Schutzfunktion vor Krankheitserregern und Schädlingen wird heute der gezielte Einsatz von Bodenmikroorganismen in der Landwirtschaft zunehmend diskutiert. Neben den Wurzelbakterien, zu denen auch die oben genannten Azospirillen gehören, bezieht sich die Diskussion vorrangig auf die mit Pflanzen vergesellschaftet lebenden Mycorrhizen. Hierbei handelt es sich um Pilze, die in allen Böden und für fast alle Pflanzen gefunden werden und vor allem wegen ihres Phosphataufschlußvermögens bekannt sind⁷¹⁾. Die Mycorrhizen werden auch im Hinblick auf ihre Eignung als biologische Kombination von Düngemittel und Pflanzenschutzmittel für den spezifischen Bedarf der Entwicklungsländer geprüft⁷²⁾.

Daß an der Entwicklung gentechnischer Verbesserungen von Symbiosen zwischen Bodenmikroorganismen und Pflanzen gearbeitet wird und erste Erfolge erzielt worden sind, ist oben beschrieben worden (s. 2.3.4.2). Neben noch zu lösenden technischen Problemen, wie der Applikationsform dieser Organismen, ist die Grundlagenforschung auch noch nicht soweit fortgeschritten, um feststellen zu können, ob sich hier realistische Möglichkeiten zur Steigerung von Erträgen bieten⁷³⁾.

2.3.7 Anpassung von Pflanzen an Umweltfaktoren

Zu den physikalischen und chemischen äußeren Faktoren, die Pflanzenerträge und Pflanzenbau einschränken, gehören beispielsweise Temperatur, Wasserversorgung, Mineralstoff- und Salzgehalt der Böden. Während diese Faktoren in unserem mitteleuropäischen Klima nur den Anbau spezieller Pflanzen erlauben und beispielsweise den Anbau tropischer Pflanzen verbieten, können diese Faktoren bis zu dem Grad Einfluß erlangen, daß sie in einigen Gebieten der Welt generell den Pflanzenbau unmöglich machen. Da bei Pflanzen unterschiedliche Eigenschaften und eine Vielzahl von Anpassungsmechanismen an diese Umweltbedingungen gefunden werden, wird man, sobald entsprechende molekulare Grundlagen geklärt sind, daran denken, diese Gene in Nutzpflanzen zu transferieren. Das bedeutet zum einen, daß hier möglicherweise ein Potential für die Gentechnik liegt, andererseits aber auch, daß dies heute noch überwiegend ein Gebiet der Spekulationen ist, weil erst

in Einzelfällen an den Grundlagen gearbeitet wird. Über ein konkreteres Forschungsprojekt wird aus den USA berichtet, wo man ein bakterielles Gen identifizieren konnte, das zu einer Anpassung an Wassermangel führt und das man in Pflanzen zu transferieren versucht⁷⁴⁾.

2.3.8 Frostschutz durch Veränderungen von Bakterien

Bekannt geworden sind *Pseudomonas syringiae*, die sog. Eiskakterien oder Eis-minus-Bakterien, durch den in den USA inzwischen drei Jahre dauernden Rechtsstreit um ihre Zulassung zu Feldexperimenten (s. Abschnitt D 3.). Die Eiskakterien verursachen bei verschiedenen Nutzpflanzen Frostschäden, weil sie ein Protein bilden, das als Kristallisationskeim für Wasser ab minus 1,5 °C wirkt. Die vorgenommene genetische Veränderung ist die Inaktivierung des Gens für die Bildung des Kristallisationskörpers⁷⁵⁾, so daß eine Eisbildung erst bei Temperaturen unter minus 1,5 °C stattfindet. Von der Freisetzung des veränderten Bakteriums wird erhofft, daß es die nicht veränderten eisbildenden Stämme von der Pflanze verdrängt, um somit Frostschäden, die beispielsweise durch erste Nachtfröste verursacht werden, zu verhindern.

2.4 Auswirkungen der Anwendung der Gentechnik

2.4.1 Ökologische Aspekte

Die Voraussetzung für Umweltwirkungen durch gentechnisch veränderte Pflanzen ist ihre Ausbringung in die Umwelt. Bisher ist bei der Zentralen Kommission für Biologische Sicherheit (ZKBS) kein Antrag auf Freilandversuche für gentechnisch veränderte Pflanzen gestellt worden⁷⁶⁾. Da ebenso keine Anmeldung für eine zu prüfende Sorte mit gentechnisch erstellten Eigenschaften beim Bundessortenamt vorliegt^{77, 78)} und die Sortenprüfung ca. 3 Jahre dauert, wäre der frühestmögliche Zeitpunkt für den gewerbsmäßigen Anbau gentechnisch veränderter Pflanzen der Beginn der 90er Jahre.

2.4.1.1 Zur „Freisetzung“ gentechnisch veränderter Pflanzen

Ziel der Betrachtung von denkbaren unerwünschten Nebenwirkungen der Freisetzung gentechnisch

⁷⁴⁾ Congressional Research Service, US, 1984

⁷⁵⁾ Hirano et al. 1985

⁷⁶⁾ Bundestags-Drucksache 10/6034

⁷⁷⁾ Der gewerbsmäßige Vertrieb einer Sorte ist abhängig von der positiv beschiedenen Prüfung durch das Bundessortenamt. Geregelt ist die Sortenprüfung nach dem Saatgutverkehrsgesetz von 1968 in der aktuellen Fassung vom 20. 8. 1985 (s. Abschnitt E 6.).

⁷⁸⁾ Mündliche Auskunft Bundessortenamt vom 2. September 1986

⁷⁰⁾ OTA, 1986, S. 47

⁷¹⁾ Beringer, 1985

⁷²⁾ OTA, 1985, S. 17

⁷³⁾ OTA, 1985, S. 19

veränderter Pflanzen ist es, negative Umweltwirkungen letztendlich zu vermeiden⁷⁹⁾.

Zur Freisetzung von Pflanzen, deren genetische Eigenschaften in einer bestimmten Umgebung neu sind, besitzt die Menschheit lange und vielfältige Erfahrungen. Einmal, weil es ein Prinzip der Pflanzenzüchtung ist, neue Genkombinationen zu erstellen. Zum anderen, weil allein die in Westeuropa und Nordamerika angebauten Nutzpflanzen mit wenigen Ausnahmen aus anderen Kontinenten stammen, also „exotische“ Pflanzen sind. Es wird von einer Vielzahl von bewußten und einer noch größeren Zahl von ungewollten Einschleppungen von Pflanzen ausgegangen, z. B. als Folge von internationalem Handel und Verkehr. Vor diesem Hintergrund findet sich in der Literatur auch überwiegend die Wertung, daß die Zahl der bisherigen größeren ökologischen Störungen, die von der Einführung von Pflanzen in fremde Umgebungen ausgingen, für gering zu erachten sei⁸⁰⁾. Bei den die bisherigen ökologischen Probleme verursachenden Pflanzen handelt es sich zumeist um mehrjährige Pflanzen, wie das sich in den Watten der Nordsee ausbreitende Schlickgras, die sich an Flußläufen ausbreitende Knollensonnenblume oder auch die spätzeitige Traubenkirsche der nordamerikanischen Wälder⁸¹⁾. Diese mehrjährigen Pflanzen besitzen einen höheren Bestand an unterirdischen Teilen, wie Knollen und Stauden, und haben damit bessere Überlebens- und Verbreitungschancen als z. B. die landwirtschaftlich genutzten einjährigen Samenpflanzen. Probleme gehen auch davon aus, daß neugeführte Pflanzen Krankheitserreger mitschleppen, gegen die sie selbst resistent sind, jedoch nicht die in der neuen Umgebung vorkommenden heimischen Pflanzen. Der bekannteste Fall ist das Sterben der amerikanischen Kastanie am Kastanienrindkrebs, einer Pilzkrankheit, die über die Einführung der asiatischen, gegen diesen Pilz resistenten Kastanie nach Nordamerika eingeschleppt wurde. Bei der gentechnischen Veränderung von heimischen Nutzpflanzen scheidet jedoch dieses Problem aus.

Durch theoretische Überlegungen lassen sich unterschiedliche Risikokategorien aufstellen, je nach transferiertem Gen, der gentechnisch veränderten Pflanze und dem verwendeten Vektor. Die in der Literatur meistgenannten möglichen Risiken durch gentechnisch veränderte Pflanzen sind im folgenden zusammengestellt. Probleme können sich zum einen ergeben, wenn die gentechnisch veränderte Pflanze selbst unerwünschte Eigenschaften zeigt, oder wenn sich die transferierte DNA eigenständig auf andere Pflanzen verbreitet.

Für die Bewertung der Freisetzung gentechnisch veränderter Kulturpflanzen ist ein Aspekt von großer Bedeutung: Ihre Rückholbarkeit vom Feld.

⁷⁹⁾ Für die Fragen zur Freisetzung der in diesem Kapitel angeführten gentechnisch veränderten Mikroorganismen, Viren, Viroide und Satelliten-Viren wird verwiesen auf die entsprechenden Kapitel in Abschnitt D 3.

⁸⁰⁾ Sharples, 1983

⁸¹⁾ Sukopp, Schriftliche Stellungnahme zur Anhörung der Enquete-Kommission am 21. Oktober 1985

a) Expression unerwünschter Eigenschaften

Unkrauteigenschaften

Unkrauteigenschaften, die zu einer starken selbständigen Verbreitung von Samenpflanzen führen, sind u. a. eine hohe Samenproduktion, schnelle Blüten- und Fruchtbildung, eine hohe Anpassungsfähigkeit an verschiedene Standorte.

Wahrscheinlich sind diese Unkrautcharakteristika durch viele Gene bedingt⁸²⁾. Daher wird es für außerordentlich unwahrscheinlich gehalten, daß der Transfer von einem oder wenigen Genen zu Unkrauteigenschaften bei Nutzpflanzen führen könnte⁸³⁾. Die Aussaat und damit Verbreitung der Nutzpflanzen wird vom Menschen vorgenommen. Beispielsweise gilt Mais in seiner Existenz als vollkommen auf den Menschen angewiesen⁸⁴⁾, allein deshalb, weil der Samen im Winter erfriert. Allerdings ist der Grad der Abhängigkeit vom Menschen bei den Pflanzen verschieden.

Toxizität für Mensch und Tier

Die veränderte Biochemie einer gentechnisch veränderten Pflanze kann sich als toxisch erweisen, wenn sie Mensch und/oder Tier als Nahrung dient. In der Geschichte der konventionellen Pflanzenzüchtung war dieses Ereignis sehr selten. Der Grund für solche Fälle war, daß die Toxizitätseigenschaften verbunden oder die direkte Ursache für die züchterisch gewünschten Eigenschaften waren. Viele Resistenzeigenschaften sind durch das Vorhandensein bestimmter Sekundärstoffe bedingt. Die klassische Züchtung nutzt Pflanzen mit bestimmten Resistenzen zur Kreuzung, nichtwissend, welche Sekundärstoffe dabei eingekreuzt werden, so daß bislang eine eventuelle Toxizität erst nach Gebrauch feststellbar wird. Beispielsweise ergab die klassische Züchtung eine zwar gegen Kartoffelkäfer resistente, aber toxische Kartoffel⁸⁵⁾.

Je nach transferiertem Gen lassen sich schon a priori Aussagen zur Toxizität für Mensch und Tier treffen. Zum Transfer von Genen für bekannte und toxikologisch unbedenkliche Primärstoffe, wie bestimmte Speicherproteine, lassen sich keine toxikologischen Probleme denken. Dagegen ist die toxische Wirkung bestimmter mittelkettiger Fettsäuren bekannt; von einigen Sekundärstoffen ebenfalls. Wiederum keine toxischen Probleme lassen sich für die Einführung von Stickstofffixierungsgenen in Blätter denken, die nicht als Nahrungs- oder Futtermittel verbraucht werden. Wird gentechnisch eine neue Herbizidresistenz in eine Pflanze eingelagert, so sind die Stoffwechselprodukte zu berücksichtigen (s. 2.3.2).

Ist der genetische Hintergrund, auf den das transferierte Gen trifft, nicht bekannt und werden dabei Stoffwechselwege verändert, so besteht die Mög-

⁸²⁾ Brill, 1985

⁸³⁾ Hauptli et al., 1985

⁸⁴⁾ Fedoroff, 1985

⁸⁵⁾ Schriftliche Stellungnahme der Biologischen Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft vom 20. August 1985

lichkeit, daß sich toxische Stoffe bilden. Das Auftreten toxischer Stoffe hängt sicher wesentlich davon ab, für welche Proteine die transferierten Gene kodieren, ob z. B. für Enzyme oder Strukturproteine.

Risiken der Virusbekämpfung

Im Kapitel 2.3.3.1 wurden gentechnische Ansätze, Pflanzen vor dem Befall mit Viren zu schützen, vorgestellt, indem beispielsweise Genabschnitte oder nichtpathogene Formen eines Virus in die Pflanze eingeführt werden. Für diese Ansätze bestehen wegen der biologischen Eigenschaften von Viren prinzipiell verschiedene potentielle Risikoquellen, z. B. daß

- das nicht virulente Virus zu seiner virulenten Form rückmutiert,
- durch Zusammentreffen mit einem zweiten Virus eine Potenzierung der Krankheitssymptome auftritt,
- durch Zusammentreffen mit einem zweiten Virus die DNA des ersten Virus in dessen Hüllproteinen „verpackt“ wird, was zu neuen krankheitserzeugenden Eigenschaften führen könnte,
- die gentechnisch veränderte Pflanze ein pathogenes Virusreservoir für andere Pflanzen darstellt⁸⁶⁾.

Der einzelne gentechnische Ansatz ist auf diese Risikoquellen hin zu überprüfen. So werden keine entsprechenden Umweltrisiken erwartet, wenn die Pflanze gegenüber Viren durch den Einbau von tierischen Antikörpern „immunisiert“ wird (s. 2.3.3).

b) Unkontrollierte Verbreitung der rekombinanten DNA

Transfer der rekombinanten DNA auf die nachfolgende Generation (vertikaler Gentransfer)

Der wahrscheinlichere Weg einer unkontrollierten Verbreitung der rekombinanten DNA von einer gentechnisch veränderten Pflanze auf eine andere Pflanze ist die sexuelle Kreuzung. Weniger schwierig ist es, Kreuzungen zwischen den verschiedenen Sorten einer Nutzpflanze zu vermeiden, denn hier stehen die üblichen Mittel der zeitlichen (Blühzeitpunkt) und räumlichen Trennung zur Verfügung.

Für die meisten Nutzpflanzen gibt es irgendwo auf der Welt ein oder mehrere verwandte Unkräuter, so daß ein Gentransfer von der Nutzpflanze auf das Wildkraut prinzipiell möglich ist. Praktische Bedeutung besitzt dieser Weg nur unter der Voraussetzung, daß das kreuzungsverträgliche Wildkraut in der näheren Umgebung tatsächlich vorkommt. Dieses ist jedoch kein spezifisches Problem der Gentechnik. Relevant würde der Gentransfer dann, wenn das Unkraut das fremde Gen stabil integriert und dadurch bessere Durchsetzungsmöglichkeiten erhält. So wäre eine „Stärkung“ von Unkräutern denkbar, wenn Gene für Herbizidresistenzen oder

für die Aktivierung der Photosynthese auf sie übergingen⁸⁷⁾.

Transfer der rekombinanten DNA auf nicht-sexuellem Weg (horizontaler Gentransfer)

Im Gegensatz zu Bakterien ist der horizontale, der nicht-sexuelle Gentransfer zwischen Pflanzen bisher nicht beobachtet worden⁸⁸⁾. Eher möglich scheint der horizontale Gentransfer über die Zwischenschaltung anderer Organismen wie Viren und Bakterien. Der bisher einzige bekannte Fall, wo ein Transfer von DNA — jedoch nicht von pflanzlichen Genen, sondern von bakteriellen — mittels eines Bakteriums in das Genom einer Pflanze stattgefunden hat, ist die Infektion von Pflanzen durch das Agrobacterium (*A. tumefaciens* und *A. rhizogenes*).

Die herrschende wissenschaftliche Meinung geht davon aus, daß wahrscheinlich ein horizontaler Gentransfer in der Vergangenheit stattgefunden hat, aber in ganz geringem Maße, so daß er für die Evolution der Pflanzen keine Bedeutung hatte⁸⁹⁾.

Möglicherweise besitzen die verschiedenen für die Gentechnik verwendbaren Vektoren unterschiedliche Fähigkeiten zum horizontalen Gentransfer. Vom Ti-Plasmid des Agrobacteriums ist seine stabile Integration in das pflanzliche Genom bekannt. Für virale Vektoren ist es denkbar, daß sie sich autonom in der Pflanze vermehren und sich möglicherweise eher zwischen den Pflanzenzellen und auch zwischen Pflanzen bewegen könnten⁹⁰⁾.

2.4.1.2 Zum Einsatz gentechnisch veränderter Pflanzen im Pflanzenbau

Zur Frage, wie die Umweltverträglichkeit der Anwendung der Gentechnik im landwirtschaftlichen Pflanzenbau einzuschätzen ist, lassen sich keine verallgemeinernden Aussagen treffen, sondern sie ist am konkreten Einzelfall zu überprüfen.

Die Schwierigkeit, entsprechende generelle Feststellungen vorzunehmen, wird allein dadurch deutlich, daß, ausgehend von der gleichen Pflanze und den gleichen Randbedingungen, auch für einen gentechnischen Ansatz in unterschiedliche Richtungen wirkende Auswirkungen denkbar sind. Beispielsweise könnten aufgrund eines verbesserten Nährstoffaufnahmevermögens der Pflanze geringere Düngemittelgaben nötig werden, so daß entsprechende Folgeprobleme reduziert würden; andererseits könnte die Auslaugung von Böden gefördert werden. Einige Ableitungen, die sich aus den Zielen der gentechnischen Projekte und dem technischen Potential ergeben, sollen an dieser Stelle erörtert werden.

Die die Umwelt belastende Nitratverschmutzung des Grundwassers geht insbesondere von den letzten, in der Nähe des Ertragsgipfels der Pflanze gegebenen Stickstoffdüngermengen aus. Die gentech-

⁸⁷⁾ Goodman, Newell, 1985

⁸⁸⁾ Hauptli, 1985

⁸⁹⁾ Hauptli, 1985

⁹⁰⁾ Hauptli, 1985

⁸⁶⁾ Protokoll der 21. Sitzung der Enquete-Kommission: Sander, S. 4 ff.

nische Optimierung der biologischen Stickstofffixierung mit dem Ziel, die Zuführung des Stickstoffdüngers zu verringern, würde damit auf eine Reduzierung dieses Problems hinwirken. Ebenso kann die Gentechnik zu einem umweltschonenderen Pflanzenbau dann beitragen, wenn ein gezielterer Pflanzenschutz durch verbesserte Diagnostika möglich wird, wenn ökologisch und toxikologisch verbesserte Pestizide entwickelt werden oder wenn, durch eine ausgedehntere Resistenzzüchtung, der Einsatz von Pflanzenschutzmitteln verringert wird. Auf Folgen der Ausbringung von Herbiziden durch die gentechnisch erstellten Herbizid-resistenten Pflanzen wird in der Fallstudie eingegangen. (s. Kapitel 2.3.2).

In der Möglichkeit, mit Hilfe der Gentechnik landwirtschaftlich bisher selten oder gar nicht genutzte Pflanzenarten wirtschaftlich interessanter zu gestalten, werden unter Umweltgesichtspunkten verschiedene positive Auswirkungen gesehen. Beispielsweise werden als Lieferanten für industrielle Rohstoffe Pflanzen in Betracht gezogen (s. Abschnitt C 1.), die im Vergleich mit den heute überwiegend angebaute Pflanzenarten einen geringeren Bedarf an Pflanzenschutz- oder Düngemitteln haben. So benötigen Leinsorten eine wesentlich geringere Stickstoffzufuhr; für die Körnerleguminosen ist teilweise überhaupt keine Stickstoffdüngung nötig. Mit dem Anbau der bisher wenig genutzten Arten ist auch die Hoffnung auf eine Erweiterung der Fruchtfolgesysteme und damit eine größere Bodenfruchtbarkeit sowie auf eine Verringerung der Belastung durch Krankheitserreger und Schädlinge verbunden. Eine geringere Belastung durch Krankheitserreger und Schädlinge hängt jedoch nicht zuletzt davon ab, welcher Art die neu angebaute Frucht ist und ob die Zahl der in der Folge angebaute Früchte erhöht wird (s. Abschnitt C 1.).

Gentechnisch veränderte Pflanzen können auch zum Bodenschutz beitragen, wenn beispielsweise durch sie eine Verminderung des Einsatzes von Agrochemikalien und damit eine Verminderung der maschinellen Bodenbearbeitung bzw. Bodenverdichtung möglich wird.

Dagegen könnte eine mögliche Erhöhung der Wirtschaftlichkeit der landwirtschaftlichen Produktion durch die Gentechnik unter anderem zu einer weiteren Intensivierung der Landwirtschaft in den Industrieländern mit den bekannten Folgeproblemen für die Umwelt führen.

2.4.1.3 Zum Bestand der pflanzlichen Genressourcen

Die Gesamtheit der auf der Welt vorkommenden Kultur- und Wildpflanzen bildet den pflanzlichen Genpool. Sterben Pflanzen aus, wobei mit dem „Aussterben“ nicht das bloße regionale, sondern das weltweite Verschwinden einer Art gemeint ist, sind diese Genressourcen unwiederbringlich verloren. Sowohl Wildpflanzen als auch Nutzpflanzen sind vom Aussterben bedroht. Die Ursachen des Verlustes von Wildpflanzen werden hauptsächlich in großflächigen landwirtschaftlichen Bewirtschaftungsmethoden und der damit verbundenen Zer-

splitterung und Beseitigung von Lebensräumen vieler Organismen gesehen. Der Rückgang der Arten und Sorten von Nutzpflanzen wird auf die landwirtschaftlichen und züchterischen Praktiken zurückgeführt, wenn sie sich auf wenige Arten und Sorten konzentrieren. Der heute weltweit beobachtete Verlust von Pflanzen wird mit Besorgnis betrachtet, weil diese Genressourcen die Grundlagen für die Nahrungsversorgung bilden, und weil die Vielfalt der Pflanzen das Ausgangsmaterial für alle bekannten und noch unbekanntem Verwendungszwecke und Zuchtziele darstellt. So ist beispielsweise die Resistenzzüchtung meist auf das Einkreuzen von Wildformen angewiesen. Von den ca. 300 000 höheren Pflanzenarten der Erde sind bisher nur 5 bis 15% auf wenige Substanzen hin untersucht⁹¹⁾. Darüber hinaus gibt es eine Verpflichtung den nachkommenden Generationen gegenüber, die natürlichen Ressourcen möglichst unbeschadet weiterzugeben.

Um der Bedrohung der pflanzlichen Genressourcen entgegenzuwirken, wurden verschiedene Maßnahmen des Naturschutzes ergriffen sowie nationale und internationale, frei zugängliche Gensammlungen bzw. sogenannte Genbanken eingerichtet. In den Genbanken wird das gesammelte Pflanzenmaterial konserviert und für die Nutzbarmachung ausgewertet. Die in diesem Zusammenhang bedeutendsten internationalen Aktivitäten sind die Gründung des International Board of Plant Genetic Resources (IBPGR) durch die Consultative Group on International Agricultural Research (CGIAR)⁹²⁾ und das „International Undertaking of Plant Genetic Resources“, das 1985 von der FAO initiiert wurde. Das IBPGR koordiniert inzwischen ein „Internationales Netzwerk“ von 43 Genbanken. Die FAO hat ähnliche Ziele⁹³⁾.

Bei uns stellt sich die Situation zum Verlust von Pflanzenarten und -sorten wie folgt dar: 30 bis 50% der wildlebenden Pflanzen- und Tierarten gelten als mehr oder minder in ihrer Existenz bedroht. Ungefähr 50 Pflanzenarten sind in diesem Jahrhundert aus dem Anbau verschwunden⁹⁴⁾ (wobei es sich größtenteils um die heute wieder diskutierten Rohstoff- und Energiepflanzen handelt). Dagegen stieg die Zahl von jährlichen Sortenueanmeldungen beim Bundessortenamt, so daß 1985 1 750 Sorten registriert waren⁹⁵⁾.

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage nach den Auswirkungen der Gentechnik auf die genetische Vielfalt von Pflanzen. Zunächst ermöglicht die

⁹¹⁾ Balandrin, 1985

⁹²⁾ Die 1971 gegründete CGIAR ist ein loser Zusammenschluß von Regierungen, internationalen und regionalen Organisationen sowie privaten Stiftungen, die sich der Unterstützung eines Systems von landwirtschaftlichen Forschungsinstituten und Programmen in der ganzen Welt widmen. Die CGIAR steht unter der Trägerschaft der Weltbank, des UNDP (United Nations Development Programme) und der FAO (Food and Agriculture Organization).

⁹³⁾ Sun, 1986

⁹⁴⁾ Der Rat von Sachverständigen für Umweltfragen, 1985 a

⁹⁵⁾ Bundessortenamt, schriftliche Mitteilung

Gentechnik per se die Erweiterung des „pflanzlichen“ Genpools. Nutzbar für die Pflanzenzüchtung (und die Pflanzenzellkulturtechnik) werden alle pflanzlichen Gene, und zwar über die Artgrenzen hinweg, und auch beispielsweise Gene bakterieller Herkunft. Ebenso verspricht die Gentechnik Fortschritte bei der Nutzbarmachung und Konservierung von pflanzlichen Genressourcen.

Als wesentliche Bestimmungsfaktoren für den bisherigen Verlust von genetischen Ressourcen gelten die landwirtschaftlichen und auch züchterischen Praktiken. Auswirkungen auf die Vielfalt der pflanzlichen Genressourcen hängen daher vor allem von den Ergebnissen der Gentechnik und der Nutzung dieser Ergebnisse ab.

Änderungen des Bestandes an Genressourcen sind nach beiden Richtungen denkbar, die sich gegenseitig nicht ausschließen müssen. Zum einen kann die Gentechnik z. B. dazu genutzt werden, landwirtschaftlich wenig verbreitete Arten ökonomisch interessanter zu gestalten und damit das Artenspektrum im Anbau zu erweitern, wie dies z. B. für viele Energie- und Rohstoffpflanzen angestrebt wird. Zum anderen kann die Erstellung wirtschaftlich überlegener Arten und Sorten auch zu Konzentrationen im Angebot und damit möglicherweise zur Reduzierung von Genressourcen führen.

2.4.2 Ökonomische Aspekte

2.4.2.1 Zur Struktur der Landwirtschaft

Die Gentechnik kann für die Züchtung von Ernährungspflanzen, Pflanzen des food-Marktes⁹⁶⁾, und für die Züchtung von Energie- oder Rohstoffpflanzen, Pflanzen des non-food-Marktes, eingesetzt werden. Bei dem Versuch, die Auswirkungen der Gentechnik auf die Struktur der Landwirtschaft abzuschätzen, ist besonders der Bereich der Energie- und Rohstoffpflanzen zu beachten, weil ihr Anbau eine neue Absatzrichtung für die derzeitige Landwirtschaft darstellt. Außer der Gentechnik ist zunächst vor allem die klassische Pflanzenzüchtung an einer solchen Entwicklung beteiligt. Welcher Anteil der Auswirkungen dabei auf die Gentechnik zurückzuführen sein wird, ist heute nicht abschätzbar.

Die Bedeutung der Gentechnik für die Pflanzenproduktion läßt sich in vereinfachter Form als Erzeugung von neuen Qualitäten und als Produktivitätsfortschritt zusammenfassen, wobei die Grenzen fließend sind. Von diesen beiden Dimensionen ausgehend, sollen hier mögliche Auswirkungen auf die Struktur der Landwirtschaft betrachtet werden. Strukturgrößen sind die Entwicklung der Landwirtschaft im Vergleich mit anderen Wirtschaftszweigen, die Betriebs- und Arbeitsplatzstruktur, die Flächennutzungsstruktur und die Agrarpreise und -einkommen.

Neue Qualitäten

Von der Zellkulturtechnik wird eine höhere Gleichmäßigkeit der landwirtschaftlichen Produkte erwartet; von der Gentechnik eine schnellere Erreichbarkeit erwünschter und definierter Qualitätseigenschaften. Aus der Sicht des Landwirts sind das möglichst diejenigen Eigenschaften, die wirtschaftlich bewertet sind, entweder durch die Verarbeiter und Verbraucher landwirtschaftlicher Produkte, oder durch die EG-Markordnung. Die Gentechnik führt daher zu einem gezielteren Zuschnitt der Pflanzenproduktion auf die Anforderungen der Abnehmer und könnte damit die auch allgemein als Folge des non-food-Pflanzenbaus angenommene stärkere Marktorientierung der landwirtschaftlichen Produktion unterstützen.

Eine größere Orientierung der Landwirtschaft an den Bedürfnissen des Marktes könnte als Stärkung ihrer eigenständigen, nicht subventionierten Produktivkraft wirken; andererseits wird eine Beeinträchtigung der Unabhängigkeit des Landwirts durch eine stärkere Einbindung der Landwirtschaft in Produktionsverträge befürchtet. Jedoch bedeutet auch die heute bestehende Einbindung des Landwirts durch die EG-Markordnung eine nicht unerhebliche Beeinträchtigung seiner Unabhängigkeit.

Auf die Frage, ob sich aus dem Anbau von Pflanzen mit non-food-Qualitäten Verschiebungen der Struktur zwischen großen und kleinen Betrieben ergeben, lassen sich zwei Antworten geben. Geht man von der Annahme aus, daß Großbetriebe bessere Voraussetzungen für eine effizientere Produktion besitzen, so wird die Einbindung der Landwirtschaft in industrielle Produktionsprozesse Großbetriebe begünstigen. Werden kleine Mengen sehr spezifischer Produktqualitäten z. B. spezielle Fettsäuren nachgefragt, sind kleine Betriebe begünstigt, wenn sie sich schnell und flexibel auf die Produktion entsprechender Pflanzen spezialisieren können.

In der Aufbereitung nachwachsender Rohstoffe zur Weiterverarbeitung in der Industrie oder zur Energieerzeugung können Möglichkeiten für die Schaffung neuer Arbeitsplätze im ländlichen Raum liegen.

Wie an anderer Stelle des Berichts beschrieben ist (s. Abschnitt C 1.), läßt sich heute nur feststellen, daß die zukünftige Flächennutzung sowohl von politisch/wirtschaftlichen Faktoren (z. B. Preise für Agrarprodukte, Preise für chemische Rohstoffe, Besteuerung) als auch von der technischen Entwicklung abhängt. Letztere bestimmt beispielsweise, welche pflanzenzüchterische Ziele erreichbar sind und welche petrochemische Stoffe wirtschaftlich durch nachwachsende Rohstoffe ersetzt werden können.

Nimmt man als Folge der Erzeugung neuer Qualitäten bei den Agrarprodukten die Steigerung ihrer Nachfrage an, so könnte dies zu Agrarpreissteigerungen und damit Steigerungen der Einkommen in der Landwirtschaft führen. Der Wettbewerb wie auch eine mögliche Überschusssituation wirken dem

⁹⁶⁾ engl. food = Nahrungsmittel, Futtermittel. Die Agrarmärkte werden eingeteilt in food-Märkte und non-food-Märkte.

jedoch entgegen, so daß die genannte Preisentwicklung nicht eintreten muß.

Unter dem Aspekt des internationalen Handels kann die Erzeugung von Rohstoffen für die Industrie in regional angepaßten Pflanzen einerseits die Importabhängigkeit vermindern, andererseits die traditionellen Produzenten, z. B. die Entwicklungsländer, vom Markt verdrängen (s. Abschnitt D 5).

Produktivitätsfortschritt

Der Produktivitätsfortschritt bedeutet eine höhere Wirtschaftlichkeit der Produktion; entweder durch die Senkung der Produktionskosten pro Ertragseinheit oder durch die Steigerung von Erträgen bei konstanten Produktionskosten. Von den in Kapitel 2.3 vorgestellten gentechnischen Ansätzen würden die Resistenzen und die biologische Stickstoffierung die erstgenannte Wirkung haben, die zweite würde durch die Steigerung der Photosyntheseleistung oder die Anpassung von Pflanzen an ungünstige Standorte erreicht werden. Die Frage, in welchem Ausmaß die Gentechnik denn im einzelnen Produktivitätsfortschritte darstellen kann, ist nicht zu beantworten, weil die Gentechnik im Bereich der Pflanzenproduktion noch überwiegend Grundlagenforschung betrifft.

Die Nutzung der Gentechnik bei der Pflanzenproduktion erfolgt für den Landwirt über das Saatgut, wenn das Saatgut von Pflanzen stammt, die mit Hilfe gentechnischer Verfahren gezüchtet worden sind. Weil Saatgut für den Landwirt einen verhältnismäßig geringen Kostenfaktor darstellt, sind vermutlich keine unterschiedlichen Zugangsmöglichkeiten zur Gentechnik für große und kleine Betriebe zu erwarten.

Bezüglich der Auswirkung der Gentechnik auf die Arbeitsintensität wird erwartet, daß die Verlagerung von technischen Bearbeitungsschritten in das biologische System Saatgut, wie dies beispielsweise im Bereich der Schädlingsbekämpfung der Fall sein kann, eher zur Reduzierung der Arbeitszeit in der Landwirtschaft führen wird.

Wie oben bereits erwähnt, ist die Nutzung der landwirtschaftlichen Fläche auch von der politischen und wirtschaftlichen Entwicklung bestimmt. Unabhängig hiervon, kann ein Produktivitätsfortschritt zu einer Wirtschaftlichkeit von Flächen führen, bei denen dies bis dahin nicht der Fall war. Dies könnte eine Ausweitung der landwirtschaftlich genutzten Fläche zur Folge haben. Umgekehrt ermöglicht die Ertragssteigerung pro Fläche auch, daß Flächen aus der landwirtschaftlichen Produktion genommen werden.

Ob ein Produktivitätsfortschritt in der Landwirtschaft steigende Einkommen für die Landwirtschaft bewirken wird oder ob sinkende Agrarpreise zu erwarten sind, hängt letztlich von der Agrarmarktordnung ab.

2.4.2.2 Zur Struktur der Pflanzenzüchtung

Den Weltmarkt für Saatgut schätzt das US-Office of Technology Assessment (OTA) auf ca. 30 Mrd. US-

Dollar. Damit ist der Saatgutmarkt eine der größten potentiellen Märkte für die Bio- und Gentechnologie. Den internationalen Saatguthandel schränken bei einigen Pflanzenarten die weltweit verschiedenen Boden- und Klimaverhältnisse ein. Beispielsweise erfordert Weizen ein auf die regionalen Verhältnisse zugeschnittenes Saatgut, so daß bei Weizen die Saatgutproduktion meist in der Nähe der Anbauregion erfolgt.

Die bundesdeutsche Pflanzenzüchtung erzielte 1984 einen Umsatz von ca. 900 Mio. DM im Inland und von ca. 150 Mio. DM beim Export. Für die Konkurrenzsituation und den Warenaustausch mit dem Ausland ist die gemeinsame EG-Sortenliste⁹⁷⁾ von besonderer Relevanz. Die Zellkulturtechnik und Gentechnik läßt eine Vergrößerung der Bedeutung des Produktionsfaktors Saatgut erwarten⁹⁸⁾; nicht zuletzt deshalb, weil die Gentechnik es der Pflanzenzüchtung ermöglicht, bisherige Aufgaben von Pflanzenschutz und Pflanzendüngung zu übernehmen.

In Abänderung der Anfangserwartungen an ein kurzfristig hohes Einflußpotential der Gentechnik herrscht heute überwiegend folgende Meinung: Der wirtschaftliche Einfluß der Gentechnik auf den Saatgutmarkt wird bis zum Jahre 2000 eher gering sein; danach wird die wirtschaftliche Bedeutung rasch zunehmen. So kommt ein im März 1986 erschienener Bericht des OTA zu dem Schluß, daß die ab der 80er Jahre einsetzende gemeinsame Ära der Bio- und Gentechnologie sowie der Datenverarbeitungstechnologie in der Landwirtschaft möglicherweise größere Effekte auf die Produktivität haben wird, als das Zeitalter der Mechanik (1920 bis 1950) oder das Zeitalter der Chemie (1950—1980), wobei die Bedeutung der Gentechnik erst ab der Jahrtausendwende einsetzen wird⁹⁹⁾.

Die Gründe für die vergleichsweise späte Diffusion der Gentechnik in die Pflanzenzüchtung werden darin gesehen, daß

- bisher wesentlich weniger Grundlagenwissen zur Pflanzengenetik verfügbar ist als zur Bakterien- und Tiergenetik, weil vergleichsweise weniger wissenschaftliches Interesse besteht, und wegen der Komplexität der pflanzlichen Organismen,
- dem gentechnischen Züchtungsschritt in den meisten Fällen klassische Züchtungsschritte und jahrelange Feldtests folgen müssen, um zu gewährleisten, daß die neue Sorte die alten wichtigen und die neuen Eigenschaften enthält,
- die Zulassung von Sorten mit speziellen gentechnisch erstellten Eigenschaften zumindest zunächst einen zusätzlichen Zeitbedarf haben wird.

Der oben genannte Zeithorizont für die kommende Bedeutung der Gentechnologie für das Produkt Saatgut ist natürlich keine feste Größe. Beispiels-

⁹⁷⁾ BDP, 1985

⁹⁸⁾ Feillet, 1985

⁹⁹⁾ OTA, 1986, S. 4

weise folgt in den USA aus der Erkenntnis des eher langsamen Fortschritts der neuen Techniken die Forderung nach Maßnahmen für erhöhte Forschungsanstrengungen in den verschiedenen Disziplinen der Pflanzenbiologie¹⁰⁰⁾.

Neben der Frage nach den wirtschaftlichen Perspektiven der Gentechnik für die Pflanzenzüchtung stellt sich auch die Frage nach der Entwicklung der Branchenstruktur der Pflanzenzüchtung. Die bundesdeutsche landwirtschaftliche Pflanzenzüchtung erfolgt in über 50 mittelständischen Betrieben. Die Vermehrung des Saat- und Pflanzenguts wird teilweise in Vermehrungsbetrieben vorgenommen, die dafür Lizenzen an den Züchter zahlen. Die Hälfte der Pflanzenzuchtbetriebe beginnt inzwischen, meist in Kooperation mit anderen Betrieben, den Aufbau von Einrichtungen für die Durchführung zellbiologischer Verfahren¹⁰¹⁾.

Betrachtet man die Entwicklung in den USA, so sind hier ab den 70er Jahren — also vor der Entwicklung der Gentechnologie und damit unabhängig von ihr — Saatgutproduzenten von chemischen Unternehmen und Mineralölkonzernen aufgekauft worden. Die Chemieunternehmen waren meist auch Agrochemikalienproduzenten. Verschiedene Gründe nennt das OTA für die heutige Diversifizierung der chemischen Unternehmen in den Saatgutbereich und ihre Investitionen in die Pflanzenbiotechnologie: Zum einen ist es die vorweggenommene Reaktion auf einen möglichen Rückgang des Chemikalienabsatzes als Folge der Entwicklung von Pflanzen, die keine Chemikalien mehr benötigen, zum anderen der Trend zur Entwicklung biologischer Pestizide. Ein weiterer Grund ist das Bemühen, über die Entwicklung von Herbizid-resistenten Pflanzen den Chemikalienabsatz zu steigern, insbesondere vor dem Hintergrund der relativ gesättigten Absatzmärkte in den Industrieländern für Agrochemikalien. Anlaß für die Mineralölindustrie ist, daß sie in Pflanzen potentielle zukünftige Energiequellen sieht¹⁰²⁾.

Im Vordergrund der gentechnischen Arbeiten an Pflanzen steht in den genannten Unternehmen in den USA die Forschung auf dem Gebiet der Herbizidresistenzen. Denn hier sind die technischen Schwierigkeiten vergleichsweise gering. Von besonderem wirtschaftlichen Interesse ist die Umkehrung des Weges von der Suche nach einem neuen Herbizid passend für eine Pflanze zur Anpassung der Pflanze an ein bereits zugelassenes Herbizid, weil die Entwicklung neuer Herbizide langwierig und teuer ist. Es werden Entwicklungskosten für neue Herbizide von 70—90 Mio. DM genannt¹⁰³⁾.

In der Bundesrepublik Deutschland arbeiten zwei Chemieunternehmen, Hoechst und Bayer, an der Entwicklung Herbizid-resistenter Pflanzen. Hoechst hat 1985 10% des Grundkapitals der Kleinwanzlebener Saatgut AG (KWS), des umsatzstärksten deutschen Pflanzenzuchtbetriebes, erwor-

ben. Bei Bayer wird die Strategie vertreten, nicht in Konkurrenz zu den Pflanzenzüchtern zu treten, sondern eine breite Zusammenarbeit mit vielen Züchtern in der Form anzustreben, daß die Züchter dem Unternehmen ihr Pflanzenbasismaterial zur gentechnischen Resistenzeinlagerung zur Verfügung stellen. Anschließend soll dieses Pflanzenmaterial mit der Resistenzeigenschaft dann vom Züchter für seine Sortenzüchtung weiterverwandt werden¹⁰⁴⁾. Vor dem Hintergrund der hiesigen regionalorientierten Struktur der Pflanzenzüchtung hält das Bayer-Unternehmen diesen Weg für wirtschaftlich sinnvoll, weil sich so die Herbizidresistenz in der hier angebauten Vielfalt der Sorten erreichen läßt, woraus dann ein breites potentielles Anwendungsspektrum für das spezifische Herbizid resultiert.

Nicht beantwortbar bleibt die Frage, ob in der Bundesrepublik Deutschland eine ähnliche Konzentration der Saatgutproduzenten wie in den USA stattfinden wird. Aus wirtschaftlichen Gründen spricht der hier intensivere Pflanzenbau dagegen, der eher eine auf die regionalen Verhältnisse zugeschnittene Pflanzenzüchtung benötigt mit oft kleinen Marktanteilen für die einzelnen Sorten und einer ausgeprägten mittelständischen Struktur der Pflanzenzüchtung. Andererseits sind Diversifizierungsbestrebungen von Unternehmen zunächst eher auf benachbarte Märkte gerichtet, wenn Wissen und Absatzweg in bezug auf den neuen Markt schon vorhanden sind, wie dies für die Hersteller von Agrochemikalien im Hinblick auf das Saatgut anzunehmen ist.

Bedeutendere strukturelle Veränderungen als durch die Übernahme branchenfremder Unternehmen gingen für die deutsche Pflanzenzüchtung bisher durch brancheninterne Konzentrationen aus. So wird ein Drittel des Gesamtumsatzes der Pflanzenzüchtung von der KWS-Gruppe, einem Zusammenschluß von vier Unternehmen, erzielt¹⁰⁵⁾. Folgende spezifische Probleme bei einer Konzentration der Saatgutbranche werden gesehen: Jeder Züchter hält derzeit für seine Pflanzenzüchtung verschiedenes pflanzliches Material bereit, gleichsam als kleine lebende Genbank. Es ist zu befürchten, daß bei einer Fusion von Pflanzenzüchtern die Zuchtprogramme zusammengelegt werden und damit Genressourcen verlorengehen. Von einer Konzentration der Pflanzenzüchtung bei wenigen Unternehmen wird eine Einengung der Züchtung auf wenige ökonomisch bedeutende Arten bzw. Sorten (sog. „Cash-crops“) befürchtet. Desweiteren werden Befürchtungen geäußert, daß eine wirtschaftliche Konzentration der Saatgutproduktion zur Monopolisierung der lebenswichtigen pflanzlichen Genressourcen bei wenigen privaten Unternehmen führen kann¹⁰⁶⁾.

2.4.2.3 Zum Patent- und Sortenschutz

Grundlage des bundesdeutschen Schutzrechts für Pflanzenzüchtungen ist das Internationale Überein-

¹⁰⁰⁾ Crawford, 1986

¹⁰¹⁾ Bundesverband Deutscher Pflanzenzüchter, mündliche Auskunft vom 3. September 1986

¹⁰²⁾ OTA, 1984, S. 185

¹⁰³⁾ Bayer, 1986

¹⁰⁴⁾ Bayer, 1986

¹⁰⁵⁾ sfs, 1986

¹⁰⁶⁾ Mooney, 1981

kommen zum Schutz von Pflanzenzüchtungen (UPOV) von 1961 in der revidierten Fassung von 1978 (s. Abschnitt E 6.). Es beinhaltet u. a. die Bestimmungen zum Sortenschutz, durch den bei uns alle wichtigen landwirtschaftlich genutzten Arten geschützt sind. Die Besonderheit des Sortenschutzes liegt darin, daß für den Züchter die gewerbsmäßige Herstellung und der gewerbsmäßige Vertrieb seiner Sorte geschützt ist, nicht aber ihre Weiterverwendung zur Züchtung einer neuen Sorte durch einen anderen Züchter. Darüber hinaus besteht das sogenannte Doppelschutzverbot, das besagt, daß für eine sortenschutzfähige Pflanzenzüchtung kein Patentschutz erteilt werden darf.

Neu entfacht ist die Diskussion um das angemessene Schutzsystem in den UPOV-Verbandstaaten, weil in den USA inzwischen ein patentähnlicher Schutz für bio- und gentechnisch erstellte Pflanzen erteilt wurde. Die Forderungen nach dem Patentschutz wurden damit begründet, daß nur so die hohen Forschungskosten für die neuen Techniken genügend entlohnt werden und daß im Verhältnis zur klassischen Pflanzenzüchtung die gewerbliche Nutzung von Züchtungsergebnissen, die mit Hilfe der neuen Techniken erzielt worden sind, durch Dritte einfacher wird. Da die rechtlichen Patentierungshindernisse für gentechnische Züchtungsverfahren geringer sind als für die Patentierung von Pflanzensorten¹⁰⁷⁾, liegen inzwischen auch aus der Bundesrepublik Deutschland Patentanmeldungen beim Europäischen Patentamt für gentechnische Züchtungsverfahren vor¹⁰⁸⁾. Weil das jeweilige Schutzsystem u. a. den allgemeinen Züchtungsschritt, die Wirtschaftlichkeit der Nutzung der Gentechnik im Vergleich zu anderen Züchtungsverfahren, die Wettbewerbssituation in der Pflanzenzüchtung sowie die Betriebskosten für die Landwirtschaft berührt, können sich hier je nach Wahl des Schutzes unterschiedliche Auswirkungen ergeben.

Ohne auf die rechtlichen Fragen einzugehen, sind im folgenden einige Konsequenzen angeführt, die die einzelnen diskutierten Schutzmöglichkeiten für mit Hilfe der Gentechnik erstellte Pflanzensorten hätten.

a) Der Sortenschutz

Nach dem Sortenschutz stünden die Ergebnisse der gentechnischen Forschung jedem Züchter über die Sorte zur Weiterverwendung zur Verfügung. Es wird geltend gemacht, daß eine rentable Verwertung der Forschungsergebnisse in Frage gestellt wäre. Zu beachten ist jedoch, daß die Neuentwicklung einer Sorte Jahre dauert. Für den Entwickler des gentechnischen Verfahrens hätten sich bis zur Kommerzialisierung der Weiterentwicklung seiner Sorte durch einen anderen Züchter möglicherweise seine Forschungskosten amortisiert. Da dem Sortenschutz ein erheblicher Anteil am bisherigen Züchtungsfortschritt zugeschrieben wird, würde diese Funktion nicht gefährdet, wenn gentechnisch veränderten Pflanzen auch nur ein Sortenschutz gewährt würde.

¹⁰⁷⁾ Lange, 1985

¹⁰⁸⁾ Dickson, 1985

b) Der Patentschutz für die Pflanzensorte

Nach dem Patentschutz wäre jede Art der Verwendung der Sorte geschützt. Die Möglichkeit zur Weiterverwendung der patentierten Sorte für Züchtungszwecke entfiel. Es wird geltend gemacht, daß dies den allgemeinen Züchtungsfortschritt beeinträchtigen könnte. Ebenso ist nicht auszuschließen, daß die Möglichkeit für den Landwirt zum Nachbau im eigenen Betrieb (das sind bei uns immerhin noch 60% bei Getreidearten und 60% bei Kartoffeln¹⁰⁹⁾) entfiel. Das Schutzrecht könnte sich bis auf das Endprodukt, das Nahrungsmittel erstrecken.

c) Der Patentschutz für das Verfahren zur Pflanzenzüchtung

Mit dem Patentschutz für das Verfahren zur Pflanzenzüchtung wäre nur der gentechnische Schritt des Züchtungsverfahrens patentiert, d. h. das Züchtungsverfahren wäre nicht frei anwendbar. Nicht geschützt wäre das Vermehrungsgut der Sorte¹¹⁰⁾.

d) Das Erzeugnispatent für ein neu isoliertes Gen

Mit dem Erzeugnispatent für ein neu isoliertes Gen wäre nur dieses Gen patentiert, d. h. nicht frei verwendbar. Der Schutzzumfang würde ebenfalls nicht das Vermehrungsgut einer Sorte betreffen¹¹¹⁾.

2.4.3 Gentechnisch veränderte Pflanzen für die Dritte Welt

Wie in den Industrieländern würde die Gentechnik in den Entwicklungsländern als Ergänzung der konventionellen Methoden der Pflanzenzüchtung eingesetzt werden. Dabei haben Produktivitätsfortschritte hier einen unmittelbaren Einfluß auf die Nahrungsversorgung als in den Industrieländern, oder können von existenzieller Bedeutung für die Menschen sein (s. Abschnitt D 5.).

Die gentechnische Forschung zur Proteinverbesserung von Pflanzen, zur biologischen Stickstofffixierung sowie zur Anpassung von Pflanzen an spezifische Umweltbedingungen wird besonders unter dem Gesichtspunkt der Bedürfnisse der Länder der Dritten Welt vorgenommen. Die dazu notwendigen gentechnischen Methoden werden heute in den Industrieländern an Modellpflanzen mit dem Ziel entwickelt, sie später an den jeweils regional bedeutenden Nutzpflanzen anwenden zu können¹¹²⁾; wobei inzwischen auch Projekte in Zusammenarbeit mit den Ländern der Dritten Welt durchgeführt werden, z. B. die Arbeiten zur Bekämpfung der Kräuselkrankheit der Erdnuß an der Biologischen Bundesanstalt.

¹⁰⁹⁾ CMA, o. J.

¹¹⁰⁾ Lange, 1985

¹¹¹⁾ Lange, 1985

¹¹²⁾ Schell, Schriftliche Stellungnahme zur Anhörung der Enquete-Kommission am 18. September 1985

Die Agrarforschung in der Dritten Welt ist von den 13 internationalen Agrarforschungsinstituten geprägt, von denen zumindest 3 (IRRI, CYMMIT und CIP¹¹³) gentechnische Arbeiten durchführen. Ebenso wird die Gentechnik in vielen nationalen Institutionen aufgenommen und entwickelt. Eine hohe Forschungspriorität wird hier der Methodenentwicklung zum Schutz vor Ernteverlusten durch Krankheitserreger und Schädlinge beigemessen. Folgende Schätzung verdeutlicht diese Bedeutung: Gelänge es bei Weizen und Reis, den beiden wichtigsten Nahrungspflanzen der Welt, nur die Hälfte der Ernteverluste zu vermindern, könnten fast 200 Mio. t von diesen Getreidearten mehr geerntet werden; das entspricht ungefähr dem Nahrungsmittelbedarf von 200 Mio. Menschen¹¹⁴). Ebenso wird eine große Bedeutung der Entwicklung verbesserter Mikroorganismen zur biologischen Stickstofffixierung, wie der Blaualge für den Reisanbau, zugemessen¹¹⁵).

Es ist unumstritten, daß die Verbesserung der Nahrungsversorgung in Ländern der Dritten Welt in technischer Hinsicht nicht in erster Linie von Bio- und Gentechnologie ausgehen kann, sondern von der konventionellen Pflanzenzüchtung, die hier noch ein großes Potential für die Leistungssteigerung in der Pflanzenzüchtung besitzt.

Die Anwendung der Gentechnik in der Landwirtschaft in der Dritten Welt wird in ihren Auswirkungen sehr unterschiedlich eingeschätzt. Zum einen wird von der Lösung des Welthungerproblems gesprochen, zum anderen, von einer Wiederholung der negativen Erfahrung mit der sogenannten „Grünen Revolution“, mit der die in den 70er Jahren stattgefundene Einführung von Hochleistungssorten in die Länder der Dritten Welt bezeichnet wird. Da Nahrungsversorgungsprobleme in diesen Ländern zum großen Teil politisch bedingt sind — beispielsweise wirken staatlich niedriggehaltene Preise für Agrarprodukte als negative Produktionsanreize — kann sicherlich von einer Technik allein keine Lösung des komplexen Ernährungsproblems erwartet werden.

Aus negativen Erfahrungen mit der Grünen Revolution werden Befürchtungen hinsichtlich der Gentechnik abgeleitet. So wird erwartet, daß die Vielfalt der alten Landrassen reduziert wird, daß eine größere Abhängigkeit von der privatwirtschaftlichen Pflanzenzüchtung der Industrieländer entstehen wird, daß sich die Unterschiede zwischen Arm und Reich weiter vergrößern werden. Seltener werden die positiven Wirkungen der Grünen Revolution angeführt: Daß neben der verbesserten Nahrungsmittelversorgung in vielen Fällen die absoluten Einkommen sowohl für Reich als auch für Arm gestiegen sind, so daß auch von einer bedeutenden Steigerung des materiellen Wohlstandes der Armen als

Folge der Grünen Revolution gesprochen wird¹¹⁶). Diese Wirkung ist nicht zuletzt darauf zurückzuführen, daß die Hochleistungssorten wesentlich höhere Erträge brachten. Beispielsweise besagen Schätzungen, daß in acht asiatischen Ländern 27 Mio. t Reis zusätzlich geerntet werden könnten, wobei diese Ertragssteigerung ausschließlich auf die genetische Verbesserung der angebauten Pflanzen zurückgeführt wird¹¹⁷).

2.5 Bewertung und Empfehlungen

Mit der Gentechnik werden folgende Ziele in der Pflanzenproduktion verfolgt:

- Qualitätsverbesserung
- Ertragssteigerung
- Erhöhung der Resistenz gegen Krankheitserreger und Schädlinge
- Erhöhung der Herbizidresistenz
- Verringerung der Umweltbelastung

Daraus ergeben sich die verschiedenen Anwendungsbereiche der Gentechnik in der Pflanzenproduktion, die in dem vorausgegangenen Kapitel 2.3 beschrieben wurden

2.5.1 Bewertung

Für den Bereich der Pflanzenproduktion bedeutet die Gentechnik zunächst vor allem eine Erweiterung des Instrumentariums der Pflanzenzüchtung und Züchtungslenkung. Sie bietet die Möglichkeit, Züchtungsziele unmittelbarer, genauer und — besonders interessant — schneller zu erreichen.

Chancen

Die Anwendung gentechnischer Verfahren in der Pflanzenproduktion bietet unter ökologischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkten Chancen für die Landwirtschaft in den Industrieländern. Weiterhin kann die Gentechnik langfristig zur Sicherung der Welternährung beitragen, auch wenn derzeit soziale und politische Veränderungen in vielen Ländern zur Bekämpfung des Hungers wichtiger bleiben.

Die ökologischen Chancen liegen in der Möglichkeit, die Gentechnik für eine umweltschonendere Landwirtschaft einzusetzen. So können Pflanzen mit solchen Eigenschaften gezüchtet werden, die weniger auf die Anwendung von chemischen Mitteln angewiesen sind. Weiter kann die Gentechnik zu einem gezielteren und ökologisch verbesserten Pflanzenschutz beitragen. Chancen unter Umweltsichtspunkten ergeben sich außerdem dann, wenn die Gentechnik zu einer verstärkten Nutzung bisher selten angebauter Früchte beiträgt und damit die Fruchtfolgesysteme aufgelockert werden.

¹¹³) IRRI: International Rice Research Institute, Manila, Philippinen

CYMMIT: Centro Internacional de Mejoramiento de Maiz y Trigo Mexiko-Stadt, Mexiko

CIP: Centro Internacional de la Papa, Lima, Peru

¹¹⁴) Redlhammer, 1984

¹¹⁵) Swaminathan, 1985

¹¹⁶) Pinstrup-Andersen, Hazell, 1985

¹¹⁷) Pinstrup-Andersen, Hazell, 1985

Durch die Anwendung der Gentechnik erzielbare Ertragssteigerungen können auch dazu genutzt werden, landwirtschaftliche Produktionsflächen nunmehr für Zwecke des Naturschutzes zu verwenden.

Unter wirtschaftlichen und agrarpolitischen Gesichtspunkten hat das technische Potential der Gentechnik — die schnellere Erreichbarkeit definierter Qualitäten — eine besondere Bedeutung für die Nutzbarmachung von Pflanzen als Rohstofflieferanten für die chemische Industrie und die Energieerzeugung.

Chancen für die Einkommensbildung in der Landwirtschaft liegen in dem technischen Potential der Gentechnik zur Senkung der einzelwirtschaftlichen Produktionskosten und zur Steigerung der Erträge.

Risiken

Auf die möglichen Risiken der Freisetzung von gentechnisch veränderten Organismen wird in Abschnitt D 3. eingegangen.

Ein Schwerpunkt der derzeitigen Forschung ist die Entwicklung Herbizid-resistenter Pflanzen, um spezifische Herbizide verwenden zu können, ohne daß die Nutzpflanze Schaden nimmt. Daher besteht die Gefahr, daß hier eine zusätzliche Belastung der Umwelt eintreten kann, wenn Herbizidresistenzen der Pflanzen zur Ausbringung von ökologisch und toxikologisch problematischen Herbiziden führen. Auch ist zu befürchten, daß der Artenreichtum der Wildkräuter weiter verringert wird, wenn die Ausbringung von Breitbandherbiziden in größerem Umfang möglich wird.

Das Potential der Gentechnik für eine höhere Wirtschaftlichkeit der landwirtschaftlichen Produktion und der daraus resultierende Produktionsanreiz können zu einer Verschärfung der schon heute von der intensiven Landwirtschaft ausgehenden Umweltprobleme beitragen.

Die Gentechnik könnte wirtschaftliche Konzentrationsprozesse in der Saatgutbranche fördern, was dann entweder wegen einer damit verbundenen möglichen Reduzierung des derzeit in einer Vielzahl von Firmen gesammelten Pflanzenmaterials oder wegen der Verringerung in Arten- und Sortenangebot zu einem Verlust von pflanzlichen Genressourcen führen könnte. Eine Reduzierung des Arten- und Sortenangebots für den Pflanzenbau könnte auch den großflächigen Anbau einheitlicher Pflanzensorten fördern und damit bereits bestehende Probleme verstärken.

Stellungnahme

Vorrangige Aufgabe der Landwirtschaft bleibt die ausreichende Ernährung aller Menschen. Auch die Erhaltung der Kulturlandschaft ist von großer Bedeutung. Hier ist die Landwirtschaft besonders gefordert. Dabei sollten die Aspekte des Umweltschutzes breitere Beachtung finden.

Die Gentechnik bietet Chancen für die Ernährungssicherung, eine höhere Wirtschaftlichkeit der landwirtschaftlichen Produktion sowie eine umweltschonende Landwirtschaft. Daher begrüßt die Kommission grundsätzlich die Anwendung der Gentechnik in der Pflanzenproduktion.

Jedoch sind die möglichen negativen Umweltwirkungen zu vermeiden. Zu den Umweltproblemen, die durch die Freisetzung gentechnisch veränderter Pflanzen entstehen könnten, wird an anderer Stelle dieses Berichtes Stellung genommen (s. Abschnitt D 3.).

Die Kommission lehnt die Herstellung von Pflanzen ab, die gegen solche Herbizide resistent sind, die ökologisch und toxikologisch für bedenklich gehalten werden.

Allgemein sollte die Anwendung gentechnischer Verfahren nicht zu einer weiteren Intensivierung der Landwirtschaft führen.

Insbesondere unterstützt die Kommission diejenigen gentechnischen Ansätze im Bereich der Resistenzzüchtung gegenüber Krankheitserregern und Schädlingen sowie der biologischen Schädlingsbekämpfung, die auf eine Vermeidung von Umweltbelastungen abzielen. Die Kommission hebt hervor, daß in dem bisher unterentwickelten Bereich der phytomedizinischen Forschung die Gentechnik ein neues, wichtiges Instrumentarium für die Diagnose von Krankheitserregern und den Verlauf von Krankheiten darstellt, so daß die Entwicklung dieser technischen Methode zum Anlaß genommen werden kann, allgemein die Erforschung der Pflanzenkrankheiten zu verstärken.

Weiterhin weist die Kommission auf die Möglichkeit hin, das Potential der Gentechnik — auch mittelbar — für Belange des Umweltschutzes zu verwenden. So bedeutet die Steigerung von Erträgen beispielsweise durch eine gentechnische Photosynthese-Steigerung, daß etwa die benötigte Nahrungsmittelmenge auf einer geringeren Fläche erzeugt werden kann. Bund, Länder und Gemeinden unternehmen schon heute große Anstrengungen, um bisher für landwirtschaftliche Zwecke genutzte Flächen aufzukaufen und in Naturschutzflächen umzuwandeln. Die Entwicklung in der Gentechnologie wird es möglich und notwendig machen, weitere Flächen aus der landwirtschaftlichen Produktion zu nehmen und für andere Zwecke (z. B. für Erholungsräume, Aufforstungen, Feuchtbiotope) zu verwenden. Die Enquete-Kommission sieht dabei durchaus die Schwierigkeiten, den Nutzen einer Umwandlung von Kultur- in Naturschutzfläche bzw. Brachland den Landwirten verständlich zu machen. Hier bedarf es vermutlich noch viel Aufklärungsarbeit.

Die Kommission tritt dafür ein, die vorhandene Vielfalt an pflanzlichen Genressourcen und ein breites, auf die regionalen Gegebenheiten zugeschnittene Angebot an Pflanzensorten zu erhalten. Deshalb sollte die derzeitige Struktur der Pflanzenzuchtunternehmen, die aus einer Vielzahl von mittelständischen Betrieben besteht, erhalten bleiben.

Alle erörterten Möglichkeiten der Gentechnologie in der Pflanzenproduktion können auch für die Länder der Dritten Welt Bedeutung erhalten. Jedoch droht hier möglicherweise ein weiterer Verlust der Artenvielfalt bei angebauten Nutzpflanzen. Hier hat bereits die „Grüne Revolution“ die Vielzahl einheimischer Landsorten zurückgedrängt. Andererseits bieten die neuen Techniken verbesserte Möglichkeiten, Gene und Saatgut aussterbender Wild- und Kulturpflanzen zu konservieren, um sie z. B. für die Züchtung neuer Pflanzensorten zur Verfügung zu stellen.

Die mit der Gentechnologie möglichen Ertragssteigerungen können auch mit dem Anstieg sozialer und ökologischer Probleme in der Dritten Welt verbunden sein. Diese könnten durch die Einführung von gentechnisch erzeugten Höchstleistungssorten noch verstärkt werden. Die Kommission weist deshalb darauf hin, daß die Gentechnik nur einen Beitrag zur Lösung der technischen Probleme der dortigen Landwirtschaft liefern kann. Die eigentlichen Schwierigkeiten — wie Bodenverteilung, Einkommenssicherung, Agrarstrukturen und Agrarpreise — können von der Gentechnik nicht behoben werden.

2.5.2 Empfehlungen

Die Enquete-Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern,

1. vorrangig die Forschung im Bereich der Pflanzenkrankheiten (Phytopathologie) zu fördern.
2. die Forschungsförderung im Bereich Industriepflanzen (nachwachsende Rohstoffe) unter Berücksichtigung gentechnischer Verfahren zu verstärken.
3. die Forschungsförderung für die Gewinnung pflanzlicher Sekundärstoffe aus Pflanzen und Pflanzenzellkulturen für die Anwendung z. B. in Medizin oder Agrochemie zu verstärken.
4. in der anwendungsorientierten Forschung solche gentechnischen Ansätze vorrangig zu fördern, durch die keine Freisetzungprobleme entstehen können, insbesondere in den Bereichen Vektorentwicklung oder Bekämpfung pflanzlicher Viruskrankheiten.
5. auch die nicht-gentechnischen Ansätze zur biologischen Schädlingsbekämpfung und Resistenzzüchtung in die Förderung verstärkt einzubeziehen.
6. eine Entwicklung von Herbiziden und Herbizid-resistenten Pflanzen, die möglichst geringe toxische und ökologische Auswirkungen haben, anzuregen und zu fördern.

Kriterien für die ökologische und toxikologische Überlegenheit von neuen Herbiziden, die im Verbund mit gentechnisch erzeugten Herbizid-resistenten Pflanzen zur Anwendung kommen, könnten z. B. sein: Geringere Halbwertszeiten der Wirkstoffe für die Umwandlung in toxikologisch unbedenkliche Metabolite, eine verbesserte Spezifität des Herbizids. Zu einer verbes-

serten Spezifität der Herbizide können Strukturforschung und Rezeptorforschung beitragen, die deshalb gefördert werden sollten.

7. Herbizid-resistente Pflanzen, deren Resistenz auf einer für die Pflanze neuen molekularen Grundlage beruht, in einem Zulassungsverfahren auf ihre Stoffwechselprodukte und deren Eigenschaften hin untersuchen zu lassen. Weiterhin ist sicherzustellen, daß die zugehörigen Herbizide die heute zur Verfügung stehenden Testsysteme durchlaufen haben, also angepaßt an den derzeitigen Stand von Wissenschaft und Technik z. B. hinsichtlich ihrer Toxizität geprüft worden sind; dies gilt auch für Pflanzen, die gegenüber sog. Alt-Herbiziden resistent gemacht worden sind.
8. in die Bearbeitung der ökologischen Fragestellungen, die im Zusammenhang mit der Zulassung von Herbiziden anfallen, das Umweltbundesamt einzubeziehen.
9. durch Aufklärung und geeignete umweltpolitische Maßnahmen Anreize zu schaffen, daß ökologisch überlegene Herbizide von den Anwendern vorrangig eingesetzt werden.
10. Initiativen der EG oder FAO zur Errichtung von Genbanken für pflanzliches Material zu unterstützen.
11. den Bedarf an Schutzflächen zur Erhaltung wildlebender Pflanzen (und Tiere) festzustellen und diese Schutzmaßnahmen entsprechend zu verwirklichen.
12. die mittelständischen Pflanzenzuchtunternehmen z. B. durch Verbundforschungsprojekte verstärkt in die öffentliche Forschungsförderung einzubinden.
13. Institutionen, in denen gentechnische Forschungen an Pflanzen für die Bedürfnisse der Länder der Dritten Welt betrieben werden sollen, zu unterstützen oder neue Institutionen zu schaffen. Bei der technologischen Zusammenarbeit mit Ländern der Dritten Welt auf dem Gebiet der Pflanzenzüchtung sollte den konventionellen Methoden eine besondere Bedeutung zukommen, da ihr Potential zur Optimierung einheimischer Nutzpflanzen längst nicht ausgeschöpft ist.
14. einen Bericht zu erstellen, in dem die Methoden des alternativen Landbaus, die geringere unerwünschte Nebenwirkungen als vergleichbare konventionelle Methoden zeigen, bezüglich ihres Leistungsvermögens für die Erzeugung von Nahrungsmitteln, Rohstoffen und Energie überprüft werden.

2.6 Literatur

Anderson, A.: It's raining pesticides in Hokkaido, in: *Nature*, 320, 1986, 478

Bachtaler, G. et al.: Die Ausbildung resistenter Linien von Ackerunkrautarten nach fortgesetzter Anwendung von Herbiziden, insbesondere Triazine

- Balandrin, F. M. et al.: Natural Plant Chemicals: Sources of Industrial and Medicinal Materials, in: *Science*, 228, 1984, 1154—1159
- Bayer AG: Die Pflanze der Zukunft schützt sich selbst: Rettung für Millionen, in: *research*, Bayer-Forschungsmagazin, Ausgabe 1986, 92—101
- BDP, Bundesverband Deutscher Pflanzenzüchter e. V.: Geschäftsbericht 1985
- Beachy et al.: Accumulation and assembly of soyabean betaconglycinin in seeds of transformed petunia plants, in: *EMBO-Journal*, 4, 1985, 3047 ff.
- Beringer, J. E., Hirsch, P. R.: Genetic Engineering and Nitrogen Fixation, in: *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*, 1, Intercept Newcastle upon Tyne, 1984, 65—88
- Beringer, J. E.: Plant Microbe Interactions, in: Silver, S. (Hrsg.): *Biotechnology. Potentials and limitations. Report of the Dahlem workshop on biotechnology*, Springer, Berlin, 1986
- BGA-Schriften 3/84, Baß, R. et al. (Hrsg.): *Critical Evaluation of Mutagenicity Tests*, Medizin-Verlag, München, 1984
- Bialy, H., Klausner, A.: A new route to virus resistance in plants, in: *Biotechnology*, 4, 1986, 96
- Brill, W. J.: Safety Concerns and Genetic Engineering in Agriculture, in: *Science*, 227, 1985, 381—384
- Brill, W. J.: Mikrobiologie in der Landwirtschaft, in: Gruss, P. et al. (Hrsg.), *Industrielle Mikrobiologie, Spektrum-der-Wissenschaft-Verlagsgesellschaft*, 1984, 154—163
- BML, Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten: Status-Seminar zum Forschungsprogramm Nachwachsende Rohstoffe, Landwirtschaftsverlag Münster, 1985, 23—50
- Carere, A., Morpurgo, G.: Comparison of the mutagenic Activity of pesticides in vitro in various short term assays, *Progr. in Mutation Res.*, 2, 1981, 87—104
- CMA, Centrale Marketinggesellschaft der deutschen Agrarwirtschaft: *Pflanzenzüchtung in Deutschland*, Bonn
- Comai, L. et al.: Expression in plants of a mutant Aro A Gene from *Salmonella typhimurium* confers to tolerance to glyphosate, in: *Nature* 317, 1985, 741—744
- Congressional Research Service, The Library of Congress: *Recent advances in the plant sciences: applications to agriculture and agricultural products*, U. S. government printing office, Washington, 1984, 39—43
- Crawford, M.: OSTP Ponders Plant Research Initiatives, in: *Science*, 231, 1986, 212
- Der Rat von Sachverständigen für Umweltfragen (b): *Umweltprobleme der Landwirtschaft, Sondergutachten*, W. Kohlhammer, Stuttgart, März 1985, (a): *Kurzfassung des Sondergutachtens*
- Diacio, P. T.: Bacterial Model for Photosynthesis Study, in: *Genetic Engineering News*, 6, 1986, 1—9
- Dickson, D.: Chemical Giants Push for Patents on Plants, in: *Science*, 228, 1985, 1290—1291
- Dietrich, F.: Ist der Boden noch zu retten?, in: *Evangelische Akademie Bad Boll (Hrsg.): Bodenschutz als Herausforderung an unser Denken und Handeln*, 17, 1985, 45—54
- Earl, C. D., Ausubel, F. M.: The Genetic Engineering of Nitrogen Fixation, in: *Nutrition reviews* 41, 1983, 1—6
- Ebing, W., Haque, A.: Das Schicksal eines scheinbaren Herbizid-Endmetaboliten, des Hydroxymonolinuron- β -glucosids in Böden und Pflanzen, in: *Nachrichtenblatt Dtsch. Pflanzenschutzdienst*, 33, 1981, 180—191
- Eckes et al.: Isolation and characterization of a light-inducible organ-specific gene from potato and analysis of its expression after tagging and transfer into tobacco and potato shoots, in: *Molecular and general genetics*, 205, 1986, 14—22
- EG, Kommission der Europäischen Gemeinschaften: *Ansätze zu einer Markt-orientierten Landwirtschaft, Diskussionspapier von CUBE*, März 1986
- Evans, C. G. et al.: Microbial plant pathogens: Natural spread, and possible risks in their industrial use, *Commission of the European Communities*, 1981
- Fedoroff, N. V.: Moving Genes in Maize, in: *American Society for Microbiology (Hrsg.): Engineered organisms in the environment: Scientific issues*, Washington, D. C., 1985, 70—75
- Feillet, P.: Biotechnology and european agricultural policy, in: *European parliament, Biotechnology hearing*, 20. und 21. November 1985, 78—84
- Flavell, R. B. et al.: Strategies for the Improvement of Wheat-Grain Quality using Molecular Genetics, in: *Biotechnologie and Genetic Engineering Reviews*, 2, Intercept Newcastle upon Tyne, 1984, 157—173
- Frehse, H.: Rückstände von Pflanzenschutzmitteln, *Analyt. Vorkommen, Gesetzgebung*, in: *DFG-Mitteilungen XII*, Harald Boldt, Bonn, 1980, 43—56
- Goodmann, R. M., Newell, N.: Genetic Engineering of Plants for Herbicide Resistance: Status and Prospects, in: *American Society for Microbiology (Hrsg.), Engineered organisms in the environment: Scientific issues*, Washington, D. C. 1985, 47—52
- Green, C. E., in: *Proceedings, International plant and tissue-culture congress*, Minneapolis, 1986
- Gronenborn, B.: *Pflanzenzucht und Gentechnologie*, in: *Gottschalk, G. et al., Biotechnologie, Verlagsgesellschaft Schulfernsehen*, Köln, 1986
- Hahlbrock, K.: Wird die konventionelle Pflanzenzüchtung durch neue Methoden der Gentechnik abgelöst? Vortrag auf der Jahrestagung der „Gesellschaft für die Verantwortung in der Wissenschaft“ vom 18.—20. Oktober 1985
- Harnisch, H.: *Entwicklungslinien der Biotechnologie*, in: *Bundesverband der Deutschen Industrie: Industrieforschung*, BDI-Drucksache 187, Januar 1986
- Hauptli, H. et al.: Genetically engineered plants: Environmental issues, in: *Biotechnology*, 3, 1985, 437—442
- Henschler, D.: *Schwerpunkt Toxikologie, Naturwiss. Rundschau*, 37, 1984, 1431—1434
- Heß, D.: *Biotechnologie und Pflanzenzüchtung*, in: *Umschau*, 10, 1985, 607—617
- Hirano, S. S., Upper, C. D.: Ecology and physiology of *Pseudomonas syringae*, in: *Bio/technology* 3, 1985, 1073—1078
- How soon for nitrogen fixing plants, in: *Bio/technology* 3, 1985, 860
- Hutchison, J. M. et al.: Metabolism of Chlorosulfuron by Tolerant Bradleaves, in: *Pesticide Biochemistry and Physiol.*, 32, 1984, 243—247
- Kaiser, A. et al.: Acute toxicity testing of some herbicides-alcaloids- and antibiotics-metabolizing soil bacteria in rat,

- in: Zentralbl. Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten, Hygiene, Abt. 1, Orig. B, 173, 1981, 173—179
- Kaper, J. M., Tousignant, M. E.: Viral satellites: parasitic nucleic acids capable of modulating disease expression, in: *Endeavour, New Series*, 8, 1984, 194—200
- Kommission für Pflanzenschutz-, Pflanzenbehandlungs- und Vorratsschutzmittel: Sorption und Pflanzenverfügbarkeit von Herbiziden, Mitteilung XIV, Verlag, Chemie, Weinheim, 1985, 41—43
- Lamppa, G. et al.: Light-regulated and organ-specific expression of a wheat cab gene in transgenic tobacco, in: *Nature*, 316, 1985, 350—353
- Lange, P.: Die Natur des Züchterrechts (Sortenschutzrecht) in Abgrenzung zur patentfähigen Erfindung, in: *Gewerblicher Rechtsschutz und Urheberrecht, Internationaler Teil*, 2, 1985, 88—94
- Lingens, F. et al.: *Phenylbacterium immobile*, gen. nov., sp. nov., a gram-negative bacterium that degrades the herbicide Chloridazon, *Int. J. of Systematic Bacteriol.* 35, 1985, 26—39
- Lörz, H.: Transgenic rye plants obtained by injection of DNA into young floral tillers, in: *Nature*, 1986, im Druck
- Machholz, R. M., Kujawa, M.: Recent state of lindane metabolism Part III, in: *Residue Reviews*, 94, 1985, 119—149
- Malkomes, H. P.: International Workshop, Side Effects of Pesticides on Soil Microflora, *Nachrichtenblatt Dtsch. Pflanzenschutzdienst*, 38, 1986, 10
- Marx, J. L.: Plant Gene Transfer becomes a Fertile Field, *Science* 230, 1985, 1148—1150
- Melchers, G. et al.: Somatic hybrid plants of potato and tomato regenerated from fused protoplasts, in: *Carlsberg Research Community*, 43, 1978
- Mooney, P. R.: Saat-Multis und Welthunger, Rowohlt, Reinbek, 1981
- Nass, G.: Mutagenitätsprüfung als Teil der Präventivmedizin, in: *Chemie in unserer Zeit*, 18, 1984, 145—155
- Netzer, W. J.: Engineering Herbicide Tolerance, *Biotechnology* 2, 1984, 939—944
- Ohnesorge, F. K.: Kriterien für die Bewertung der toxikologischen Untersuchungen von Pflanzenbehandlungsmitteln, in: *Chemischer Pflanzenschutz, Rückstände und Bewertung*, DFG-Mitteilungen XII, Harald Boldt, Bonn, 1980, 57—71
- OTA, Office of Technology Assessment U.S. Congress: *Plants — The Potentials for Extracting Protein, Medicines, and Other Useful Chemicals — Workshop Proceedings*, OTA-BP-F-23, 1983
- OTA, Office of Technology Assessment U.S. Congress: *Commercial Biotechnology: An International Analysis*, OTA-BA-218, Washington D. C., 1984
- OTA, Office of Technology Assessment U.S. Congress: *Innovative Biological Technologies for Lesser Developed Countries — Workshop Proceedings*, OTA-BP-F-29, 1985
- OTA, Office of Technology Assessment U.S. Congress: *Technology, Public Policy, and the Changing Structure of American Agriculture*, OTA-F-285, 1986
- Ottow, J. C. G.: Einfluß von Pflanzenschutzmitteln auf die Mikroflora von Böden, *Naturwiss. Rundschau*, 38, 1985, 181—189
- Parsons, T. J. et al.: Transformation of poplar by *Agrobacterium tumefaciens*, in: *Bio/technology* 4, 1986, 533—536
- Pinstrup-Andersen, P., Hazell, P. B.: The Impact of the Green Revolution and Prospects for the Future, in: *Food Reviews International* 1, 1985, 1—25
- Pühler, A., Priefer, U. B.: *Biologie der Stickstoff-Fixierung*, in: *Wissenschaftsmagazin*, 7, Technische Universität Berlin, 1984, 77—80
- Pühler, A.: Die Molekularbiologie der Stickstoff-Fixierung bei *Klebsiella pneumoniae*, in: *Biologie in unserer Zeit*, 1, 1979, 14—23
- Redlhammer, D.: Steigerung der Erzeugung und naturwissenschaftlicher Forschung im Pflanzenbau, in: Ehlers, E. (Hrsg.): *Ernährung und Gesellschaft, Bevölkerungswachstum — Agrare Tragfähigkeit der Erde*, Umwelt- und Medien-Verlagsgesellschaft, 1983, 167—182
- Sander, E., Dietzgen, R. G.: Monoclonal antibodies against plant viruses, in: *advances in virus research*, 29, 1984, 131—168
- Sandermann, H. Jr.: Herbicide Resistance through Gene Transfer? Biochemical and Toxicological Aspect, in: *The Impact of Gene Transfer Techniques in Eucaryotic Cell Biology*, Springer-Verlag, Berlin, 1985, 167—179
- Schreier, P. H. et al.: The use of nuclear-encoded sequences to direct the light-regulated synthesis and transport of a foreign protein into plant chloroplasts, in: *EMBO Journal*, 4, 1985, 25—32
- Schuhmann, G.: Pflanzenschutzgesetzgebung in Deutschland im Hinblick auf Anwender-, Verbraucher- und Umweltschutz, in: *BASF AG (Hrsg.), Chemie in der Landwirtschaft*, Verlag Wiss. und Politik, Köln, 1980, 21—39
- Schuphan, J.: Ökologische Aspekte in der Landwirtschaft, *Naturwissenschaftl. Rundschau*, 38, 1985, 1—7
- SFS, Sozialforschungsstelle Dortmund: Auswirkungen gentechnischer Verfahren und Produkte auf Produktionsstruktur, Arbeitsplätze und Qualifikationserfordernisse. Bericht für die Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“, 1986, 94—122
- Sharples, F. E.: Spread of organisms with novel genotypes: Thoughts from an ecological perspective, in: *Environmental implications of genetic engineering*, Hearing, U. S. government printing office, Washington, 1983, 169—172
- Shillito, R. D. et al.: High efficiency direct gene transfer to plants, in: *Bio/technology* 3, 1985, 1099—1103
- Skinner, K. J.: Nitrogen fixation, in: *Chemical & Engineering News*, 4, 1976, 23—35
- Sun, M.: The global flight over plant genes, in: *Science*, 231, 1986, 445—447
- Swaminathan, M. S.: Plant research and world agriculture, *First International Congress of Plant Molecular Biology*, 27. Oktober — 2. November 1985
- Wenzel, G.: Neue Wege der Pflanzenzüchtung, in: Hauska, G. (Hrsg.): *Von Gregor Mendel bis zur Gentechnik*, Schriftenreihe der Universität Regensburg, Band 10, 1984, 23—39
- Wenzel, G.: Strategies in unconventional breeding for disease resistance, in: *Annual Review of Phytopathology*, 23, 1985, 149—172
- Werdemann, B. et al.: Biotechnologie der Fette, in: *Umschau*, 1, 1985
- Wildeman, A. G., Nazar, R. N.: Significance of Plant Metabolism in the Mutagenicity and Toxicity of Pesticides, *Can. J. Gen. Cytol.*, 24, 1982, 437—449

3. Anwendungsbereich: Tierproduktion

Inhaltsverzeichnis	Seite
3.1 Einführung	84
3.2 Tiermodelle des Gentransfers	85
3.3 Anwendungen der Gentechnologie in der Nutztierzucht	87
3.3.1 Transgene Nutztiere	87
3.3.1.1 Hormonmanipulationen	87
3.3.1.2 Einführung neuer Stoffwechselwege	88
3.3.1.3 Stützproteine	88
3.3.1.4 Krankheitsresistenzen	88
3.3.1.4.1 Impfstoffe	88
3.3.1.4.2 Andere Resistenzmechanismen	90
3.3.1.5 Neue Produkte — „gene farming“	90
3.3.2 Markerunterstützte Züchtung	90
3.3.3 Manipulation von Pansen-Mikroorganismen	91
3.4 Auswirkungen und Probleme der Gentechnologie in der Tierproduktion	93
3.4.1 Auswirkungen auf die Tiergesundheit	93
3.4.2 Ökologische Auswirkungen	94
3.4.3 Betriebswirtschaftliche, volkswirtschaftliche und agrarstrukturelle Auswirkungen	94
3.5 Bewertungen und Empfehlungen	94
3.5.1 Transgene Tier	95
3.5.1.1 Vektorentwicklung	95
3.5.1.2 Hormonmanipulationen	95
3.5.2 Markerunterstützte Züchtung	95
3.5.3 Impfstoffe und Diagnostik	96
3.5.4 Pansen-Mikroorganismen und erhöhte Effizienz der Nahrungsaufnahme	96
3.5.5 Allgemeine Aspekte und Probleme der modernen Tierzucht	96
3.5.5.1 Transgene Tiere als Modelle für den Einsatz am Menschen	96
3.5.5.2 Die Bedeutung transgener Tiere für die Humanmedizin	96
3.5.5.3 Tierhaltung	97
3.5.5.4 Erhaltung der Artenvielfalt und der genetischen Vielfalt innerhalb einer Art	97
3.5.6 Empfehlungen	97
3.6 Literatur	97

3.1 Einführung

Die klassischen Methoden der Nutztierzucht auf der Basis der traditionellen Mendel-Genetik werden seit 20 bis 30 Jahren durch zell- und entwicklungsbiologische Techniken und Methoden ergänzt bzw. ersetzt, um die Eigenschaften von Hochleistungstieren quantitativ und qualitativ zu verbessern und ihre Reproduktionsrate (Stückzahl, Inter-

vall) zu erhöhen. Dazu gehören künstliche Besamung, Embryo-Transfer und -Tiefkühlkonservierung, In-vitro-Fertilisierung, Bestimmung des Geschlechtstypus vor dem Transfer („sexing“) sowie die „präimplantive“ Mikrochirurgie von Embryonen, wie z. B. zur Herstellung von eineiigen Mehrlingen durch Embryosplitting — eine Form des Klonierens — oder die Herstellung von Chimären oder somatischen Hybriden aus Embryonalzellen unter-

schiedlicher Abstammung¹⁾. Diese Verfahren und Methoden kombiniert mit einer Rationalisierung der Tierhaltung und Umstellung auf energie- und proteinreiche Fütterung bestimmen die moderne Tierproduktion, die die traditionelle Tierhaltung abgelöst hat.

Gentechnologische Verfahren und Methoden stellen eine weitere Innovation dieser Tierproduktion dar. Durch die Übertragung von Genen in die Keimbahn können die Etappen auf dem Weg zum Zuchtziele noch einmal verkürzt und die Zuchtziele weiter gesteckt werden.

Zwei Entwicklungslinien zur Optimierung der Tierproduktion, in denen die Gentechnologie zum Einsatz kommt oder kommen soll, zeichnen sich ab:²⁾

— Die Verbesserung der Nutztiere in bezug auf Reproduktionsrate, Qualität und Quantität des Tierproduktes (Fleisch, Milch, Wolle), schnelleres Wachstum, Streßresistenz und geringere Krankheitsanfälligkeit durch den Transfer geeigneter Gene in die Zygote: Die so veränderten Tiere werden als „transgene Nutztiere“ bezeichnet.

— Die Erreichung dieser Ziele durch gentechnologisch gewonnene Produkte wie Wachstumshormone oder Vakzine.

Um einen Überblick über den heutigen Stand zu vermitteln, sollen im folgenden

1. die Tiermodelle, die die Grundlagen für den Transfer von Gene in Nutztiere bereitstellen,
2. die Übertragung der Erfahrung mit diesen Tiermodellen auf Pilotsysteme der Haustierzucht sowie deren Perspektiven und Ziele,
3. die dabei auftretenden oder zu erwartenden ökonomischen und agrarstrukturellen, tierzüchterischen und ökologischen Probleme

dargestellt werden.

3.2 Tiermodelle des Gentransfers

Erfolgreiche Experimente der Genübertragung in Form des Transfers von DNA in befruchtete Eizellen sind bei verschiedenen Spezies gelungen: Taufliege, Krallenfrosch und — das häufigste System — die Labormaus. Eine Übersicht gibt Tabelle 3-1.

Tabelle 3-1

Gentransferversuche zur Erzeugung „transgener Tiere“

Klonierte DNS (Donor)	Empfänger (Spezies)	Methode des Transfers	Integration	Expression			Referenz
				keine	unspezifisch	spezifisch	
rosy (ry +)-Gen (Xanthin-Dehydrogenase) der Taufliege	Taufliege (Drosophila)	P-Transposon als Vektor, Mikroinjektion	+			+	Rubin und Spradling 1982
Chorion-Gene des Seidenspinners	Drosophila	P-Transposon Mikroinjektion	+			+	Mitsialis und Kafatos 1985
5S-DNA des Krallenfrosches (Xenopus)	Xenopus	Plasmide, Mikroinjektion	+		+		Gurdon et al. 1979
Thymidinkinase vom Herpes simplex-Virus (TK-HSV)	Maus	Mikroinjektion	+		+		Wagner, Stewart und Mintz 1981
Metallothionein-Thymidinkinase-Fusionsgen (MT-Tk)	Maus	Mikroinjektion	+		+		Brinster et al. 1983
MT-Wachstumshormon (Ratte)	Maus	Mikroinjektion	+		+		Palmiter et al. 1982
Wachstumshormon (Mensch)	Maus	Mikroinjektion	+		+		Wagner et al. 1983
MT-Wachstumshormon (Mensch)	Maus	Mikroinjektion	+		+		Brem et al. 1985

Klonierte DNS (Donor)	Empfänger (Spezies)	Methode des Transfers	Inte- gration	Expression			Referenz
				keine	unspezi- fisch	spezi- fisch	
Beta-Globin (Kaninchen)	Maus	Mikro- injektion	+		+		Stewart, Wagner und Mintz 1982
Alpha Globin (Maus)	Maus	Mikro- injektion	+		+		Stewart, Wagner und Mintz 1982
Alpha-1-Kollagen (Maus)	Maus	Retroviren	+	?			Kolata 1984
Beta-Globin (Mensch)	Maus	Retroviren	+	-			Kolata 1984
Transferin (Huhn)	Maus	Injektion	+			(+)	McKnight et al. 1983
Insulin (Mensch)	Maus	Injektion	+	-			Gordon et al. 1980
Beta-Interferon (Mensch)	Maus	Injektion	+	-			Kolata 1984
MT-HPRT ¹⁾ (Mensch)	Maus	Retroviren	+		+		Stout et al. 1985
GXPT ²⁾ (Mensch)	Maus	Retroviren	+	-			Kolata 1985
MHC II ³⁾ (Maus)	Maus	Retroviren	+		+		Steinmetz 1985
Maus-Brustdrüsen- tumorvirus-myc- Fusionsgen	Maus	Mikro- injektion	+			+	Stewart et al. 1984
Immunglobulin- kappa und -mu-Fusionsgen	Maus	Mikro- injektion	+			+	Rusconi und Köhler 1985
Elastase I (Ratte)	Maus	Mikro- injektion	+			+	Ornitz et al. 1982
Leichte Kette II des Myosins (Ratte)	Maus	Mikro- injektion	+			+	Shani 1985
Alphafetoprotein (Maus)	Maus	Mikro- injektion	+			+	Krumlauf et al. 1985
Beta-globin-Hybrid Maus/Mensch	Maus	Mikro- injektion	+		+	+	Chada et al. 1985
Influenzaresistenz	Maus	Mikro- injektion	+		+		Staeheli et al. 1986
MT-Wachstums- hormon (Mensch)	Kanin- chen	Mikro- injektion	+		+	(Ham- mer)	Hammer et al. 1985 Brem et al. 1985
	Schaf	Mikro- injektion	- (1 Aus- nahme)				Hammer et al. 1985 Kraemer et al. 1986
	Schwein	Mikro- injektion	+		+	(Ham- mer)	Hammer et al. 1985 Brem et al. 1985
MT-HSV-TK	Rind	Mikro- injektion	kein Nach- weis		+	(24 Stun- den)	Lohse 1985
HSV-TK	Rind	Mikro- injektion	+	-			Kraemer et al. 1986
HSV-TK	Schaf	Mikro- injektion	-	-			Kraemer et al. 1986

*) Die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Referenzen bei Wagner et al. 1985.

Abkürzungen:

1) MT-HPRT, Metallothionein-Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase

2) GXPT, Guanin-Xanthin-Phosphoribosyl-Transferase

3) MHC II, Major Histocompatibility Complex II

Der Nachweis transgener Tiere kann auf mehreren Wegen erfolgen. In einzelnen Fällen, wie z. B. bei der Verwendung von Wachstumshormongenen oder Onkogenen als Indikatorgenen, können transgene Tiere an ihrer Größe bzw. an der Tumorbildung erkannt werden. Ein allgemeiner Test ist der Nachweis des fraglichen Gens in der chromosomalen DNA durch die Technik der Hybridisierung. Die chromosomale DNA kann u. a. aus Blutzellen gewonnen werden.

Die „transgene“ Maus ist in erster Linie ein Werkzeug der Forschung. Bisherige Ergebnisse zeigen, daß die Integration der transferierten DNA im Genom der Empfängerzelle nachgewiesen werden konnte, daß aber Integrationsort im Empfänger-Genom, Genexpression, Zeitpunkt der Expression, Gewebsspezifität und Sytheserate des Proteins noch nicht beherrscht werden können. In bezug auf die gewebsspezifische Genexpression und Proteinbiosynthese sind jedoch in letzter Zeit bemerkenswerte Fortschritte erzielt worden: So konnte nachgewiesen werden, daß das Elastase-Gen (es codiert ein proteinspaltendes Enzym der Bauchspeicheldrüse) nach Gentransfer in die Zygote von Mäusen nur in der Bauchspeicheldrüse, Globin- und Immunoglobulingene nur in Blutzellen verstärkt induziert wurden. Die Kopplung von Signalsequenzen (Promotorregion) des Elastasegens, des Insulingens oder des Maus-Brustdrüsen-Tumor Virus (MMTV) mit einem Onkogen als Indikator führte zum Tumorstadium nur in den Zelltypen, in denen diese Gene normalerweise exprimiert werden: im Pankreas, in Inselzellen und Brustdrüsen- und Gewebe³⁾.

Die Einführung der Seidenspinner-Chorionproteingene in die Taufliege führte zu einer spezifischen Expression der transferierten Gene in Bezug auf Geschlecht, Gewebe und Zeitpunkt im Lebenszyklus⁴⁾.

Daraus ergeben sich die nächsten Forschungsaufgaben bei der Herstellung transgener Mäuse: Die kontrollierte Expression von transferierten Genen in Bezug auf Gewebe, Zeitpunkt und Dauer, und die gezielte Integration des Gens in einem definierten Genlocus. Dadurch kann z. B. vermieden werden, daß durch die Insertion der übertragenen Gene die Empfängerzellen zerstört oder mutiert werden, was zu schweren Entwicklungsstörungen führen oder letale Konsequenzen haben kann⁵⁾.

Deshalb wird es als ein vordringliches Ziel angesehen, Methoden für einen gezielten Gentransfer zu entwickeln, um den Integrationsort und die Zahl der Kopien der zu integrierenden Gene kontrollieren zu können⁶⁾.

Der Gentransfer in Zygoten hat einen Nachteil: Die transfizierten Zellen können nicht auf die gewünschte Eigenschaft hin selektiert werden; man muß die Mäuse wachsen lassen und sie dann genau untersuchen. Hier ist ein anderes experimentelles

System in der Entwicklung, in welchem eine solche Vorselektion möglich ist: Aus Blastozysten können embryonale und noch totipotente Zelllinien in Kultur — sog. „EK-Zellen“ — gezogen werden. Diese Zellen können dann durch übertragene Gene verändert, in Zellkultur selektiert und in Blastozysten injiziert werden, so daß ein Teil der Zellen der daraus entstehenden Maus den Genotyp der transfizierten EK-Zelle besitzt (sog. Mosaiktiere oder Chimären⁷⁾). Aber auch diese Chimärenbildung kann im Prinzip umgangen werden durch die Übertragung des Kernes der genetisch modifizierten EK-Zelle in eine entkernte Zygote. Jeder einzelne Schritt dieser Reaktionsfolge ist experimentell realisiert, auch die beschriebene Form des Kerntransfers allerdings mit der Einschränkung, daß die Mäuseembryonen sich nie voll entwickelten, sondern in der Gebärmutter abstarben⁸⁾.

Neuerdings ist es sogar bei Mäusen gelungen, kultivierte Zellen der Neuralleiste in neun Tage alte Mäuseembryonen (sog. „Post-Implantationsembryonen“) zu injizieren und sie an der Embryonalentwicklung teilhaben zu lassen. Auf diese Weise entstanden gleichfalls chimäre Mäuse, die in Haarspitzen und Iris die spenderabgeleitete Pigmentierung zeigten⁹⁾.

3.3 Anwendungen der Gentechnologie in der Nutztierzucht

3.3.1 Transgene Nutztiere

Erste Versuche zur Ausdehnung von Gentransferexperimenten in Mäusen auf Kaninchen, Schafe, Schweine und Rinder wurden in den vergangenen Jahren begonnen. Eine besondere technische Schwierigkeit liegt darin, daß im Unterschied zur Maus die beiden Vorkerne einer Zygote beim Schwein, Schaf und Rind entweder schlecht oder gar nicht sichtbar sind. Das Problem läßt sich jedoch durch bestimmte technische Manipulationen (z. B. Zentrifugation) oder durch optische Verbesserungen (Interferenzkontrast) lösen. In der Literatur sind daher die ersten Berichte über die erfolgreiche Erzeugung transgener Schweine und Schafe erschienen. Die Herstellung transgener Rinder ist bislang nicht geglückt, wobei hier wohl der experimentelle Aufwand und die Kosten der Tiere ein gewisses Hindernis darstellen. Insgesamt lassen sich z. Z. folgende Anwendungen erkennen:

3.3.1.1 Hormonmanipulationen

Eine wichtige Anwendung ist der Einsatz des Wachstumshormons. Vom Rind ist z. B. bekannt, daß tägliche Injektionen des Rinderwachstumshormons die Milchleistung um bis zu 40 % steigern¹⁰⁾. Beim Schwein hofft man durch die Einführung des Wach-

³⁾ Hanahan, 1984

⁴⁾ Mitsialis, Kafatos, 1985

⁵⁾ Fox, 1984; Marx, 1985

⁶⁾ Radke, Lagavias, 1986

⁷⁾ Wagner, et al., 1985

⁸⁾ McGrath, Solter, 1983; Mc Laren, 1984

⁹⁾ Jaenisch, 1985

¹⁰⁾ Kalter et al., 1984

stumshormongens in die Keimbahn des Wildschweins dessen Wachstumsgeschwindigkeit zu erhöhen¹¹⁾). Das Wildschwein ist von einem gewissen Interesse in der Schweinezucht, da es gute Fleischqualität und hohe Streßresistenz bei allerdings langsamem Wachstum aufweist. Das Problem der Überproduktion von Wachstumshormon ist allerdings bislang nicht gelöst. In der Maus führt sie zur Sterilität weiblicher Tiere, beim Schwein zu Arthritissymptomen¹²⁾). Zur Zeit wird diese Schwierigkeit durch die Auswahl von Tieren gelöst, die nur wenige oder nur eine Kopie des Gens enthalten. In Zukunft wird man auf regulierbare Promotoren oder den Einsatz von anti-sense mRNA ausweichen können und müssen.

Andere Gene von Interesse sind solche, die für Signalproteine kodieren, um auf diese Weise fundamentale Lebensprozesse, wie Reproduktion oder Milchproduktion (Laktation), gezielt beeinflussen zu können. Hierzu gehören z. B. der Growth-Hormon-Releasing-Factor und der Gonadotropin-Releasing-Factor. Schließlich muß das Booroola-F Gen erwähnt werden, daß die Fertilität der Merino-Schafe zu erhöhen in der Lage ist. Die Gegenwart von zwei Allelen (homozygoter Fall) führt zu häufigen Mehrlingsgeburten (Vierlinge). Das Genprodukt, von dem angenommen wird, das es sich um das sog. Inhibin handelt, induziert erhöhte Spiegel des follikel-stimulierenden Hormons (FSH). Arbeiten zur Klonierung dieses Gens aus Schaf und Rind sind im Gange¹³⁾.

3.3.1.2 Einführung neuer Stoffwechselwege

Leben und Leistung eines Nutztiers werden über äußerst komplexe Regulationsmechanismen gesteuert. Hier geht es insbesondere um das dynamische Gleichgewicht zwischen Biosynthese und Abbau, zwischen Energieverbrauch und Energieaufnahme. Eine Schlüsselstellung in diesem Gleichgewicht spielt etwa die Glucose. Sie kann entweder durch Mobilisierung von Reserven des Körpers selbst oder durch Biosynthese aus Nahrungskomponenten hergestellt werden. In Säugern ist oft der Vorgang der Biosynthese recht ineffizient und könnte durch die Bereitstellung entsprechender Enzyme, die eine wirksamere Ausbeute von Nahrungsmitteln gestatten, verbessert werden. Konkret geht es hier um den sog. Glyoxylat-Reaktionsweg, der es erlaubt, Essigsäure (ein zentrales Stoffwechselprodukt z. B. aus dem Abbau von Cellulose oder Fetten) in die Biosynthese von Glucose einzuschleusen¹⁴⁾.

Ein anderes betrifft die Aminosäuren. Es ist z. B. bekannt, daß eine Injektion der Aminosäure Cystein das Wachstum der Wolle im Schaf um bis zu 50 % beschleunigen kann. Diese Injektion ließe sich durch den Einbau entsprechender Gene für die Biosynthese des Cysteins ersetzen. Cystein ist eine essentielle Aminosäure, eine Aminosäure also, die ein Säuger nicht synthetisieren kann und daher mit

seiner Nahrung aufnehmen muß. Entsprechende Gene stehen daher nicht aus Säugern, aber z. B. aus *E. coli* zur Verfügung¹⁵⁾.

3.3.1.3 Stützproteine

Hier geht es um eine Veränderung der Zusammensetzung von Faserproteinen, wie z. B. Seide, Baumwolle oder Wolle. Im besonderen wird daran gedacht, die Aminosäurezusammensetzung der Wolle zu verändern. Wolle hat eine sehr komplexe Proteinzusammensetzung; eine wichtige Klasse an Proteinen sind dabei die Keratine, die allerdings nicht als einzelne Gene, sondern als Genfamilie vorkommen. Eine Änderung der Aminosäurezusammensetzung hat daher, wenn sie sich bemerkbar machen soll, die Veränderung mehrerer Gene gleichzeitig zur Voraussetzung. Wenn diese Veränderung an einem exogenen Transgen vollzogen würde, wie es der heutige Stand der Technik nicht anders erlaubt, dann müßte dieses Transgen auch korrekt exprimiert werden. Obwohl einschlägige und positive Erfahrungen mit zellspezifischer Genexpression bereits zur Verfügung stehen, so wäre es sicher als ein Unglück für ein Schaf anzusehen, Wolle in irgendeiner anderen Zelle zu produzieren als im Haarfollikel.

3.3.1.4 Krankheitsresistenzen

In der Tierwelt gibt es die verschiedensten Mechanismen der Ausprägung von Resistenzen gegenüber den unterschiedlichsten Krankheitserregern und Krankheitsursachen. Manche dieser Mechanismen sind bekannt und gut untersucht, wie z. B. die Antikörperbildung oder der Interferoneffekt. Andere haben sich bislang jeder Aufklärung und jedem molekularbiologischen Verständnis entzogen.

3.3.1.4.1 Impfstoffe

Eine Reihe von Tierseuchen, wie z. B. die Rinderpest, werden heute bereits durch Impfstoffe beherrscht und könnten längst ausgerottet sein, wenn nicht administrative Probleme, Instabilität der Vakzine und Geldmangel (hard currency) dem im Wege ständen. Die Gentechnologie hat eine große Rolle in der Entwicklung von sog. Untereinheits-Vakzinen gespielt, z. B. gegen die Maul- und Klauenseuche (MKS).

Die Maul- und Klauenseuche ist eine gefürchtete Tierseuche, da sie sehr schnell verbreitet werden kann und hochansteckend ist. Sie wird durch einen kleinen einsträngigen RNA-Virus (Picorna-Virus) verursacht. MKS-Virusinfektionen kommen auf der ganzen Welt vor, mit Ausnahme von Australien, Neuseeland, Japan und dem nordamerikanischen Kontinent. Im europäischen Bereich ist in den letzten Jahrzehnten die MKS in Großbritannien, Irland und Skandinavien nur sporadisch aufgetreten. Die Bekämpfungsmaßnahmen erstrecken sich nahezu überall insbesondere auf Ausmerzungen betroffener Bestände, Sperrmaßnahmen und immunprophylak-

¹¹⁾ Kräuslich et al., 1986

¹²⁾ Radke, Lagavias, 1986

¹³⁾ Radke, Lagavias, 1986

¹⁴⁾ Boronal, et al., 1984

¹⁵⁾ Ward, et al., 1986

tische Maßnahmen. Verschiedene Länder haben die Impfung gegen MKS verboten.

Einige europäische Länder und vor allen Dingen Brasilien und Argentinien kontrollieren die Maul- und Klauenseuche durch Impfung mit einem chemisch inaktivierten Virus. Dazu müssen die Tiere mindestens einmal jährlich geimpft werden. Neben der chemischen Inaktivierung besteht ein anderes, heute kaum noch praktiziertes konventionelles Verfahren der Vakzineproduktion darin, Viren weniger virulent zu machen durch lange Passagen in Gewebekultur oder in nicht natürlichen Wirten (attenuierte Viren). Bei der Maul- und Klauenseuche führte das zu einem Impfstoff, der erhebliche Nebeneffekte hatte oder zu schwach stimulierte. Zusätzlich besteht bei einer attenuierten Vakzine das Risiko einer Rückbildung (Reversion) zu der virulenten Ausgangsform¹⁶⁾. Diese möglichen Nachteile der konventionellen Strategien können durch die gentechnische Produktion der Maul- und Klauenseuchevakzine im Prinzip aufgehoben werden. Das Konzept besteht darin, die DNA-Abschnitte aus dem Virusgenom zu isolieren und in Bakterienzellen zu klonieren, die die antigene Determinante enthalten und damit für die Stimulation der Immunantwort verantwortlich sind (Untereinheits-Vakzine). Beim Maul- und Klauenseuchevirus ist es eins der vier Hüllproteine des Virus (VP 1). Dieses Protein kann als Fusionsprotein von Bakterienzellen synthetisiert werden und ist somit in größeren Mengen verfügbar. Ein so produzierter Impfstoff wurde auf seine Immunogenität im Tierversuch bei Meerschweinchen, Ziegen, Schweinen und Rindern getestet. Die Tiere konnten nach zweimaliger Impfung vor der Krankheit geschützt werden¹⁷⁾. Die Versuche zeigten jedoch auch gleichzeitig, daß die Untereinheit in ihrer isolierten Form nicht so immunogen ist wie das inaktivierte, aber vollständige Viruspartikel: Die Dosis zur Erzielung derselben Wirkung lag für die gentechnisch produzierte Vakzine um den Faktor 100 bis 1 000 höher¹⁸⁾.

Bessere Immunität wird jedoch von den intakten Strukturproteinen erwartet, so daß in diesem Zusammenhang der Produktion von Proteinen in eukaryontischen Vektorsystemen (z. B. Blutongue-Virus Vakzine) große Bedeutung beigemessen wird.

Es besteht jedoch kein Zweifel daran, daß Lebendvakzine aus attenuierten Stämmen bei allen ihren Nachteilen höhere Immunität verleihen. In diesem Zusammenhang wird der sog. Vaccinia-Strategie, eine große Zukunft in der Veterinärmedizin vorausgesagt. Sie verknüpft das Konzept der Lebendvakzine durch Verwendung des Vaccinia-Virus mit dem der Untereinheits-Vakzine, indem das Gen für ein virales Strukturprotein in das Vaccinia-Genom eingebaut wird. Durch Infektion kommt es dann nicht nur zur Vermehrung des Vaccinia-Virus sondern auch zur Expression des fraglichen Strukturproteins mit einer entsprechenden Immunisierung. Das Vaccinia-Virus hat — bei allen Nachteilen —

immerhin zur Eliminierung der schwarzen Pocken (*Variola major*) beim Menschen geführt. Große Bedeutung wird jetzt der Bekämpfung der Tollwut, der vesikulären Stomatitis sowie insbesondere der Rinderpest beigemessen¹⁹⁾. Rinderpest ist die bedeutendste Rinderkrankheit mit Todesraten von über 90%. Ihre Einführung nach Äthiopien im Jahre 1889 als Folge der Besetzung durch Italien führte zu einer totalen Elimination des gesamten Rinderbestandes des Landes. Noch schlimmer, die Krankheit griff damals auf den gesamten Kontinent über. Es hat acht Jahrzehnte gedauert, bis die FAO zwischen 1963 und 1968 das größte Impfprogramm aller Zeiten durch Immunisierung von über 120 Millionen Stück Vieh durchführte. Mangels Überwachung und weiterer fortgesetzter Impfung ist die Rinderpest heute wieder in Afrika weit verbreitet. So werden in die Vaccinia-Strategie, die im Feld leicht anzuwenden ist, die lang-dauernde Immunität verleiht und keine Kühlketten erfordert, besonders in der dritten Welt größte Hoffnungen gesetzt²⁰⁾.

Es dürfen aber auch die eventuellen Nachteile nicht übersehen werden. Ein großes Impfprogramm mit Vaccinia-Viren könnte mit dem WHO-Programm der Ausrottung der Pocken beim Menschen interferieren, vor allem wegen des weiten Wirtsbereichs dieses Virus, der auch den Menschen einschließt. Darüberhinaus wird es notwendig sein, durch Inaktivierung weiterer nicht essentieller Bereiche auf dem Vaccinia-Genom, Stämme zu entwickeln, die noch weniger virulent sind, als z. B. der New York City Board of Health Strain (Wyeth Laboratories), der für die Pockenvakzine in den USA eingesetzt wurde.

Eine weitere Strategie der Herstellung einer sichereren Vakzine mit Hilfe gentechnischer Methoden ist die Abschwächung der Virulenz durch Herausschneiden der Gene (Deletion), die für den pathogenen Effekt verantwortlich sind. Dieser Weg wurde bei der Herstellung einer Vakzine gegen die Aujeszkysche Krankheit eingeschlagen. Diese Krankheit wird durch den Pseudorabies-Virus, einen Herpes-Virus verursacht, tritt primär bei Schweinen auf und ist für Jungtiere tödlich²¹⁾. Bei der Vakzine wurde das Gen für die Thymidinkinase entfernt, die es dem Virus erlaubt, auch in das Nervengewebe einzudringen. Der von der U.S. Genfirma Novagen inc. konstruierte Impfstoff „Omnivac“ wurde in diesem Jahr in den USA zugelassen und in Versuchsreihen getestet²²⁾. Bisher waren attenuierte Lebendimpfstoffe und chemisch inaktivierte gentechnisch modifizierte Impfstoffe auf dem Markt. Da es sich in diesem Fall um die Freisetzung eines gentechnisch veränderten Organismus handelt, das US Department of Agriculture (USDA) beim Zulassungsverfahren jedoch das eigene Agricultural Recombinant DNA Research Committee (ARRC) nicht in die vorgeschriebene Begutachtungsprozedur einbezogen hatte, mußte die Lizenz vorläufig zurückgenommen werden²³⁾. Eine der „Omnivac“ vergleich-

¹⁹⁾ Bennink

²⁰⁾ Plowight, 1968

²¹⁾ Wittmann, 1986

²²⁾ Beardsley, 1986

²³⁾ Tierärztliche Rundschau, September 1986

¹⁶⁾ Cheung, Küpper, 1984

¹⁷⁾ Mc Kercher et al., 1985

¹⁸⁾ Küpper, 1985

bare oder identische Vakzine ist in der Bundesrepublik Deutschland weder zugelassen noch bekannt²⁴⁾.

Langfristig wäre es schließlich denkbar, Gene, die für Antikörper kodieren, als Transgene in die Keimbahn einzubauen. Dazu müßte es aber gelingen, sie spezifisch in B-Lymphozyten zu exprimieren.

3.3.1.4.2 Andere Resistenzmechanismen

Bei einigen Krankheitsbildern gibt es natürliche Resistenzen, die gentechnologisch zur Behandlung eingesetzt werden könnten. In Mäusen, z. B., ist seit langem eine Resistenz gegen das Influenza-Virus bekannt. Sie beruht auf der Gegenwart eines einzigen Gens, des sog. Mx-Gens, das inzwischen isoliert werden konnte²⁵⁾. Der Wirkungsmechanismus seines Produktes, der mit einem Interferoneffekt assoziiert ist, ist nicht genau bekannt. Immerhin wird es als sinnvoll angesehen, dieses Gen in Schweine zu übertragen, um diesen Resistenz gegenüber Influenzaviren zu verleihen. Ein anderer Fall ist eine gewisse Resistenz in Rindern gegen Trypanosomiasis (afrik. Schlafkrankheit). Die Trypanotoleranz des sog. N'Dama Rindes in Westafrika ist ein polygenes Merkmal, das daher durch klassische Züchtung nicht leicht herauszuzüchten ist. Es ist jedoch begonnen worden, geeignete DNA-Marker (RFLPs) zu charakterisieren, die letztlich eine Kartierung und Identifizierung dieses wichtigen Merkmals erlauben sollen²⁶⁾.

Schließlich ist bei Schweinen das Phänomen der Streßresistenz bekannt, das wie ein einfaches Mendel'sches Merkmal vererbt wird. Arbeiten zur Klonierung dieses Gens, dessen Gegenwart die Herzinfarktfrequenz beim Schwein in dramatischer Weise zu senken in der Lage ist, erscheinen aussichtsreich und sind in verschiedenen Laboratorien aufgenommen worden.

3.3.1.5 Neue Produkte — „gene farming“

Es ist oft schwierig, gewisse „fremde“ Proteine in *E. coli* zu exprimieren, da sie dort nicht korrekt modifiziert werden. In solchen Fällen weicht man heute auf eukaryotische Mikroorganismen (z. B. Hefen) oder Gewebekulturzellen aus. Eine andere Alternative wäre die Erzeugung solcher Produkte in der Milch; im Sinne der „Milchdrüse als eines Bioreaktors“. Folgende Vorteile werden für dieses System gesehen:

- a) Die Gene der wichtigen Milchproteine (Casein, alpha-Lactalbumin und beta-Lactoglobulin) kommen nur in einer Kopie pro Zelle vor und sind daher genetisch manipulierbar.
- b) Die genannten Gene werden effizient exprimiert.
- c) Die Produkte sind leicht aus der Milch isolierbar.

²⁴⁾ Der Bundesminister für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten, 1986

²⁵⁾ Staeheli et al., 1986

²⁶⁾ Soller, Beckmann, 1986

Bislang ist allerdings nicht geklärt, inwieweit fremde Produkte in der Milch stabil sind und korrekt modifiziert werden. Überdies ist unbekannt, inwieweit eine Überproduktion von biologisch hochaktiven Produkten (z. B. Interferonen) für die Tiere selbst problematisch ist.

Grundlagenarbeiten zu diesem Themenkomplex sind bereits im Gange. Es geht vor allem um die Analyse euterspezifischer Signalsysteme, hinter welchen die Gene neuer Produkte zu exprimieren wären. Für Casein, beta-Lactoglobulin und die Expression des Blutgerinnungsfaktors IX liegen erste Resultate vor²⁷⁾.

Ein wichtiger Punkt wäre in diesem Zusammenhang die Reduktion der Laktose (Milchzucker)-Konzentration in der Milch, da Milchzucker für viele Menschen zu Verdauungsproblemen führt. Es ist allerdings im Augenblick nicht klar, wie dies gelingen könnte. Vor allem ist zu bedenken, daß Laktose in der Milch für die Aufrechterhaltung des osmotischen Druckes verantwortlich ist. Eine Reduktion müßte daher durch Aufnahme von (unerwünschten) Elektrolyten kompensiert werden. Es besteht wenig Zweifel daran, daß diese und verwandte Fragen trotz ihrer Schwierigkeiten von der Wissenschaft angegangen werden.

3.3.2 Markerunterstützte Züchtung

In der Genetik schließt man seit den Zeiten Mendels vom sog. Phänotyp, dem äußeren Erscheinungsbild eines Individuums, auf den Genotyp, d. h. auf dessen genetische Zusammensetzung. Für den Fall der einfachen, sog. Mendel'schen Merkmale läßt sich dabei der Phänotyp direkt mit der Gegenwart oder der Abwesenheit eines Allels eines Gens korrelieren. Bei polygenen, quantitativen Merkmalen ist dies jedoch nicht möglich; diese sind aber die Merkmale, die in der Landwirtschaft von wirklichem Interesse sind, wie z. B. Produktivität (Milchleistung oder Wachstumsrate pro aufgenommene Menge an Nahrung, Fruchtbarkeit etc.) und Anpassungsfähigkeit (an klimatische Bedingungen oder Krankheiten). Oft gilt es z. B., Eigenschaften einer Rinderrasse, die an tropische Bedingungen adaptiert ist, aber nur niedrige Produktivität aufweist, mit einer europäischen Hochleistungsrasse zu verknüpfen. Theoretisch müßte dies durch eine einfache Kreuzung möglich sein. In der Praxis jedoch versagt dieses Verfahren, weil eben polygene Merkmale nur mit geringer Frequenz als Einheit vererbt werden, weil es kaum eine Möglichkeit der Selektion gibt, und weil es viel zu lange dauert, bis jeweils die adaptiven oder produktiven Merkmale getestet sind. Eine allgemeine Lösung für diese Problematik ergäbe sich jedoch, wenn es gelänge chromosomale Regionen zu identifizieren, die einerseits mit hoher Produktivität, andererseits mit Adaptivität verknüpft sind. Das Schicksal solcher Marker könnte dann in Kreuzungen schnell verfolgt und die geeigneten Tiere für die Introgressionsanalyse und weitere Kreuzungen identifiziert werden. Die

²⁷⁾ Ward et al., 1986

Vorteile solcher Marker sind in Tabelle 3-1 zusammengefaßt. Voraussetzungen für eine solche Analyse sind die Aufstellungen von detaillierten Genkarten auf der Basis von RFLP's für die interessierenden Rassen. Anschließend müßte untersucht werden, inwieweit sich die allelischen Frequenzen solcher RFLP's bezüglich der gewünschten Merkmale unterscheiden (s. Abb. 3-1 und 3-2). Solche Unterschiede sind z. B. für Milch- und Fleischkühe an verschiedenen Genorten (Prolactin-, Wachstumshormon) schon identifiziert worden²⁸⁾.

Im Sinn dieses Konzepts wird überdies z. B. mit Unterstützung der FAO versucht, den Genort der Trypanotoleranz des westafrikanischen N'Dama Rindes zu identifizieren um ein sinnvolles Zuchtprogramm mit europäischen Hochleistungsrassen oder dem empfindlichen Zebu zu initiieren.

Tabelle 3-1

Vorzüge von RFLP's als genetische Marker

allgemein verbreitet

stabile Vererbung (Mendel'sche Vererbung für genomische, maternale Vererbung für Organellen-RFLP's)

kodominante Expression

multiple Allele verbreitet

frei von pleiotropen Effekten bei ökonomisch bedeutenden Merkmalen

unbeeinflusst von Umwelt und Entwicklungsvorgängen

informativ in bezug auf die Natur der allelischen Variabilität

aufzufinden in allen Geweben und allen Altersstadien (ermöglicht frühe Identifikation)

langes Leben der DNA-Proben und Filter in den Aufbewahrungsschränken

verschiedene Loci können durch eine Probe erfaßt werden

heterologe Gene können als Probe verwendet werden

nahezu unbegrenzte Anzahl von Proben- und Enzym-Kombinationen herstellbar

Proben nicht begrenzt auf kodierende Sequenzen

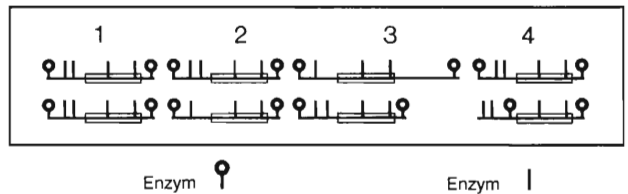
Proben decken die Variationen innerhalb hybridisierender und flankierender Sequenzen auf

Proben für vielfältig hypervariable Regionen vorhanden

²⁸⁾ Soller, Beckmann, 1986

Abbildung 3-1

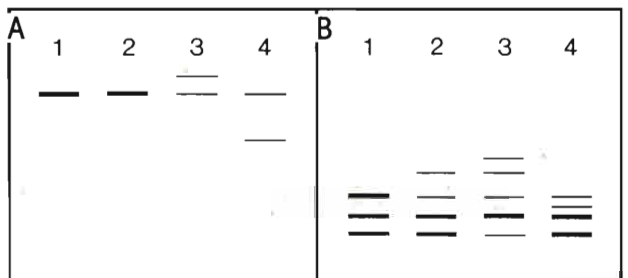
Die Restriktionskarte von homologen diploiden Chromosomensegmenten von vier Individuen



Die homologen diploiden Chromosomensegmente von vier Individuen, zusammen mit ihren Restriktions-Schnittstellen für zwei Enzyme („Lutscher“ und „Balken“). Die Individuen unterscheiden sich voneinander durch eine Punktmutation (führt zu einem Verlust einer Balken-Restriktions-Schnittstelle [Individuen 2 und 3]), eine Insertion (Individuum 3) und durch eine Inversion (Individuum 4). Die umrandete Sequenz korrespondiert mit der Sequenz, die mit der verwendeten Probe homolog ist. Es kann klar erkannt werden, daß alle Mutationen außerhalb der umrandeten Region liegen.

Abbildung 3-2

Analyse der vier Genotypen in Abb. 3-1



Die Resultate, die nach Autoradiografie der genomischen DNA dieser vier Individuen erhalten werden. Die DNA wird mit dem angegebenen Restriktionsenzym verdaut und mit einer radioaktiv markierten Probe hybridisiert, die spezifisch für die Sequenz in der umrandeten Region in Abb. 3-1 ist.

3.3.3 Manipulation von Pansen-Mikroorganismen

Für den Aufschluß energie- und proteinarmer Nahrung spielt der Pansen bei Wiederkäuern eine wesentliche Rolle. Er bildet ein kompliziertes Ökosystem aus Bakterien, Bakterienviren, Protozoen und Pilzen. Der gesamte Pansen umfaßt beim Rind einen Reaktionsraum von ca. 100 l; ein Milliliter Panseninhalt enthält 10^{10} bis 10^{11} Organismen. Das Pansenökosystem ist ein limitierender Faktor in der Futterverwertung. Mit Hilfe molekulargenetischer und gentechnischer Methoden kann dieses System zum Zwecke der besseren Futterverwertung optimiert werden. Folgende Ziele und Strategien der Einführung neuer genetischer Information

in natürliche Pansen-Ökosysteme werden dabei verfolgt²⁹⁾:

(1) Die Modifikation von Genen zur Veränderung des Stoffwechsels

Der für die Tierernährung in der Hochleistungszucht am stärksten limitierende Faktor ist die Konzentration der von den Pansenbakterien produzierten Aminosäuren. Ein Problem dabei ist der schnelle Abbau der Aminosäuren im Pansen. Ein Ziel ist es, einige Pansenbakterienstämme so zu modifizieren, daß die Aminosäure-Syntheserate erhöht und die Abbaurate erniedrigt wird.

Durch den Übergang auf energiereiches Futter steigt die Milchsäureproduktion im Pansen, was zur Laktatacidose führen kann. Hier soll eine höhere Induktionsrate der beteiligten Enzymsysteme bei Bakterien wie „*Megassphaera elsdenii*“ und „*Selenomonas ruminantium*“ für einen schnelleren Abbau der Milchsäure sorgen.

Ein weiteres Beispiel aus dieser Zielgruppe ist die Steigerung der Syntheserate von Sekundärmetaboliten wie z. B. Vitaminen. Die angeführten Projekte sind mit klassischen molekulargenetischen Methoden zu verwirklichen, können jedoch auch um gentechnische Schritte ergänzt werden. Bei der zweiten Gruppe von Projekten handelt es sich ausschließlich um gentechnische.

(2) Die Einführung neuer Gene in Pansenbakterien

Es gibt eine Reihe von Methoden, um z. B. die Nutzung des vorhanden (in den Trockenzonen der Erde oft minderwertigen) Futterangebots zu verbessern. Erhöht man z. B. die Verdaubarkeit von Stroh durch eine Ammoniakbehandlung von 35% auf 46%, so führt dies zu einer Verdoppelung der Wachstumsgeschwindigkeit der Tiere (bei gleicher Futtermenge und Futterqualität).

Andererseits sind aber auch genetische Manipulationen denkbar. So ließen sich die Gene für den Abbau von Xylan und Cellulose auf Pansenbakterien übertragen, die diese bislang nicht besitzen oder die entweder nur Xylan oder nur Cellulose abbauen können. Darüber hinaus ließe sich vielleicht der Anteil von Pansenbakterien mit zellulolytischen und xylanolytischen Kapazitäten durch geeignete genetische Manipulationen erhöhen; z. B. indem man ihnen die Möglichkeit gibt, auf besonderen limitierten Substraten zu wachsen. Der Abbau von Lignin und Hemizellulosen kann im Pansen nicht vollzogen werden. Da die (abbaubare) Zellulose jedoch in reifen Pflanzenzellen von diesen Substanzen umgeben ist, ergibt sich hier eine klare Limitierung der Ausnutzung von z. B. Stroh durch Wiederkäuer. In der Natur kann jedoch eine Auflösung von Lignin, insbesondere aus Gräsern, durch bestimmte Bakterien (Aktinomyceten) erfolgen. Die entsprechenden enzymatischen Aktivitäten sind inzwischen isoliert worden³⁰⁾. So ist es denkbar, die entsprechenden Bakterien bezüglich der Eigen-

schaft des Lignozelluloseabbaus zu verbessern und mit derartigen Bakterien das Tierfutter vorzubehandeln. Alternativ wäre es denkbar, diese Enzyme den Pansenbakterien einzubauen. Angesichts des Sauerstoffbedarfs (als Peroxid) dieser Enzyme erscheint dies jedoch in der anaeroben Umgebung des Pansen nicht einfach.

Ein weiteres Projekt dieser Gruppe ist die Einführung von Antibiotikagenen, um bestimmte Bakterien, wie z. B. die an der Methanbildung beteiligten Pansenbakterien, zu kontrollieren und damit die Futtermittelverwertung zu steigern. Gegenwärtig wird das Antibiotikum Monensin als Futterzusatzstoff eingesetzt, um die Methanproduktion zu senken (Monensin inaktiviert die Bakterien, die den Wasserstoff für die Methanproduktion bereitstellen).

(3) Die Einführung synthetischer Gene in Pansenbakterien

Ein Projekt dieser Gruppe hat zum Ziel die Verbesserung des Proteinhaushaltes. Die Konzentration an freien Aminosäuren im Pansen, die für die Synthese der Milchproteine zur Verfügung stehen, kann durch die Verfütterung von Harnstoff gesteigert werden. Limitierend bleiben jedoch die essentiellen und schwefelhaltigen Aminosäuren wie Lysin, Leucin, Methionin, Threonin. Es konnte eine DNA-Sequenz aufgebaut werden, die eine Lysin-Leucin-Methionin-Threonin-Kette in 23facher Wiederholung codiert. Diese Sequenz wird in einem Modellsystem aber immer nur so eingebaut, daß sie nicht abgelesen werden kann. Dieses Phänomen wird so interpretiert, daß im positiven Falle das synthetisierte Polypeptid einen letalen Effekt hatte und somit solche Bakterienklone nicht auffindbar waren³¹⁾. Ein weiteres Ziel für den Transfer synthetischer Gene ist Übertragung von kleinen Peptidhormongenen, wie z. B. das für den Thyreotropin-Releasing-Factor. Dieser Faktor verursacht im Endeffekt eine Konzentrationserhöhung von Prolaktin und Wachstumshormonen und stimuliert somit die Milchproduktion.

Um die Projekte der Gruppe (2) und (3) experimentell in Angriff zu nehmen, wird ein Vektorsystem entwickelt, welches den Transfer von in *Escherichia coli* geklonten Genen in Pansenbakterien ermöglicht. Dazu wird ein „Shuttle“-Vektor verwendet — ein Plasmid, welches einen weiten Wirtsbereich besitzt und sich sowohl in *Escherichia coli* als auch in Pansenbakterien replizieren kann. In einem Modellexperiment gelang es, mit dem Plasmid RP4 das Gen für Ampicillinresistenz in das Pansenbakterium *Butyrivibrio fibrisolvens* durch Konjugation zu übertragen.

Insgesamt ist festzustellen, daß die gentechnischen Methoden zur Veränderung sowohl der Pansenmikroorganismen als auch der Lignin-abbauenden Bakterien bislang noch kaum erarbeitet sind. Darüber hinaus ist die komplexe, extrem interaktive und kompetitive Natur der mikrobiellen Fauna des Pansen bislang nicht verstanden, so daß kaum

²⁹⁾ Teather, 1985

³⁰⁾ Mc Carthy, et al., 1986

³¹⁾ Teather, 1985

Voraussagen über Überlebenschancen solcher Organismen gemacht werden können.

Das experimentelle Verfahren offenbart jedoch gleichzeitig die potentiellen Risiken solcher Projekte, die die nicht beabsichtigte Verbreitung von genetischem Material in der Umwelt betreffen. Wenn der „Shuttle“-Vektor einen weiten Wirtsbereich besitzt, kann er seine mitgeführten Gene, z. B. das Zellulasegen oder das Gen für den Thyreotropin-Releasing-Factor, auch an andere Pansenbakterienstämme als die vorgesehenen weitergeben. Einige Stämme der Pansenmikroflora sind wiederum Bestandteil der normalen Darmflora von Wirbeltieren, so daß ein solches Plasmid — da es sich ja beim Pansen um ein offenes System handelt — praktisch auf jedes Tier, welches einen Darm besitzt, übertragen werden könnte. Allerdings ließe sich das Problem der Vektoren mit weitem Wirtsbereich durch die Verwendung anderer, in der experimentellen Erprobung befindlicher Vektoren verringern.

3.4 Auswirkungen und Probleme der Gentechnologie in der Tierproduktion

Die Auswirkungen der Gentechnologie in der Tierproduktion zeigen sich z. T. in

- Verstärkung von alten, mit den schon bestehenden Technologien verbundenen Problemen
- in der Möglichkeit der Lösung von Problemen der modernen Tierzucht und Tierhaltung.

Im folgenden werden die möglichen Auswirkungen der Gentechnologie dargestellt auf

- (1) Tiergesundheit und -verhalten,
- (2) die Umwelt,
- (3) die Agrarstruktur.

3.4.1 Auswirkungen auf die Tiergesundheit

Die bisherigen Versuche des Gentransfers in landwirtschaftliche Nutztiere zeigen, daß die experimentellen Erfolge, die mit Mäusen erzielt wurden, schneller als erwartet auf andere Spezies übertragbar sind. Da die Genarten von Nutztieren kaum bekannt sind, ist auch bisher kaum eine Prognose über die Wirkung der in die Zygote transferierten DNA möglich. Wie im Fall des Labormodells „Maus“ sind im Einzelfall die Folgen der möglichen Zerstörung der Integrität des Empfängergenoms oder die Expression der übertragenen Gene zur falschen Zeit und am falschen Ort sowie die Effekte der Geneprodukte bisher nicht kontrollierbar³²⁾.

Die letzten zwanzig Jahre der Produktion landwirtschaftlicher Nutztiere mit Hilfe arbeits- und ressourcensparender Technologien zum Zwecke der Steigerung der Erträge hatte nach Meinung von Veterinären negative Auswirkungen auf die Tier-

gesundheit und verringerte deren Lebensleistung³³⁾.

Die Form der Tierhaltung (große Dichte, Bewegungsarmut) führte zu einer Verringerung der Lebenserwartung sowie Stoffwechsel- und Fruchtbarkeitsstörungen, Euterkrankheiten und Schwächungen des Immunsystems³⁴⁾. Die durchschnittliche Lebensdauer einer Kuh beträgt z. B. heute 5 Jahre, die Milchleistung 2—3 Laktationsperioden mit je 6 000 l Milch und die Fortpflanzungsleistung 2—3 Kälber. Der Anteil der Kühe in der Bundesrepublik mit einem Alter von 6 Jahren und mehr betrug 1970 38 % und 1980 nur noch 29 %. Die Milchleistung pro Jahr stieg im selben Zeitraum um 24 %³⁵⁾. Die Gründe hierfür sind vielfältig; neben züchterischen spielen hier vor allem betriebswirtschaftliche Entwicklungen eine Rolle.

Bei der Gentechnologie in den Industrieländern wird es in erster Linie um verbesserte Resistenzen und verbesserte Anpassungsfähigkeiten gehen. Ein Ziel in diesem frühen Stadium der Untersuchungen besteht darin, durch den Transfer des Wachstumshormogens das Wachstum zu beschleunigen und/oder die Fleischqualität oder die Milchleistung zu vergrößern.

Die mögliche Konsequenz der Einführung eines solchen Gens beim Rind kann eine Analogiebetrachtung veranschaulichen: durch die regelmäßige Injektion von Rinderwachstumshormon konnte die Milchproduktion von Kühen um bis zu 40 % gesteigert werden.

Der Gentransfer könnte eines Tages die aufwendige Injektion ersetzen. Nun hat aber die enorme Steigerung der Milchleistung in den vergangenen 40 Jahren — ohne Wachstumshormon — schon jene physiologischen Effekte gezeigt, die oben beschrieben wurden: Die hohe Leistungssteigerung in bezug auf ein Merkmal geht auf Kosten der Gesamtphysiologie und Gesundheit des Tieres. Ein solcher Trend würde möglicherweise bei einer weiteren Leistungssteigerung fortgesetzt.

Bei Schweinen führte eine durch Hormonbehandlung erhöhte Wachstumsrate zu einem vermehrten Auftreten einer Knochenerkrankung, der Osteochondrose. Auch der Versuch der Wachstumssteigerung durch Erhöhung der Wachstumshormonkonzentration führte zu Krankheitssymptomen.

Die modernen Verfahren der Tierproduktion haben auch Auswirkungen auf Tierverhalten und -befinden. So führt bei Schweinen das moderne Produktionssystem (reizarme Umwelt, Enge, Bewegungsarmut) zu Verhaltensstörungen, wie Stangenbeißen und Leerkauen; die Zusammenlegung von Dung und Freßzone aus Platzgründen zu permanentem Streß³⁶⁾. Bei Mastbullen konnte ein erhöhter Cortisolspiegel nachgewiesen werden, was Streßbedin-

³³⁾ Die Lebensleistung setzt sich bei der Kuh beispielsweise aus der Milchleistung pro Laktationsperiode, ihrer Nutzungsdauer und ihrer Reproduktionsrate zusammen.

³⁴⁾ Boehncke, 1985

³⁵⁾ Essl, 1984

³⁶⁾ Ekesbo, 1983

³²⁾ Hahn, 1986

gungen indiziert³⁷⁾. Beispiele für aggressives Fehlverhalten unter Streßbedingungen sind auch aus der Batteriehaltung bei Hühnern bekannt³⁸⁾.

Wegen der großen Zeitabläufe in der klassischen Züchtung setzt man heute auf die gentechnologischen Verfahren. Diese könnten im Prinzip durch eine Verkürzung der Züchtungszeit eine schnellere Anpassung an veränderte Haltungsbedingungen ermöglichen.

Wenn die Produktion transgener Nutztiere die bestehenden Trends nicht umkehrt, stände dieser Produktivitätsfortschritt nicht im Einklang mit dem „Europäischen Übereinkommen zum Schutz von Tieren in landwirtschaftlichen Tierhaltungen“:

„Jedes Tier muß unter Berücksichtigung seiner Art und seiner Entwicklungs-, Anpassungs- und Domestikationsstufe entsprechend seinen physiologischen und ethologischen Bedürfnissen nach feststehenden Erfahrungen und wissenschaftlichen Erkenntnissen untergebracht, ernährt und gepflegt werden³⁹⁾.“

3.4.2 Ökologische Auswirkungen

In den vergangenen 40 Jahren hat sich in der Landwirtschaft der Trend zum Hochleistungstier so verstärkt, daß in der Praxis jeweils nur noch vergleichsweise wenige Rassen genutzt werden. Daß es dennoch nicht zu einer Erhöhung des Inzuchtgrades in Populationen mit künstlicher Besamung gekommen ist, ist darauf zurückzuführen, daß aus guten Gründen in der Tierzucht die Verwandtschaftszucht bewußt vermieden wird⁴⁰⁾. Durch die neuen Methoden erhofft man sich nun eine Erhöhung der Genreserven, wozu es aber bedeutender Anstrengungen bedarf. Das bedeutet jedoch nicht zwangsläufig, daß auch wieder mehr Rassen in der Produktion Verwendung finden werden.

Mögliche problematische Auswirkungen der vorgestellten Projekte der Optimierung der Tierproduktion auf die belebte Umwelt könnten sich in zwei Bereichen ergeben:

- Bei Feldversuchen mit gentechnisch veränderten Vakzinen kann es zur Neuinfektion bei anderen Wirten kommen, wenn der Wirtschaftsbereich nicht zureichend kontrolliert werden kann.
- Bei der Einführung neuer Eigenschaften in Pansenmikroorganismen mittels Plasmidvektoren muß mit einem horizontalen Plasmidtransfer auf andere Bakterienstämme unter Freilandbedingungen gerechnet werden. Hier handelt es sich um einen Fall der Freisetzungproblematik.

3.4.3 Betriebswirtschaftliche, volkswirtschaftliche und agrarstrukturelle Auswirkungen

Da transgene Nutztiere bisher in der Agrarproduktion noch nicht eingesetzt werden, sollen mögliche

Auswirkungen an einem analogen Fall dargestellt werden, der z. Z. in den Vereinigten Staaten kontrovers diskutiert wird. Es handelt sich um den Fall der Steigerung der Milchproduktion durch regelmäßige Injektion von Rinderwachstumshormon, die nach der Zulassung des gentechnisch produzierten Hormons erfolgen kann⁴¹⁾.

Mit Hilfe des Rinderwachstumshormons kann innerhalb kurzer Zeit (3 bis 5 Tage) eine Steigerung der Milchproduktion um 10% bis 30% erreicht werden. Die Kühe benötigen allerdings ein ganz spezielles Kraftfutter, eine sorgfältige Pflege und eine ständige Kontrolle ihres Gesundheitszustandes und ihrer Milchleistung. Das wiederum erfordert ein erfahrenes, hoch spezialisiertes Farmmanagement auf dem höchsten Stand der Technik mit Hilfe der elektronischen Datenverarbeitung. Von Ökonomen wird dieses Szenario so eingeschätzt, daß sich diese kapitalintensive Innovation nur große und liquide Farmen mit einem hervorragenden Management leisten können. Die mittleren und kleinen Farmen, die nicht über ein so effizientes Management verfügten, würden zur Aufgabe gezwungen⁴²⁾. Es wird geschätzt, daß in den ersten drei Jahren nach Einführung des Hormons der Milchpreis um 10%—15% fallen werde und der Rinder- und Farmenbestand um 25% bis 30% absinken werde. Davon seien dann in erster Linie die kleinen Farmen, die Familienbetriebe, betroffen, die heute noch weitgehend die ländliche Agrarstruktur und -kultur prägen, wie z. B. in Wisconsin. So könnte die Einführung des Rinderwachstumshormons eine neue Umstrukturierung der ländlichen Milchwirtschaft nach sich ziehen. Für diesen Fall gilt jedoch auch, daß diese Innovation im Trend liegt und das „Farmsterben“ schon vor mehr als 20 Jahren mit Beginn der wissenschaftlich-technischen Ära in der Agrarproduktion einsetzte.

Für den Bereich der Europäischen Gemeinschaft gilt ab 1988 (für Großbritannien ab 1991) ein Verbot der Verwendung von Sexualhormonen zu Mastzwecken⁴³⁾. Hormone mit wachstumssteigernder (somatotroper) Wirkung werden von dieser Richtlinie nicht erfaßt.

Die Milchpreisproblematik ist allgemein komplex. Es ist keine Frage und gut bekannt, daß die in der EG heute benötigte Milch von der Hälfte der vorhandenen Milchkühe produziert werden könnte. Um die sich daraus ergebenden agrarstrukturellen Veränderungen zu verhindern, wird weiterhin eine Überproduktion finanziert.

In den Ländern der Dritten Welt ist die Situation geradezu konträr. Hier könnte eine Leistungssteigerung mit Hilfe der Gentechnologie wirtschaftlich vertretbar und sinnvoll sein.

3.5 Bewertungen und Empfehlungen

Der Mensch darf grundsätzlich Tiere für seine Zwecke benutzen. Allerdings muß er sein Handeln

³⁷⁾ Boehncke, 1985

³⁸⁾ Ekesbo, 1983

³⁹⁾ BGBl. II, 1978, S. 114

⁴⁰⁾ Deutsche Gesellschaft für Züchtungskunde, 1985

⁴¹⁾ Sun, 1986

⁴²⁾ Kalter, 1985

⁴³⁾ Rat der Europäischen Gemeinschaften, 1985

verantworten. Aus seiner Verfügungsmacht über die Tiere erwächst eine besondere Verpflichtung, die auch beim Einsatz gentechnischer Methoden einen verantwortlichen Gebrauch dieser Möglichkeiten beinhaltet. Unter diesen ethischen Voraussetzungen streben gentechnische Anwendungen in der Tierzucht zwei wesentliche Ziele an:

a) Erhöhung der Produktivität

In den Industrieländern geht es hier vor allem um Qualität, in den Ländern der Dritten Welt sowohl um Qualität als auch Quantität. Dabei wird es ein Ziel gentechnologischer Anwendung in der Tierzucht in den Industrieländern sein, gewissen historischen Entwicklungen bei der industriellen Tierproduktion (etwa der zunehmenden Streßanfälligkeit der Tiere) entgegenzuwirken und zum anderen keine weiteren Überschüsse zu produzieren. In den Ländern der Dritten Welt hingegen muß angesichts der mangelhaften Ernährungsgrundlage in erster Linie die Menge an tierischen Nahrungsmitteln erhöht werden.

b) Erhöhung der Krankheitsresistenz

Zu diesem Ziel kann die Gentechnologie mit folgenden Methoden und Produkten beitragen:

- Transgene Tiere;
- Marker-unterstützte Selektion;
- Impfstoffe;
- Diagnostik;
- Modifikation von Pansenmikroorganismen.

Die Bewertung dieses weiten Feldes von Anwendungen ist komplex. Es ist in vielen Fällen zwischen Anwendungen in Industrieländern und Entwicklungsländern zu unterscheiden. Viele der erwähnten Verfahren bedürfen überdies technischer Voraussetzungen der Reproduktionsbiologie, wie z. B. Embryotransfer, in vitro-Befruchtung, Kryokonservierung etc., die lange bekannt sind und bereits für sich selbst in der Tierzucht eine zentrale Rolle spielen. Schließlich werden der Anwendung auch gentechnischer Verfahren Grenzen durch das Tierschutzgesetz, das Tierzuchtgesetz sowie das Seuchengesetz gesetzt.

Gentechnologische Tierexperimente sind voll in die Regeln des Tierschutzgesetzes einbezogen. Auch die Vorschriften für die Zucht und die Haltung von Tieren und für Eingriffe an Tieren reichen für die Anwendung in der Gentechnologie aus.

3.5.1 Transgene Tiere

3.5.1.1 Vektorentwicklung

Die Einführung fremder Gene in Tierembryonen bedarf geeigneter Vektoren. Das gegenwärtig praktizierte Verfahren der Mikroinjektion von DNA ist

ineffizient und damit teuer. Es besteht daher die Tendenz, auch andere Möglichkeiten, wie z. B. defekte Retroviren, einzusetzen. Gegen die Anwendung solcher Vektorsysteme in der Maus als einem Tiermodell für die Forschung ist bei Einhaltung der Sicherheits-Richtlinien nichts einzuwenden. Ihr möglicher Einsatz bei Nutztieren bzw. bei dort verwandten Rassen setzt jedoch voraus, daß Sicherheitsauflagen erlassen werden, die eine eventuelle Freisetzung solcher Viren verhindern¹⁾. Im Augenblick ist allerdings auch nicht klar, welche Retroviren in den Nutztieren überhaupt verwendet werden können. Erhöhte Vorsichtsmaßnahmen sind angebracht, solange im Einzelfall die Übertragungs- und Rekombinationsfrequenzen hoch oder noch nicht bekannt sind.

Weder bei der Mikroinjektion noch beim Gentransfer durch Retroviren sind bislang der Integrationsort, die Zahl der integrierten Kopien sowie das Ausmaß der Expression des Transgens zu steuern. Im Einzelfall ist daher zu untersuchen, inwieweit ein bestimmter Integrationsort den Gesundheitszustand eines Tieres auch langfristig beeinflußt (Tumorentstehung). Besser wäre zweifellos die Kontrolle dieser Parameter, die vermutlich nicht mehr allzulange auf sich warten lassen wird. Auf diesem Gebiet sind außerordentliche Forschungsanstrengungen im Gange.

3.5.1.2 Hormonmanipulationen

Wachstum und Laktation sind komplexe biochemische Prozesse, die im Detail noch nicht verstanden sind. Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet sind daher nachdrücklich zu begrüßen. In der Praxis hätte die Übertragung einzelner oder weniger Gene sicher den Vorteil, daß sie nur auf diesem Wege in heute nicht in der Zucht eingesetzte Rassen (Wildarten) eingebracht werden können, um deren günstige Eigenschaften (z. B. gutes Fleisch, Krankheitsresistenz) mit der einen gewünschten, neuen Eigenschaft zu verknüpfen.

In der gegenwärtigen frühen Phase der Entwicklung geht es in erster Linie um die Übertragung des Wachstumshormogens zur Erhöhung der Milchleistung. Analoge Resultate ließen sich auch durch tägliche Injektionen des Wachstumshormons erzielen. Dazu müßte das Hormon aber durch gentechnische Prozesse in Bakterien hergestellt werden. Die EWG-Richtlinien zum Verbot des Einsatzes bestimmter Stoffe mit hormonaler Wirkung (niedermolekulare Steroide und ihre Abkömmlinge) regeln nicht den Einsatz wachstumsfördernder Hormone.

3.5.2 Markerunterstützte Züchtung

Der marker-unterstützten Züchtung wird große Bedeutung beigemessen. Sie ist eine Methode, die gewünschte Eigenschaften eines Nutztiers mit bestimmten bekannten Genabschnitten korreliert. Sie wird auch und vor allem polygene Merkmale

¹⁾ siehe Abschnitt D 1. (Laborsicherheit) sowie Abschnitt D 3. (Freisetzung)

erkennen und daher eine gezielte Züchtung unter großer Zeitersparnis erlauben. Sowohl in Ländern der Dritten Welt als auch in den Industrieländern wird diese Technik schnell an Bedeutung gewinnen. Voraussetzung für die Anwendung sind die Erstellung entsprechend vollständiger Genkarten, die bislang nicht existieren. Es wird hier vermehrter Anstrengungen in der Forschung bedürfen. Ein entsprechender Erfolg, z. B. die Einführung der Trypanotoleranz in europäische Hochleistungsrinderrassen hätte auch erhebliche wirtschaftliche Bedeutung.

3.5.3 Impfstoffe und Diagnostik

Die Erhöhung der Krankheitsresistenz bei Nutztieren wird von der Kommission sehr hohe Priorität eingeräumt. Infektionskrankheiten sind sowohl in Europa und den USA (z. B. Tollwut, Maul- und Klauenseuche), aber vor allem in tropischen Ländern ein weitgehend ungelöstes Problem. Darüber hinaus hat die Optimierung der Tierproduktion in gewissen Fällen zu einer Verminderung von natürlich gegebenen Resistenzen geführt. Diese Bekämpfung von Tierkrankheiten bedarf in manchen Fällen zunächst der Diagnostik, z. B. durch DNA-Sonden. Resistenz kann vermittelt werden durch Einführung einzelner Gene, die allerdings in vielen Fällen erst noch zu identifizieren sind, oder auch durch Impfung. Die Gentechnik wird auf diesem Gebiet einen Fortschritt bringen. Die aktive Immunisierung mit Untereinheits-Vakzinen ist vorrangig zu fördern, um Freisetzungprobleme zu vermeiden. Auch bei der Anwendung anderer Immunisierungsstrategien (attenuierte Viren, Vacciniaderivate) vor allem in den Ländern der Dritten Welt sind die erkennbaren Risiken gegen den gesellschaftlichen Nutzen abzuwägen.

3.5.4 Pansen-Mikroorganismen und erhöhte Effizienz der Nahrungsaufnahme

Zwei Faktoren reduzieren die Effizienz der Verdauung von Stroh etc. durch Wiederkäuer: die Kristallinität der Cellulose und die Gegenwart von unverdaulichem Lignin. Beide Probleme können über gentechnische Methoden angegangen werden. Lösungen sind allerdings bisher nur über nicht-gentechnologische Verfahren in Sicht, z. B. über die Vorbehandlung von Stroh. Es fehlt auch an der Kenntnis der Genetik der Mikroorganismen im Pansen sowie, ganz allgemein, an gesichertem Wissen über den Abbau von Lignin. Selbstverständlich müssen solche Manipulationen an Pansen-Mikroorganismen auch im Zusammenhang mit der Freisetzungproblematik gesehen werden (s. Abschnitt D 3.). Der obligatorisch anaerobe Charakter dieser Organismen, die außerhalb des Verdauungstraktes nicht existieren können, ist allerdings als ein besonderer Sicherheitsfaktor anzusehen.

3.5.5 Allgemeine Aspekte und Probleme der modernen Tierzucht

3.5.5.1 Transgene Tiere als Modelle für den Einsatz am Menschen

Es wird oft argumentiert, daß Arbeiten zur Erzeugung transgener Tiere die analoge Anwendung auf den Menschen vorbereiten helfen. Dies gilt sicher für die Techniken z. B. des Embryotransfers und der in-vitro Fertilisation, die in der Tat in der Tierzucht den Versuchen am Menschen etwa 20 Jahre vorausgingen.

Im Falle der Gentechnik kann davon jedoch zumindest heute nicht die Rede sein. Einmal ging der Weg zum Menschen ohnehin nicht über den Umweg über die Nutztiere, sondern direkt von der Maus auf den Menschen. Die Tierzucht hat ihre ganz ureigenen, unabhängigen Interessen. Zum andern stellt die Technik der Mikroinjektion an sich nur einen kleinen Teil der wirklichen Problematik dar. Viel wichtiger und nicht ohne weiteres transferierbar sind Fragen des Vektors, der korrekten Kopienzahl und Expression sowie die Beeinflussung des Integrationsortes. Schließlich arbeitet die Tierzucht zum Zwecke der Schaffung einer ausreichenden Ernährungsgrundlage für den Menschen seit Jahrhunderten mit extremen Methoden (z. B. Inzucht, Zwillingsbildung), die jederzeit beim Menschen Anwendung finden könnten. Deshalb ist hier keineswegs ein Automatismus zu erwarten. Darüber hinaus hat sich die Kommission für ein uneingeschränktes Verbot der genetischen Manipulationen an menschlichen Embryonen ausgesprochen.

3.5.5.2 Die Bedeutung transgener Tiere für die Humanmedizin

Transgene Tiere enthalten in jeder ihrer Zellen ein fremdes Gen, das daher in einem einzigen Tier jeder denkbaren zellulären Umgebung ausgesetzt ist. Mit einem Tier läßt sich also die Frage beantworten, warum bestimmte Gene nur in bestimmten Zelltypen angeschaltet werden, und warum und wo diese wichtige Steuerung in pathologischen Situationen versagt. Zwei Arten von Genen sind hier von besonderer Bedeutung, die Onkogene und die homeotischen Gene. Onkogene sind Gene, deren Expression und Aktivierung zur Ausbildung einer Tumorzelle führen kann. In einem transgenen Tier läßt sich also untersuchen, welche Zelltypen für die Aktivierung bestimmter Onkogene besonders empfänglich sind und welche Folgen im einzelnen diese Aktivierung für bestimmte Zelltypen hat. Homeotische Gene entscheiden über die Form und die Gestalt eines Organismus und seiner einzelnen Organe. Sie sind nur in einzelnen Bereichen der Biologie, z. B. bei der Tauflyge, überhaupt bekannt. Sie werden an der Ausbildung von Fehlbildungen in transgenen Tieren erkannt, in denen der Einbau des fremden Gens ein solches homeotisches Gen inaktiviert oder zerstört hat. Derartige Gene sind in der Evolution immer konserviert, so daß hier von den Erfahrungen in der Maus, dem Tiermodell der Forschung, direkt auf den Menschen geschlossen werden kann. Es ist offensichtlich, daß die am Tier-

modell gewonnene Aufschlüsselung der Entwicklungsbiologie des Menschen nicht nur einen Erkenntnisgewinn bedeutet, sondern auch wichtige Rückschlüsse auf Entwicklungsstörungen erlaubt.

3.5.5.3 Tierhaltung

Ein weiteres schwieriges Problem in der Tierzucht ist die Frage der Tierhaltung. Die Gentechnik hat bislang keinen Eingang in die Tierzucht gefunden. Es ist auch nicht zu sehen, wo sie in Zukunft die Problematik der Tierhaltung wesentlich beeinflussen soll und wird. Wenn die Zahl der für unsere Ernährung notwendigen Nutztiere über eine gentechnisch bedingte Leistungssteigerung im Ganzen sinken sollte, so würde das allerdings nicht nur die Menge an notwendigem Weideland verringern, sondern könnte vielleicht sogar zu einer Verbesserung der Situation der Tiere führen. Zumindest ist nicht einzusehen, warum sie schlechter werden sollte. Wesentlich ist hier vor allem, daß dafür gesorgt wird, daß ganz unabhängig von der Gentechnologie adäquate Bedingungen für die Haltung von Nutztieren geschaffen werden, und daß zum anderen der Einsatz der Gentechnologie eventuelle Fehlentwicklungen aus der Vergangenheit nicht verschärft.

3.5.5.4 Erhaltung der Artenvielfalt und der genetischen Vielfalt innerhalb einer Art

Ein letzter Punkt ist der so oft beschworene Verlust der Artenvielfalt in der modernen, extensiven Landwirtschaft. Hierbei ist sicher richtig, daß unmittelbar in der Anwendung heute nur jeweils wenige Rassen anzutreffen sind. Die in den vergangenen 40 Jahren perfektionierten Techniken des Embryotransfers und der Kryokonservierung haben neben ihren vielen anderen Vorteilen (z. B. in der Hygiene) vor allem aber auch die Möglichkeit der Genkonservierung gegeben. Diese wird auch von der Tierzucht in großem Umfang wahrgenommen, so daß sie jederzeit auf vielerlei Rassen und Merkmale zurückgreifen kann. Natürlich ist heute nicht mehr wiederzugewinnen, was in den Jahrhunderten vor der Einführung des Embryotransfers vielleicht verloren gegangen ist. Die Gentechnologie bietet jedoch in diesem Zusammenhang auch die Chance, eventuelle im Phänotyp nicht mehr erkennbare Eigenschaften auch heute noch über ihre RFLPs zu identifizieren und dann gezielt durch Introgression einzuzüchten.

Genbanken können natürlich auch verloren gehen. Unabhängig davon wäre es auch ganz allgemein wünschenswert, wenn die Vielfalt der Arten uns nicht nur in Form tiefgefrorener Embryonen, sondern auch und vor allem in Form lebender Tiere erhalten bliebe.

3.5.6 Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Regierungen von Bund und Ländern* aufzufordern,

1. den Einsatz von transgenen Tieren in der biologisch-medizinischen Grundlagenforschung zu fördern, da diese Methode grundsätzlich neue Beiträge zur Entwicklungsbiologie und Medizin bei Mensch und Tier zu leisten vermag. Ihr Einsatz hat unter Bedingungen zu erfolgen, die den Vorschriften des Tierschutzgesetzes genügen.
2. in der Züchtungsforschung diejenigen Forschungsansätze vorrangig zu fördern, die zu einer Verbesserung der Qualität (z. B. des Fleisches) und zu einer Erhöhung der Krankheitsresistenz führen.
3. dem Einsatz von körpereigenen Wirkstoffen (als Proteine oder als Gene), wie z. B. wachstumsfördernden Hormonen in der Tierproduktion, eine genaue Analyse des Rückstandsverhaltens und der Wirkung auf den Menschen vorangehen zu lassen.
4. darauf zu achten, daß in der Vektor-Technologie nach den Regeln der Sicherheits-Richtlinien verfahren wird. Der Einsatz von Retroviren bei Nutztieren ist außerhalb geschlossener Systeme nicht zu verantworten. Als Vektorsysteme sind forschungsmäßig besonders solche auszubauen, die nicht Viren als Vektoren benutzen, sondern Alternativen dazu darstellen (z. B. die Elektroporation).
5. die Entwicklung von Impfstoffen mit Untereinheits-Vakzinen in allen denkbaren Varianten vorrangig zu fördern. Sofern das sogenannte Vacciniakzept unausweichlich ist, ist darauf zu achten, daß keine nachteiligen Folgen für die menschliche Gesundheit entstehen.

Die Kommission empfiehlt, die *Bundesregierung* aufzufordern,

6. Forschungsvorhaben, die den Einsatz der Gentechnologie in der Nutztierzucht in den Ländern der Dritten Welt zum Ziel haben, sowohl in Form bilateraler Zusammenarbeit als auch durch Unterstützung multinationaler Forschungszentren zu fördern. Hierbei sollen Krankheitsresistenz und Futtermittelverwertung, d. h. qualitative und quantitative Leistungssteigerung im Vordergrund stehen.
7. rechtzeitig mögliche Konsequenzen der transgenen Tierzucht auf die Struktur der Landwirtschaft zu prüfen.

3.6 Literatur

Beardsley, T.: USDA goes too public too quickly, in: *Nature*, 320, 1986, 473.

Beckmann, J. S.; Soller, M.: From Cloned Genes to Genomic Genetics, FAO-Expert Consultation on Biotechnology for Livestock Production and Health, Rome, 6 to 10 October 1986.

- Boehncke, E.: Probleme der modernen Tierproduktion, in: Voigtmann H. (Hrsg.): *Biologischer Landbau*, Stuttgart, Pro Natur-Verlag 1985, 78—89.
- Boronat, A. et al.: Location on the *Escherichia coli* genome of a gene specifying o-acetylserine (Thiol)-lyase, in: *J. Gen. Microbiol.* 130, 1984, 673—85.
- Brem, G. et al.: Production of transgenic mice, rabbits and pigs by microinjection in to pronuclei, in: *Zuchthygiene* 20, 1985, 251—252.
- Brem, G.: Mikromanipulationen von Rinderembryonen und deren Anwendungsmöglichkeiten in der Tierzucht, Stuttgart 1986.
- Brinster, R. L. et al.: Expression of a microinjected immunoglobulin gene in the spleen of transgenic mice, in: *Nature* 306, 1983, 332—336.
- Der Bundesminister für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten: Antwort auf die schriftliche Anfrage von MdB Helmut Werner vom 24. April 1986, Bonn 26. April 1986.
- Chada, K. et al.: Specific expression of a foreign β -globin gene in erythroid cells of transgenic mice, in: *Nature* 314, 1985, 377—380.
- Cheung, K. A.; Küpper H.: Biotechnological Approach to a new Foot-and-Mouth Disease Virus Vaccine, in: *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews* 1, 1984, 223—229.
- Deutsche Gesellschaft für Züchtungskunde, Arbeitsausschuß „Tierhaltung“: *Biotechnische Konzepte in der Nutztierhaltung*, Züchtungskunde 57, 1985, 163—171.
- Ekesbo, I.: Ethical Problems in Keeping and Breeding Farm Animals, in: Berg, K.; Tranøy, K. E. (Hrsg.): *Research Ethics*, New York, Alan R. Liss 1983, 167—183.
- Essl, A.: Zusammenhang zwischen Leistungszucht und Nutzungsdauer bei Kühen, *Züchtungskunde* 56, 1984, 332—338.
- Fox, L.: Injected Virus Probes Fetal Development, in: *Science* 223, 1984, 1377.
- Gordon, J. W. et al.: Genetic transformation of mouse embryos by microinjection of purified DNA, in: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77, 1980, 7380—7384.
- Gurdon et al.: Genetics in an Oocyte, in: *Human Genetics: Possibilities and Realities*, CIBA Foundation Symposium 66, Amsterdam 1979, 63—80.
- Hahn, I.: Stand der Gameten- und Genmanipulation bei Säugetieren — Möglichkeiten und Befürchtungen, in: W. Klingmüller (Hrsg.), *Genforschung im Wiederstreit*, Stuttgart 1986.
- Hammer, R. E. et al.: Production of transgenic rabbits, sheep and pigs by microinjection, in: *Nature* 315, 1985, 680—683.
- Hanahan, D.: Oncogenes in transgenic mice, in: *Nature* 312, 1984, 503—504.
- Jaenisch, R.: Mammalian neural crest cells participate in normal embryonic development on microinjection into post-implantation mouse embryos, in: *Nature* 318, 1985, 680—683.
- Kalter, R. J. et al.: Biotechnology and the Dairy Industry: Production Costs and Commercial Potential of the Bovine Growth Hormone, in: Cornell University, Department of Agricultural Economics, A. E. Research 84—22, 1984.
- Kalter, R. J.: The New Biotech Agriculture: Unforeseen Economic Consequences, in: *Issues in Science and Technology*, Fall 1985, 125—133.
- Kolata, G.: Gene Therapy Method Shows Promise, in: *Science* 223, 1984, 1376—1379.
- Kraemer, D. C.: Strategien für einen Einsatz des Gentransfers in der Rinderproduktion, in: *Züchtungskunde* 58, 1986, 32—37.
- Kräuslich, H.: Neue Techniken in der Tierzucht und ihre Anwendungsmöglichkeiten, in: *Züchtungskunde* 57, 1985, 382—393.
- Krumlauf, R. et al.: Developmental regulation of alpha-feto protein genes in transgenic mice, in: *Mol. Cell. Biol.* 19 in press.
- Küpper, H.: Biotechnologischer Weg für neue Vakzine, Ms. Symposium Gentechnologie, 6./7. Februar 1985, Heidelberg.
- Lohse, J. K. et al.: Progress towards transgenic cattle, in: *Theriogenology* 23, 1985, 205.
- Lovell-Badge, R. H.: Transgenic animals: New advances in the field, in: *Nature* 315, 1985, 628—629.
- Mapletoft, R. I.: Embryo Transfer Technology for the Enhancement of Animal Reproduction, in: *Biotechnology* 2, 1984, 149—160.
- Marx, J. L.: Making Mutant Mice by Gene Transfer, in: *Science* 228, 1985, 1517.
- McCarthy, A. J. et al.: Lignin solubilisation by *Th. mesophila*, in: *Applied Microbiology and Biotechnology* 24, 1986, 347—52.
- McKnight, G. S. et al.: Expression of the chicken transferrin gene in transgenic mice, in: *Cell* 34, 1983 335—341.
- McLaren, A.: Methods and success of nuclear transplantation in mammals, in: *Nature* 309, 1984, 671—672.
- S. A., Mitsialis; F. C. Kafatos: Regulator, elements controlling chorion gene expression between flies and moths, in: *Nature* 317, 1985, 453—456.
- Ornitz, D. M. et al.: Specific expression of an elastase-human growth hormone fusion gene in pancreatic acinar cells of transgenic mice, in: *Nature* 313, 1985, 600—602.
- Palmiter, R. D. et al.: Dramatic growth of mice that develop from eggs microinjected with metallothionein growth hormone fusion genes, in: *Nature* 300, 1982, 611—615.
- Radke, K.; Lagavias D.: Altering the Genetic Make-up of Animals, in *Biotechnology* 4, 1986, 9.
- Rat der Europäischen Gemeinschaften: Richtlinien des Rates vom 31. Dezember 1985 zum Verbot des Gebrauchs von bestimmten Stoffen mit hormonaler Wirkung im Tierbereich (85—649 EWG), Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften, Nr. L 382/228—231, 31. Dezember 1985.
- Reiland, S.: Osteochondrosis in the pig. Thesis, Stockholm 1975.
- Rusconi, S., Köhler, G.: Transmission and expression of a specific pair of rearranged immunoglobulin μ and K genes in a transgenic mouse line, in: *Nature* 314, 1985, 330—334.
- Shani, M.: Tissue-specific expression of rat myosin light-chain 2 gene in transgenic mice. *Nature* 314, 1985, 283—286.

Soller, M., Beckmann, J. S.: Molecular Markers in Animal Genetic Improvement, FAO-Expert Consultation on Biotechnology for Livestock Production and Health, Rome 6 to 10 October 1986 (AGA: Biot/86/17)

Staheli et al.: Mx-Protein: Constitutive -expression in 3T3 Cells Transformed with Cloned Mx cDNA Confers Selective Resistance to Influenza Virus, in: Cell 44, 1986, 147—158.

Steinmetz, M.: Immune response restored by gene therapy in mice, Nature 316, 1985, 14—15.

Stewart, T. A. et al.: Human β -globin gene sequences injected into mouse eggs, retained in adults, and transmitted to progeny, in: Science 217, 1982, 1046—1048.

Stewart, T. A. et al.: Spontaneous mammary adenocarcinomas in transgenic mice that carry and express MTV/myc fusion genes, in: Cell 38, 1984, 627—637.

Stout et al. : Expression of human HPRT in the central nervous system of transgenic mice, in: Nature 317, 1985, 250—252.

Sun, M.: Will Growth Hormon Swell Milk Surplus?, in: Science 233, 1986, 150—151.

Teather, R. M.: Application of Gene Manipulation to Rumen Microflora, in: Can J. Anim. Sci. 65, 1985, 563—574.

Wagner, E. F. et al.: The human β -globin gene and a functional viral thymidine kinase gene in developing mice, in: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78, 1981, 5016—5020.

Wagner, E. F. et al.: Prenatal lethalties in mice homozygous for human growth hormone gene sequences integrated in the germ line, in: Cell 35, 1983, 647—655.

E. F. Wagner, U. Ruether and C. L. Stewart, Gene Transfer into Mouse Stem Cells, in: Silver, Biotechnology: Potentials and limitations. (Hrg.) Report of the Dahlem workshop on biotechnology, Berlin, Springer 1986.

Ward, K. A. et al.: The insertion of foreign DNA into animal cell, FAO- Expert Consultation on Biotechnology, Rome 6 to 10 October 1986 (AGA: Biot/86/7).

Wittmann, G.: Lebendimpfstoffe gegen die Aujeszkysche Krankheit, in: Tierärztliche Umschau 42, 1986, 641—652.

Yilma, T.: Virus Vector Vaccines, FAO-Expert Consultation on Biotechnology, Rome 6 to 10 October 1986 (AGA Biot/86/32).

4. Anwendungsbereich: Umwelt

Inhaltsverzeichnis	Seite
4.1 Ziele des Einsatzes gentechnisch veränderter Organismen im Umweltbereich	100
4.2 Abbau und Umwandlung umweltbelastender Chemikalien	100
4.2.1 Prinzipien der mikrobiellen Umwandlung organischer Verbindungen	100
4.2.1.1 Kooperative Umwandlungsprozesse	102
4.2.1.2 Evolution neuer biochemischer Eigenschaften	102
4.2.2 Möglichkeiten und Perspektiven der gentechnischen Konstruktion stoffumwandelnder Bakterienstämme	102
4.2.2.1 Wirts-/Vektorsysteme für die Konstruktion von Abbaustämmen .	102
4.2.2.2 Gentechnische Neukonstruktion abbauender Eigenschaften	103
4.2.2.3 Verwendung von nicht-bakteriellen Genen zum Abbau von Schadstoffen	104
4.2.3 Gentechnische Beeinflussung der Umwandlung anorganischer Stoffe	105
4.2.4 Einsatzbereiche gentechnisch veränderter Organismen	105
4.2.5 Auswirkungen der Stoffumwandlung mit Hilfe gentechnisch veränderter Mikroorganismen	106

	Seite	
4.2.5.1	Ökologische Auswirkungen	106
4.2.5.2	Medizinische Auswirkungen	109
4.3	Schädlingskontrolle: Gentechnische Veränderung mikrobieller Nützlingsfunktionen	109
4.3.1	Bacillus thuringiensis	109
4.3.1.1	Gentechnische Veränderung von Bacillus thuringiensis — Ziele und Projekte	110
4.3.1.2	Übertragung der Bacillus thuringiensis Toxingene auf andere Organismen — Ziele und Projekte	110
4.3.2	Baculo-Viren	111
4.3.2.1	Gentechnische Veränderungen von Baculo-Viren	111
4.3.3	Einsatz gentechnisch veränderter Organismen in der Schädlingsbekämpfung — ökologische und medizinische Auswirkungen	111
4.3.3.1	Bacillus thuringiensis und B.t.-Toxine — enthaltende Organismen	111
4.3.3.2	Baculo-Viren	112
4.4	Bewertung und Empfehlungen	112
4.5	Literatur	114

4.1 Ziele des Einsatzes gentechnisch veränderter Organismen im Umweltbereich

Die Fähigkeiten der Mikroorganismen, chemische Verbindungen zu zersetzen, sie umzuwandeln oder in ihre Bestandteile zu zerlegen, sind grundlegend für die Stoffkreisläufe auf der Erde.

Diese Fähigkeiten werden von den Menschen in vielen Bereichen bewußt genutzt. Größenordnungsmäßig am bedeutsamsten ist in der Umweltbiotechnologie die mikrobielle Reinigung der Brauchwässer aus Haushalt, Landwirtschaft und Industrie.

Auch zur Beseitigung oder Vermeidung der negativen Wirkungen, die chemische Verbindungen natürlichen oder synthetischen Ursprungs in der Umwelt entfalten können, werden Mikroorganismen eingesetzt. Durch die Entwicklung molekulargenetischer und gentechnischer Methoden ist es darüber hinaus möglich geworden, die genetische Basis der Stoffwechselforgänge der Mikroorganismen zu verändern. Damit verbindet sich die Hoffnung, Organismen konstruieren zu können, die effektiver als die natürlicherweise vorkommenden in der Lage sind, diese Leistungen zu erbringen.

Gentechnisch veränderte Organismen könnten im Prinzip in folgenden umweltrelevanten Bereichen eingesetzt werden:

- Abbau von Schadstoffen, die von Mikroorganismen bisher wenig oder gar nicht angegriffen wurden.

Hierbei handelt es sich beispielsweise um die Zersetzung von Kunststoffabfällen auf Müllde-

ponien oder von Stoffen, die in Kläranlagen mikrobiell kaum abbaubar sind (wie z. B. einige Chlorkohlenwasserstoffe).

- Beschleunigung des Abbaus von Schadstoffen.
Dieser Bereich umfaßt all diejenigen Abfallstoffe, deren mikrobieller Abbau zwar erfolgt, deren raschere Zersetzung aber aus Umweltgesichtspunkten und wirtschaftlicher Betrachtung von besonderem Interesse ist. So ist eine beschleunigte Entfernung von Erdölverschmutzungen z. B. bei Tankerhavarien wünschenswert. Eine Erhöhung mikrobieller Abbauraten kann darüber hinaus die Dimensionierung und somit die Wirtschaftlichkeit von Kläranlagen nachhaltig beeinflussen.
- Anreicherung und Entfernung von Schwermetallen.
Hier geht es um mikrobielle Verfahren, die Schwermetalle aus dem Boden oder aus dem Abwasser anreichern. Nach der Abtrennung können die Schwermetalle dann einer Entsorgung zugeführt werden. Umgekehrt ist auch eine Verringerung der Schwermetallkonzentrationen in Böden durch mikrobielle Auslaugung denkbar.
- Biologische Schädlingsbekämpfung.
Hierbei geht es darum, die Leistungen von in der Schädlingsbekämpfung einsetzbaren Nützlingen zu erweitern bzw. zu verbessern, um dadurch den Einsatz chemischer Schädlingsbekämpfungsmittel zu verringern oder zu ergänzen.

Eine der Voraussetzungen dafür, daß sich die mit dem Einsatz gentechnisch veränderter Organismen

verbundenen Zielvorstellungen realisieren lassen, ist, daß diese Organismen die Leistungen, für die sie im Laboratorium konstruiert wurden, in der Praxis auch vollbringen.

Darüber hinaus ist zu bedenken, welche anderen als die angestrebten Wirkungen von solchen Organismen in der Umwelt ausgehen können und ob die Ergebnisse entsprechender Voruntersuchungen vom Laboratorium auf die Praxis zu übertragen sind.

4.2 Abbau und Umwandlung umweltbelastender Chemikalien

Neben den von der Natur produzierten biologischen Verbindungen sind zur Zeit mindestens 60 000 bis 70 000 unterschiedliche, synthetisch hergestellte Chemikalien weltweit im Gebrauch. Nur für einen Teil dieser Chemikalien liegen Daten über ihren Einfluß auf Gesundheit, Wachstum und Entwicklung von Menschen, Tieren, Pflanzen und Mikroorganismen vor. Verbindungen, die Halogenatome (z. B. Chlor, Fluor), enthalten, haben eine erhöhte Resistenz gegenüber mikrobiellem Abbau. Pestizide, Kunststoffe und Lösungsmittel sind in dieser Gruppe zu finden.

Andere organische Verbindungen gelangen zum Teil in großen Mengen direkt in die Umwelt. Dazu gehört z. B. das Erdöl, das, wird es aus seinen natürlichen Lagern in die übrige Umwelt in großen Mengen freigesetzt, zu ökologischen und gesundheitlichen Problemen führt. Der direkte und schnelle Abbau solcher Stoffe mit Hilfe optimierter Mikroorganismen wird als eine Möglichkeit angesehen, die durch sie hervorgerufenen Probleme zu verringern.

Die bei der Kohleverbrennung entstehenden Schwefeloxide sowie die Schwermetalle (z. B. Quecksilber, Kadmium) in Abwässern und Schlämmen stellen weitere Quellen für Umweltschädigungen dar. Auch hier gibt es Forschungsansätze, die darauf abzielen, diese Stoffe mit Hilfe von (gentechnisch veränderten) Mikroorganismen zu beseitigen oder in andere chemische Verbindungen zu überführen.

Umweltschädliche Stoffe können im Wasser, in der Luft oder im Boden vorkommen.

Da die Belastung der Abwässer mit organisch-chemischen Stoffen aus Haushalten und Industrie erheblich ist, wird der biologischen Abwasserreinigung unter technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkten eine große Bedeutung beigemessen. Die meisten Projekte, bei denen Mikroorganismen gentechnisch für spezifische Abbaureaktionen ausgerüstet werden, sind innerhalb dieses Anwendungsbereiches angesiedelt. Aber auch im Boden kann die Konzentration problematischer Chemikalien durch Einbringen von Mikroorganismen gesenkt werden¹⁾. Demgegenüber sind die Möglichkeiten der Schadstoffentfernung aus der Luft begrenzt²⁾.

¹⁾ Kilbane et al., 1983

²⁾ Office of Technology Assessment, 1984, S. 217

4.2.1 Prinzipien der mikrobiellen Umwandlung organischer Verbindungen

Alle durch natürliche Prozesse gebildeten und viele der synthetisch hergestellten chemischen Verbindungen können von den vorhandenen ein- und vielzelligen Lebewesen abgebaut oder in andere Stoffe umgewandelt werden. Zu den degradierenden Mikroorganismen gehören Mitglieder unterschiedlichster systematischer Gruppen³⁾.

Einige *synthetische organische* Chemikalien sind relativ resistent gegenüber mikrobiellem Abbau. Eine Ursache dafür ist, daß nur bestimmte Klassen der natürlicherweise vorkommenden Mikroorganismen die *Enzyme* besitzen, die für die am Anfang der Abbauketten stehenden Schlüsselreaktionen verantwortlich sind. Diese Schlüsselreaktionen sind eine notwendige Voraussetzung für die Umwandlung einer schwer abbaubaren Chemikalie in Verbindungen, die von den vorhandenen Bakterien, Pilzen oder Algen abgebaut werden können.

Neben der enzymatischen Ausstattung der Mikroorganismen sowie der Struktur des abzubauenen Stoffes beeinflussen *physikalische und chemische Komponenten* den Abbau. Dazu gehören z. B. Temperatur, Säuregrad und Salzkonzentration der Umgebung sowie die Konzentration und Wasserlöslichkeit des abzubauenen Stoffes. Einen Einfluß haben auch Stoffe, die von anderen Organismen gebildet und nach deren Absterben frei werden. Weiterhin spielen auch andere, um diese Komponenten konkurrierende Mikroorganismen eine Rolle dabei, ob eine Chemikalie mikrobiell abgebaut werden kann oder nicht⁴⁾.

Grundsätzlich gilt, daß Mikroorganismen Stoffe nur bis zu einer bestimmten *Konzentration*, d. h. Stoffpartikel pro Volumen, abzubauen vermögen. Dies ist durch die biochemischen Eigenschaften der beteiligten Enzyme, insbesondere die Bindungsfähigkeit an den abzubauenen Stoff bedingt.

Die Fähigkeit eines Organismus, Chemikalien unter *Laborbedingungen* abzubauen oder umwandeln zu können, bedeutet nicht notwendigerweise, daß er es unter *Praxis- bzw. Umweltbedingungen* auch tut. Die genetisch kodierten Abbaenzyme sind eine zwar notwendige, aber oft nicht hinreichende Bedingung dafür, daß sich eine solche Fähigkeit auch verwirklichen läßt⁵⁾.

Untersuchungen mit konventionell isolierten Abbaustämmen zeigen, daß, fügt man solche Mikroorganismen zu kontaminierten Boden- oder Wasserproben hinzu, sie in einigen Fällen den Schadstoffabbau beschleunigen⁶⁾, in anderen Fällen jedoch keine signifikante Wirkung haben⁷⁾.

³⁾ Kobayashi, Rittmann, 1982

⁴⁾ Colwell, Saylor, 1978

⁵⁾ Goldstein et al., 1985

⁶⁾ Clark, Wright, 1970; Kilbane et al., 1983; Kearney et al., 1969; Barles et al., 1979

⁷⁾ Anderson et al., 1970; Lehtomäki, Niemelä, 1975; Mac Rae, Alexander, 1965

Die in bestimmten Fällen beobachtete Unfähigkeit der Mikroorganismen, die Reaktionen, zu denen sie unter Laborbedingungen in der Lage sind, auch in Boden- oder Abwasserproben bzw. außerhalb des Labors zu vollbringen, kann u. a. darauf zurückgeführt werden, daß die Konzentration des Schadstoffes oder der Nährstoffe zu niedrig ist, um das Wachstum der entsprechenden Organismen zu gewährleisten. Weiterhin können die Bakterien durch Feinde oder toxische Stoffe reduziert werden. Auch können sie sich dann, wenn der Schadstoff als Energie- oder Nahrungsquelle benutzt wird, andere, leichter zugängliche Nahrungsquellen erschließen. Ebenso können sie aus unterschiedlichen Gründen nicht in der Lage sein, zu den Stellen (im Boden) zu gelangen, wo die Chemikalie zu finden ist⁸⁾.

4.2.1.1 Kooperative Umwandlungsprozesse

Die Interaktionen von Mikroorganismen bewirken in natürlichen Systemen, daß auch Substanzen, die von einem einzelnen Organismus nicht angegriffen werden, abgebaut werden können.

Ein Mechanismus ist der *sequenzielle Abbau* einer Substanz durch verschiedene Organismen, wobei das durch eine Mikrobenart gebildete Endprodukt das Ausgangssubstrat für eine andere ist⁹⁾. Aber nicht nur Stoffwechselzwischenprodukte können zwischen den Organismen „weitgereicht“ werden, sondern auch bestimmte Hilfsstoffe, sogenannte *Kofaktoren* zur Durchführung biochemischer Leistungen, zu denen diese Organismen ansonsten nicht in der Lage sind¹⁰⁾.

4.2.1.2 Evolution neuer biochemischer Eigenschaften

Wird in eine Umgebung ein bis dahin nicht vorhandener Stoff eingebracht, werden sich von den dort lebenden Organismen diejenigen bevorzugt vermehren, deren genetische Ausstattung es ihnen erlaubt, unter solchen Bedingungen zu überleben. Im einfachsten Fall werden bereits vorhandene, aber stillgelegte Gene aktiviert und so die für den Abbau notwendigen Enzyme bereitgestellt. Diesen Vorgang nennt man *Induktion*. Liegt die genetische Information für solche Enzyme nicht oder nicht in der richtigen Form vor, kann sich eine „passende“ genetische Ausstattung aufgrund unterschiedlicher Mechanismen entwickeln.

Dies geschieht zum einen durch die *Mutation einzelner Gene*, durch die das Reaktionsvermögen einzelner Enzyme verändert werden kann. Darüber hinaus gibt es *Plasmidübertragungsmechanismen*, durch die die genetische Information für schadstoffabbauende Enzyme von einem auf andere Bakterienstämme übertragen werden kann. Solche Plasmidübertragungen können sehr selten sein und nur 1 aus 10⁹ Bakterien betreffen, in Einzelfällen aber auch sehr effektiv, so daß 100% der Empfängerorga-

nismen die neue genetische Information erhalten. Die Rolle übertragbarer Plasmide beim Abbau von Mono- und Dichlorbiphenylen ist bereits gezeigt worden¹¹⁾. Ein weiterer Mechanismus ist das sogenannte „*patchwork assembly*“. Hierbei werden Gene, die auf unterschiedlichen Plasmiden liegen und die zu unterschiedlichen Abbauebenen gehören, durch Rekombinationsereignisse in der Bakterienzelle zu einer neuen Abbausequenz zusammengefügt.

Die Selektion solcher Fremdstoff-abbauender Bakterien kann auch *durch konventionelle mikrobiologische und biotechnische Labormethoden* vollzogen werden. Das geschieht in sogenannten Anreicherungskulturen. Hier wird einer Lösung der abzubauenen Chemikalie ein Gemisch unterschiedlicher Bakterien z. B. aus Bodenproben zugesetzt. Befindet sich unter diesen Bakterien eines, das diesen Stoff abbauen und verwerten kann, vermehrt es sich, kann isoliert und im Prinzip in der Praxis für den Abbau dieser Chemikalie eingesetzt werden. Trotz der natürlicherweise vorkommenden großen Vielfalt an degradierenden Organismen gibt es jedoch Substanzen, die nur sehr langsam oder möglicherweise gar nicht abgebaut werden.

Das kann u. U. dadurch bedingt sein, daß die dafür notwendigen Gene auf dem Bakterienchromosom liegen, dessen Information mit geringerer Wahrscheinlichkeit zwischen unterschiedlichen Bakterien ausgetauscht wird, und die „richtigen“ Abbauschritte deshalb nicht zusammengesetzt werden. In diesem Fall reichen die konventionellen mikrobiologischen Techniken häufig nicht aus, um die gewünschten Eigenschaftskombinationen zu erzielen.

4.2.2 Möglichkeiten und Perspektiven der gentechnischen Konstruktion stoffumwandelnder Bakterienstämme

Wenn die Selektion eines Stammes für den Abbau einer bestimmten Substanz durch Anreicherungskulturen erfolglos bleibt, ist ein Transfer der entsprechenden DNA-Sequenzen mittels gentechnischer Methoden im Prinzip möglich. Auch Genkombinationen, die unter natürlichen Bedingungen entstehen könnten, sind nunmehr schneller und gezielter herzustellen. Darüber hinaus können Gene anderer Arten zur Konstruktion bisher nicht existierender Abbauebenen benutzt werden.

4.2.2.1 Wirts-/Vektorsysteme für die Konstruktion von Abbaustämmen

Ein Genklonierungssystem besteht aus zwei Komponenten: einem Klonierungsvektor und einem Wirt, meistens ein gut charakterisierter Laborstamm einer Bakterienart, in den der Vektor mit dem klonierten Gen eingeführt und vermehrt wird. Solche Laborstämme überleben in der Regel unter normalen Umweltbedingungen verhältnismäßig schlecht. Um nun die gewünschten Stoffwechsellei-

¹¹⁾ Furukowa, Chakrabarty, 1982

⁸⁾ Goldstein et al., 1985

⁹⁾ Alexander, 1981

¹⁰⁾ Jacobson et al., 1980; Horvath, 1972

stungen auch unter Praxisbedingungen bzw. in praxisrelevanten Mikrobenstämmen verfügbar zu haben, werden solche Plasmide als Vektoren benutzt, die ein breites Wirtsspektrum besitzen und somit auch die Fähigkeit haben, auf andere, in der Praxis verwendete Bakterien übertragen zu werden.

Solche *transferierbaren Plasmide* werden bei den Genklonierungsarbeiten zur Konstruktion von Abbauwegen bevorzugt benutzt. Hier wird also im Gegensatz zu vielen anderen gentechnischen Arbeiten, wo die Transferierfähigkeit eines Plasmides als Risikofaktor betrachtet wird, der Transfer dieses im Labor neu zusammengesetzten Eigenschaftsspektrums auf die in der Umwelt lebenden Arten direkt angestrebt.

Die modifizierten Plasmide sollen in erster Linie in diejenigen Stämme transferiert werden können, die auch innerhalb der natürlichen Abbauprozesse wichtige Funktionen haben und im Boden oder Wasser unter den verschiedensten Bedingungen gut überleben können. Die Wirtsspektren der Plasmide, die für die Übertragung genetischer Informationen benutzt werden können, schließen z. T. auch hochspezialisierte Organismen ein, die nur an extremen Standorten z. B. mit hohen Salzkonzentrationen oder hohen Temperaturen überleben können.

4.2.2.2 Gentechnische Neukonstruktion abbauender Eigenschaften

Es gibt eine Anzahl von Chemikalien, für deren Abbau eine gentechnische Veränderung mikrobieller Abbaukapazitäten diskutiert wird. Eines der Projekte betrifft den Abbau von *Toluol* und *Xylol*. Die im Zusammenhang mit dem Abbau dieser Substanzen durchgeführten Arbeiten verdeutlichen exemplarisch die Prinzipien der gentechnischen Untersuchung und Beeinflussung von Abbauwegen.

Obwohl Toluol selber kein häufig anfallender Umweltschadstoff ist, kann er als Modellverbindung zum Studium von biochemischen Abbauwegen verwandter aromatischer Verbindungen dienen, die bedeutendere Schadstoffe sind, wie z. B. Nitrobenzol, Nitroanilin, Chlorbenzol, Chlorphenol etc.¹²⁾

Toluol und Xylol werden durch eine Anzahl von Enzymreaktionen so weit abgebaut, daß die übrigbleibenden Molekülbestandteile von den Bakterien als Wachstumssubstrate benutzt werden können¹³⁾ (Abbildung 4-1).

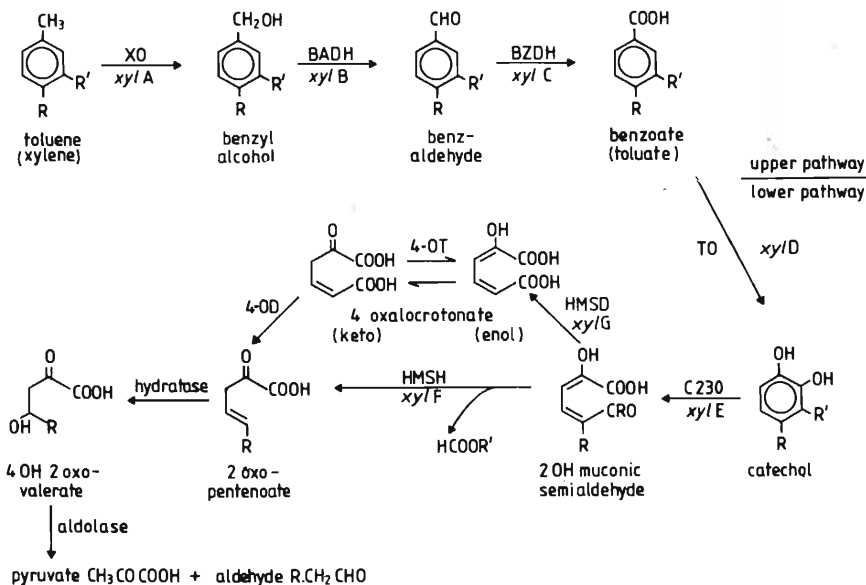
¹²⁾ Timmis, 1983

¹³⁾ Timmis, 1983

¹⁴⁾ Timmis, 1983

Abbildung 4-1

Die Enzyme des Toluol-Abbauweges¹⁴⁾



Die Gene für die Enzyme des Toluol-Abbauweges sind auf dem Tol-Plasmid in zwei Gruppen angeordnet und durch ein großes Segment Plasmid-DNA voneinander getrennt. Diese Anordnung spiegelt die funktionelle Organisation in zwei getrennt regulierte Genblöcke wider. Der obere Abbauweg baut Toluol zu Benzoat ab, während der untere weiter zu Wachstumssubstraten führt. Dabei wird der aromatische Molekül-Ring durch die sogenannte *meta-Spaltung* geöffnet, eine Reaktion, die für die Spaltung des aromatischen Ringes durch Bodenbakterien von zentraler Bedeutung ist.

Die Gene für die Enzyme dieses *Toluol-Abbauweges* liegen auf dem sogenannten *Tol-Plasmid*. Dieses Plasmid wurde aus im Boden lebenden Pseudomonas-Bakterien isoliert, die Toluol abbauen können. Die Untersuchungen des Abbauweges zeigten, daß sowohl die genetische Organisation als auch die Regulation der Enzyme von großer Komplexität sind¹⁵⁾.

Bei dem Versuch, die Gene des Toluol-Abbauweges zu klonieren, entstanden zwei Arten von Klonen. Zum einen solche mit Genen für ein oder einige wenige Enzyme, und zum anderen solche mit allen Genen für die Enzyme des mit der meta-Spaltung (siehe Legende Abbildung 4-1) verbundenen Abbauweges, einschließlich der regulatorischen Gene. Klone der ersten Klasse wurden in Experimenten mit dem Ziel verändert, die Syntheserate einzelner Enzyme zu erhöhen. Die Klone der letzteren Art haben die Untersuchung der Expression der Gene und die teilweise Aufklärung der komplexen Regulationsmechanismen der Stoffwechselwege erleichtert¹⁶⁾.

Weiterhin wurden Plasmide, die Gene für Teilschritte des Toluol-Abbaus enthielten, in Pseudomonadenstämmen hineingebracht, wodurch das Spektrum der Stoffe, die diese Bakterien bereits mit ihrer eigenen genetischen Ausstattung abbauen konnten, um andere Substanzen, die bisher nicht abgebaut werden konnten¹⁷⁾, erweitert wurde.

Eine weitere *Stoffklasse*, bei der die Modifikation natürlicher Organismen zur Optimierung der Abbauleistungen mit Hilfe gentechnischer Methoden angestrebt wird, sind die *Naphthalinsulfonsäuren*¹⁸⁾. Dieses sind Verbindungen, die bei der Herstellung der heute am häufigsten verwendeten Azofarbstoffe eine Rolle spielen.

Zu der Stoffklasse der Naphthalinsulfonsäuren gehören ca. 300—400 Verbindungen, davon haben in der Praxis allerdings nur ca. 10—12 größere Bedeutung. Um sie biologisch abzubauen, sind heute in Kläranlagen *Multispezieskulturen* im Gebrauch, deren verschiedene Organismen in ihren Abbaufähigkeiten so gut aneinander angepaßt sind, daß sie diese Stoffe im Prinzip vollständig verwerten können. Die Voraussetzung dafür ist, daß der Transfer der Stoffwechselzwischenprodukte zwischen den Organismen gut funktioniert. Dies ist nicht immer der Fall.

Mit Hilfe der Gentechnik sollen deshalb Organismen hergestellt werden, die die Gene für die verschiedenen Abbauschritte in sich vereinigen und deshalb die chemisch unterschiedlichen Seitenketten der Naphthalinsulfonsäuren abspalten können. Übrig bliebe dann das leicht abbaubare Grundgerüst, das von den natürlichen Organismen abgebaut werden kann¹⁹⁾.

¹⁵⁾ Franklin et al., 1981 a und 1981 b

¹⁶⁾ Timmis, 1983

¹⁷⁾ Lehrbach et al., 1984

¹⁸⁾ Knackmuss, 1985

¹⁹⁾ Knackmuss, 1985

Auch für die Beschleunigung des Abbaus von *Ölverunreinigungen* ist der Einsatz gentechnisch veränderter Organismen im Prinzip denkbar. In der Natur wird der mikrobielle Abbau von Öl hauptsächlich durch Art und Zustand des Öls und durch eine ungenügende Versorgung mit anderen Nährstoffen begrenzt²⁰⁾. Bei Boden- und Grundwasserkontaminationen wirkt sich hauptsächlich die fehlende Sauerstoffversorgung nachteilig aus²¹⁾. In Anwesenheit von Sauerstoff und bei einer ausreichenden Versorgung mit erforderlichen Salzen können Mikroorganismen verschiedenster Klassen Kohlenwasserstoffe, die in Roh- und Schweröl vorkommen, als einzige Kohlenstoff- und Energiequelle nutzen und das Öl deshalb abbauen. Die Abbaubarkeit der einzelnen Bestandteile nimmt dabei folgendermaßen zu: Teere < Aromate < Aliphate²²⁾. Die Gene für den Abbau können auf Chromosomen und auch auf Plasmiden liegen²³⁾. Damit das Öl leichter verfügbar ist, scheiden abbauende Organismen Tenside (= oberflächenaktive Stoffe) aus.

Der Ölabbau erfolgt in der Natur durch das Zusammenspiel (Kooperation) unterschiedlicher Mikroorganismen. Dieses Zusammenspiel ist dadurch charakterisiert, daß die durch den einen Organismus produzierten Abbauprodukte von anderen weiterverwertet und umgewandelt werden. Aufgrund der Komplexität dieses Vorganges ist es zur Zeit noch offen, ob sich durch gentechnische Veränderungen Mikroorganismenstämmen entwickeln lassen, die den Ölabbau in der Umwelt wesentlich beschleunigen könnten²⁴⁾.

4.2.2.3 Verwendung von nicht-bakteriellen Genen zum Abbau von Schadstoffen

Neben den bakteriellen Genen, die als Teilbaustecke für die Konstruktion komplexer Abbauwege benutzt werden können, wird auch die Verwendung von *Genen höherer Lebewesen* zu diesem Zweck diskutiert²⁵⁾. In der Säugetierleber werden zum Beispiel viele Enzyme gebildet, die Stoffe verändern oder abbauen können. Die für diese Enzyme kodierenden Nukleinsäuren sind also ein potentielles Reservoir für die Erweiterung des für mikrobielle Enzyme gegebenen Abbauspektrums. Auch die Erbinformation der Hefen wird in diesem Zusammenhang als nutzbar betrachtet. Allerdings liegen über den Einsatz eukaryotischer Gene zu Stoffumwandlungszwecken zur Zeit noch keine Informationen vor.

Darüber hinaus sind die *Veränderung* isolierter Gene bzw. die völlige *Neukonstruktion* von enzymkodierenden *Nukleinsäuren* im Reagenzglas Projekte der „*synthetischen Biologie*“. Man hofft dabei, neue Abbauwege für bisher nicht oder nur schwer abbaubare Substanzen wie z. B. DDT entwickeln zu können.

²⁰⁾ Umweltbundesamt, 1986

²¹⁾ Umweltbundesamt, 1986

²²⁾ Berwick, 1984

²³⁾ Chakrabarty, 1985

²⁴⁾ Umweltbundesamt, 1986

²⁵⁾ Knackmuss, 1985

4.2.3 Gentechnische Beeinflussung der Umwandlung anorganischer Stoffe

Neben den vielfältigen Möglichkeiten zur Beeinflussung des Abbaus komplexer organischer Verbindungen wird auch die Umwandlung einfacher organischer bzw. anorganischer Substanzen mit Hilfe gentechnisch optimierter Mikroorganismen in Erwägung gezogen²⁶⁾. Die Forschungsansätze in diesem Bereich sind jedoch noch nicht weit fortgeschritten.

Eines dieser Projekte ist die mikrobielle *Entschwefelung von Kohle* und darüber hinaus die Untersuchung einer möglichen genetischen Optimierung der daran beteiligten Mikroorganismen.

Kohle ist ein fossiler Energieträger, der in großen Mengen zur Energiegewinnung verbrannt wird. Sie besteht aus einem komplexen Gemisch organischer Kohlenwasserstoffe und enthält neben anderen Bestandteilen zwischen 0,5 und 6 Prozent Schwefel²⁷⁾. Bei der Verbrennung entsteht Schwefeldioxyd (SO₂). Dieses trägt zur Bildung des „sauren Regens“ und somit zu einer Reihe heute in ihrem Ausmaß noch nicht abschätzbarer Umweltprobleme bei. Eine Entfernung des Schwefels aus der Kohle mit Hilfe von Mikroorganismen vor der Verbrennung könnte dazu beitragen, den SO₂-Gehalt der Abluft aus Verbrennungsanlagen zu vermindern.

Der Schwefel liegt in der Kohle sowohl in organischer als auch in anorganischer Form vor. Mikroorganismen können beide Formen angreifen und in chemisch-organische Verbindungen überführen, die für ihren eigenen Stoffwechsel von Nutzen sind und in ihre Biomasse eingebaut werden.

Anorganische Schwefelverbindungen können von verschiedenen Mikroorganismen relativ leicht angegriffen werden. So baut z. B. *Thiobacillus ferrooxidans* 97 % des in der Kohle vorhandenen Pyritschwefels unter Laborbedingungen innerhalb von fünf Tagen ab²⁸⁾. Ein anderes Bakterium, *Sulfolobus acidocaldarius*, kann in zehn Tagen 96 % des gesamten anorganischen Schwefels aus diesem Energieträger entfernen, was einer Gesamtentschwefelung von ca. 50 % entspricht²⁹⁾.

Die Untersuchung der Biologie und Biochemie des Abbaus der *organischen Schwefelkomponenten* der Kohle befindet sich erst im Anfangsstadium. Eine gentechnische Beeinflussung der biochemischen Reaktionen, die an der Umwandlung der in der Kohle vorhandenen organischen Schwefelverbindungen beteiligt sind, ist zur Zeit noch nicht absehbar.

Ein weiteres Projekt beinhaltet die *Entfernung von Metallen aus Abwässern und Klärschlämmen*. Wegen ihrer Giftigkeit stellen Schwermetalle in Abwässern ein großes Problem dar. Um sie zu entfernen, werden physikalisch-chemische und biologische Verfahren eingesetzt. Mikroorganismen kön-

nen dem Abwasser Schwermetalle dadurch entziehen, daß sie sie in die Zelle aufnehmen (Akkumulation), sie an der Zelloberfläche binden (Biosorption) oder ihre Löslichkeit ändern.

Bei der Biosorption werden die Metallionen unspezifisch an der Zelloberfläche gebunden, während die Akkumulation in der Zelle spezifisch ist und das Vorhandensein bestimmter Proteine, Metallothioneine, zur Voraussetzung hat³⁰⁾.

Welcher Mechanismus angewendet wird, ist je nach Organismus unterschiedlich. Uran beispielsweise wird von dem Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* in den Zellen angereichert, während die Hefe *Saccharomyces cerevisiae* als Biosorbens wirkt, d. h. das Uran auf der Zelloberfläche bindet.

Eine Änderung der Löslichkeit von Metallen durch Mikroorganismen kann bewirken, daß

- Schwermetallverunreinigungen aus Klärschlämmen herausgelöst werden (die Metalle werden oxidiert und damit wieder löslich);
- Schwermetallverunreinigungen aus Abwässern ausgefällt werden (die Metalle werden reduziert und somit unlöslich);
- Quecksilber aus Abwässern abdampft (Quecksilber wird reduziert zu metallischem Quecksilber, das flüchtig ist).

Die mikrobielle Reduktion von Quecksilber ist relativ gut untersucht³¹⁾, die Gene dafür befinden sich häufig auf Plasmiden. Neben dem Strukturgen für die Quecksilber-Reduktase sind regulatorische Gene und Gene zum Abbau organischer Quecksilberverbindungen an der biologischen Umwandlung dieses Metalls beteiligt.

Mit Hilfe der Gentechnologie sollen diese Gene in anderen Organismen kloniert werden. Dadurch wird angestrebt, das durch die Mikroorganismen gebildete Quecksilbermetall leichter extrahieren und wiederverwerten zu können³²⁾.

4.2.4 Einsatzbereiche gentechnisch veränderter Organismen

Die traditionelle Biotechnologie hat eine Vielzahl von Verfahren entwickelt, bei denen die Mikroorganismen unter den unterschiedlichsten Bedingungen ihre Aktivitäten entfalten. Prinzipiell gibt es drei *Systeme*, die eine *unterschiedliche Kontrolle der Verbreitungsmöglichkeiten* der eingesetzten Organismen erlauben.

Der Prototyp streng kontrollierter, *geschlossener* Systeme sind die Bioreaktoren (Fermenter), in denen die Stoffwechselleistungen jeweils eines spezialisierten Stammes zur Herstellung oder Umwandlung von Stoffen genutzt werden. Das Eindringen von Fremdkeimen in den Fermenter ist unerwünscht, da dadurch der Verfahrensablauf geän-

²⁶⁾ Office of Technology Assessment, 1984; BMFT, 1985

²⁷⁾ Kargi, Robinson, 1982

²⁸⁾ Murr, Mehta, 1982

²⁹⁾ Kargi, Robinson, 1982

³⁰⁾ Lundgren, 1984

³¹⁾ Summers, Silver, 1978

³²⁾ Hansen et al., 1984

dert werden könnte und das System gestört wird. Das Austreten von Keimen hingegen ist während oder am Ende des Fermentationsverfahrens im Prinzip möglich und hätte in der Regel keinen negativen Einfluß auf den Verfahrensablauf.

Gentechnisch veränderte Bakterien können sowohl in geschlossenen Fermenteranlagen als auch in (halb-)offenen Kläranlagen eingesetzt werden. Obwohl Kläranlagen normalerweise so konzipiert sind, daß sich im Wasserablauf möglichst wenige Bakterien befinden, werden doch ständig eine nicht unbedeutende Anzahl in die offenen Gewässer ausgeschwemmt³³⁾.

In einigen Fällen werden natürliche Mikroorganismen zur Nutzung ihrer Abbauleistungen auch im Freiland verwendet. In der Bundesrepublik Deutschland wird versucht, heterogene Bakterienkulturen einzusetzen, um ölverschmutzte Böden zu reinigen³⁴⁾. Auch für genetisch manipulierte Organismen ist der Einsatzbereich Freiland vorgesehen. Es ist weltweit geplant, durch toxische Chemikalien verseuchte Deponien oder Bodenflächen mit Hilfe spezialisierter Mikroorganismen zu reinigen³⁵⁾.

4.2.5 Auswirkungen der Stoffumwandlung mit Hilfe gentechnisch veränderter Mikroorganismen

4.2.5.1 Ökologische Auswirkungen

Für unsere Umwelt ist es von entscheidender Bedeutung, wie man die Verbreitung von chemischen Produkten in der Umwelt einschränken und beherrschen kann. In diesem Zusammenhang ist die Beschleunigung des biologischen Abbaus schädlicher Verbindungen eine Möglichkeit, ihre Menge in der Umwelt zu verringern.

Dieses kann einmal dadurch erreicht werden, daß über eine genauere Kenntnis der Abbaumechanismen Stoffe mit besserer Umweltverträglichkeit entwickelt werden, und zum anderen dadurch, daß das genetische Potential der abbauenden Mikroorganismen systematischer genutzt wird.

Mit der gentechnischen Optimierung von Degradationsstämmen wird der zuletzt genannte Weg verfolgt. Unter der Voraussetzung, daß diese Organismen die von ihnen erwarteten Leistungen auch vollbringen, hätte ihr Einsatz eine Reduktion der Umweltbelastung durch Chemikalien zur Folge.

Neben diesen angestrebten Auswirkungen des Einsatzes gentechnisch veränderter Abbaustämme kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, daß sie im Zusammenspiel mit der Umwelt und den dort lebenden Organismen unvorhergesehene Wirkungen zeigen. Dieses ist prinzipiell dadurch möglich,

— daß die Bakterien sich oder ihr Erbmateriale verbreiten und ihre Stoffwechselleistungen an anderen als den vorgesehenen Orten und/oder in

anderen Organismen zum Tragen kommen³⁶⁾, oder

— daß entweder sie selber oder neue Wirtsbakterien aufgrund von Veränderungen und/oder Übertragungen des Erbmaterials zu veränderten, neuen oder heute noch unbekanntem Stoffwechselleistungen in der Lage sind.

Wird ein Gen in ein Bakterium hineingebracht, kann das entsprechende Protein gebildet werden, das entweder als solches seine Wirkung entfaltet, oder mit anderen in komplexen Reaktionen zusammenarbeitet. Dadurch können existierende Stoffwechselleistungen ergänzt (komplementiert) werden. Dieses wird durch ein Beispiel aus der Literatur verdeutlicht. Bei dem betreffenden Versuch erlangte das Bakterium *Escherichia coli* durch die Einführung eines bestimmten Gens die Fähigkeit, einen blauen Farbstoff, das Indigo, bilden zu können. Das durch das eingebrachte Gen kodierte Enzym ergänzte eine vorhandene Stoffwechselkette so, daß eine entscheidende Reaktion, die zur Farbstoffbildung führte, ablaufen konnte³⁷⁾. Durch vergleichbare Mechanismen könnten auch andere Stoffe gebildet werden, die bisher keine Stoffwechselprodukte dieses Organismus waren.

Darüber hinaus sind Rekombinationen zwischen (neu in die Zelle hineinkommenden) Plasmiden und zwischen Plasmiden und Chromosomen bekannt³⁸⁾, die ebenfalls zu neuen Kombinationen von Enzymen führen und somit zur Bildung anderer Produkte Anlaß geben können als die durch das Ausgangsplasmid kodierten Enzyme.

Weiterhin können Mikroorganismen aufgrund ihrer genetischen Variabilität „lernen“, sich an neue Umwelten und Nahrungsquellen anzupassen. Vor diesem Hintergrund wäre zu klären, ob nicht durch die gentechnische Beeinflussung von Abbaufähigkeiten ein größeres Potential an enzymatischen Reaktionen geschaffen wird, das es den Organismen u. U. auch ermöglichen kann, nützliche und in unserer Umwelt als sinnvoll erachtete Kunststoffe anzugreifen.

Will man Chemikalien mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen abbauen, ist es notwendig, auch den Einfluß möglicher Zwischen- und Abbauprodukte auf Mensch und Natur als indirekte Wirkung einzubeziehen.

Im Idealfall und unter kontrollierten Bedingungen, so wie sie in der Regel in industriellen Bioreaktoren vorhanden sind, können Bakterien Chemikalien total abbauen, so daß Zwischenprodukte (Metabolite) nicht in größerer Menge entstehen. Anders ist die Situation jedoch, wenn der Abbau unter Bedingungen geschieht, unter denen auch andere Organismen ihre Aktivität entfalten. Dieses ist in Kläranlagen, Deponien oder im Freiland der Fall.

³³⁾ Knackmuss, 1985
³⁴⁾ Umweltbundesamt, 1986
³⁵⁾ Office of Technology Assessment, 1984, S. 223

³⁷⁾ Ensley et al., 1983

³⁸⁾ Ghosal et al., 1985; Beringer, Hirsch, 1984

- In Lebensräumen, wo viele unterschiedliche physikalische, chemische und biotische Faktoren wirksam werden, können organische Chemikalien, auch wenn sie von einem der anwesenden Mikroorganismenstämme vollständig abgebaut werden könnten, in heterogene Zwischenprodukte überführt werden. Ein sehr eindrückliches Beispiel für die Entstehung vielfältiger Umwandlungs- und Zwischenprodukte ist der Abbau des Pestizids Lindan. Lindan wurde bis zu seinem Verbot u. a. zur Bekämpfung von Insekten eingesetzt. In Abbildung 4-2 ist die Metabolitenstehung schematisch dargestellt. Beim Abbau dieser Substanz in der Leber von Säugetieren, aber auch durch Mikroorganismen können, soweit heute bekannt, über 80 verschiedene Zwischenprodukte entstehen³⁹⁾.
- Ungiftige Stoffe oder ihre Zwischenprodukte können in einem *Aktivierung* genannten Prozeß in giftige umgewandelt werden. Ein Beispiel für die Aktivierung ist die Nitrosylierung von sekundären Aminen, die zu karzinogenen Stoffen führt. Viele Chemikalien, aus denen sekundäre Amine gebildet werden können, werden in großen Mengen in die Umwelt gebracht. Die aktivierten Stoffe können dann wiederum über die Wasser- und Bodenkreisläufe von Pflanzen oder Tieren aufgenommen und auf diesem Wege der menschlichen Ernährung zugeführt werden⁴⁰⁾.
- Freiwerdende Zwischenprodukte können als weiterverwertbare Nährstoffe durch einen Induktion genannten Prozeß Stoffwechselwege in anderen Mikroorganismen aktivieren. Von den Clostridium-Bakterien ist z. B. bekannt, daß sie je nach Stoffangebot die Wahl zwischen bis zu zwanzig Abbaureaktionen haben⁴¹⁾. Auch Pseudomonaden, die aufgrund ihrer vielfältigen Abaufähigkeiten die attraktivsten Wirte für gentechnisch konstruierte Degradationsplasmide sind, besitzen viele solcher induzierbaren Enzyme. Hier stellt sich die Frage, in welcher Weise die neukombinierte genetische Information mit den Stoffwechselwegen eines Organismus interagiert, wenn dieser sich in einem anderen, durch Induktion hervorgerufenen physiologischen Zustand befindet.
- Chemikalien oder ihre Abbauprodukte können z. B. fest an Ton oder Humusteilchen gebunden und somit für mikrobielle Abbauprodukte unangreifbar werden. Das weitere Verhalten dieser „verborgenen“ Rückstände ist schwer abschätzbar. Ihre Anreicherung kann zu einer allmählichen Erschöpfung des Bodens und seines Regulations- und Regenerationsvermögens führen mit der Folge, daß weitere Mineralien oder Chemikalien nicht mehr gebunden und deshalb ins Grundwasser ausgewaschen werden können⁴²⁾.

³⁹⁾ Macholz, Kujawa, 1985

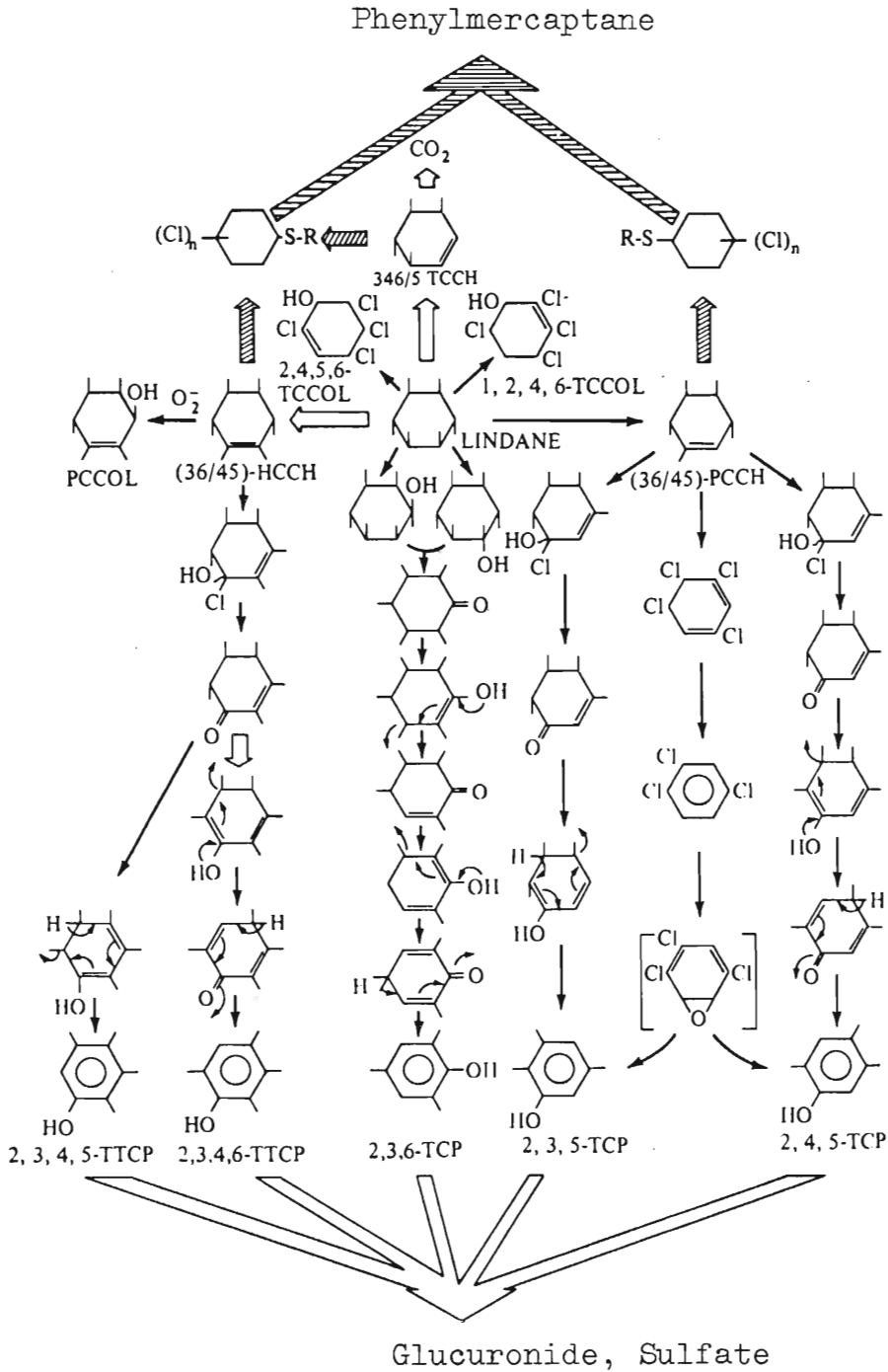
⁴⁰⁾ Alexander, 1981, S. 133—134

⁴¹⁾ Kobayashi, Rittmann, 1982

⁴²⁾ Sondergutachten des Rates von Sachverständigen für Umweltfragen, 1985, S. 25

Abbildung 4-2

Schematische Darstellung der Metabolitenstehung beim Abbau von Lindan
(Macholz, Kujawa, 1985)



Abkürzungen:

- HCCH — Hexachlorocyclohexen
- PCCH — 2,3,4,5,6-Pentachlorocyclohexen
- PCCOL — 2,3,4,5,6-Pentachlorocyclohexen-(2)-ol-(1)
- TCP — Trichlorophenol
- TTCP — Tetrachlorobenzol
- TCCH — Tetrachlorocyclohexenol

4.2.5.2 Medizinische Auswirkungen

Chemikalien oder ihre beim Abbau auftretenden Zwischenprodukte gelangen über die Nahrungsketten in den menschlichen Organismus und können dort unerwünschte Wirkungen entfalten. Eine Reduktion solcher Schadstoffe in der Umwelt ist von daher wünschenswert. Mit dem Einsatz gentechnisch veränderter schadstoffabbauender Bakterien wird dieses Ziel verfolgt.

Bei der Untersuchung der Auswirkungen des Einsatzes solcher Organismen muß jedoch auch bedacht werden, ob sie direkt oder indirekt Wirkungen entfalten können, die sich nachteilig auf die Gesundheit des Menschen auswirken. Dieses könnte prinzipiell der Fall sein bei der

a. Herstellung gentechnisch veränderter Bakterien zum Schadstoffabbau.

Bei der Entwicklung von schadstoffabbauenden Bakterien wird im Labor aus technischen Gründen häufig mit Plasmiden gearbeitet, die *Resistenzen gegenüber Antibiotika* vermitteln, zum Teil auch gegenüber solchen, die im medizinischen Bereich eingesetzt werden. Die Ausbreitung solcher Eigenschaften über transferierbare Plasmide in der Umwelt ist unerwünscht, weil dadurch das im medizinischen Bereich bereits als äußerst problematisch eingestufte Phänomen der Antibiotikaresistenzen in Bakterien vergrößert werden könnte.

Die Herstellung oder Verwendung von Antibiotikaresistenz-vermittelnden Pseudomonas-Plasmiden zur Konstruktion neuer Abbauelemente ist medizinisch deshalb besonderer Aufmerksamkeit wert, weil eine Art der Gattung *Pseudomonas*, *P. aeruginosa*, auch zu den menschlichen Krankheitserregern zählt. Auf diese Bakterien können die genannten Plasmide ohne weiteres übertragen werden.

Die Problematik der Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen ist lange bekannt. Deshalb ist vorgesehen, für die zur Freisetzung vorgesehenen Bakterien andere Selektionsgene zu benutzen oder die Resistenzen vor der Freisetzung zu eliminieren⁴³⁾.

b. Um neue Abbauelemente finden und konstruieren zu können, wird zum Teil auf *seltene Mikroorganismen* zurückgegriffen oder auf solche, die von extremen Standorten stammen. Da über die Eigenschaften und Stoffwechselwege solcher Organismen häufig sehr wenig bekannt ist, kann nicht ausgeschlossen werden, daß von ihnen oder von den Proteinen, die durch das aus ihnen isolierte Erbmaterial kodiert werden, toxische Wirkungen ausgehen⁴⁴⁾. Diese Eigenschaften können im Prinzip untersucht werden.

c. Die *Pathogenität* eines Organismus wird entscheidend von seiner Fähigkeit zur Wechselwirkung mit dem potentiellen Wirt beeinflusst. Deshalb können Mikroorganismen, die in einem Wirt keine

Krankheiten hervorrufen, dieses in einem anderen Wirt durchaus tun.

Auch unter den für die gentechnische Veränderung von Abbauelementen benutzten Pseudomonaden befinden sich Stämme, die andere Organismen besiedeln und bei ihnen Krankheiten hervorrufen können. Neue Genkombinationen können prinzipiell zur Veränderung der Pathogenität eines Organismus führen. Diese Eigenschaften können untersucht werden.

d. Das *Entstehen neuer Stoffwechselzwischenprodukte* kann auch beim Abbau von Chemikalien durch gentechnisch veränderte Mikroorganismen nicht ausgeschlossen werden⁴⁵⁾. Beim Einsatz solcher Organismen zum Schadstoffabbau in veränderungsfähigen Umwelten (z. B. Kläranlagen, Freiland) besteht die Möglichkeit, daß solche Zwischenprodukte in größeren Mengen auftreten. Das Auftreten solcher Produkte ist nicht immer vorhersehbar und ihre Wirkungen auf Menschen und andere Lebewesen im voraus kaum abschätzbar.

4.3 Schädlingskontrolle: Gentechnische Veränderung mikrobieller Nützlingsfunktionen

In der biologischen Schädlingsbekämpfung werden die natürlichen Feinde von Schadorganismen eingesetzt, um Pflanzen, Tiere oder Menschen zu schützen. Bis heute sind mehr als tausend insektenpathogene Mikroorganismen und Einzeller bekannt. Allerdings werden bisher nur wenige von ihnen kommerziell genutzt oder in großem Maßstab eingesetzt. In den USA waren es vierzehn im Jahr 1984, darunter sechs Bakterien, vier Viren, drei Pilze und ein Protozoe⁴⁶⁾. In der Bundesrepublik Deutschland ist zur Zeit nur *Bacillus thuringiensis* in Form von zwei Präparaten zugelassen, die von den Firmen Celamerck (Thuricide) und Stähler Agrochemie (Dipel) vertrieben werden.

Bei zunehmender Besorgnis über mögliche schädliche Langzeitfolgen von Pestiziden wächst das Interesse an der biologischen Schädlingsbekämpfung, weil dadurch der Einsatz chemischer Mittel verringert oder ergänzt werden könnte. Durch die neuen Entwicklungen in der Zellbiologie und Gentechnologie ergeben sich verschiedene Möglichkeiten zur Aufzucht und zur genetischen Veränderung der benutzten Organismen, wodurch eine erhebliche Erweiterung ihres Wirkungsspektrums erreicht werden könnte.

4.3.1 *Bacillus thuringiensis*

Bacillus thuringiensis (B. t.) ist das bekannteste insektenpathogene Bakterium. Es wurde 1909 aus Mehlmotten isoliert und wirkt hauptsächlich gegenüber Schmetterlingsraupen.

⁴³⁾ Gassen et al. 1985; Zur Problematik der Verbreitung von plasmidkodierten Antibiotikaresistenzen siehe Abschnitt D 3.

⁴⁴⁾ Lingens, 21/121 ff.

⁴⁵⁾ s. in diesem Abschnitt 4.2.5.1 und Abschnitt D 3.

⁴⁶⁾ Klausner, 1984

Die pathogene Wirkung beruht auf toxischen Proteinen, die in dem Bakterium bei der Bildung von Sporen produziert und in diese Dauerformen eingeschlossen werden. Die Endotoxine müssen von den Raupen mit der Nahrung aufgenommen werden, bevor sie ihre Wirkung entfalten und innerhalb kurzer Zeit die Darmschleimhaut zerstören können. Die Tiere hören daraufhin umgehend auf zu fressen und sterben innerhalb weniger Tage ab.

Für die Zwecke der biologischen Schädlingsbekämpfung haben sich u. a. sporenbildende Bakterien als geeignet erwiesen, da die Sporen als Dauerformen gegenüber physikalischen Einflüssen wie z. B. Austrocknen resistent sind. Sie lassen sich in Massenkulturen gut im industriellen Maßstab herstellen und sind über längere Zeit haltbar. Sie werden in Flüssigkeiten aufgeschwemmt und auf die gegen Fraßschäden zu schützenden Produkte bzw. von Insektenlarven bewohnten Biotope gespritzt. Mit Hilfe gentechnologischer Methoden sollen die Eigenschaften des Organismus verändert und somit eine breitere Verwendungsmöglichkeit der B. t.-Präparate angestrebt werden. Darüber hinaus kann die für die Produktion des Endotoxins verantwortliche genetische Information sowohl in andere Bakterien, als auch in Pflanzen übertragen und auf diese Weise das Spektrum der Zielorganismen erweitert werden.

4.3.1.1 Gentechnische Veränderung von *Bacillus thuringiensis* — Ziele und Projekte

Das hauptsächlich für die insektenpathogene Wirkung von B. t. verantwortliche delta-Endotoxin wird während der Ausbildung von Sporen in großen Mengen produziert und in diese eingeschlossen. Es kann bis zu 30% ihres Trockengewichtes ausmachen. Das Toxin, ein Glykoprotein, wird durch ein einziges Gen kodiert, das für molekulargenetische Veränderungen relativ leicht zugänglich ist.

Durch diese Eingriffe soll erstens die *Effektivität* des Toxins gegenüber verbreiteten Schädlingen erhöht, zweitens sein *Wirkungsspektrum* auf andere als die zur Zeit betroffenen Insekten erweitert und drittens dazu beigetragen werden, die *Produktionskosten* für dieses Präparat zu senken. Weiterhin wird angestrebt, die *Wirkungsdauer* einiger Präparate zu verlängern.

Die verschiedenen Unterarten des B. t. (z. B. B. t. israelensis, B. t. kurstaki) sind jeweils nur für bestimmte Arten von Insekten oder deren Larvenstadien toxisch. Diese Selektivität in der Wirkung wird offensichtlich wesentlich durch die Zusammensetzung des delta-Endotoxins beeinflusst, das für jede Unterart des B. t. spezifisch ist. Die molekulare und biochemische Analyse dieser Proteine zeigte, daß sie sich in bezug auf ihre Aminosäurezusammensetzung voneinander unterscheiden⁴⁷⁾. Plasmidkodierte Toxingene verschiedener Unterarten wurden bereits kloniert⁴⁸⁾.

⁴⁷⁾ Burges, 1982; Miller et al., 1983

⁴⁸⁾ Zusammenfassend beschrieben bei Kirschbaum, 1985 und Aronson et al., 1986.

Die gentechnische Untersuchung und Charakterisierung der für die Toxizität und Spezifität der Proteine verantwortlichen Bereiche wird als Ausgangspunkt dafür angesehen, Toxine entwickeln zu können, die sowohl effektiver sind als auch auf eine größere Anzahl von Organismen wirken.

In der Bundesrepublik Deutschland werden im anwendungsrelevanten Bereich zur Zeit mindestens drei Projekte mit dem Ziel gefördert, die insektiziden Spektren von B. t.-Stämmen und deren Endotoxine zu erweitern und diesen Präparaten Eigenschaften zu verleihen, die sie für die industrielle Herstellung und breite Anwendung attraktiv machen⁴⁹⁾.

Perspektivisch wird in Erwägung gezogen, die *Bildung der Toxine von der der Dauerformen der Bakterien abzukoppeln*, um so Stämme verfügbar zu haben, die die Toxine in kontinuierlicher Prozeßführung produzieren. Von solchen für den industriellen Gebrauch maßgeschneiderten Organismen wird weiterhin gewünscht, daß sie eine größere Menge Toxine produzieren und sie darüber hinaus ins Kulturmedium ausschleusen, um sie einer leichteren Aufarbeitung zugänglich zu machen⁵⁰⁾.

4.3.1.2 Übertragung der *Bacillus thuringiensis* Toxingene auf andere Organismen — Ziele und Projekte

Mit der Klonierung und Expression der B. t.-Toxingene in anderen Organismen sollen die Möglichkeiten der Schädlingsbekämpfung erweitert werden.

Eines der Projekte beinhaltet die *Übertragung des Toxins auf das Bakterium Pseudomonas fluorescens*. In mindestens einem Fall ist eine solche Übertragung von B. t. subsp. kurstaki auf *Pseudomonas fluorescens* bereits geglückt.

Als Resultat einer Arbeitsgruppe der Firma Monsanto Agricultural Products (St. Louis, Missouri, USA) liegen zwei Formen dieses gentechnisch veränderten Organismus vor, die das Toxin in einem Fall auf einem Plasmid, im anderen Fall in das Chromosom integriert haben⁵¹⁾.

Im Vergleich zu B. t. wird der Vorteil des toxinhaltigen *Pseudomonas*-Bakteriums darin gesehen, daß es auf andere Zielinsekten wirken kann als der *Bacillus*. Die Gründe dafür sind in der von B. t. abweichenden Lebensweise zu suchen, die durch die Fähigkeit von *Pseudomonas fluorescens* charakterisiert ist, Pflanzenwurzeln besiedeln zu können. So kann der genetisch veränderte Mikroorganismus in diesem speziellen Lebensraum, an den B. t. nicht angepaßt ist, gegenüber Würmern, Raupen, Larven und anderen Kleinstlebewesen wirken, die hier ihre Aktivität entfalten. Eingesetzt werden soll der toxinhaltige *Pseudomonadenstamm* z. B. gegen wurzelfressende Schädlinge des Mais und des Tabaks⁵²⁾.

⁴⁹⁾ BMFT Projektförderung, 1986

⁵⁰⁾ Kirschbaum, 1985

⁵¹⁾ Watrud et al., 1985

⁵²⁾ Watrud et al., 1985

Die Übertragung der *B. t.-Toxine auf Pflanzen* ist ebenfalls schon gelungen⁵³). Ziel solcher gentechnischer Eingriffe ist, den Gewächsen einen Schutz gegen Insektenfraß zu verleihen.

4.3.2 Baculo-Viren

Auch Viren können in der Schädlingsbekämpfung eingesetzt werden. Die in diesem Zusammenhang am besten bekannte und heute umfangreich verwendete Gruppe ist die der Baculo-Viren. Sie infizieren bevorzugt schmetterlingsähnliche Arten, die meisten dieser Arten werden darüber hinaus zu den Schadinsekten gezählt⁵⁴).

Nachdem die Baculo-Viren von den Schmetterlingsraupen mit der Nahrung aufgenommen worden sind, werden sie im Darm aktiviert und fangen an, sich zu vermehren. Im Endstadium der Infektion zerfällt das Tier, die neugebildeten Viren werden freigesetzt und können andere Raupen infizieren.

Baculo-Viruspräparate werden heute hauptsächlich in Kanada, in den USA und in der VR China eingesetzt. In der Bundesrepublik Deutschland sind sie noch nicht zugelassen, an der Ausarbeitung der Zulassungsvoraussetzungen wird zur Zeit gearbeitet⁵⁶).

Die bereits vorliegenden Erfahrungen, darüber hinaus jedoch besonders die verhältnismäßig überschaubare molekulare Struktur sowie die relativ geringe Genomgröße des Virus waren Anlaß, darüber nachzudenken, mit welchen gentechnischen Veränderungen eine Effektivitätssteigerung dieses biologischen Agens erreicht werden könnte.

4.3.2.1 Gentechnische Veränderungen von Baculo-Viren

Die Ziele der gentechnischen Veränderung von Baculo-Viren sind ähnlich definiert, wie die bei *Bacillus thuringiensis*. Man hofft, *durch molekulare Eingriffe ihre Virulenz und Toxizität verändern und ihren Wirtsbereich erweitern zu können*. Da die molekularen Ursachen für die Wirtsspezifität der Baculo-Virus-Arten jedoch noch weitgehend unbekannt sind, ist eine genetische Veränderung dieser Eigenschaft zur Zeit noch nicht abzusehen.

Andere Projekte hingegen sind schon weiter fortgeschritten. So wurde festgestellt, daß zusätzlich Gene in das Virus hineinkloniert werden können⁵⁷).

In diesem Zusammenhang wird diskutiert, z. B. auf das Nervensystem des Zielinsektes wirkende Toxingene in das Virus hineinzubringen, um ein infektiöses Agens zu konstruieren, das das Zielinsekt nach Infektion schneller abtötet. Weiterhin könnten die Eigenschaften der Toxinbildung mit einem Mechanismus gekoppelt werden, durch den sich das Virus, nachdem es seine Funktion erfüllt hat, selber zerstört⁵⁸).

⁵³) Frankfurter Allgemeine Zeitung, 23. April 1986

⁵⁴) Kirschbaum, 1985

⁵⁶) BMFT Projektförderung, 1986

⁵⁷) Pennock et al., 1984

⁵⁸) Kirschbaum, 1985

Ein erster Schritt in Richtung auf den Einsatz gentechnisch veränderter *Baculo-Viren* ist bereits gemacht. So wurde vor kurzem in England die Freisetzung eines Virus genehmigt, dem zur besseren Verlaufskontrolle ein Teil seines Erbmaterials entfernt worden war, offensichtlich ohne daß seine Vermehrungsfähigkeit dadurch eingeschränkt wird. Allerdings liegen genauere Daten hierzu noch nicht vor⁵⁹). Die im Verlauf dieses Projektes gemachten Untersuchungen sollen als Grundlage für die Bewertung des mit der Freisetzung genmanipulierter Viren verbundenen Risikos dienen.

4.3.3 Einsatz gentechnisch veränderter Organismen in der Schädlingsbekämpfung — ökologische und medizinische Auswirkungen

4.3.3.1 *Bacillus thuringiensis* und *B. t.-Toxine* — enthaltende Organismen

Soweit heute bekannt, entfalten natürlicherweise vorkommende *B. t.-Stämme* ihre toxischen Wirkungen jeweils nur gegenüber wenigen Insektenarten, d. h., sie haben ein begrenztes Wirkungsspektrum. Dies wird häufig als einer der Vorteile der biologischen Schädlingsbekämpfung hervorgehoben.

Durch gentechnische Eingriffe sollen nun dieses Wirkungsspektrum und somit die Einsatzmöglichkeiten von *B. t.* erweitert werden, um z. B. verschiedene Mückenarten mit demselben Präparat bekämpfen zu können.

Es stellt sich also die Frage, ob dadurch nicht gerade die Eigenschaften verändert werden, die den „sicheren“ Gebrauch eines solchen Organismus garantieren. Das eingeschränkte Wirtsspektrum eines Schädlings trägt dazu bei, daß dieser nicht die „falschen“ Organismen befällt. Bei der Freisetzung von in ihrer Wirtsspezifität veränderten Organismen ist also nicht auszuschließen, daß er außer gegen die vorgesehenen Zielinsekten auch noch gegen andere wirksam wird. Es ist im Prinzip möglich, zu testen und wird in der biologischen Schädlingsbekämpfung mit natürlichen Organismen auch praktiziert, ob beim Einsatz neuer Organismen Nutzinsekten wie z. B. Bienen geschädigt werden können. Die Anzahl der potentiell vor der Freilassung im Labor testbaren Organismen ist jedoch begrenzt.

Als einer der Vorteile biologischer Insektizide wird häufig hervorgehoben, daß die Schadinsekten anders als gegen chemische Pestizide gegenüber *B. t.* keine Resistenz entwickeln. Neuere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß ein auf Korn- und Mehlprodukten Fraßschäden verursachendes Insekt in wenigen Generationen eine bis zu 100fach höhere Resistenz gegenüber *B. t.* entwickeln kann. Die Resistenz bleibt auch nach Absetzen des Präparates erhalten und vererbt sich als rezessives Merkmal. Weiterhin wurde festgestellt, daß Insekten, die aus mit *B. t.* behandelten Kornprodukten isoliert worden waren, eine höhere Resistenz zeigten als die aus unbehandelten Produkten⁶⁰).

⁵⁹) Newmark, 1986

⁶⁰) Mc Ganghey, 1985

Bei der Anwendung und Aussetzung großer Mengen gentechnisch veränderter Organismen wird darüber hinaus die *Wahrscheinlichkeit von Genrekombinations- oder Genübertragungsereignissen* größer, was veränderte Stämme mit unbekanntem Eigenschaftsspektrum zur Folge haben könnte⁶¹⁾.

Die Wirkungen, die von den modifizierten Toxingenen ausgehen, wenn sie in der Umwelt via *Plasmidtransfer* auf andere Bacilli übertragen werden, sind bisher unbekannt. Eine solche Übertragung ist prinzipiell möglich und wurde kürzlich auch nachgewiesen⁶²⁾.

Die Diskussion der ökologischen *Auswirkungen toxinhaltiger Pseudomonadenstämme* schließen sich hier unmittelbar an. Pseudomonaden zeigen ganz andere Lebensweisen und Interaktionsspektren als Bacillus-Arten. Sie werden somit auch von ganz anderen Organismen gefressen als Bacillusarten. Die Wirkung solcher toxintragender, gentechnisch manipulierter Bakterien auf die Vielfalt der Lebewesen im Boden ist im Labor nur begrenzt zu testen.

Die Wirkungen, die von B. t. Toxin-produzierenden Pseudomonadenstämmen auf den Menschen ausgehen können, sind analog zu den in Kapitel 4.2.5.2 beschriebenen zu betrachten. Sie beziehen sich insbesondere darauf, daß sich unter den Pseudomonaden menschliche Krankheitserreger befinden, auf die die Toxingene übertragen werden können.

Zu fragen wäre auch nach den Wirkungen, die *toxinproduzierende Pflanzen* nach Verzehr auf den menschlichen und tierischen Organismus entfalten. Aus der neueren Literatur ist lediglich eine Arbeit bekannt, die sich mit der Toxizität des B. t. Endotoxins bei anderen als den zu den Insekten gehörigen Organismen befaßt⁶³⁾.

Darin wird berichtet, daß die Toxine, nachdem sie aus ihrer kristallinen in die lösliche Form überführt worden sind, toxische Effekte gegenüber anderen Organismen und Zellen entfalten können. Neben zerstörerischen Wirkungen auf kultivierte Insektenzellen wurden auch solche auf Blutzellen aus Kaninchen beobachtet. Auf Mäuse wirkte das injizierte Toxin tödlich. Diese Daten sagen jedoch nichts über die Wirkungen auf Menschen oder die Vielfalt der anderen Lebewesen (Käfer, Falter, Tausendfüßler etc.) aus, die den Lebensraum im Umfeld der Pflanzen besiedeln.

4.3.3.2 Baculo-Viren

Die Befürchtung, daß bei einer Anwendung von Baculo-Viren in der Schädlingsbekämpfung auch nützliche Arten in Mitleidenschaft gezogen werden, hat bereits bei der Diskussion um die Zulassung des natürlichen Virus eine große Rolle gespielt⁶⁴⁾.

Gentechnische Veränderungen von Baculo-Viren haben zum Ziel, die Eigenschaften, die die Wirkung

dieser Viren in der Umwelt begrenzen, so zu verändern, daß diese natürlichen Grenzen durchbrochen, die Toxizität dieses Virus erhöht und sein Wirtsspektrum erweitert wird. Die dadurch möglicherweise entstehenden Probleme entsprechen im Prinzip den weiter oben für B. t. diskutierten.

Grundlage der Feststellung und Bewertung der Auswirkungen genmanipulierter Baculo-Viren sollen Untersuchungen sein, die auf der Freisetzung eines Virus beruhen, dem ein Stück seiner Erbsubstanz herausgeschnitten wurde. Solche Untersuchungen ermöglichen Aussagen über Verbreitungs- und Überlebensmöglichkeiten dieses speziellen Erregers. Darüber hinaus lassen sie jedoch keine Aussage darüber zu, welche Wirkungen z. B. ein toxinproduzierendes Virus⁶⁵⁾ auf Organismen haben kann, für die die Anwesenheit des natürlichen Virus normalerweise nicht schädlich ist.

Nach heutigem Kenntnisstand sind Baculo-Viren nur für Insekten, nicht aber für Wirbeltiere oder Pflanzen pathogen. Die im Zusammenhang mit der Wirkung dieser Viren auf Wirbeltiere relevanten Untersuchungen haben ergeben, daß sie in Animalzellen zwar eindringen, sich dort aber nicht vermehren können⁶⁶⁾. Die Aussage dieser Untersuchungen bezieht sich auf die angewandten Tests und Methoden. Unbekannt ist bisher, wie diese Viren sich unter anderen als den getesteten Bedingungen verhalten, besonders dann, wenn ihnen zusätzliche Gene, insbesondere Toxingene verliehen worden sind. Die Expression solcher Gene in Animalzellen ist auch ohne Vermehrung des Virus im Prinzip möglich.

4.4 Bewertung und Empfehlungen

Durch Bevölkerungsexplosion und weltweit zunehmende Industrialisierung wird die Lösung von Umweltproblemen immer dringlicher. Beim Umweltschutz werden zwei verschiedene, sich ergänzende Strategien verfolgt:

1. Die Minimierung der Umweltbelastungen, die durch die Tätigkeit des Menschen entstehen.
2. Die möglichst schadlose Beseitigung oder Verwertung anfallender Abfallstoffe und die Entsorgung bestehender Altlasten.

Wirksame und ökonomische Technologien zur Erreichung dieser Ziele sind wichtige Aufgaben für Naturwissenschaft und Technik. Biotechnologische Verfahren bieten dafür besonders gute Voraussetzungen. Solche Verfahren kommen in erster Linie für den Einsatz in den Bereichen Abfallwirtschaft sowie Luft- und Wasserreinhaltung und langfristig zunächst regional auch im Energiesektor in Betracht.

Eine sinnvolle Maßnahme kann also sein, bei der Entwicklung biotechnologischer Verfahren für den Umweltschutz, z. B., für Kläranlagen, zur Reinigung

⁶¹⁾ s. Abschnitt D 3

⁶²⁾ Battisti et al., 1985

⁶³⁾ Thomas, Ellar, 1983

⁶⁴⁾ Klausner, 1985

⁶⁵⁾ Klauser, 1985

⁶⁶⁾ Doerfler et al., 1983

verseuchter Böden und in ähnlichen Fällen „Spezialisten“ unter den natürlichen Organismen zu finden und durch Züchtung zu optimieren, damit sie im Sinne eines ökologisch wirksamen Umweltschutzes einsetzbar sind. Insbesondere muß die Erforschung von synergistisch wirksamen Populationen verschiedener Mikroorganismen vorangetrieben werden. In günstigen Fällen lassen sich gestörte biologische Gleichgewichte wieder „einpegeln“, indem die geschädigten Biotope durch zielgerichtete ökologische Maßnahmen stabilisiert werden.

Zu solchen Maßnahmen gehören vor allem die Erhaltung und Förderung der natürlichen Organismenbestände, die dann auch den Abbau von Schadstoffen, den Schutz von Kulturpflanzen, die Reinigung des Wassers usw. übernehmen können. Darüber hinaus kann aber auch der Einsatz von speziell gezüchteten Mikroorganismen hilfreich sein, wenn diese so ausgewählt werden, daß sie z. B. den Abbau von Schadstoffen gezielt leisten.

Die derzeitige Forschung zielt darauf ab, Mikroorganismen gentechnisch so zu verändern, daß entweder durch einen enzymatischen Schadstoffabbau organische Schadstoffe, PCBs, Dioxine und chlorierte Kohlenwasserstoffe in unschädliche oder weniger giftige Stoffe überführt werden können, sowie andererseits durch Fixierung von Schwermetallen in den Zellen (Cadmium, Quecksilber) eine Reinigung von Abwässern und Abfällen möglich wird. Ein Erfolg dieser Technik könnte ein Instrumentarium darstellen, mit dem bedeutende Mengen von persistenten Umweltgiften in den jährlich 90 Mio. m³ Abwasser und 32 Mio. t Abfall in der Bundesrepublik beseitigt werden könnten.

Zur Zeit sprechen gegen den Einsatz gentechnologisch veränderter Organismen in umwelttechnischen Verfahren einige ungelöste Probleme:

Solche gentechnisch modifizierten Organismen müßten für den Fall ihres Einsatzes in der schadstoffbelastenden Umwelt im Einzelfall

- gegen Umwelteinflüsse, wie z. B. Temperaturschwankungen und pH-Werte vergleichsweise unempfindlich sein;
- eine Abbaugrenze für Schadstoffe besitzen, die nach Möglichkeit weit unter der Toxizitätsgrenze liegen sollte;
- keine wesentlich über die gewünschten Stoffwechselleistungen hinausgehenden Veränderungen in der Umwelt durchführen;
- unfähig sein, Teile ihres genetischen Materials auf andere Organismen zu übertragen;
- gegen eine Vielzahl von toxischen Stoffen resistent sein, ohne selbst toxische Produkte zu erzeugen;
- selbst keine ökologischen Probleme verursachen;
- aus Sicherheitsgründen nach dem Schadstoffabbau absterben.

Unter Nutzung von natürlich vorkommenden Mikroorganismen sind bereits zahlreiche biotechnische Verfahren mit unmittelbarem Einfluß auf die Umwelt im Einsatz bzw. in der Entwicklung begriffen. Wichtige Beispiele sind die Erzläugung, zahlreiche Ansätze in der biologischen Schädlingsbekämpfung und neue Kompostierungs- und Abfallbeseitigungsmethoden. Dabei wurden Erfahrungen gesammelt, wie sich biotop-fremde Bakterien (z. B. *Bacillus thuringiensis*) oder andere Nützlingspopulationen in den jeweiligen Ökosystemen verhalten.

Um auszuschließen, daß gentechnisch veränderte Organismen neue, nicht vorhersehbare Umweltschäden mit sich bringen, sollte man mit ihnen weitere Erfahrungen sammeln, bevor über ihren Einsatz entschieden werden kann. Insbesondere ist zu klären, ob sich die gentechnisch veränderten Organismen in der Umwelt genauso verhalten werden wie natürliche Populationen. Testung und Einsatz sollten deshalb in absehbarer Zeit nur in geschlossenen Systemen erfolgen. Solche Systeme spielen schon heute in der Abwasserentsorgung eine immer größere Rolle. Darüber hinausgehende mögliche Auswirkungen der Vermehrung gentechnisch veränderter Organismen in der Umwelt sind in Abschnitt D 3. behandelt und bleiben hier außer Betracht.

Die Bemühungen, mit Hilfe der Gentechnologie Umweltprobleme zu lösen, sollen die anderweitigen Anstrengungen im Umweltschutz nicht ersetzen, sondern nur wirksam ergänzen.

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern,

1. die Suche nach in der Natur vorkommenden „Spezialisten“ unter den Mikroorganismen, die entweder als Reinkultur oder gemeinsam mit anderen Organismen als Mischpopulation umweltschädigende Substanzen effektiv abzubauen in der Lage sind, zu intensivieren und entsprechende Stammsammlungen zu fördern.
2. Forschungsarbeiten zur Entwicklung spezieller Mikroorganismen und deren funktionelle Integration in behandlungsbedürftige, ökologische Systeme an den Hochschulen und in der Industrie zu fördern.
3. in der Grundlagenforschung und der angewandten Forschung Arbeiten zu fördern, die das Ziel haben, mit Hilfe gentechnologischer Methoden Verfahren zu entwickeln, die gezielt zum Abbau umweltbelastender Stoffe eingesetzt werden können.
4. entsprechend entwickelte Organismen in geeigneten geschlossenen Einheiten einzusetzen und dort ihre ökologischen Auswirkungen zu prüfen.
5. die Biotechnologie besonders dort zu fördern, wo sie eine umweltfreundlichere Alternative zu herkömmlichen Verfahren sein könnte.
6. zur Optimierung biotechnologischer Verfahren in der Behandlung von Abwässern mit Vorrang Verfahren zu fördern, die statt mit vermehrungs-

fähigen Organismen mit Zellbestandteilen arbeiten (Festbettverfahren, immobilisierte Enzyme etc.).

Die Regelung der gezielten Freisetzung von biotop-fremden Mikroorganismen wird in Abschnitt D 3.5.3 behandelt.

4.5 Literatur

- Alexander, M.: Biodegradation of chemicals of environmental concern, in: *Science*, **211**, 1981, S. 132—138
- Anderson, J.P.E. et al.: Effect of mucer alternans on the persistence of DDT and dieldrin in culture and in soil, in: *J. Econ. Entomol.*, **63**, 1970, S. 1595—1599
- Aronson, A.I. et al.: *Bacillus thuringiensis* and related insect pathogens, in: *Microbiol. Rev.*, **50**, 1986, S. 1—24
- Barles, R.W. et al.: Accelerated parathion degradation in soil inoculated with acclimated bacteria under field conditions, in: *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **8**, 1979, S. 647—660
- Battisti, L. et al.: Mating system for transfer of plasmids among *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus* and *Bacillus thuringiensis*, in: *J. Bacteriol.*, **162**, 1985, S. 543—550
- Beringer, J.E.; Hirsch, P.R.: Genetic adaptation to the environment. The role of plasmids in microbial ecology, in: Klug and Reddy (Hrsg.), *Current Perspectives in Microbial Ecology*, ASM, Washington, 1984, S. 63—70
- Berwick, P.G.: Physical and chemical conditions for microbial oil degradation, in: *Biotechnol. Bioeng.*, **26**, 1984, S. 1294—1305
- Bundesminister für Forschung und Technologie, Biotechnologie — Programm der Bundesregierung. Bonn, 1985
- Bundesminister für Forschung und Technologie, Projektförderung, Stand 31. Januar 1986
- Burges, H.D.: Control of insects by bacteria, in: *Parasitology*, **84**, 1982, S. 79—117
- Chakrabarty, A.M.: Genetically-manipulated microorganisms and their products in the oil service industries, in: *Trends in Biotechnology*, **3**, 2, 1985, S. 32—38
- Clark, C.G.; Wright, S.J.L.: Detoxication of isopropyl N-phenyl-carbamate (IPC) and isopropyl N-3-chlorophenylcarbamate (CIPC) in soil, and isolation of IPC-metabolizing bacteria, in: *Soil Biol. Biochem.*, **2**, 1970, S. 19—27
- Colwell, R.R.; Saylor, G.S.: Microbial degradation of industrial chemicals, in: *Water pollution microbiology*, R. Mitchell (Hrsg.), John Wiley and Sons, New York, **1**, 1978, S. 111—124
- Doerfler, W. et al.: Untersuchungen an Baculoviren: Interaktionen von Baculoviren mit tierischen und menschlichen Zellen, in: *Biotechnologie-Projektförderung. Projekte 1979—1981*. Hrsg.: Bundesministerium für Forschung und Technologie, Bonn, 1983, S. 683—699
- Ensley, B.D., et al.: Expression of naphtalene oxidation genes in *Escherichia coli* results in the biosynthesis of indigo, in: *Science*, **222**, S. 167—169
- Franklin, F.C.H. et al.: Manipulation of degradative genes of soil bacteria, in: *Microbial Degradation of Xenobiotics and Recalcitrant Compounds*, R. Hütter and T. Leisinger, (Hrsg.) Academic Press, London, 1981 a, S. 111—132
- Franklin, F.C.H. et al.: Molecular and functional analysis of the TOL plasmid pWWO from *Pseudomonas putida* and cloning of genes for the entire regulated aromatic ring meta cleavage pathway, in: *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **78**, 1981 b, S. 7458—7462
- Furukawa, K.; Chakrabarty, A.M.: Involvement of plasmids in total degradation of chlorinated biphenyls, in: *Appl. Environ. Microbiol.*, **44**, 1982, S. 619—626
- Gassen, H.G. et al.: *Gentechnik*. UTB für Wissenschaft, Uni-Taschenbücher 1290, Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart, 1985
- Ghosal, D. et al.: Microbial degradation of halogenated compounds, in: *Science*, **228**, 1985, S. 135—142
- Goldstein, R.M. et al.: Reasons for possible failure of inoculation to enhance biodegradation, in: *Appl. Environ. Microbiol.*, **50**, 1985, S. 977—983
- Hansen, C.L. et al.: Bacterial removal of mercury from sewage, in: *Biotechnol. Bioeng.*, **26**, 1984, S. 1330—1333
- Horvath, R.S.: Microbial co-metabolism and the degradation of organic compounds in nature, in: *Bact. Rev.*, **36**, 1972, S. 146—155
- Jacobson, S.N. et al.: Evidence for cometabolism in sewage, in: *Appl. Environ. Microbiol.*, **40**, 1980, S. 917—921
- Kargi, F.; Robinson, J.M.: Removal of sulfur compounds from coal by the thermophilic organism *Sulfolobus acidocaldarius*, in: *Appl. Environ. Microbiol.*, **44**, 1982, S. 878—883
- Kearney, P.C. et al.: Decontamination of pesticides in soils, in: *Residue Rev.*, **29**, 1969, S. 137—149
- Kilbane, J.J. et al.: Detoxification of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid from contaminated soil by *Pseudomonas cepacia*, in: *Appl. Environ. Microbiol.*, **45**, 1983, S. 1697—1700
- Kirschbaum, J.B.: Potential implications of genetic engineering and other biotechnologies to insect control, in: *Ann. Rev. Entomol.*, **30**, 1985, S. 51—70
- Klausner, A.: Microbial insect control, in: *Bio/technology*, Mai 1984, S. 408—419
- Knackmuss, H.-J.: Abbau von umweltbelastenden Fremdstoffen durch genetisch manipulierte Bakterien. Stand der Forschung und Perspektiven. Inhaltliche Zusammenfassung Gesprächs der A.G. Umwelt mit Prof. Dr. Knackmuss. Drs. 122, 1985
- Kobayashi, H.; Rittmann, B.R.: Microbial removal of hazardous organic compounds, in: *Environ. Sci. Technol.*, **16**, 1982, S. 170—183
- Lehrbach, P.R. et al.: in: *J. Bacteriol.*, **158**, 1984, S. 1025
- Lehtomäki, M.; Niemelä, S.: Improving microbial degradation of oil in soil, in: *Ambio*, **4**, 1975, S. 126—129
- Lundgren, D.G.: Mineral leaching for recovery and waste treatment — an overview, in: *Biotech 84 U.S.A.*, Online Publications, Pinner, U.K., 1984, S. 511—523
- Machholz, R.M.; Kujawa, M.: Recent state of lindane metabolism. Part. III., in: *Residue Reviews*, **94**, Springer Verlag, New York, 1985, S. 119—149

Mac Rae, I.C., Alexander, M.: Microbial degradation of selected herbicides in soil, in: *J. Agric. Food Chem.*, **13**, 1965, S. 72—76

Mc Ganghey, W.H.: Insect resistance to the biological insecticide *Bacillus thuringiensis*, in: *Science*, **229**, 1985, S. 193—194

Miller, L.K. et al.: Bacterial, fungal and viral insecticides, in: *Science*, **219**, 1983, S. 715—721

Murr, L.E.; Mehta, A.P.: Coal desulfurization by leaching involving acidophilic and thermophilic microorganisms, in: *Biotechnol. Bioeng.*, **24**, 1982, S. 743—748

Newmark, P.: Approval for first british virus release experiment, in: *Nature*, **230**, 1986, S. 2

Office of Technology Assessment, U.S.A., Commercial Biotechnology: An International Analysis. Environmental Applications, Congress of the United States, Office of Technology Assessment, Washington D.C. 20510, 1984

Pennock, G.D. et al.: Strong and regulated expression of *E. coli* beta galactosidase in insect cells with a baculovirus vector, in: *Mol. Cell. Biol.*, **4**, 1984, S. 399—406

Sondergutachten des Rates von Sachverständigen für Umweltfragen (Kurzfassung), Umweltprobleme der Landwirtschaft, Hrsg.: Der Bundesminister des Innern, Bonn, 1985

Summers, A.O.; Silver, S.: Microbial transformations of metals, in: *Ann. Rev. Microbiol.*, **32**, 1978, S. 637—672

Thomas, W.E.; Ellar, D.J.: *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* crystal of delta-endotoxin: effects on insect and mammalian cells in vitro and in vivo, in: *J. Cell. Sci.*, **60**, 1983, S. 181—197

Timmis, K.N.: Analyse und Anwendung von Plasmiden im biologischen Abbau giftiger Umweltschadstoffe, in: *Biotechnologie-Projektförderung. Projekte 1978—1981*. Hrsg.: Bundesministerium für Forschung und Technologie, Bonn, 1983, S. 615—625

Umweltbundesamt: Antwort auf eine Anfrage der Enquete-Kommission, A-279 II, 1986

Watrud, L.S. et al.: Cloning of the *Bacillus thuringiensis* subsp. *Kurstaki* delta-endotoxin into *Pseudomonas fluorescens*: Molecular biology and ecology of an engineered microbial pesticide, in: *Engineered Organisms in the environment: Scientific issues*. Halvorson, Pramer, Rogul (Hrsg.). American Society for Microbiology, Washington D. C., USA, 1985, S. 40—46

5. Anwendungsbereich: Gesundheit

Inhaltsverzeichnis	Seite
5.1 Definition des Anwendungsbereichs und Ziele	116
5.2 Substanzen zur Therapie und Vorbeugung von Krankheiten	116
5.2.1 Körperfremde Substanzen	116
5.2.2 Körper eigene Substanzen	117
5.2.2.1 Bereits bekannte körpereigene Substanzen	117
5.2.2.1.1 Insulin	118
5.2.2.1.2 Blutgerinnungsfaktor VIII	118
5.2.2.2 Körper eigene Substanzen, die aufgrund des Einsatzes gentechnischer Methoden erst bekannt und verfügbar werden	119
5.2.2.2.1 Wirkstoffe des Immunsystems	119
5.2.2.2.2 Neurophysiologische Wirkstoffe	120
5.2.2.2.3 Gewebefaktoren	121
5.2.3 Auswirkungen der Anwendung gentechnisch hergestellter körpereigener Substanzen	122
5.3 Impfstoffe	122
5.3.1 Perspektiven der gentechnischen Herstellung von Impfstoffen ...	122
5.3.2 Projekte zur gentechnischen Herstellung von Impfstoffen	123
5.4 Diagnostika	125
5.4.1 DNA-Sonden	125
5.4.1.1 Identifizierung von Krankheitserregern mit DNA-Sonden	125
5.4.1.2 Feststellung von krankmachenden DNA-Veränderungen im Menschen mit Hilfe von DNA-Sonden	125
5.4.2 Monoklonale Antikörper	125

	Seite
5.5 Gentechnologie in der Grundlagenforschung	126
5.6 Forschungsergebnisse und Erfahrungen mit Interferonen	127
5.6.1 Voraussetzungen und Ziele der gentechnischen Interferonfor- schung	127
5.6.2 Wissenschaftliche Grundlagen und medizinische Wirksamkeit ...	127
5.6.2.1 Beeinflussung der Virusvermehrung	127
5.6.2.2 Immunregulatorische und das Zellwachstumhemmende Wirkung	128
5.6.2.3 Wirkung von gamma-Interferon bei chronischer Polyarthritits ...	129
5.6.2.4 Weitere Wirkungen von Interferonen auf den menschlichen Kör- per	129
5.6.2.5 Therapeutische Perspektiven	130
5.6.2.6 Wirtsspezifität von Interferonen und Tiermodelle	130
5.6.3 Produktqualität von Interferonen	130
5.6.3.1 Reinheitsstandards und Aktivitäten	131
5.6.3.2 Interferone unterschiedlicher Herkunft	131
5.6.4 Ökonomische Aspekte	131
5.6.5 Rechtliche Aspekte	132
5.6.6 Zusammenfassende Bemerkungen	132
5.7 Bewertungen und Empfehlungen zu Gentechnologie und Gesund- heit	136
5.8 Literatur	139

5.1 Definition des Anwendungsbereichs und Ziele

Die Entwicklung und Anwendung gentechnologischer Verfahren und Produkte im Bereich Gesundheit hat zum Ziel, die Gesundheit der Menschen zu schützen, Krankheiten zu lindern, zu heilen und ihnen vorzubeugen.

In diesem Bereich können vier Schwerpunkte unterschieden werden:

- die Herstellung „körperfremder“ und „körpereigener“ Substanzen zur Therapie und Vorbeugung von Krankheiten
- die Herstellung von Impfstoffen
- die Entwicklung diagnostischer Methoden zur Erkennung von Krankheiten und Krankheitserregern
- die Grundlagenforschung zum Verständnis der molekularen Abläufe im Stoffwechselgeschehen und zur Entwicklung neuer therapeutischer und diagnostischer Möglichkeiten.

Diese Einsatzbereiche der Gentechnologie dienen dem Menschen und eröffnen zum Teil grundsätzlich neue Wege der Therapie und Vorbeugung von Krankheiten.

5.2 Substanzen zur Therapie und Vorbeugung von Krankheiten

Solange es ärztliches Handeln gibt, werden Substanzen, die zum einen aus dem Menschen selbst stammen und die zum anderen aus Pflanzen, Tieren oder Mikroorganismen isoliert sind, vom Arzt an seine Patienten verabreicht. Insbesondere in diesem Jahrhundert kamen dann aufgrund bahnbrechender Entwicklungen in der synthetischen Chemie immer mehr synthetische Pharmazeutika dazu.

Durch gentechnische Methoden können nun weitere natürlich vorkommende und synthetische Substanzen als Medikamente bereitgestellt werden.

5.2.1 Körperfremde Substanzen

Medikamente, die aus unterschiedlichen Quellen stammen, werden in allen Bereichen der Medizin eingesetzt. Eines der ältesten ist das Digitalis, welches zur Unterstützung der im Alter nachlassenden Herzfunktion schon lange verwendet wird. Andere dienen zur Abwehr von Krankheitserregern. Dazu gehört zunächst die Substanzklasse der Sulfonamide, die heute weitgehend durch die Antibiotika ersetzt wurden. Doch auch auf dem Gebiet der Be-

kämpfung von Infektionserregern werden dringend neue Medikamente benötigt. Zum einen, weil die zu bekämpfenden Erreger Resistenzen gegen das Mittel entwickeln und zum anderen, weil für eine große Gruppe von Krankheitserregern, die Viren, keine ausreichenden Mittel zur Verfügung stehen.

Die Verwendung der Gentechnologie bei der Herstellung „körperfremder“ Therapeutika ist stark verwoben mit den Fortschritten, die in jüngster Zeit in der Biotechnologie erreicht wurden. Dazu gehören z. B. die Methoden der (Affinitäts-)Chromatographie oder solche zur Isolierung von Substanzen, die in kleiner Konzentration in einem Gemisch aus vielen anderen Substanzen enthalten sind.

Nachfolgend wird dies an zwei Beispielen erläutert:

- es werden Gene aus pflanzlichen oder tierischen Zellen isoliert, die für Enzyme codieren, die geeignet sind, chemische Ausgangsstoffe in gewünschter Form abzuwandeln. Diese Enzyme werden mit gentechnischen Methoden in großer Menge hergestellt und kommen als „immobilized“ Enzymes an entsprechenden Trägermaterialien zum Einsatz. Ein weiteres Einsatzgebiet derartiger gentechnisch hergestellter Enzyme ist die Entfernung von für den Menschen toxischen Stoffwechselprodukten, die er selbst aufgrund genetischer oder momentaner Schwäche nicht abbauen kann.

In beiden Einsatzbereichen gentechnisch hergestellter Enzyme ist noch viel Entwicklungsarbeit notwendig.

5.2.2 Körpereigene Substanzen

Es können nun mittels gentechnischer Methoden auch körpereigene Substanzen für die Substitutions-Therapie von Krankheiten bereitgestellt wer-

den. Also für Krankheitsbilder, bei denen eine körpereigene Substanz nicht in ausreichender Menge vorhanden ist. Dabei handelt es sich um in seiner Wirkung und Physiologie altbekannte körpereigene Stoffe, wie Insulin oder Wachstumshormon, und um bis dahin nicht bekannte Substanzen, die erst aufgrund des Einsatzes von gentechnischen Methoden kennengelernt und in ihrer Wirkung erforscht werden und für eine Therapie zur Verfügung stehen.

Nachfolgend werden Beispiele für beide Klassen körpereigener Substanzen gebracht.

Die Herstellung der Substanzen erfolgt methodisch in gleicher Weise: Die Gene, die die kodierenden Sequenzen für die „körpereigenen“ Stoffe enthalten, werden isoliert, an spezifische Regulationssequenzen gekoppelt, in das Genom von Bakterien oder anderer Zellen eingeschleust und dort derart zur Expression gebracht, daß die Genprodukte von den Zellen in einer Menge gebildet werden, die ihre anschließende Isolierung erlaubt. Die gereinigten Produkte können gegebenenfalls noch chemisch modifiziert werden, bevor sie zur Anwendung zur Verfügung stehen.

5.2.2.1 Bereits bekannte körpereigene Substanzen

Tabelle 5-1 zeigt eine Auswahl körpereigener Stoffe, die schon vor ihrer gentechnischen Herstellung für eine Substitutionstherapie bereitstanden.

Im folgenden wird die gentechnische Herstellung von zwei der aufgeführten Substanzen, von Insulin und Faktor VIII näher erläutert.

5.2.2.1.1 Insulin

Das erste Therapeutikum, das mit Hilfe gentechnischer Methoden hergestellt wurde und für die Verwendung zur Verfügung stand, ist das Human-Insu-

Tabelle 5-1

**Auswahl körpereigener Substanzen,
die schon durch konventionelle Methoden isolierbar sind**

Körpereigener Stoff des Menschen	Bisherige Quelle	Verwendung
Insulin	Bauchspeicheldrüse von Tieren, mit anschließender chemischer Modifizierung	Therapie der Zuckerkrankheit
Gerinnungsfaktor VIII	Blutflüssigkeit des Menschen	Therapie der zugehörigen Bluterkrankheit
Wachstumshormon	Gewebe des Menschen	Therapie von genetisch bedingtem Minderwuchs
Urokinase	Nieren oder Urin des Menschen	Auflösung von Blutgerinnseln

lin. Es ist seit 1981 in den USA und heute auch in der Bundesrepublik Deutschland auf dem Markt. Es wird von E.coli-Bakterien produziert, in die das Gen für das Human-Insulin erfolgreich transferiert wurde. Seine Produktion mittels dieser E.coli-Bakterien hat Pilotcharakter gehabt. Ein Insulin, das mit dem des Menschen identisch ist, kann auch aus der Bauchspeicheldrüse des Schweines gewonnen werden, wenn anschließend einer seiner Bausteine, der den Unterschied zu dem Insulin des Menschen ausmacht, durch chemische Methoden ausgetauscht wird. Für 1987 ist in Dänemark auch die Produktion von Human-Insulin mit Hilfe gentechnisch veränderter Bäckerhefe geplant.

Die Bedeutung der gentechnischen Herstellung von Human-Insulin für die Medizin wird deutlich, wenn man sich vergegenwärtigt, daß es in der Bundesrepublik Deutschland etwa 1 200 000 zuckerkranken Menschen gibt, von denen ca. 400 000 auf die Verabreichung von Insulin angewiesen sind. Diese Gruppe umfaßt insbesondere die verschiedenen Formen des jugendlichen Diabetes, die überwiegend erblich bedingt sind. Die restlichen Zuckerkrankheiten sind hauptsächlich ernährungs- und altersbedingt. Bei der Entstehung dieser Diabetesformen spielt die vorherrschende Ernährungsweise eine wichtige Rolle und eine Prävention wäre durch Änderung der Lebensweise im Prinzip möglich. Allerdings würde dies ein gesteigertes Gesundheitsbewußtsein und ein entsprechendes Gesundheitsverhalten in den Bevölkerung voraussetzen. Die Betroffenen werden im übrigen überwiegend nicht mit Insulin, sondern mit anderen Medikamenten behandelt.

Die Kranken, die auf Insulin angewiesen sind, haben einen Bedarf von jährlich ca. 230 kg (ca. 1,5 mg/pro Tag/pro Person). Bisher konnte nur ca. 20% des Insulins aus Schweine-Bauchspeicheldrüsen gewonnen werden; der Rest stammt aus Rindern. Das Rinder-Insulin kann aufgrund seiner unterschiedlichen chemischen Struktur im Reagenzglas nicht in Human-Insulin umgewandelt werden und kann deshalb bei empfindlichen Patienten Abwehrreak-

tionen hervorrufen. Gentechnisch hergestelltes Insulin ermöglicht nun also, alle Patienten in ausreichender Menge mit Human-Insulin zu versorgen, allerdings sind auch bei Verabreichung des Human-Insulins allergische Reaktionen nicht ausgeschlossen.

Dadurch, daß es gelungen ist, Human-Insulin gentechnisch herzustellen, eröffnen sich neue Möglichkeiten, mit Hilfe gentechnischer Methoden Insulinpräparate zu entwickeln, die „Retardwirkung“ haben. Das wären Insulinformen, die im Körper des Patienten nach und nach abgebaut werden und somit weniger Injektionen pro Tag bedeuten würden. Dies wäre insbesondere für die jugendlichen Diabetiker eine große Erleichterung, Fehldosierungen könnten so vermieden werden. Man hofft, mit Hilfe der Gentechnik Insulinpräparate zu entwickeln, deren Umwandlung von einer inaktiven Form in das eigentliche Insulin vom jeweiligen Insulinbedarf geregelt wird, wie dies beim Gesunden der Fall ist. Und es ist zu hoffen, daß auf diese Weise auch die Ausbildung von Spätschäden bei zuckerkranken Menschen, wie Durchblutungsstörungen oder Verringerung der Sehkraft vermieden werden können.

5.2.2.1.2 Blutgerinnungsfaktor VIII

Die Blutgerinnung beim Menschen ist ein komplexer Vorgang, an dem mehr als 20 verschiedene Faktoren beteiligt sind. Bei vielen dieser Faktoren handelt es sich um Enzyme, die von einem Gen codiert werden und für die zugehörige erbliche Blutgerinnungsstörungen bekannt sind. In Tabelle 5-2 sind einige der erblichen Bluterkrankheiten zusammengefaßt.

Die Bluterkrankheit aufgrund des Mangels an funktionstüchtigem Faktor VIII ist am häufigsten. Dementsprechend hat sich die medizinische Wissenschaft schon lange um eine adäquate Substitutionstherapie gekümmert. Bis vor kurzem wurden die an dieser Blutgerinnungsstörung leidenden Menschen mit Faktor-VIII-Präparaten behandelt, die aus der Blutflüssigkeit von gesunden Blutspendern isoliert worden waren. Aufgrund der relativ

Tabelle 5-2

Auswahl einiger Blutgerinnungsfaktoren und ihr Erbgang

Name	Erbgang	Häufigkeit (pro 1 Million)
Faktor II (Prothrombin)	autosomal, rezessiv	0,5
Faktor VII (Proconvertin)	autosomal, rezessiv	0,5
Faktor VIII (Antihämophilie-Faktor)	X-chromosomal, rezessiv	60 bis 80
Faktor IX (Christmas-Faktor)	X-chromosomal, rezessiv	15 bis 20
Faktor XI (PTA-Faktor)	autosomal, rezessiv	1,0
von-Willebrand-Faktor	autosomal, dominant	5 bis 10

geringen Konzentration, in der Faktor VIII normalerweise im Blut vorhanden ist, herrschte stets Mangel an dem Ausgangsmaterial für die Gewinnung von Faktor VIII.

Dementsprechend konnte aus einheimischer Blutflüssigkeit nur ca. 10% unseres Bedarfes an Faktor-VIII-Präparat gedeckt werden¹⁾.

Ein weiteres Problem der Behandlung von an Faktor-VIII-Mangel leidenden Menschen ist das bisher schwer vermeidbare Risiko, mit dem Präparat Viren aus dem Spenderblut zu übertragen. So leiden derart therapierte Patienten gehäuft an durch Viren bedingten Leberentzündungen. Auch der Erreger der AIDS-Krankheit, das HIV-Virus, wurde mit dem aus Blutflüssigkeit gewonnenen Faktor-VIII-Präparat übertragen.

Die Gewinnung des Faktor VIII aus Zellkulturen von Säugerzellen birgt aber ebenfalls noch die Gefahr der Virusübertragung in sich. Diese Gefahr ist dadurch vermindert worden, daß es gelang, ein Verfahren zu entwickeln, das die Übertragung von Hepatitis B und anderen Viren ausschließt²⁾.

Gentechnisch hergestellte Faktor-VIII-Präparate könnten dieses Problem verringern und den Faktor auch in ausreichender Menge zur Verfügung stellen.

Das Gen für den Blutgerinnungsfaktor VIII des Menschen wurde Ende 1984 von zwei unabhängigen Arbeitsgruppen kloniert und in Affen- und Hamsternierenzellen zur Expression gebracht. Dieses Gen trägt die Information für 2 332 Aminosäuren und somit eines der größten bisher klonierten Gene für ein Protein³⁾.

Außerdem wird angestrebt, die bisher erfolglose Expression von Faktor VIII in Bakterien oder Hefezellen dadurch zu umgehen, daß das Gen in Teilstücken in Hefezellen kloniert wird und somit nur Teile des Faktor VIII in den einzelnen Klonen gebildet werden müßten, die dann im Reagenzglas zusammengesetzt werden. Ob dies zu einem funktionsfähigen Faktor VIII führen wird, ist noch ungewiß.

Auch erscheint es lohnend, eukaryotische Zellen von Lebewesen wie Insekten als Produktionszellen für Faktor VIII oder andere Proteine, die in einfachen Zellen aufgrund ihrer Größe oder komplizierten Struktur nicht hergestellt werden können, zu erproben.

5.2.2.2 Körpereigene Substanzen, die aufgrund des Einsatzes gentechnischer Methoden erst bekannt und verfügbar werden.

Mit Hilfe der Gentechnologie ist es möglich, bisher unbekannte und im Körper nur in geringer Menge vorhandene Proteine zu gewinnen. Zu diesen Sub-

stanzen gehören auch Proteine, die vom Organismus oft nur in bestimmten Entwicklungsstadien oder bei spezifischen Stoffwechselreaktionen gebildet werden. Dazu gehören Faktoren, die an der Regulation des Blutdruckes, des Stoffwechsels in verschiedenen Geweben einschließlich des Gehirns, sowie an der körpereigenen Abwehr von Krankheitserregern, beteiligt sind.

Durch die Gewinnung der diese Proteine kodierenden Gene und ihrer Expression in geeigneten Zellen, eröffnen sich prinzipiell folgende Möglichkeiten:

- Aufgrund der größeren Ausgangsmengen können diese Substanzen leichter und in größeren Mengen isoliert werden. Störende Begleitsubstanzen, die bei der Isolation aus dem Blut oder anderen Körperflüssigkeiten oder bei Zellextraktionen unvermeidbar mitgewonnen wurden, tauchen jetzt nicht mehr auf; so wird auch bei der Isolation dieser Proteine aus geeigneten Zellen die unfreiwillige Übertragung von krankheitsauslösenden Viren vermieden.
- Das Vorhandensein der Substanz in großer Menge ermöglicht oder erleichtert die Aufklärung ihres Wirkungsmechanismus und ihrer Wechselwirkung mit anderen körpereigenen Substanzen.
- Durch gentechnologische Verfahren kann mit gezielten Mutationen in dem zugehörigen Gen das Protein so abgeändert werden, daß es eine erwünschte veränderte, biologische Aktivität oder Stabilität erlangt.

Das Potential gentechnisch hergestellter körpereigener Substanzen, die bisher kaum bekannt waren, soll im folgenden an drei Substanzgruppen dargestellt werden.

5.2.2.2.1 Wirkstoffe des Immunsystems

Hierzu gehören zum einem die Antikörper und zum anderen immunregulatorische Substanzen.

Antikörper sind Proteine, die von bestimmten Blutzellen, den Plasmazellen oder B-Lymphozyten in Antwort auf das Eindringen körperfremder Stoffe in den Organismus gebildet werden. Dabei kann es sich um körperfremde einfache chemische Moleküle handeln oder um Krankheitserreger wie Bakterien oder Viren. Die Antikörper sind spezifisch für jeweils bestimmte Regionen auf den Fremdstoffen und binden sich an diese „antigene Determinante“ genannten Bereiche. Dies trägt dann zur Eliminierung der Fremdstoffe aus dem Körper bei oder zur Abwehr der Krankheitserreger.

Normalerweise reagiert der Organismus auf das Eindringen eines Fremdstoffs mit der Bildung einer Vielzahl von Antikörpern, die auch in der Blutflüssigkeit zu finden sind. Will man dem Ausbruch einer Krankheit vorbeugen, so kann man die Antikörper aus der Blutflüssigkeit von Menschen, die die Erkrankung schon durchgemacht haben, isolieren und zur Vorbeugung anderen Menschen verabrei-

¹⁾ Auskunft von Prof. Dr. N. Heimbürger (Behringwerke AG) auf eine Anfrage von Prof. Dr. Winnacker

²⁾ siehe Fußnote 1)

³⁾ Vehar et al., 1984

chen, die diese Krankheit noch nicht hatten und von denen man annimmt, daß sie diese Krankheit möglicherweise nicht überstehen würden. So werden Risikogruppen für bestimmte Infektionskrankheiten, wie Säuglinge oder resistenzgeschwächte Erwachsene, mit entsprechenden Antikörperpräparaten behandelt; entweder vorbeugend oder auch kurz nach erfolgter Infektion.

Bisher handelte es sich bei diesen Antikörperpräparaten stets um Antikörpergemische, die nicht immer die gewünschte Spezifität enthielten. Mittels gentechnischer und zellbiologischer Methoden lassen sich nun einheitliche Antikörperpräparate mit hoher Wirksamkeit gewinnen. Es handelt sich dabei um die *Hybridoma-Technik*: sie dient der Herstellung von monoklonalen Antikörpern, also Antikörper mit nur einer Spezifität.

Derartige monoklonale Antikörper wurden bisher vorwiegend aus Mäusezell-Hybriden gewonnen; es wird aber intensiv daran gearbeitet, auch humane monoklonale Antikörper herzustellen. Diese sollen dann zum einen als Therapeutikum von bestimmten Infektionskrankheiten und zum anderen zum Nachweis von bestimmten Zellen, z. B. Krebszellen, über die Reaktionen mit zugehörigen antigenen Determinanten auf Zelloberflächen verwendet werden.

Zu den immunregulatorischen Substanzen gehören solche, die auf die Vermehrung oder sich spezialisierende Entwicklung der Zellen des körpereigenen Abwehrsystems eine stimulierende oder hemmende

Wirkung ausüben, und deshalb bei der Immunantwort des Körpers auf eindringende Fremdstoffe und vor allem Krankheitserreger eine bedeutende Rolle spielen. Es handelt sich dabei um Substanzklassen wie die Interferone oder Interleukine. Erst durch die Gentechnik wurden sie bekannt, und es kommen noch viele weitere Substanzen dazu, die bisher aufgrund ihrer geringen Konzentration oder Kurzlebigkeit im Körper nicht entdeckbar waren.

Die Vielschichtigkeit ihrer Biosynthese und Wirkungsweise wird exemplarisch in der beigelegten Fallstudie zu den Interferonen diskutiert, die das Ergebnis einer Anhörung der Kommission zu diesem Themenkreis ist (siehe 5.6).

5.2.2.2 Neurophysiologische Wirkstoffe

Hierbei handelt es sich um Substanzen von sehr unterschiedlicher Struktur und Funktion, denen gemeinsam ist, daß sie entscheidend beteiligt sind an unseren Hirn- und Nervenfunktionen. In Tabelle 3 sind Gruppen von Wirkstoffen des neurophysiologischen Systems zusammengestellt. Die Gentechnik hat uns insbesondere die Gruppe der Neuropeptide zugänglich gemacht; bei den Wirkstoffen der anderen Gruppen handelt es sich oft nicht um Eiweiße, so daß auch von daher die Gentechnik wenig Beitrag leisten konnte.

Nachfolgend werden einige Erläuterungen zu den Enkephalinen und Endorphinen (Gruppe 4, Tabelle 5-3) gegeben.

Tabelle 5-3

Wirkstoffe des neurophysiologischen Systems (nach van Brunt, 1986)

Gruppe	Wirkung	Beispiele
Neurotransmitter	Schnelle Wirkung über kurze Distanzen. Impulsvermittlung zwischen Nervenzellen	Acetylcholin L-Gentamat Gamma-Amino-Butyl-Säure*) (GABA)
Neuromodulatoren	Spezifischer und langsamer in der Wirkung als Neurotransmitter. Kontrollieren das Niveau der Erregbarkeit ganzer Gruppen von Nervenzellen	Noradrenalin Dopamin Serotonin
Neurohormone	Beeinflussung von langsam verlaufenden physiologischen Prozessen. Wirkort weit vom Bildungsort entfernt	Gonadotropin — freisetzendes Hormon Follikel — stimulierendes Hormon Kortikotropin (ACTH)
Neuropeptide	Heterogene Gruppe von Botenstoffen, deren Wirkungsweise die der Neurotransmitter, -modulatoren und -hormone umfaßt	Wachstumshormon Glukagon Calcitonin Gastrin beta-Endorphin Met-Enkephalin Leu-Enkephalin

*) An der Universität von Pittsburg wurde kürzlich von der US-Armee mit 1,3 Mio. US\$ ein Zentrum errichtet, in dem die Rezeptor/GABA-Wechselwirkung untersucht werden soll. GABA spielt bei der Übermittlung von Muskelreizen auf das Gehirn eine Rolle. Die US-Armee will über das Studium der Wechselwirkung Biosensoren entwickeln, mit deren Hilfe GABA-bindende Chemikalien entdeckt werden können. (Biotechnology 4, 104, 1986)

Der Name Endorphine kommt ursprünglich von der Bezeichnung endogene Morphine. Sie hemmen wie die aus Pflanzen isolierten Morphine die Schmerzwahrnehmung, indem sie an der Reizübermittlung beteiligte Rezeptoren blockieren. Ihre Halbwertszeit im Körper ist im Gegensatz zu den pflanzlichen Morphinen sehr kurz.

Zu den Endorphinen gehören die Alpha-, Beta- und Gamma-Endorphine. Sie werden aus einem Vorläuferprotein, dem Pro-Opiomelanokortin gebildet. Aus den Endorphinen entstehen durch komplizierte Umwandlungsketten die Enkephaline. Auch die Gene für diese Wirkstoffe sind bereits kloniert. *Ziele* der weiteren Forschung sind, die Wechselwirkung dieser Substanzen mit den körpereigenen Rezeptoren weiter zu untersuchen und somit Informationen über die Wirkung der Endorphine und Enkephaline zu erhalten.

Dieses soll zur Entwicklung von Wirkstoffen führen, die ein anderes Wirkungsspektrum haben als die natürlichen Substanzen und schmerzblockierend wirken. Ob es gelingt, Substanzen zu entwickeln, die keine Abhängigkeiten erzeugen, ist offen.

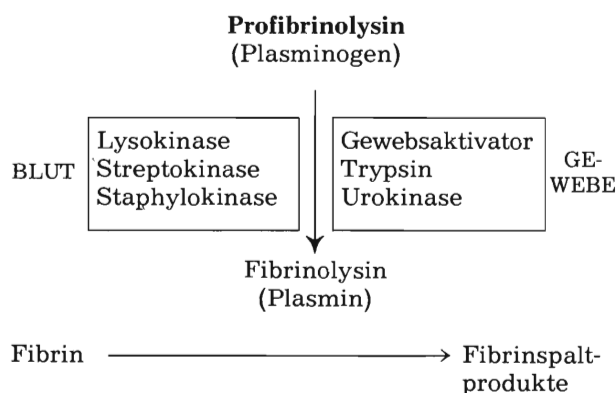
5.2.2.2.3 Gewebefaktoren

In den Geweben des Menschen werden Substanzen gebildet, die die Neubildung von Blutgefäßen, den Abbau von Blutgerinnseln oder die Auflösung von Tumorzellen stimulieren. Wir stehen erst am Anfang der Kenntnisse über diese Proteine. Die Gentechnik hat auch hier in letzter Zeit etliche dieser großen Gruppen an Substanzen sichtbar werden lassen und ermöglicht, ihre physiologische Bedeutung zu studieren.

Zwei dieser Faktoren werden nachfolgend etwas eingehender vorgestellt:

Der Gewebeplasminogen-Aktivator ist essentiell daran beteiligt, Blutgerinnsel, d. h. Fibrin aufzulösen, wie aus folgendem Schema ersichtlich wird:

Schema der Fibrinolyse



Inzwischen sind die Gene sowohl für die Urokinase⁴⁾ als auch für einen Plasminogenfaktor kloniert und in Bakterien oder Hefen zur Expression gebracht worden⁵⁾. Unter den Firmen, die an der industriellen Herstellung des Plasminogenfaktors arbeiten, befinden sich Genentech (USA), Ciba Geigy (Schweiz) und die Grünenthal GmbH (Bundesrepublik Deutschland). In den USA hat die nationale Gesundheitsbehörde die klinischen Tests mit dem Gewebeplasminogen-Aktivator von Genentech verkürzt, weil das Produkt gute Wirkungen bei Herzinfarkt-Patienten zeigt.

Der zweite Gewebefaktor, der näher beschrieben wird, ist der Tumor- nekrotisierende-Faktor (TNF)/ Cachectin. Dieser Faktor wurde ursprünglich aus der Blutflüssigkeit von Mäusen nach der Injektion von Bakterientoxinen isoliert. Seinen Namen Tumor- nekrotisierender-Faktor erhielt er, weil er in Zellkulturen das Wachstum von Tumorzellen aus Mäusen und Menschen hemmte und auch die Rückbildung von soliden Tumoren in Mäusen förderte.

Inzwischen wurde das für TNF codierende Gen aus Zellen des Menschen isoliert und in Bakterien zur Expression gebracht⁶⁾. Das aus Bakterien isolierte Produkt zeigt die gleiche Wirkung, wie das ursprünglich aus der Blutflüssigkeit von Mäusen isolierte Protein.

Weitere Untersuchungen ergaben, daß TNF identisch ist mit einem Protein, daß Cachectin genannt wird. Dieses Protein wird von bestimmten Zellen des Immunsystems, den Makrophagen, bei Schockzuständen, Infektionserkrankungen und auch bei Menschen, die an Krebs leiden, gebildet⁷⁾.

TNF/Cachectin besteht aus 157 Eiweißbausteinen und wird zunächst als inaktive Vorstufe, die aus weiteren 76 Eiweißbausteinen besteht, gebildet. Es besitzt eine vielfältige Wirkung im Organismus; so ist es an der Fieberentstehung beteiligt, an „auszehrenden“ Stoffwechselreaktionen, ebenso wie an Zellauflösungen. Bisher ist ein Ende der Entdeckungen seiner Wirkungen noch nicht abzusehen. Dementsprechend sind auch an seinen therapeutischen Einsatz große Hoffnungen geknüpft. Allerdings haben klinische Tests bisher nicht gezeigt, daß die zellauflösende Wirkung auf Krebszellen begrenzt ist und die Nebenwirkungen vermindert werden können. So dürfte der Einsatz dieses Faktors zur Gewichtsreduktion auf lange Zeit ausgeschlossen sein. Es wird versucht, seine vielfältigen Wirkungen unterschiedlichen Regionen im Molekül zuzuschreiben, um dann gentechnisch Varianten des TNF/Cachectin herzustellen, die z. B. nur noch die tumornekrotisierende Wirkung besitzen.

Außerdem wird erprobt, ob dieser Faktor im Verbund mit Substanzen wie Interferonen oder Interleukinen eine andere quantitative oder qualitative Wirkung entfaltet.

⁴⁾ Heynecker, 1983

⁵⁾ Günzler et al., 1985

⁶⁾ Shirai et al., 1985

⁷⁾ Beutler, Cerami, 1986

5.2.3 Auswirkungen der Anwendung gentechnisch hergestellter körpereigener Substanzen

Durch die Gentechnik ist es gelungen, körpereigene Substanzen, die auch schon mit konventionellen Methoden isoliert dem Arzt als Therapeutikum zur Verfügung standen, nun in großer Menge herzustellen. Engpässe aufgrund von fehlenden Ausgangsmaterialien, wie Blutflüssigkeit des Menschen, sind somit überwunden. Ebenso wird durch die gentechnische Herstellung derartiger Substanzen, wie Faktor VIII oder Wachstumshormon, vermieden, daß sich in den Präparaten unerwünschte Begleitsubstanzen, wie Viren, befinden. Dies ist insbesondere der Fall, wenn die Produkte aus entsprechenden gentechnisch veränderten Bakterien- oder Hefezellen präpariert werden.

Schwieriger ist es derzeit noch, mit körpereigenen Substanzen des Menschen umzugehen, die erst durch die Gentechnik bekannt wurden, und deren physiologische Wirkungen in ihrer Quantität und Qualität dementsprechend noch weitgehend unaufgeklärt sind. Dies ist auch bei den angesprochenen Interferonen und Interleukinen der Fall. Hinzu kommt, daß es sich bei derartigen Substanzen oft um Moleküle handelt, die nicht mit dem Blut von ihrem Entstehungsort an ihren Wirkort transportiert werden, sondern gleich am Entstehungsort wirken; eine Injektion eines derartigen Stoffes ist also unphysiologisch und erklärt, warum therapeutische Effekte oft nur durch die Verabreichung von hohen Dosen erreicht werden, die gleichzeitig zu vielen unerwünschten Nebenwirkungen führen.

Durch die gentechnische Veränderung körpereigener Wirkstoffe wird angestrebt, Substanzen mit im Vergleich zu den im Körper vorkommenden veränderten Charakteristika herzustellen. Die Ziele dieser Veränderung beinhalten eine Verzögerung oder Verlängerungen der Wirkungsdauer, eine andere Spezifität bzw. ein anderes Wirkungsspektrum und eine Steigerung der Wirkung bzw. Reduktion der Nebenwirkungen. Neben der durch solche Veränderungen erfolgenden Erweiterung des Einsatzbereiches dieser Wirkstoffe hätte die Veränderung der Produkte vermutlich auch zur Folge, daß jede neue Variante eines solchen Wirkstoffes im Prinzip patentfähig wäre.

Da sich die Entwicklung derartiger gentechnisch modifizierter körpereigener Substanzen jedoch erst im Anfangsstadium befindet, liegen zu ihren kurz- und langfristigen medizinischen Wirkungen zur Zeit noch keine Erfahrungen vor.

5.3 Impfstoffe

Impfstoffe werden in der Humanmedizin dazu benutzt, die Menschen vorbeugend vor Infektionskrankheiten zu schützen; sie sind eines der wirkungsvollsten Prinzipien der Präventivmedizin.

Es gibt zwei große Klassen an Infektionserregern: Mikroorganismen und Viren. Gegen Erreger aus

beiden Klassen sind Impfstoffe bekannt, z. B. gegen die bakteriell bedingte Infektionskrankheit Diphtherie oder gegen die durch Viren ausgelösten Krankheiten Mumps, Masern, Röteln oder Kinderlähmung.

Die Impfstoffe bestehen aus nicht-krankmachenden Varianten der Krankheitserreger oder Teilen davon und lösen trotzdem die Bildung von Antikörpern aus. Diese Antikörper sind dann schon in dem Menschen vorhanden, wenn die infektiösen Erreger in den Körper eindringen, fangen diese ab und machen sie unschädlich, bevor sie ihre Zielorgane erreichen können. Also bei Mumps, bevor die Mumpsviren in ihre Zielzellen, bestimmte Drüsenzellen, eindringen können.

Es lassen sich drei Arten von Impfstoffen unterscheiden:

- die Lebendvaccine
sie enthalten abgeschwächte oder veränderte Varianten des Krankheitserregers
- inaktivierte Krankheitserreger
diese Impfstoffe bestehen aus vermehrungsunfähigen Krankheitserregern
- die „Untereinheiten-Vaccine“
sie enthalten Teile des Krankheitserregers, von denen bekannt ist, daß sie allein schon zur Bildung von Antikörpern führen, die dann mit dem eigentlichen Krankheitserreger reagieren; oft handelt es sich dabei um Oberflächenproteine der Erreger.

Die ersten beiden Impfstoffklassen, Lebendvaccine und inaktivierte Vaccine, sind schon jetzt vielfältiges Rüstzeug für den Schutz vor Infektionskrankheiten. So gibt es oft für dieselbe Krankheit beide Varianten an Impfstoffen, z. B. für das Virus, das zur Kinderlähmung führt: zum einen den sogenannten Sabin-Impfstoff, bei dem es sich um eine Lebendvaccine handelt und zum anderen den Salk-Impfstoff, bei dem inaktivierte Poliomyelitis-Viren verabreicht werden. Welcher der beiden Impfstoffe zur Schutzimpfung verwendet wird, hängt auch von dem Gesundheitszustand des zu impfenden Menschen ab: obwohl der Lebendimpfstoff im allgemeinen einen länger andauernden Schutz verleiht — und dies geschieht ja durch eine „leichte“ Erkrankung des Geimpften — so ist es bei geschwächten oder vorgeschädigten Menschen oft ärztlich indiziert, den inaktivierten Impfstoff zu verwenden, da er an den geimpften Menschen weniger Anforderungen stellt.

5.3.1 Perspektiven der gentechnischen Herstellung von Impfstoffen

Im Prinzip können alle drei Arten von Impfstoffen mit Hilfe der Gentechnologie hergestellt oder verbessert werden:

Der Lebendimpfstoff z. B. dadurch, daß die Erreger derart verändert werden, daß sie sich als abgeschwächter Impfstoff eignen. Dies ist insbesondere

für die Impfstoff-Herstellung gegen Viren als Krankheitserreger von großer Bedeutung, bei denen man bisher weitgehend auf zufällige Ereignisse in jahrelangen Zellkultur-Passagen der Viren angewiesen war, um schließlich einen akzeptablen Lebendimpfstoff zu finden. Die Zuordnung des genetischen Materials von Viren zu ihren Eigenschaften ermöglicht nun mit gentechnischen Methoden die gezielte Herstellung von Lebendvakzinen.

Auch inaktivierte Erreger als Impfstoffe können nun gentechnisch hergestellt werden, indem man die Gene, die für Vermehrung und Krankheitsauslösung verantwortlich sind, entsprechend verändert oder aus dem Genom der Erreger herausnimmt. Dies wird dazu führen, daß die bisherige Methoden der Erreger-Inaktivierung, die dazu chemische und physikalische Agentien wie Formaldehyd oder Hitze benutzten, immer weiter in den Hintergrund geraten.

Eine große Bedeutung könnte die Gentechnologie für die Herstellung der dritten Gruppe von Impfstoffen erlangen, den Untereinheiten-Vakzinen. Nachdem erkannt ist, welche Proteine der Erreger für die Herstellung von Antikörpern, die den Menschen vor der Infektionskrankheit schützen, wesentlich sind, ist es dann möglich, die zugehörigen Gene des Erregers in anderen Zellen (Bakterien, Hefezellen oder in Zellen von Vielzellern) zu klonieren und zur Expression zu bringen, um auf diese Weise genügend Untereinheiten-Impfstoff zur Verfügung zu haben. Dieser Forschungsansatz hat insofern besondere Bedeutung, als er Impfstoffe bereitstellen will, die im Geimpften unter keinen Umständen wieder pathogen werden können; bei verändertem Lebendimpfstoff oder auch inaktiviertem Erreger ist dies aufgrund möglicher Mutationen oder Rekombinationserreignisse im genetischen Material des Erregers nie mit Sicherheit auszuschließen.

5.3.2 Projekte zur gentechnischen Herstellung von Impfstoffen

Der erste mit Hilfe der Gentechnik hergestellte Impfstoff ist das Vakzin gegen das Hepatitis-B-Virus, welches eine infektiöse Leberentzündung hervorruft. 1982 wurde das Gen für ein Oberflächenprotein dieses Virus in Hefezellen kloniert und zur Expression gebracht⁸⁾. Klinische Studien zeigten, daß dieser Untereinheiten-Impfstoff beim Menschen eine Immunantwort hervorruft, die mit der des infektiösen Virus vergleichbar ist⁹⁾.

Eine Auswahl von Projekten innerhalb derer derzeit an der Entwicklung von Impfstoffen mit gentechnischen Methoden gearbeitet wird, zeigt Tabelle 4.

Wie oben schon gesagt, sind die Untereinheiten-Vakzine insofern von Vorteil, weil hier Bestandteile

des Erregers als Impfstoff verwendet werden, die eine „Rückmutation“ zu einem infektiösen Agens ausschließen. Doch sind nicht alle Untereinheiten-Vakzine, also Proteine, allein in der Lage, die gewünschte Immunantwort im Geimpften auszulösen. Sie benötigen dafür oft ein „Adjuvanz“, welches die Antikörperbildung erst ermöglicht oder potenziert.

Dies ist schon seit Jahrzehnten bekannt, und so ist die Forschung über die Impfstoffherstellung immer begleitet worden durch Studien über geeignete Adjuvantien. Hierfür wurden die chemisch unterschiedlichsten Substanzen verwendet, wie Extrakte aus bestimmten Bakterien, Silikate oder Albumin.

Die Gentechnologie hat nun eine weitere, sehr effektiv erscheinende Variante der Adjuvantien erschlossen. Dabei handelt es sich um die Strategie, das Gen für Untereinheiten-Vakzine in ein anderes Virus zu integrieren und mit diesem Virus zu impfen; der Impferfolg ist dann davon abhängig, ob das miteingeschleuste Gen in den Zellen des Geimpften zum Ausdruck kommt und das Protein die gewünschte Immunantwort auslöst.

Diese Technik, also die Benutzung von Viren als Vehikel für die Einschleusung des Gens für das Protein, gegen das die Antikörperbildung erfolgen soll, ist am weitesten fortgeschritten bei den Versuchen, das Vaccinia-Virus, das die Pockenerkrankung auslösende Virus, als Vektor zu benutzen. Selbstverständlich wird nicht das eigentliche Pockenvirus als Vektor benutzt, sondern eine apathogene Variante davon¹⁰⁾. Mit Hilfe gentechnischer Methoden ist es bereits gelungen, Gene des Hepatitis-B-Virus einzuschleusen.

Bei dieser auch „Vaccinia-Virus-Strategie“ genannten Herstellung von Impfstoffen ist daran zu erinnern, daß es das Pockenvirus war, für das der erste Lebendimpfstoff 1798 von dem englischen Arzt Jenner gefunden wurde, indem er beobachtete, daß Melkerinnen, die sich mit Kuhpocken infiziert hatten, gegen die Pockenerkrankung des Menschen geschützt waren. Es wurden dann weitere Lebendimpfstoffe des Pockenvirus entwickelt und die staatlich verordnete Durchimpfung der Bevölkerung führte dazu, daß 1978 die Pockenerkrankung für ausgerottet erklärt und die Impfung der Kleinkinder eingestellt wurde. Über das eine oder andere in der Welt noch existierende Reservat an Pockenviren wird immer wieder diskutiert. Die Einstellung der Pockenimpfung basierte unter anderem auch sicher darauf, daß Nebenwirkungen der Pockenimpfung mit gelegentlich tödlichem Ausgang für die Geimpften nur solange in Kauf genommen werden mußten, solange Pockenepidemien drohten.

Vor diesem Hintergrund ergibt sich nun die Frage, ob es verantwortbar ist, das Pockenvirus, wenn auch in abgewandelter, primär nicht infektiöser Form, als Vektor für die Schutzimpfung gegen an-

⁸⁾ Valenzuela et al., 1982

⁹⁾ Scolnick et al., 1984

¹⁰⁾ Beardsley, 1984

¹¹⁾ Beale, 1984

¹²⁾ Chakrabarty et al. 1986, Hu et al., 1986

dere Viruserkrankungen einzusetzen. Die Möglichkeit, daß sich durch seltene Mutations- und Rekombinationsereignisse doch einmal ein infektiöses Agens entwickeln könnte, wird insbesondere von medizinischen Virologen gesehen.

Diese Überlegungen gelten gleichermaßen für die Verwendung von Tierpockenviren als Vektoren für Impfstoffe gegen Viruserkrankungen bei Tieren. Entsprechende Probleme stellen sich auch bei Verwendung anderer Viren als Vehikel.

Tabelle 5-4

Auswahl von Projekten zur Entwicklung von Vakzinen

Krankheiten (Erreger)	Strategie	Entwicklungsstadium	Referenz
Cholera (Vibrio cholerae)	Herstellung von nicht-pathogenen Bakterien durch Deletion von Genen	Es wurde ein V. cholerae Stamm konstruiert, dessen für die Toxinbildung verantwortliches Gen mit Hilfe gentechnischer Methoden deletiert wurde	Kaper et al., 1984
u. a., infektiöse Mononukleosis Burkitt-Lymphom Nasopharynx-Karzinom Gebärmutterhals-Krebs Hirnhautentzündungen (Herpes-Viren)	Untereinheits-Vakzin Herstellung von nicht-pathogenen Viren durch Deletion von Virusgenen	Die Nukleinsäuresequenz für ein viruskodiertes Antigen des Epstein-Barr Herpesvirus wurde kloniert. Die Immunisierung mit diesem Antigen schützte Affen (Tamarine) vor Infektionen mit diesem Virus	Epstein et al., 1985 OTA, 1984, S. 137
AIDS (HIV)	Oberflächenantigen kloniert in Vaccinia-Virus Untereinheits-Vakzin	Das Hüllprotein des HIV Virus wurde in das Vaccinia-Virus kloniert. Die Expression in Säugerzellen wurde nachgewiesen. Mäuse, die mit dem rekombinanten Virus infiziert worden waren, entwickelten Antikörper gegen das Hüllprotein von HIV Weiterhin konnte das Hüllprotein-Gen in Animalzellen zur Expression gebracht und daraus isoliert werden. Die immunogene Wirkung wird z. Z. an Tieren getestet	Chakrabarti et al., 1986 Wright, 1986
Malaria (Plasmodium falsiparum ssp.)	Antigen „Coktail“ (Untereinheits-Vakzin)	Antigene unterschiedlicher Entwicklungsstadien des Malariaerregers sind identifiziert, kloniert und z. T. in E. coli zur Expression gebracht worden. Mit dem klonierten Antigen geimpfte Nagetiere zeigten eine hohe Immunität gegenüber dem Erreger	Ravetch et al., 1985 Harte et al., 1985

5.4 Diagnostika

Der Bereich der Diagnostika umfaßt Methoden und Testsysteme zur Erkennung von Krankheitserregern oder von Krankheiten. Die heute am häufigsten verwendeten Verfahren weisen spezifische Proteine, Enzymreaktionen oder Veränderungen der Oberflächen oder Strukturen von Zellen oder Geweben des erkrankten Menschen nach. Für Infektionskrankheiten existieren darüber hinaus Verfahren, mit deren Hilfe der Erreger selbst isoliert und identifiziert werden kann.

Durch die Einführung gentechnischer Methoden ist es nun möglich, Krankheitserreger in kurzer Zeit in Geweben oder Ausscheidungen der erkrankten Individuen zu diagnostizieren und somit unverzüglich ohne Zeitverlust die adäquate Therapie, wie z. B. wirksame Antibiotika bei bakteriellen Erkrankungen, einzusetzen.

Zwei unterschiedliche Werkzeuge werden hierfür von der Gentechnologie bereitgestellt, die DNA-Sonden und die monoklonalen Antikörper, die im folgenden etwas näher beschrieben werden.

5.4.1 DNA-Sonden

5.4.1.1 Identifizierung von Krankheitserregern mit DNA-Sonden

In der Erbinformation von Krankheitserregern — dabei handelt es sich um Viren, Mikroorganismen, parasitierenden Amöben oder Würmer — sind Bereiche enthalten, die für sie selbst oder zumindest für die Erregergruppe, zu der sie gehören, spezifisch sind und in anderen Organismen nicht vorkommen.

Diese Tatsache hat dazu geführt, diese Nukleinsäure-Sequenzen zu isolieren und sie als DNA-Sonden für den Nachweis dieser Krankheitserreger zu benutzen.

Chemisch handelt es sich bei den DNA-Sonden um markierte Bereiche einzelsträngiger DNA, die sich in geeigneten Reaktionslösungen mit den entsprechenden DNA-Segmenten des Erregers verbinden. Ist in der Reaktionslösung keine DNA eines vermuteten Erregers vorhanden, findet keine Bindung der markierten DNA statt. Dies deutet auf die ausgeprägte Spezifität dieses Erregernachweises hin, die zu dem einfach zu handhabenden und schnell ablaufenden Testsystems hinzukommen ist; also eine neue, sehr erfolgreiche Strategie für den Nachweis von Erregern in der Medizin.

Der wichtigste Schritt bei der Entwicklung dieser Diagnostika ist die Identifizierung der erregerspezifischen Sequenzen. Sind sie einmal bekannt und kloniert, dann steht der breiten klinischen Verwendung dieser Tests nichts mehr im Wege. Dies erklärt auch, daß insbesondere für sonst schwer diagnostizierbare Krankheitserreger, wie die der Gruppe der Mycoplasmen oder auch von Viruserkrankungen einschließlich des AIDS-Erregers, in-

tensiv versucht wird, entsprechende DNA-Sonden für die Diagnostik bereitzustellen¹³⁾

5.4.1.2 Feststellung von krankmachenden DNA-Veränderungen im Menschen mit Hilfe von DNA-Sonden

Die erste große Gruppe von potentiell krankmachenden DNA-Veränderungen, die mittels DNA-Sonden diagnostiziert werden können, sind die genetischen Veränderungen, die den erblichen Krankheiten oder Dispositionen zugrundeliegen. Dieses diagnostische Potential wird ausführlich in dem Kapitel „Genomanalyse“ dieses Berichts dargestellt, und dort sind auch die methodischen Einzelheiten über den Einsatz von DNA-Sonden beim Menschen beschrieben (siehe C 6.2).

Doch auch einigen erworbenen Erkrankungen des Menschen liegen im Laufe seines Lebens eintretende Veränderungen des Genoms zugrunde. Hierbei handelt es sich um die Krankheiten, die durch Integration von Virusbestandteilen in bestimmte Zellen des Menschen bedingt sind (die sogenannten langsamen Viruserkrankungen) und insbesondere um die Entstehung von Krebszellen aus normal wachsenden Zellen, die auch oft von Veränderungen in bestimmten Genen dieser Zellen begleitet sind. Hierbei handelt es sich um die erst kürzlich bekannt gewordenen Onkogene des Menschen.

Veränderungen der Nukleinsäure-Sequenz dieser Gene oder ihrer Position im Genom können dazu führen, daß die Zelle, in der entsprechende Vorgänge stattgefunden haben, zur Krebszelle entartet, aus der sich dann ein Tumor entwickeln kann.

Mit Hilfe von DNA-Sonden für diese Onkogene oder deren Varianten können strukturelle Veränderungen in diesen Genen nachgewiesen werden, die eine tumorartige Wucherung des Gewebes anzeigen; der erste so festgestellte Krebs war das Burkitt-Lymphom, welches gehäuft in Afrika vorkommt¹⁴⁾.

Ob diese Methode generell zur Diagnose oder zur Früherkennung bestimmter Krebsarten angewandt werden kann, ist noch nicht abzusehen.

5.4.2 Monoklonale Antikörper

Monoklonale Antikörper können als Therapeutika von Infektionskrankheiten eingesetzt werden. Darüber hinaus können sie auch als Diagnostikum zur Erkennung von Krankheitserregern oder zum Nachweis von Quantität oder Qualität veränderter körpereigener Stoffe, wie Faktoren, die in der Blutflüssigkeit zu finden sind, eingesetzt werden.

Dank der Gentechnologie ist es auch möglich, Genprodukte mit monoklonalen Antikörpern nachzuweisen, die in einer Menge im Organismus enthalten sind, daß sie zur Antikörperherstellung nicht in

¹³⁾ Klausner, 1985

¹⁴⁾ Klein, Klein, 1985

ausreichender Menge isoliert werden können. Dieser Engpaß wird dadurch umgangen, daß das zugehörige Gen isoliert, kloniert und in geeigneten Zellen exprimiert wird, die nun eine ausreichende Menge dieses Genprodukts herstellen, das dann seinerseits zur Erzeugung der monoklonalen Antikörper eingesetzt werden kann.

5.5 Gentechnologie in der Grundlagenforschung

Grundlagenforschung in den Bereichen der Medizin, Pharmazie und Biochemie hat zum Ziel, die genetischen und biochemischen Reaktionen des gesunden Menschen zu erforschen und ursächliche Zusammenhänge zwischen Störungen dieser Mechanismen und einem Krankheitsgeschehen aufzuklären. Dabei handelt es sich um Erforschung von Krankheiten der neurophysiologischen und der endokrinen Systeme, des Herzkreislauf- und des Immunsystems, nicht-infektiöser entzündlicher Erkrankungen des Bindegewebes und Stützgewebes sowie der Krebserkrankungen. Auch die embryonale Entwicklung und die Spezialisierung von Zellen sind Schwerpunkte der Grundlagenforschung, in denen die Methoden und Prinzipien der Gentechnologie wesentliche und neue Beiträge liefern.

Bei diesen Arbeiten wurden mit Hilfe gentechnologischer Methoden auch zwei zentrale biologische Phänomene aufgeklärt, die Dynamik und Hierarchie mancher Gene. Das Genom der lebenden Organismen ist nicht nur statisch, sondern in gewissem Ausmaß beweglich, dies gilt für die Gene der Antikörper, die immer wieder neu aus verschiedenen Genomstücken zusammengesetzt werden oder auch für die Gene der Oberflächenproteine auf Parasiten, z. B. dem Erreger der Schlafkrankheit, die immer wieder, kaum hat sich der Mensch immunologisch zur Wehr gesetzt, die Struktur der Proteine durch Genomumlagerungen verändern.

Mit dem Begriff der „Hierarchie von Genen“ ist angedeutet, daß es Gene gibt, deren Funktion die Expression und Regulation vieler anderer Gene beeinflussen und verändern kann. Zu diesen Genen gehören u. a. auch die Onkogene, deren Zustand das Schicksal eines Menschen bestimmen kann und deren Wirkungsweise nachfolgend exemplarisch erläutert wird.

Onkogene

Zellvermehrung und Differenzierung sind äußerst komplexe Prozesse, deren Vernetztheit mit anderen physiologischen Abläufen erst in Ansätzen bekannt ist. Veränderungen im Genom von Zellen oder in ihrer durch äußere Einflüsse vermittelten Regulation können Störungen dieser Vermehrungs- und Differenzierungsvorgänge bewirken. Diese Störungen können in bestimmten Fällen auch zur Entstehung von Krebszellen führen, aus denen sich Tumore entwickeln können.

Anfang der 80er Jahre wurden die ersten Untersuchungen veröffentlicht, die einzelnen Genen ursächliche Wirkungen beim Prozeß der Krebsentwicklung zuschrieben. Seither nennt man diese Gene Onkogene. Diese Gene wurden zunächst aus Zellen von Blasenkrebs isoliert und durch die Transfektionsmethode identifiziert. Bei diesem Verfahren wird die aus Krebszellen gereinigte DNA in kultivierte Bindegewebszellen der Maus eingebracht. Die Bindegewebszellen, die ein solches Onkogen erhalten haben, verändern ihre Wachstumseigenschaften und sind dadurch zu erkennen, daß sie „fokussartig“ wachsen. D. h., anders als normale Zellen, die nur in einer Schicht wachsen, bilden sie kleine Zellhaufen, die mikroskopisch gut erkennbar sind.

Die onkogenhaltigen Zellen werden als „transformiert“ bezeichnet, weil sie durch die Aufnahme und Expression des Onkogens vom normalen Zustand in den einer unkontrolliert wachsenden Zelle transformiert wurden. Solche transformierten Zellen sind ein experimentelles System für die Untersuchungen der Wirkung von Onkogenen.

Heute weiß man, daß Onkogene Gene sind, die normalerweise an der Regulation der Zellteilung oder an der Steuerung von Differenzierungsprozessen in der Embryogenese beteiligt sind. Durch Mutationsereignisse, wie Punktmutationen oder Deletionen innerhalb dieser Gene, durch Veränderungen ihrer Position im Genom oder durch Austausch ihres Reglers mit dem eines tumorauslösenden Virus (Retrovirus), entfalten sie ihr onkogenes, d. h. tumorauslösendes Potential¹⁵⁾.

Es wird angenommen, daß mindestens zwei derartiger Mutationsereignisse in einem oder mehreren der Onkogene in einer Zelle stattfinden müssen, damit sie zur Krebszelle entartet¹⁶⁾. Es sind bisher über 30 verschiedene Onkogene gefunden worden und es ist anzunehmen, daß sich ihre Zahl durch weitere Forschung noch vergrößert.

Zur Zeit wird versucht, auf der Basis des vorhandenen Wissens über die Onkogene diagnostische und therapeutische Ansätze für die Beherrschung von Tumorerkrankungen zu entwickeln. Dabei wird auch die Tatsache berücksichtigt, daß die Produkte der Onkogene mit anderen Molekülen der Zelle in Interaktion treten müssen, um das krebsartige Wachstum — nämlich die Infiltration in gesunde Gewebe, ungehemmte Vermehrung und Absiedlung in fremden Organen — auszulösen.

Die Untersuchungen an transformierten Zellen umfassen auch charakteristische Stoffwechselveränderungen¹⁷⁾ oder Bestimmungen von Veränderungen der Zelloberfläche der Krebszellen im Vergleich zu den normalen Ausgangszellen¹⁸⁾. Außerdem werden die Krebszellen in Zellkulturen dazu benutzt, um an ihnen potentielle Krebs-Therapeutika zu entwickeln oder zu erproben.

¹⁵⁾ Bishop, 1983; Duesberg, 1983; Heldin, 1984, Croce, Klein, 1985

¹⁶⁾ Land et al., 1983

¹⁷⁾ Nass, et al., 1985

¹⁸⁾ Klein, Klein, 1985

5.6 Forschungsergebnisse und Erfahrungen mit Interferonen

Der hier niedergelegte Sachverhalt spiegelt zum überwiegenden Teil die Erkenntnisse wider, die die Kommission durch eine nichtöffentliche Anhörung gewonnen hat.

5.6.1 Voraussetzungen und Ziele der gentechnischen Interferonforschung

Im Anwendungsbereich Gesundheit der Gentechnologie stehen die Interferone im Blickpunkt der öffentlichen Aufmerksamkeit. Die Schwerpunktbildung der öffentlichen und industriellen Forschung in diesem Bereich zeigt an, daß der Erforschung und Herstellung von körpereigenen Regulations-substanzen eine besondere Bedeutung zugemessen wird.

Nachdem Anfang der 70er Jahre Interferone aus Zellkulturen gewonnen werden konnten, zeigte sich bald, daß dieser Wirkstoff in der Lage ist, das Wachstum von Tumorzellen im Reagenzglas zu hemmen. Aus diesem Grund wurde Interferon zur großen Hoffnung der Krebsforschung.

Ein der breiten Erforschung aber auch Anwendung von Interferonen entgegenstehender Grund war ihre limitierte Verfügbarkeit sowie ihre teure und aufwendige Herstellung. Mit der Entwicklung der Zellkulturtechniken sowie der Isolierung von stark produzierenden Zelllinien wurden ausreichende Mengen dieser Wirkstoffe zunehmend verfügbar. Die mit Hilfe gentechnischer Methoden hergestellten Bakterienstämme und Säugerzelllinien stellen einen weiteren Meilenstein der Optimierungs-bemühungen der Interferonproduktion dar. Die Voraussetzungen für das intensive Studium dieser Substanzklasse und ihrer Wirkungen auf Virusvermehrung, Zellproliferation und Immunsystem, aber auch für ihren Einsatz im therapeutischen Bereich sind nunmehr geschaffen. Die hier vorliegende Darstellung soll einige relevante Argumente zu den Chancen und Risiken der Herstellung und klinischen Anwendung sowie der biologischen und medizinischen Unterschiede zwischen natürlichen und mit Hilfe der DNA Rekombinationstechnik hergestellten Interferonen zusammenfassen.

5.6.2 Wissenschaftliche Grundlagen und medizinische Wirksamkeit

Der Begriff Interferone bezeichnet eine Klasse unterschiedlicher körpereigener antiviraler und das Zellwachstum hemmender Stoffe, deren heute bekannte Einzelkomponenten in zwei Gruppen zusammengefaßt sind. Die allgemeinen Charakteristika dieser Einzelkomponenten sind in Tabelle 5-5 (S. 133) zusammenfassend dargestellt.

5.6.2.1 Beeinflussung der Virusvermehrung

Interferone sind definiert durch ihre *anti-virale Wirkung*. Sie werden gebildet, nachdem Viren in die

Zelle eingedrungen sind und interferieren dort mit der Virus-Synthese, d. h., sie verhindern die Produktion neuer infektiöser Viruspartikel.

Beim therapeutischen Einsatz von Interferonen gegen virale Erkrankungen ist es notwendig, sich drei unterschiedliche Wege der Virusausbreitung zu verdeutlichen.

Im ersten Fall verläßt das Virus nach seiner Vermehrung die Zelle wieder oder zerstört sie auch und ist dann im extrazellulären Raum den körpereigenen Abwehrmechanismen zugänglich, beispielsweise der Wirkung der neutralisierenden Antikörper. Mit ihrer Hilfe kann der Körper die Virusausbreitung unterbrechen und die Krankheit limitieren.

Ein zweiter Typ von Viren entwickelt eine Strategie, mit der Abwehrmechanismen unterlaufen werden können. Es tritt nach der Vermehrung in einer Zelle nicht in den extrazellulären Raum über, sondern sucht sich den Weg in andere Zellen über Verbindungen, die die Zellen miteinander in Kontakt setzen. Hierdurch, aber auch durch Veränderungen ihrer Oberflächenstrukturen können solche Viren den körpereigenen Abwehrmechanismen entgehen.

Ein dritter Typ von Viren integriert seine genetische Information in das Genom der Zelle und vermehrt sich mit der Zelle weiter, die er zwar verändert, aber meist nicht zerstört. Dieser Typ des häufig onkogenen Virus tritt nicht mehr in den extrazellulären Raum über und ist somit vor dem Zugriff des körpereigenen Abwehrsystems geschützt.

Von den Viren, die Erkrankungen auslösen, bei denen ein positiver Einfluß des Interferons auf den Krankheitsverlauf festgestellt worden ist oder erhofft wird, gehören z. B. das Herpes simplex Virus (Herpes simplex Enzephalitis) und das Varizella zoster Virus (Gürtelrose) zum zweiten Typ, die Retroviren zum dritten.

Bei der durch das *Herpes simplex Virus* verursachten *Enzephalitis* handelt es sich um eine entzündliche Erkrankung des Gehirngewebes, dem eine Einwanderung des Virus über die Schleimhäute und Nervenbahnen zugrundeliegt.

Das körpereigene Immunsystem kann zwar die vom Virus befallenen Zellen erkennen und teilweise eliminieren, allerdings verläuft die Virusinfektion in diesem Fall so schnell, daß diese Abwehrstrategie nicht ausreicht.

Nach einer Infektion wird die zelleigene Produktion von Interferon stimuliert. Sie folgt der Virusvermehrung mit nur einer geringen zeitlichen Verzögerung und ist demnach ein früh verfügbares und wirksames Abwehrsystem bei Viruserkrankungen, während die spezifischen, virus-induzierten Antikörper wesentlich später auftreten und bei schnell verlaufenden Erkrankungen die Ereignisse nicht aufhalten können.

In klinischen Studien im Bereich Herpes simplex Enzephalitis hat die Verabreichung von Interferon

zu einer Trendumkehr im Krankheitsverlauf geführt. Hier ist es offensichtlich gelungen, durch eine frühzeitige Verabreichung von Interferon die lokale Wirkstoffkonzentration zu erhöhen und somit die Virusausbreitung effektiv zu unterbinden.

Die Wirkung von Interferonen auf andere virusbedingte Erkrankungen wurde ebenfalls untersucht.

Die Tabellen 5-6 bis 5-8 (S. 134—136) zeigen synoptisch eine Reihe von klinischen Studien, die mit natürlichem Interferon durchgeführt wurden. Die Studien haben in vivo die anti-virale Wirkung des Interferon bestätigt. Jedoch war dieser Effekt bei vielen Krankheitsbildern, wie bei der chronisch-aggressiven *Hepatitis B*, nicht so ausgeprägt, als daß die alleinige Interferongabe bereits bei der überwiegenden Mehrzahl der Behandelten eine Heilung oder erhebliche und beständige Besserung gebracht hätte. Interferon ist wahrscheinlich bei den meisten viralen Krankheiten als Monotherapie nicht ausreichend. Dessen ungeachtet wurden bei Einzelfällen mit virusbedingten Innenohrschäden, Enzephalitiden und einigen sonstigen Manifestationen überraschende Heilerfolge erzielt.

Varizella zoster (Gürtelrose) spricht in frühen und späten Stadien auf Interferon gut an. Die teilweise auftretende Ausbreitung der Symptome der Infektion auf den ganzen Körper (Generalisation), die, einmal eingetreten, bei einem von drei Patienten zum Tode führt, wird verringert. Weiterhin werden die eine Zostererkrankung begleitenden Neuralgien (Nervenschmerzen) verhindert. Bei generalisiertem Zoster ist beta-Interferon zugelassen.

Virusbedingte schwere Erkrankungen, bei denen die Anwendung von Interferonen angezeigt ist, wie z. B. bei chronisch aggressiver *Hepatitis*, bei virusinduzierten Enzephalitiden, oder bei generalisiertem Herpes zoster sind relativ selten. Die Zahl der Betroffenen ist gering.

5.6.2.2 Immunregulatorische und das Zellwachstum-hemmende Wirkung

Von den heute bekannten Interferonen ist das gamma-Interferon in vitro das wirksamste immunregulatorische Agens. Es hat in der Zellkultur auch eine das *Wachstum von Tumorzellen hemmende Wirkung*. Auch in die nackte Maus (sie besitzt kein eigenes Immunsystem) transplantierte Tumorzellen werden durch Interferongabe in ihrem Wachstum gehemmt. Grundsätzlich ist allerdings noch sehr wenig darüber bekannt, ob die anti-Tumorwirkung dieser Substanz auf ihrer direkten Wirkung auf die Tumorzellen selber beruht, oder ob nicht eine allgemein immunregulatorische Wirkung viel wichtiger ist.

Eine mögliche Erklärung des zuletzt genannten Mechanismus wäre darin zu suchen, daß gamma-Interferon Oberflächenantigene in Tumorzellen induziert. Die dadurch stattfindende bessere Erkennung der Tumorzellen durch die anderen Komponenten des Immunsystems stellt einen möglichen Ansatz zur Erklärung der Interferonwirkung auf Tumorzellen dar. Nicht nur Tumorzellen oder im Blutssystem

vorhandene immunkompetente, d. h. potentiell zur Beeinflussung der Immunantwort fähige Zellen können durch Interferon stimuliert werden, sondern auch solche Zellen, die normalerweise mit dem Immunsystem nicht in Verbindung gebracht werden. Auch bestimmte im Gehirn lokalisierte Zelltypen, die *Astrozyten*, sowie die auch im übrigen zentralen Nervensystem auftretenden *Mikroglia* können in vitro mit gamma-Interferon dazu gebracht werden, an ihrer Oberfläche Antigene zu exprimieren.

Zur Zeit wird versucht, diese Oberflächenantigen-Präsentation nach Interferongabe auch im Gehirnschnitt nachzuweisen, bislang jedoch noch ohne Erfolg. Festzustellen ist, daß es Zellen gibt, die erst durch Stimulation mit gamma-Interferon eine Immunkompetenz erwerben können. Die biologische Bedeutung dieses Phänomens ist noch unbekannt.

Bei der Stimulierung des Immunsystems durch Interferone ist zu berücksichtigen, daß es im *Zusammenhang mit anderen komplexen Systemen* des Organismus gesehen werden muß. Zu diesen mit dem Immunsystem kommunizierenden Systemen gehört das zentrale Nervensystem sowie das Hormonsystem. Diese Zusammenhänge lassen sich auf biochemische und molekulare Mechanismen zurückführen, z. B. auf die durch die *Neuropeptide* vermittelte Interaktion zwischen dem zentralen Nervensystem und dem System der Hormone produzierenden Gewebe (endokrines System). Auch in bezug auf die Interferone gibt es aus tierexperimentellen Untersuchungen Hinweise auf die Interaktion zwischen Immunmodulatoren und dem zentralen Nervensystem. So haben z. B. ein Neuropeptid (thyroidstimulating hormone releasing hormone) und das alpha-Interferon dieselben Bindungsplätze auf der Zelloberfläche. Außerdem wird dem alpha-Interferon im Tierversuch eine Wirkung ähnlich der eines anderen Neuropeptids, nämlich der des beta-Endorphins nachgesagt. Diese Erkenntnisse verdeutlichen, daß das Immunsystem in Wechselwirkung mit anderen physiologischen Systemen steht und nicht für sich allein betrachtet werden kann.

Die Wirkung von Interferonen auf proliferative Erkrankungen ist in vitro sehr viel schwieriger zu testen als die antivirale Wirkung, besonders dann, wenn es sich um Tumore handelt, die aus unterschiedlichen Zelltypen bestehen. Wenn die Zellen eines Tumors sensitiv sind, d. h. ihr Wachstum bei Interferongabe unterdrückt wird, kann daraus nicht abgeleitet werden, daß die Zellen von anderen Tumoren des gleichen Typs ebenfalls sensitiv sind. Einer Zelle ist also nicht von vornherein anzusehen, ob sie auf Interferone anspricht oder nicht. Ebenso wenig ist bekannt, welche Gene in ihrer Expression durch Interferon beeinflußt werden.

Die erste wirkliche Aussage darüber, was ein Humaninterferon beim Menschen therapeutisch bewirken kann, ist nur nach Einsatz in der Klinik und kaum vorher wirklich zu treffen.

Ausgehend von den bisherigen Untersuchungen deutet sehr viel darauf hin, daß die relativ selten auftretende *Haarzell-Leukämie* sehr gut auf Inter-

ferone allgemein anspricht, insbesondere auf die Typ I-Interferone. Es ist von zahlreichen kompletten und langanhaltenden Rückbildungen dieser Krankheiten berichtet worden, soweit man bei einer bösartigen Entartung überhaupt von einer zuverlässigen Wirkung sprechen kann. Im Juni 1986 wurde alpha-Interferon in den USA zur Behandlung der Haarzelleukämie zugelassen. Bisher wurde diese Erkrankung durch Entfernung der Milz zum Stillstand gebracht.

Die zweite Krebserkrankung, die auf Interferongabe reagiert, ist das *Nasopharynx-Karzinom*. In Europa ist dieses ein recht seltener Tumor, in China allerdings ist er sehr verbreitet. Weiterhin scheint das *Nierenkarzinom* auf Interferonbehandlung anzusprechen und auch das *Melanom*, eine wichtige, besonders gefährliche Hautkrebsart.

Ein anderes Beispiel, das an der Grenze zwischen Tumor- und Viruserkrankung steht, ist das kindliche *Larynxpapillom*, ein Tumor, der durch Viren verursacht wird. Er entwickelt sich im Kehlkopf und muß häufig operiert werden, da er sehr rasch nachwächst. Es hat sich gezeigt, daß dieser Tumor mit alpha-Interferon, sowohl mit rekombinantem als auch mit natürlichem, in der Regel gut zu beherrschen ist. Das Larynxpapillom tritt sehr selten und nur im Kindesalter mit dieser Dramatik auf.

Interferon-Produktionsdefekte, d. h. Immundefekte, bei denen nicht bekannt ist, ob komplexe Defekte von T-Zellen vorliegen oder ob nur die gamma-Interferon Produktion fehlt, kommen sehr selten vor. Wenn bei solchen Produktionsdefiziten Interferon von außen appliziert wird, bessert sich das Krankheitsbild rasch, die endogene Interferonproduktion wird stimuliert. Interferon-Produktionsdefizite treten ab und zu bei extrem rasch verlaufenden viralen Erkrankungen auf. Dieses sind die einzigen bisher bekannten Fälle, wo Interferon als echte Substitution des zeitweise nicht vorhandenen körpereigenen Produktes gegeben werden kann.

5.6.2.3 Wirkung von gamma-Interferon bei chronischer Polyarthrit¹⁹⁾

Die chronische Polyarthrit (rheumatische Gelenkerkrankung) ist u. a. dadurch charakterisiert, daß bei den Erkrankten im Blutserum und in der Gelenkflüssigkeit eine bestimmte Form des alpha-Interferons und das gamma-Interferon auftreten. Beide werden für die Entstehung der Erkrankung als mitverantwortlich angesehen. Besonders gamma-Interferon aktiviert in der Zellkultur bestimmte Zellen des körpereigenen Immunsystems, die sog. Killerzellen und Makrophagen. Ein rheumatisches Gelenk ist u. a. durch eine verstärkte Aktivität dieser Zellen charakterisiert.

Aufgrund dieser Datenlage wäre ein positiver Effekt von gamma-Interferon auf die chronische Polyarthrit nicht zu erwarten gewesen. Dennoch zeigte sich in klinischen Versuchen, daß geringe

Dosierungen von gamma-Interferon den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen.

Das gentechnisch hergestellte gamma-Interferon wird seit Oktober 1983 bei chronischer Polyarthrit klinisch erprobt. Im Herbst 1985 lagen erste Ergebnisse aus klinischen Studien vor. Bei etwa der Hälfte der Behandelten (die Ansprechrate ist mit der anderer Therapeutika vergleichbar) wurde eine deutliche Verbesserung des Krankheitsbildes bei vergleichsweise geringen unerwünschten Wirkungen beobachtet. Die bisherigen Ergebnisse zeigen weiterhin, daß die Besserung bei langfristiger Gabe niedriger gamma-Interferon Dosen erhalten bleibt.

5.6.2.4 Weitere Wirkungen von Interferonen auf den menschlichen Körper

Akute unerwünschte Wirkungen: Bei klinischen Versuchen, bei denen Interferon in Form eines Spray gegen Schnupfen eingesetzt wurde, löste sich bei den Behandelten die Riechschleimhaut ab. Sie mußten drei Wochen lang stationär behandelt werden. Bei neueren Studien konnte die einer Infektion vorbeugende Wirkung eines solchen Sprays bestätigt und die Nebenwirkungsfrequenz vermindert werden²⁰⁾.

Eine spezifische Eigenschaft des Interferon ist seine Pyrogenität, d. h., seine Fieber-auslösende Wirkung. Diese wird nicht durch Verunreinigungen, sondern durch das Interferon selber hervorgerufen. Diese Pyrogenität könnte die Anwendung der Interferone erheblich einschränken, besonders in Fällen, wo Patienten über längere Zeit mit hohen Dosen dieses Wirkstoffes behandelt werden.

Das rekombinante alpha-Interferon muß häufig sehr hoch dosiert werden, um einen therapeutischen Effekt hervorzurufen. Dadurch gelangt eine erhebliche Menge dieses Stoffes in das Gehirn. In einigen Fällen wurden eine Verlangsamung des Hirnstrombildes (EEG), eine leichte Bewußtseins-trübung sowie spastische Symptome der Beine beobachtet. Weiterhin gibt es Hinweise auf Erregbarkeitssteigerungen, die letzten Endes bis zum Krampfanfall führen können.

Obwohl starke Nebenwirkungen bei Interferongabe auftreten, werden diese Stoffe im Vergleich zu Chemotherapeutika im Körper schnell abgebaut, wobei die rekombinanten, aus Bakterien gewonnenen, nicht glycosilierten Interferone möglicherweise eine kürzere Halbwertszeit haben, als die natürlichen, glycosilierten Interferone.

Die akuten Nebenwirkungen sind nach Absetzen des Wirkstoffes reversibel, eine kumulative Toxizität ist bisher auch noch nicht beobachtet worden. Dennoch erscheint es bisher nicht angebracht, gegen banale Virusinfektionen wie z. B. Schnupfen, körpereigene Stoffe zuzuführen.

Langfristige unerwünschte Wirkungen: Bezüglich chronischer Toxizität von Interferonen gibt es zur

¹⁹⁾ Böni, A. et al., 1986

²⁰⁾ The New England Journal of Medicine, 314, 65—75, 1986

Zeit keine langfristigen Studien. Ein Faktor, der für langfristige Nebenwirkungen möglicherweise relevant wird, ist die *Induktion von Oberflächenantigenen* auf normalen Zellen (z. B. Monozyten). Dadurch wird die Immunabwehr stimuliert. Alpha-Interferon verstärkt z. B. die Synthese von HLA-Antigenen, u. a. auch die der Klasse 2, die die T-Helferzellen des Immunsystems aktivieren. Es existieren heute Hinweise darauf, daß bei einigen Autoimmunkrankheiten, u. a. auch bei der chronischen Polyarthritis, die Aktivierung von Helfer-T-Zellen durch die Antigene der Klasse 2 ein auslösendes Moment ist. In klinischen Untersuchungen am Menschen sind bis jetzt allerdings keine negativen Folgen im Bereich der Gelenke beobachtet worden.

Ein zweiter Faktor, durch den chronische Wirkungen hervorgerufen werden können, ist die *Bildung von Antikörpern* gegen Interferone. Neuere Erfahrungen haben gezeigt, daß bei einigen gentechnologisch hergestellten Interferonen die Häufigkeit der Antikörperbildung höher ist als bei natürlichen Interferonen. Bisher ist jedoch nicht bekannt geworden, daß dieses zu Problemen geführt hat, zumal solche Antikörper auch ohne Gabe von Interferonen beobachtet worden sind.

In den meisten Fällen sind in bezug auf die Langzeitwirkungen von Immunmodulatoren keine Voraussagen zu machen. Erst durch praktische Anwendung wird sich zeigen, ob ein Risiko vorhanden ist oder nicht.

5.6.2.5 Therapeutische Perspektiven

Aufgrund des immer umfangreicher werdenden Wissens über Funktion und Interaktion physiologischer Abläufe im Organismus zeichnet sich ab, daß sehr *komplexe Therapiemodelle* im Entstehen begriffen sind. Beispielhaft dafür ist ein Therapiemodell gegen Gehirntumoren, bei dem einerseits monoklonale Antikörper gegen die Tumorzellen gegeben werden, darüber hinaus gamma-Interferon und ein Entzündungshemmer (Prostaglandin-Antagonist). Solche Strategien müssen allerdings im Tiermodell abgesichert werden, ehe auf der Grundlage so komplizierter und schwer zu übersehender Modelle Patienten behandelt werden.

5.6.2.6 Wirtsspezifität von Interferonen und Tiermodelle

Interferone besitzen eine ausgeprägte Spezies-Spezifität, die durch die Aminosäuresequenz der Proteine begründet ist, welche wiederum die Bindungsfähigkeit an spezifische Zellrezeptoren determiniert. In der Entwicklungsgeschichte der Tiere treten die Interferone oder entsprechende Substanzen bereits beim Immunsystem der Fische auf.

Humaninterferone wirken außer beim Menschen in der Regel nur in Primaten. Dieses schränkt die Möglichkeit unbedingt erforderlicher vorklinischer Tierversuche zur Ermittlung optimaler Therapie-schemata drastisch ein.

Eine Möglichkeit, körpereigene Substanzen trotzdem zu studieren, ist die Verwendung von *Analogmodellen*. Hierfür ist allerdings einerseits der Aufbau eines im Prinzip völlig gleichen Herstellungsverfahrens für Mäuseinterferonen notwendig. Darüber hinaus müßte die Wirkung dieses Interferons im Tier an einem analogen Tumor untersucht werden. Dafür gibt es allerdings Grenzen, nämlich dann, wenn man einen solchen Tumor in Tieren nicht findet. Das heißt, wenn man die Wirkung von Interferonen auf die Haarzelleukämie testen will und findet bei Tieren keine solche Leukämie, ist das Analogmodell in diesem Fall nicht anwendbar.

Weiterhin ist bei analogen Untersuchungen an der Labor-Maus zu berücksichtigen, daß sie genetisch einheitlich ist und eine kurze Generationszeit hat. Dies ist besonders für die Untersuchung von Langzeitwirkungen von Bedeutung. Beide Faktoren relativieren die Aussagekraft der im Tierexperiment beobachteten Phänomene.

5.6.3 Produktqualität von Interferonen

Vor Einführung der Gentechnologie wurden Interferone entweder aus Blut gewonnen oder mit Hilfe von Zellkulturen hergestellt. So z. B. das beta-Interferon, das aus permanent sich vermehrenden Bindegewebszellen isoliert wird.

Inzwischen sind zahlreiche *alpha-Interferon* Subtypen in *Escherichia coli* kloniert. Alpha-Interferone kommen im Körper in glycosilierter Form vor. *E. coli* kann die Glycolisierung nicht durchführen. Weiterhin ist dieses Bakterium unfähig, die intrazellulär produzierten Proteine in das Kulturmedium auszuschleusen, wie das Säugerzellen normalerweise tun. Die an der Glycosilierung oder dem Ausschleusungsprozeß beteiligten Faktoren mittels Gentransfer in *E. coli* hinein zu bringen, erscheint als sehr aufwendig und vermutlich technisch schwer durchführbar. Deshalb wird versucht, alpha-Interferone aus Hefen oder Säugerzellen zu gewinnen. Beide liefern glycosiliertes Interferon.

Dabei übersetzen die Zellen zunächst die genetische Information für die Interferone während des Prozesses der Transkription und der Translation in eine Aminosäuresequenz, d. h., in ein Protein. Diese Proteine können in einem zweiten Schritt, dem sog. posttranslationalen „*processing*“, durch das Anhängen von Phosphat-, Zucker-, Schwefel- oder Aminogruppen verändert werden. Weiterhin können Zyklisierungen oder auch Spaltungen der Proteine vorkommen.

Bedeutung und Konsequenzen dieses posttranslationalen „*processing*“ sind nur ansatzweise bekannt. Es kann z. Z. nicht gesagt werden, welche Differenzen in der therapeutischen Wirkung zwischen *glycosilierten* oder *nichtglycosilierten Interferonen* bestehen. Möglicherweise beeinflusst die Glycosilierung die biologische Halbwertszeit, d. h. die Zeit, in der diese Substanz im Körper abgebaut wird. Es ist nicht anzunehmen, daß ein biochemischer Mechanismus während einer jahrtausendelangen Evolution aufrechterhalten wird, ohne daß

tige biologische Bedeutung hat. Bei den Neuropeptiden ist inzwischen bekannt, daß die Glycosylierung die biologische Halbwertszeit sowie den Wirkungsort des betreffenden Proteins beeinflußt.

Das *alpha-Interferon* kommt natürlicherweise als Gemisch vor, bei dem alpha 1 und alpha 2 ca. 90% der Menge ausmachen; der Rest wird durch ca. 16 weitere Komponenten bestimmt. Gentechnisch produziertes alpha-Interferon besteht hingegen nur aus einer Komponente; die therapeutische Bedeutung dieser Tatsache im Vergleich zur Anwendung von Mischpräparationen ist erst unvollkommen aufgeklärt. Im allgemeinen scheinen Mischpräparate wirksamer zu sein als Monopräparate.

Auch das *beta-Interferon-Gen* ist inzwischen in Bakterien kloniert worden. Die mit Hilfe der Genklonierung hergestellte Substanz ist klinisch noch nicht in nennenswertem Umfang erprobt worden.

In ersten Studien hat sich jedoch gezeigt, daß das rekombinante beta-Interferon in seiner Nebenwirkungsfrequenz unterschätzt worden war. Alle aus Japan und den USA bekannten Studien mußten innerhalb weniger Tage wegen kompletter Intoleranz abgebrochen werden.

5.6.3.1 Reinheitsstandards und Aktivitäten

Die Weltgesundheitsorganisation hat für alle ohne Gentransfer hergestellten Interferone internationale Standards festgelegt. Ihre spezifische Wirksamkeit wird als Virusvermehrung-hemmende Aktivität gemessen. Diese international festgelegten Standards können als Vergleichsstandards im Test mit gentechnisch hergestellten Interferonen benutzt werden.

Heute enthalten die gentechnisch hergestellten Interferonpräparate zwischen 95% und 99% reines Interferon. Werden jedoch alpha- und gamma-Interferon miteinander verglichen, so ist die spezifische Aktivität, die antivirale Aktivität pro Milligramm gegebener Proteinmenge des reinen Produktes, sehr unterschiedlich. Dieser Unterschied beruht darauf, daß das gamma-Interferon in erster Linie ein Immunmodulator ist, während alpha- und beta-Interferone in dieser Beziehung nur wenig aktiv sind, aber stärkere antivirale Wirkung besitzen.

Die Aktivität des Präparats wird nach der Isolierung und Reinigung im Test mit den Standards verglichen, weil es passieren kann, daß während des Aufarbeitungsprozesses die Proteine inaktiviert werden.

Bei der Anwendung von Interferonen in der Klinik müssen zunächst Dosisfindungs-Studien gemacht werden. Beginnend mit relativ hohen Dosen tastet man sich langsam an die niedrigste wirksame Konzentration heran. In den Fällen, wo Interferone wirken, z. B. bei der Haarzell-Leukämie, ist es nicht notwendig, extrem hohe Dosen zu applizieren.

5.6.3.2 Interferone unterschiedlicher Herkunft

Zur Gewinnung des ersten (mit nicht-gentechnischen Methoden) in großen Mengen hergestellten

Interferons, des lymphoblastoiden Interferons, wurden Hybrid-Zellen benutzt, die aus der Verschmelzung eines weißen Blutkörperchens mit einer Burkitt-Lymphomzelle entstanden. Diese „Namalva“ genannte Zell-Linie hat den Vorteil, daß sie permanent wächst und große Mengen Interferon produziert. Da an der Entstehung dieser Zelle eine normale Krebszelle beteiligt war, wurde befürchtet, daß Nukleinsäuren, u. a. auch Virus-Genome, die Interferonpräparate kontaminieren könnten.

Obwohl große Anstrengungen unternommen werden, diese Risiken abzuklären, wäre es sicherer, das Interferon aus Quellen zu gewinnen, die diese Risiken nicht in sich tragen. Dafür ist es wichtig, die Wirtszellen, bevor sie als Produktionszellen benutzt werden, ausreichend zu charakterisieren.

Das Beispiel der „Slow Virus“ Krankheiten, die durch Hormon- oder Blutpräparate übertragen werden können, mahnt generell zur Vorsicht, wenn mit aktiven Präparationen aus Organen, Körperflüssigkeiten oder Zellkulturen gearbeitet werden soll. Die Entstehung oder Übertragung neuer Viren ist vorher schwer abzusehen.

Die Zelllinien, die als Grundlage für die Produktion von Interferonen aus gentechnisch veränderten Säugerzellen benutzt werden, stammen allerdings von einer einzelnen, unsterblich gemachten Fibroblasten-Stammzelle ab. Es ist anzunehmen, daß bei solchen definierten Kulturen nicht die gleiche Problematik auftritt, wie bei der Gewinnung von Substanzen aus Blut. Auf jeden Fall könnten die Probleme einer möglichen Kontamination mit Viren vermieden werden, wenn es gelänge, Interferone in Bakterien oder Hefezellen herzustellen.

5.6.4 Ökonomische Aspekte

Interferone aus *Zellkulturen* zu isolieren, ist zwar kostenaufwendig, aber im Vergleich zur Isolierung aus Blut immer noch erheblich günstiger. Die Kosten werden durch den hohen Preis der Wachstumsmedien bestimmt, aber auch durch den hohen apparativen Aufwand und die damit verbundenen höheren Arbeitskosten. Noch billiger wäre die Herstellung in *Bakterien*. Auch ist der apparative Aufwand und die damit verbundenen Arbeitskosten niedriger. Die Ausbeuten von Interferonen, die pro Liter Säugerzellkultur erreicht werden können, liegen bei ca. 0,1 Milligramm pro Liter Medium. Die mit Hilfe von Bakterienkulturen möglichen Ausbeuten liegen um den Faktor 10 bis 100 höher.

Für eine zeitlich begrenzte weltweite *Prüfung von Interferonen* für eine Indikation wären wenige Gramm Interferon notwendig. Vor Durchführung dieser umfangreichen Tests muß feststehen, daß ein evtl. entstehender Markt auch beliefert werden kann. Mit aus Blut isoliertem Interferon hätten die Tests zwar gemacht werden können, die verfügbare Blutmenge hätte jedoch nie ausgereicht, um einen eventuellen Bedarf zu decken.

Deshalb gibt es deutliche Bestrebungen, Interferone mit Hilfe von Bakterien herzustellen. Aller-

dings muß vorher geklärt werden, ob die bei den Bakterienprodukten fehlende Glycosylierung die therapeutische Wirksamkeit dieser Produkte nicht doch entscheidend beeinflußt. Für die Produktion von Interferonen aus Bakterien bewegen sich die derzeit im Gespräch befindlichen Produktionsvolumina in Größenordnungen von ca. 500 l, wobei ein kontinuierlicher Produktionsprozeß nicht geplant ist.

Die Gentechnologie bietet weiterhin die Möglichkeit, Interferone auf der Ebene ihrer Gene beliebig zu *modifizieren*. Es könnten auch *Hybrid-Interferone* hergestellt werden, die zur einen Hälfte aus Typ I und zur anderen Hälfte aus Typ II bestehen. Über die Wirksamkeit solcher Präparate kann heute nichts ausgesagt werden. Sie stellen allerdings eine ganz neue Qualität therapeutischer Wirkstoffe dar, mit deren Hilfe eventuell auch patentrechtliche Probleme überwunden werden könnten.

Die ökonomische Attraktivität einer Substanz hängt für den Hersteller davon ab, ob der Zulassungsbehörde klare *Indikationen* vorgeschlagen werden können. Da das gamma-Interferon von den heute bekannten Substanzgruppen *in vitro* das potenteste immunregulierende Agens zu sein scheint, erwartet man, daß es auch therapeutisch eine ausgesprochen wertvolle Substanz sein wird. Zur Zeit zeichnet sich ab, daß dieses in bezug auf die Behandlung der chronischen Polyarthrits auch der Fall sein kann.

Die Markteinführung der Interferone ist in verschiedenen Ländern unterschiedlich weit fortgeschritten. 1983 wurde das erste Interferon in der Bundesrepublik zugelassen. Es handelte sich dabei um das natürliche, d. h. mit Hilfe von Zellkulturen hergestellte beta-Interferon. Die Einführung in den Markt erfolgte 1984. Die Indikationsgebiete, für die das beta-Interferon in den einzelnen Ländern zugelassen ist, unterscheiden sich voneinander. In der Bundesrepublik ist es zur Behandlung schwerer, nicht anders beherrschbarer Viruserkrankungen und zur Behandlung des Nasopharynx-Karzinoms zugelassen. In Japan ist es zur Behandlung der chronisch-aktiven Hepatitis-B, und zur Behandlung von oberflächlich liegenden Tumoren, d. h. von Melanomen zugelassen. Augentropfen mit rekombinantem alpha-Interferon sind in Österreich gegen Herpes keratitis zugelassen. In Italien gibt es eine Zulassung für natürliches beta-Interferon, auf den Philippinen eine für rekombinantes alpha-Interferon.

Körpereigene Substanzen, wie die Interferone, haben z. Z. ihren Wert für die Industrie in erster Linie deshalb, weil sie *Pilotsubstanzen* für eine im Moment nicht absehbare Reihe von Zellinhaltsproteinen sind, deren Bedeutung für die Therapie im einzelnen heute noch nicht bekannt ist, von der aber angenommen wird, daß sie sehr groß sein wird.

Es ist zu erwarten, daß sich die Interferone überall da durchsetzen werden, wo sie gegenüber bereits eingeführten Stoffen Vorteile bieten oder wo sie neue therapeutische Möglichkeiten eröffnen.

Insgesamt hat sich gezeigt, daß Interferone bei verschiedenen Erkrankungen wirken. Damit sich die teure Entwicklung jedoch rentiert, müssen *wesentliche Indikationsgebiete* gefunden werden. Weltweit sind bereits mehr als 100 Mio. DM in die Interferonforschung investiert worden, hauptsächlich mit der Hoffnung, diese Substanzen im Bereich der Tumorbehandlung einsetzen zu können. Wenn diese Hoffnung sich als unrealistisch erweisen sollte, muß mit einem weltweiten Rückgang der Interferonforschung gerechnet werden.

Zur Zeit existiert diese Hoffnung auf eine anti-Tumor Wirkung vor allem beim gamma-Interferon und bei den verschiedensten Arten von *Kombinationstherapien*. Die einfachste Kombination ist dabei die von Interferonen. Eine weitere die von Interferonen und Chemotherapie oder von Interferonen und anderen körpereigenen Substanzen, wie z. B. den Interleukinen.

5.6.5 Rechtliche Aspekte

Aufgrund der Konkurrenz im kommerziellen Bereich wird die Weitergabe von Informationen in der anwendungsnahen Interferonforschung restriktiv gehandhabt. Trotz dieser Restriktionen scheint der *Austausch wissenschaftlicher Informationen* durch persönliche Kommunikation unter Vertraulichkeitsvorbehalt möglich.

Die *Patentsituation* für Interferone ist ungeklärt. Bezüglich gentechnisch hergestellter Produkte hat sich das Europäische Patentgericht der Frage angenommen, ob die DNA-Sequenz eines natürlichen Produktes geschützt werden kann oder nicht. Wenn ersteres der Fall sein sollte, erhält derjenige, der die DNA-Sequenz aufgeklärt hat, die erste Option, nachrangig sind die Patente auf die verschiedenen Methoden der Herstellung von Interferonen.

Die Modifikation natürlicher Proteine durch die *Änderung der DNA-Sequenz* ist eine Möglichkeit, um die schwierige Patentsituation zu umgehen. Das neue Produkt muß jedoch kostengünstig produzierbar sein und die Nutzen-Risiko-Relation darf sich für den Patienten nicht verschlechtern.

5.6.6 Zusammenfassende Bemerkungen

Interferone sind Pilotsubstanzen für eine derzeit nicht absehbare Zahl von körpereigenen Wirkstoffen, deren Existenz, Struktur und Wirkungsweise mit Hilfe der Gentechnik entdeckt wird und die dann dem Arzt als Therapeutikum zur Verfügung stehen werden.

Mit der gentechnischen Herstellung von Interferonen und anderen Immunmodulatoren, wie den Interleukinen, wird es möglich, ihre Funktion und ihr Zusammenwirken im Körper des Menschen zu untersuchen und zu verstehen.

Schon jetzt ist der Einsatz der Interferone als Therapeutikum bei bestimmten Krankheiten segensreich, wie z. B. zur Therapie der Haarzell-Leukämie

oder der Gürtelrose (Zoster). Auch bei Krankheitsbildern der chronischen Polyarthritiden können Interferone erfolgreich eingesetzt werden; dies bedeutet eine Verminderung der Gaben an Cortison und der damit vorhandenen Nebenwirkungen.

Pharmakokinetisch gehören die Interferone zu den körpereigenen Stoffen, die ihre Wirkung insbesondere am Ort ihrer Produktion entfalten. Es besteht die Hoffnung, die derzeit noch notwendige Verabreichung großer Mengen an Interferonen — mit den sie begleitenden Nebenwirkungen — verringern zu können, wenn es gelingt, gentechnisch Interferon-Derivate herzustellen, die erst am Zielort in das wirksame Molekül umgewandelt werden.

Die hochgespannten Erwartungen, die an den Einsatz von Interferonen in der Krebstherapie anfänglich geknüpft wurden, haben sich bisher nur begrenzt erfüllt. Die Verfügbarkeit der Interferone hat jedoch wesentlich dazu beigetragen, die Grundlagenforschung zur Aufklärung von Wirkungsmechanismen der Moleküle, die das Krebswachstum verhindern oder begrenzen, voranzutreiben. Ziel dieser Forschung ist, schließlich ein kausales Therapieschema für Krebskrankheiten zu entwickeln, in dem körpereigene Substanzen wie die Interferone ihren relevanten Platz haben.

Tabelle 5-5

Allgemeine Charakteristika von Interferonen (IFN)

Typ		Glycosylierung in vivo	genetische Struktur	Säurestabilität	Bildungsort	Hauptaktivität	Hersteller	nachgewiesene Wirkung
I	alpha-IFN-1-16	±	2 Genfamilien Chrom. 9	+	Leukozyten	antiviral	Bioferon (natürliches) Biogen (rekombinant) Genentech (rekombinant)	Haarzell-Leukämie Herpes simplex Encephalitis
	beta-IFN	+	2 Gene Chrom. 9	+	Fibroblasten	antiviral	Bioferon (natürliches)	Herpes simplex Encephalitis Varizella Zoster
	lymphoblastoides-IFN	?			Hybridzellen	antiviral	Bioferon (natürliches)	
II	gamma-IFN	+	1 Gen Chrom. 11	-	aktivierte T-Lymphozyten	immunregulativ	Genentech (rekombinant)	

Im Labortest werden die Interferone aufgrund unterschiedlichen Molekulargewichtes, unterschiedlicher Antigenität, sowie ihrer Wirkung auf das Wachstum verschiedener Zelltypen und Viren voneinander unterschieden. Gamma-Interferon wird an andere Rezeptoren auf der Zelloberfläche gebunden als die Typ I-Interferone.

Antikörper gegen alpha-Interferon zeigen keine Kreuzreaktionen mit beta-Interferon, und umgekehrt, obwohl die Gene eine partielle Homologie der Nukleotidsequenz zeigen, die sich auch in einer partiellen Homologie der Aminosäuresequenz widerspiegelt.

Tabelle 5-6

Effekt von exogenem Interferon bei DNA-Viren (ohne Herpes)

(Prange, Drucksache 113/6)

Virus	Manifestation	Dosierung [E]	Effekt	Studie	Autor (Jahr)
Adeno-	Keratokonjunktivitis epidemica	4×10^2 — 1×10^5 Ifn α/β lokal, 3—6 \times täglich	sehr gut in den ersten drei Tagen (β besser als α)	kontroll.	Romano (81) Imanishi (81)
Papova-	Condyloma acuminatum	3×10^2 — 4×10^3 Ifn α/β lokal oder 2×10^6 Ifn α/β i.m.	signifikante Besserung, keine biolog. Heilung	kontroll.	Iki (75) Scott (79) Schonfeld (84) Vesteringen (84)
	Verrucae vulgares	0,1 — $1,2 \times 10^6$ Ifn α/β lokal	lokal: signifikante Verkleinerung, keine biolog. Heilung	kontroll.	Ho (81) Toray's (82)
	Larynxpapillom (juvenil)	3×10^6 Ifn α/β i.m. i.v.	Rückbildung; Rezidiv aber möglich (α besser als β ?)	kasuist. (n = 16)	Göbel (81) Gutterman (82)
Pox-Gruppe	Mollusca contagiosa	$0,3 \times 10^6$ Ifn β lokal	Rückbildung	kasuist. (n = 1)	Uyeno (82)
Hepatitis B	chron. persistierende Hepatitis	10 — 50×10^6 Ifn α i.m. (über 30 Tage)	DNA-P, HBeAg unbeeinflusst, keine Seroconversion	kasuist. (n = 4)	Takino (83)
	chron. aggressive Hepatitis	1×10^6 /Woche — 50×10^6 /die Ifn α/β , i.m., i.v. über 2 Wochen bis 5 Monate	signifikante Besserung gegenüber Plazebokontrollen DNA-P $\downarrow \rightarrow \emptyset$ HBeAg $\downarrow \rightarrow \emptyset$ HBsAg \downarrow , selten $\rightarrow \emptyset$ Aminotransferasen \downarrow HBcAg (Leber) \downarrow Non-Responder: DNA-P > 500 cpm	kasuist. + kontroll. n > 300	Desmyter (76) Merigan (78, 80) Weimar (78, 79, 80) Kingham (78) Müller (82) Suzuki, Takino Shimizu, Kondo Kawakami (alle 1983)

Erklärung der in Tabelle 5-6 verwendeten Abkürzungen und Begriffe:

Studie Kontroll. = kontrollierte Studie, mit Placebo- und Doppelblindversuchen, statistisch signifikante Daten

Studie Kasuist. = Kasuistische Studie mit Einzelfällen ohne Kontrollen, statistisch nicht signifikante Daten

i.m. = intramuskuläre Injektion des Interferons

i.v. = intravenöse Injektion des Interferons

lokal = Applikation des Interferons direkt im betroffenen Organ

systematisch = Applikation des Interferons in einer Weise, daß der Organismus als Ganzes mit dem Wirkstoff versorgt wird

Tabelle 5-7

Effekt von exogenem Interferon bei Herpes-Viren

(Prange, Drucksache 113/7)

Virus	Manifestation	Dosierung [E]	Effekt	Studie	Autor (Jahr)
HSV Typ 1	Keratitis dendritica	6×10^5 Ifn α / β lokal	als Monotherapie insuffizient, in Kombination sehr günstig	kontroll.	Sundmacher (78) Isacsohn (83) Uchida (82)
	Herpes labialis n. N.V-Chirurgie	7×10^4 /kg Ifn α i.m. (präoperativ beg.)	sign. Reduktion postoperativ; ineffektiv bei rekurrierendem Herpes labialis	kontroll.	Pazin (79) Haverkos (80)
	dissem. Herpes bei Malignom	$1-5 \times 10^5$ /die Ifn α i.v.	schnelle Heilung	kasuist. (n=7)	Moreb (81) Levin (82)
	Enzephalitis	$\geq 10^6$ Ifn α / β i.v., i.th.	zumeist günstige Verlaufsbeeinflussung (b. frühem Beginn!)	kasuist.	Imanishi (82) Sasahira (83)
HSV Typ 2	Herpes genitalis	?	schnelle Heilung; aber oft rekurrierend	kontroll.	Galasso (83)
VZV	H. zoster bei Malignom	$0,5 \times 10^6$ /kg Ifn α / β	signifikanter Effekt	kontroll.	Merigan (81) Emödi (77) Heidemann (84)
	Enzephalitis	$0,5 \times 10^6$ oder mehr Ifn α / β i.v., i.th.	günstig	kasuist. (n=4)	Prange (81) Levin (82) Takenaka (83)
	Varizellen b. immunsuppr. Kindern	$0,3 \times 10^6$ /kg Ifn α i.m.	signifikante Verkürzung	kontroll.	Arvin (78)
	Postzoster-Neuralgie	$0,3-0,5 \times 10^6$ /kg Ifn α / β i.v.	wirksam	kasuist.	Merigan (78) Fa. Dr. Rentschler
CMV	nach Nierentransplantation	3×10^6 Ifn α i.v.	CMV-Syndrome u. -Superinfektionen signif. vermindert	kontroll.	Hirsch (81, 83)
EBV	w.o.	w.o.	Virusausscheidung vermindert, Virämie nicht verhindert	kontroll.	Cheeseman (80)

Tabelle 5-8

Effekt von exogenem Interferon bei RNS-Viren

(Prange, Drucksache 113/8)

Virus	Präparat	Dosierung	Effekt	Autor (Jahr)
1. Picorna-Rhino	Ifn α	bis 1×10^6 E lokal	uneinheitlich beurteilt: prophylakt., therapeut. (?)	Merigan (1973) Scott (1980) Greenberg (1982)
Coxsackie-ECM	Affen-Ifn	5 Tage	nicht signifikant im Tierversuch: günstig	Scient. Comm. (1965) Stebbing (1983)
2. Toga-Rubella	?	$2-5 \times 10^5$ E/kg u. Tag	beim kongenit. Rubella-Syndrom Virusausscheidung ↓	zit. n. Galasso (1983)
3. Myxo-Influenza	Ifn α	8×10^5 E lokal	uneinheitlich beurteilt: Erkrankungshäufigkeit ↓	Merigan (1973) Solowjew (1969)
Mumps	Ifn α	?	signifikante Verlaufverbesserung bei ZNS-Syndromen	Timofejewa (1981)
Masern	Ifn α , Ifn β	3×10^6 system.	nur Kasuistiken z. T. gut wirksam	Levin (1982) Olding-Stenkvist (1982)
SSPE	Ifn α , Ifn β	$1-3 \times 10^6$ system. $0,5-1 \times 10^6$ i.th.	bei 2 von 11 Fällen Besserung	Behan (1981) Yoshioka (1983) eigener Fall
4. Rhabdo-Rabies	Ifn α	20×10^6 i.v., 5×10^6 i.th.	im Tierversuch: günstig bei Rabies-Kranken ineffektiv	Merigan (1984)

5.7 Bewertungen und Empfehlungen zu Gentechnologie und Gesundheit**Bewertungen**

Abgesehen von den Auswirkungen der Unterernährung in vielen Ländern unserer Erde, sind Infektions-, Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen die häufigsten Todesursachen des Menschen. So stirbt in unseren Breitengraden jeder vierte Mensch an einem Krebsleiden, in sich entwickelnden Ländern sind Infektionskrankheiten mit die häufigste Todesursache. Und gerade bei den beiden zuletzt genannten Krankheitsgruppen sind oft auch junge Menschen betroffen.

Um diesen Krankheiten begegnen zu können, helfen in erster Linie adäquate Präventivmaßnahmen, geeignete Therapeutika und dem vorausgehend, die richtigen Diagnosen, die nur mit Hilfe geeigneter Diagnostika gestellt werden können.

Bei allen notwendigen Anstrengungen zur Gesundheitserziehung, zur Prävention, zur Aufklärung sozialer Faktoren für die Krankheitsentstehung und zur Aufklärung von Zusammenhängen zwischen Umweltbelastungen und Krankheitsentstehung ist die Arbeit an der Entwicklung verbesserter und neuartiger Medikamente unumgänglich.

Die Gentechnologie im Verbund mit einigen zellbiologischen Verfahren eröffnet neue, wirksame Wege,

unsere bisherigen Maßnahmen gegen die erwähnten Krankheiten qualitativ und quantitativ effektiv zu erweitern. So werden zum Beispiel Infektionserreger durch gentechnisch hergestellte Diagnostika — monoklonale Antikörper oder DNA-Sonden — schneller und effizienter erkannt und somit können die erkrankten Menschen ohne großen Zeitverlust mit wesentlich besseren Erfolgsaussichten behandelt werden. Dabei spielen dann auch in zunehmendem Maße gentechnisch hergestellte Therapeutika eine Rolle, wie zum Beispiel mit gentechnisch gewonnenen Enzymen modifizierte oder neu-synthetisierte Antibiotika.

Auch Engpässe in der ausreichenden Versorgung von lebensrettenden Therapeutika, die bisher aus der Blutflüssigkeit des Menschen gewonnen werden mußten, wie die Gerinnungsfaktor VIII-Präparate, werden durch die Bereitstellung dieser körpereigenen Therapeutika mit gentechnischen Methoden umgangen.

Sobald nun Substanzen aus diagnostischen oder therapeutischen Gründen an Menschen verabreicht werden, müssen zusätzliche Kriterien an sie gestellt werden, die unerwünschte Nebenwirkungen für die behandelten Menschen ausschließen. Nebenwirkungen können entweder von der Substanz selbst verursacht werden oder von sie verunreinigenden Stoffen. Dieses Problem ist hinreichend bekannt, zum Beispiel bei der Therapie mancher Er-

krankungen mit körpereigenen Stoffen, wie Gerinnungsfaktor VIII, der lebenserhaltend für an der Blutkrankheit Hämophilie A leidende Menschen ist. Bisher konnte nicht vermieden werden, daß manche dieser Präparate aus der Blutflüssigkeit der Spender mitisolierte Viren enthielten, z. B. manche Hepatitis Viren, die eine Leberentzündung auslösen, oder aber auch die Erreger der AIDS-Krankheit. Wie so oft im ärztlichen Handeln, mußten diese unerwünschten Nebenwirkungen und ihre Folgen wegen des anders nicht zu behebenden Notstandes, hier der inneren oder äußeren Verblutungsgefahr aufgrund Gerinnungsfaktor VIII-Mangels, in Kauf genommen werden. Durch Isolierung dieses körpereigenen Wirkstoffes durch gentechnische Methoden aus anderen Quellen wird man diese Nebenwirkungen in Zukunft vermeiden können.

Eine Virus-Kontamination von gentechnisch hergestellten Produkten ist dann nicht gegeben, wenn das Produkt von einzelligen wie Bakterien- oder Hefezellen produziert wird, während die Produktion einer Substanz in Säugerzellkulturen diese Gefahr nicht ausschließt. Aufgrund seiner Größe und komplexen Struktur konnte der Blutgerinnungsfaktor VIII bisher gentechnisch nur aus Säugerzellkulturen gewonnen werden. Um das Kontaminationsproblem zu umgehen, werden derzeit Entwicklungsarbeiten durchgeführt, um Teilstücke des zugehörigen Gens in Hefezellen zur Expression zu bringen und die Produkte dann im Reagenzglas zum eigentlichen Gerinnungsfaktor VIII zusammzusetzen. Eine andere Strategie, die die Möglichkeit einer Viruskontamination vermeiden könnte, wäre es, Zellen von Lebewesen, die ebenfalls über die diffizilen Proteinsynthesewege verfügen, aber mit denen des Menschen kaum verwandt sind, zur Produktion derartiger Therapeutika gentechnisch zu veranlassen. Ein Beispiel wären hier die Zellen von Insekten.

Diese Aussagen über Kontamination gentechnisch hergestellter Therapeutika sind allgemein gültig und von großer Bedeutung; d. h. bei einer Herstellung von Substanzen in Bakterien- oder Hefezellen wird die Gefahr einer Viruskontamination ausgeschlossen. So sind auch die auf dem Markt befindlichen Insulinpräparate, die aus Bakterienzellen gewonnen werden, frei von solcher Problematik, ebenso wie alle weiteren jetzt schon oder in Zukunft in Mikroorganismen hergestellten Produkte.

Die Gentechnologie ermöglicht im Rahmen der „Gesundheit“ aber nicht nur die Umgehung von Versorgungsengpässen bei schon bekannten Substanzen und auf die Dauer die Vermeidung deren Gehalt an gefährlichen Begleitstoffen, sondern sie eröffnet auch Wege, die ohne Gentechnik nicht oder kaum begehbar wären. Hierzu gehört auch die Abwandlung von Genen im Reagenzglas, zum Beispiel des für Insulin in eine Form, die zu einem Produkt führt, welches nach seiner Applikation an den Patienten erst langsam, angepaßt an den Bedarf, dort in das eigentlich wirksame Molekül umgewandelt wird. Dieses Beispiel zeigt wieder ein allgemeines Prinzip auf, nämlich die Herstellung von Varianten von Therapeutika aufgrund von gezielten Änderungen in ihrem Gen im Reagenzglas, damit sie langfri-

stiger und bedarfsgerechter im behandelten Menschen wirken. Dieser Forschungsansatz ist bisher noch nicht in die Tat umgesetzt, ist aber ein wichtiges Ziel des Einsatzes der Gentechnologie im Bereich der Humanmedizin, für den jetzt alle (gen-)technischen Voraussetzungen gegeben sind.

Weiterhin hat die Verwendung der Gentechnologie in der Humanmedizin dazu geführt, daß wir in kurzer Zeit viele, bis dahin unbekannt körpereigene Stoffe kennengelernt haben, wie die Interferone oder Interleukine. Ein Ende dieser Entdeckungen ist bisher nicht abzusehen.

In dem Zusammenhang ist derzeit der Arzt mit dem Dilemma konfrontiert, eine Substanz in ausreichender Menge zur Verfügung zu haben, deren Wirkung er kaum kennt, und gleichzeitig bisher nicht beherrschbare Krankheitsbilder zu sehen, bei deren Bekämpfung die Substanz als Therapeutikum hilfreich sein könnte.

Intensive Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Physiologie der neu entdeckten körpereigenen Wirkstoffe ist erforderlich, um dieses Problem zu lösen und Wege aufzuzeigen, wie diese Substanzen adäquater in das ärztliche Handeln integriert werden können.

Bei diesen jetzt durch die Gentechnik bekannt werdenden körpereigenen Substanzen handelt es sich auch oft um Stoffe, die — anders als die Gerinnungsfaktoren oder Insulin — gleich an ihrem Entstehungsort ihre Wirkung entfalten, also nicht über die Blutbahn an ihren Wirkort gelangen. Da jede Verabreichung einer solchen Substanz von außen auf einen Transport im Körper des Patienten angewiesen ist, wird mit Hilfe gentechnischer Methoden versucht, das zugehörige Gen so abzuwandeln, daß ein inaktives Produkt zur Verfügung steht, das an seinem Wirkort „festgehalten“ und dort dann in das eigentlich wirksame Molekül umgewandelt wird. Man hofft dadurch, Überdosierungen und damit verbundene Nebenwirkungen vermeiden zu können. Bis zur Realisierung derartiger Forschungsziele ist noch viel Grundlagenforschung auf dem Gebiet der körpereigenen Rezeptoren an den verschiedenen Zelltypen zu leisten.

Auch auf dem Gebiet der Impfstoffherstellung bringt die Gentechnologie in zunehmendem Maße Fortschritte. Zum einen wird an der Entwicklung von Impfstoffen für Krankheiten gearbeitet, für die mit konventionellen Methoden keine Impfstoffe hergestellt werden konnten (z. B. Malaria, AIDS).

Zusätzlich eröffnet die Gentechnik eine Möglichkeit, eine neue Impfstoffart, die Teil-Vakzine, zu produzieren. Bisher wurden zu Impfungen abgeschwächte Lebendimpfstoffe oder inaktivierte Erreger verwendet. Bei den Teil-Vakzinen werden mit Hilfe gentechnischer Methoden z. B. Proteine des Erregers produziert, die in der Lage sind, im Geimpften Antikörper hervorzurufen, die ihm ausreichend Schutz bieten bei der Infektion mit dem krankmachenden Agens, Bakterium oder Virus. Auch hier sind Mikroorganismen als Produktions-

stätten für diese Teilvakzine erstrebenswert, um die Kontamination der Impfstoffe mit Nebenwirkungen auslösenden Begleitstoffen, beispielsweise aus Säugerzellkulturen zu vermeiden.

Nicht zu vergessen ist, daß von der Anwendung der Gentechnik in der Human-Medizin auch selten in der Bevölkerung auftretende Leiden erfolgreich behandelt werden können. Für Menschen mit ausgefallenen erblichen Defekten z. B. in der Blutgerinnung könnte relativ mühelos gentechnisch das fehlende Genprodukt bereitgestellt werden, ebenso wie andere, vorwiegend in der Blutflüssigkeit fehlende Genprodukte, die im Blut für den Transport bestimmter Metallionen sorgen, um nur wenige aufzuzählen.

Mit der Aufklärung der molekularen Ursachen weiterer Erbdefekte, wie im Kapitel Genomanalyse dargestellt, könnten auch manche dieser Krankheiten einer Substitutionstherapie zugänglich werden.

Die gentechnische Gewinnung von Arzneimitteln wird zunehmend an Bedeutung gewinnen, da sie geeignet ist, u. a. Engpässe in der Beschaffung von biologischen Substanzen zu umgehen (Beispiele: Insulin, tissue plasminogen activator = t-PA), Wirkstoffe bereitzustellen, die auf anderen Wegen nicht oder nur schwer beschaffbar sind (Beispiele: Erythropoietin, monoklonale Antikörper, tumorspezifische Antigene) und nicht kontaminierte Stoffe herzustellen (Beispiel: Hepatitis-Impfstoff). Die Prüfung dieser Produkte im vorklinischen Stadium ebenso wie in den sich anschließenden klinischen Phasen I—III und auch IV wirft eine Reihe von Fragen und Problemen auf, die sich nur zum Teil mit denen decken, die bei konventionell gewonnenen Arzneimitteln auftreten.

So wird es eine dringliche Aufgabe sein, die in den Verlauf der gentechnischen Herstellung von Arzneimitteln eingeschalteten Kontrollen auf ihre Validität zu beurteilen im Hinblick darauf, ob sie tatsächlich geeignet sind, die für die Anwendung am Menschen erforderliche Qualität und Unbedenklichkeit der Produkte zu sichern. Diese Aufgabe ist auch im Zusammenhang mit der bereits heute möglichen Langzeitanwendung gentechnisch hergestellter Arzneistoffe zu sehen, über die noch kaum Kenntnisse vorliegen. Dies trifft z. B. für interzelluläre Signalstoffe wie Interferone oder Interleukine, weiterhin für Erythropoietin, die zum Teil anders als bei ihrer Mitwirkung an physiologischen Prozessen oder bei einer Substitutionstherapie auch in hohen, sogenannten pharmakologischen Dosen appliziert werden müssen. Erfahrungen über die Langzeitgabe bei der therapeutischen Anwendung monoklonaler Antikörper fehlen ebenfalls weitgehend. Hier könnten sich Probleme mit der Bildung von antiidiotypischen Antikörpern ergeben, so daß nicht nur der therapeutische Erfolg gefährdet wäre, sondern auch die Immunitätslage des Organismus in unerwünschter Weise verändert sein könnte.

Allein aus den hier angedeuteten Gründen — die Aufzählung ließe sich erweitern — wird sich ein Zweig der einschlägigen, fachübergreifenden Disziplin, nämlich die Klinische Pharmakologie, mit die-

sen und anderen speziellen Problemen, die sich bei der klinischen Prüfung gentechnisch gewonnener Arzneistoffe ergeben, beschäftigen müssen.

In diesem Zusammenhang ergibt sich das Problem, daß die Wirksamkeitsprüfung gen- und biotechnologisch gewonnener Polypeptidprodukte bei einigen körpereigenen Wirkstoffen des Menschen nicht im Tierversuch vorgenommen werden kann.

Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Regierungen von Bund und Ländern* aufzufordern,

1. die Suche nach weiteren körpereigenen Wirkstoffen und Verfahren für ihre Produktion in gentechnisch veränderten Organismen durch Schwerpunktprogramme beim BMFT und bei der DFG verstärkt zu fördern.
2. vorrangig solche Forschungsansätze zu fördern, die dazu beitragen, daß auch große Proteine wie der Gerinnungsfaktor VIII in Hefe- oder Bakterienzellen anstelle in Säugerzellen als Ganzes oder in Teilstücken zur Expression gebracht werden können, um so die mögliche Kontamination mit Viren zu vermeiden.
3. solange man auf die Produktion mancher Therapeutika, Impfstoffe und Diagnostika, die an Menschen verabreicht werden, in Säugerzellen angewiesen ist, diese Produkte nach dem neuesten Stand der Wissenschaft und Technik auf sie verunreinigende, für den Menschen schädliche Begleitsubstanzen, einschließlich Viren, untersuchen zu lassen.
4. parallel zur Arbeit an der Entdeckung von bis dahin unbekanntem körpereigenen Substanzen die Grundlagenforschung zu fördern, die zur Aufklärung der Rolle dieser Stoffe im Organismus und dabei insbesondere ihrer Wechselwirkung mit anderen Molekülen im Körper des Menschen beiträgt.
5. sicherzustellen, daß körpereigene Wirkstoffe zur Behandlung bestimmter Leiden nur in Kliniken an sorgfältig ausgesuchte Patienten verabreicht werden, solange ein unzureichendes Wissen über die physiologische Bedeutung derartiger Substanzen besteht. Die Auswahl der Patienten soll unter Beteiligung von Ärzten verschiedener Disziplinen, zu denen stets ein klinischer Pharmakologe zu gehören hat, erfolgen.
6. durch geeignete Maßnahmen sicherzustellen, daß die bei der Forschung mit der Stoffgruppe der Neuropeptide auftretenden ethischen Probleme in Projekten der Technikfolgenabschätzung rechtzeitig aufgearbeitet werden. Versuche auf diesem Feld sollten nur unter Einschaltung einer Ethik-Kommission vorgenommen werden.
7. bei der Förderung der Entwicklung von Impfstoffen vorrangig diejenigen Forschungsansätze

zu fördern, die sich mit der Herstellung von Untereinheits-Vakzinen gegen Infektionskrankheiten beschäftigen; dies gilt gleichermaßen für die Impfstoffherstellung gegen Krankheiten, für die es bisher keinen Impfstoff gibt, wie für Impfstoffe, die bisherige Impfstoffe aufgrund geringerer Nebenwirkungen und stärkerer Effizienz ersetzen sollen. Die Arbeit an der Entwicklung von Impfstoffen gegen Tropenkrankheiten soll im Rahmen einer gesundheitspolitischen Strategie erfolgen, die die Bekämpfung struktureller ökologischer und infrastruktureller Faktoren, die für epidemisch auftretende Infektionskrankheiten verantwortlich sind, einbeziehen.

8. in ein Forschungsprogramm zur Entwicklung von gentechnischen Impfstoffen auch die Erforschung der genetischen Stabilität pathogener Keime einzubeziehen, um eine Beschleunigung von Resistenzbildungen durch neue Impfstoffe auszuschließen.

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern,

9. ein vom Bund finanziertes Forschungszentrum einzurichten, in dem klinisch-pharmakologische Fragestellungen vorrangig bearbeitet werden.
10. überfällige Arzneimittelprüfrichtlinien laut § 26 AMG schnellstmöglich zu erlassen und darin die Zulassungsvoraussetzungen für gentechnologisch hergestellte Wirkstoffe und Arzneimittel unter Berücksichtigung der Empfehlungen der EG bekanntzugeben.
11. zu klären, ob die Herstellung von Stoffen wie Antikörper (für Sera) und von Antigenen (für Impfstoffe) den Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes unterliegt.
12. Vorschriften zu erstellen, die die Voraussetzungen zur Durchführung klinischer Prüfungen (am Patienten) regeln. Die Bewertung der möglichen Risiken bedarf in jedem Einzelfall einer multidisziplinären Beratung aufgrund sachlicher Kompetenz. Zu § 40 AMG sollte die Beteiligung eines Pharmazeuten gefordert werden.
13. für die gesamte Zulassung gentechnologisch hergestellter Arzneimittel und monoklonaler Antikörper eine sorgfältige Dokumentation über die jeweiligen Erfahrungen zu erstellen und durch Berichte in zwei- und fünfjährigem Abstand bekanntzugeben und in den Richtlinien zu berücksichtigen.

5.8 Literatur

- Beale, J.: Recombinant vaccinia for prevention of hepatitis B, in: *Nature*, **311**, 1984, 12
- Beardsley, T.: Vaccinia Virus: WHO to back vector vaccines, in: *Nature*, **312**, 1984, 299
- Beutler, B., Cerami, A.: Cachectin and tumor necrosis factor as two sides of the same biological coin, in: *Nature*, **320**, 1986, 584—588

Bishop, J. M.: Cellular oncogenes and retroviruses, in: *Ann. Rev. Biochem.* **52**, 1983, 301—354

Böni et al.: Chronische Polyarthritis. Erste Ergebnisse mit Interferon-gamma, in: *DIA-GM*, **13**, 1986, 34—39

Chakrabarti, S. et al.: Expression of the HTLV-III envelope gene by a recombinant vaccinia virus, in: *Nature*, **320**, 1986, 535—540

Croce, C. M., Klein, G.: Chromosomen Translokationen und Krebs, *Spektrum der Wissenschaft*, Mai 1985, 100—107

Duesberg, P. H.: Retroviral transforming genes in normal cells?, in: *Nature*, **304**, 1983, 219—226

Epstein, M. A. et al.: Protection of cottontop tamarins against Epstein-Barr virus-induced malignant lymphoma by a prototype subunit vaccine, in: *Nature*, **318**, 1985, 287—289

Günzler, W. A. et al.: Chemical, enzymological and pharmacological equivalence of urokinases isolated from genetically transformed bacteria and human urine, in: *Arzneim.-Forsch./-Drug. Res.* **35**, 1985, 652—662

Harte, P. G. et al.: Vaccination with purified microgamete antigens prevents transmission of rodent malaria, in: *Nature*, 1985, **3116**, 258—259

Heldin, C.-H., Westermark, B.: Growth factors: Mechanism of action and relation to oncogenes, in: *Cell*, **37**, 1984, 9—20

Heyneker, H. et al.: in: *Proc. IV. Internat. Symp. Genetics of Industrial Microorganisms*, Organizing Committee of GIM (Eds), 1983, 214

Hu, S.-L. et al.: Expression of AIDS Virus envelope gene in recombinant vaccinia virus, in: *Nature*, **320**, 1986, 537—540

Kaper, J. B. et al.: A recombinant live oral cholera vaccine, in *Bio/technology*, **2**, 1984, 345

Klausner, A.: Corporate strategies. And then there were two, in: *Bio/technology*, **3**, 1985, 605—612

Klein G., Klein. E.: Evolution of tumors and the impact of molecular oncology, in: *Nature*, **315**, 1985, 190—195

Land, H. et al.: Tumorigenic conversion of primary embryo fibroblasts requires at least two cooperating oncogenes, in: *Nature*, **304**, 1983, 596—606

Nass, G.: Mutagenitätsprüfung als Teil der Präventivmedizin, in: *Chemie in unserer Zeit*, **18**, 5, 1984, 145—155

Ravetch, J. V. et al.: Molecular genetic strategies for the development of anti-malarial vaccines, *Biotechnology*, **3**, 1985, 729—740

Scolnick, E. M. et al.: Clinical evaluation in healthy adults of a hepatitis B vaccine made by recombinant DNA, *JAMA*, **251**, 1984, 2812—2815

Shirai, T. et al.: Cloning and expression of the gene for human tumor necrosis factor, in: *Nature*, **313**, 1985, 803

Valenzuela, P. et al.: Synthesis and assembly of hepatitis B virus surface antigen particles in yeast, in: *Nature*, **298**, 1984, 347—350

Vehar, G. A. et al.: Structure of human factor VIII, in: *Nature*, **312**, 1984, 337

Wright, K.: AIDS protein made, in: *Nature*, **319**, 1986, 525

6. Anwendungsbereich: Humangenetik (Genomanalyse und Genterapie)

Inhaltsverzeichnis	Seite
6.1 Einführung in die Humangenetik	141
6.1.1 Die Anordnung des genetischen Materials beim Menschen	141
6.1.2 Die Weitergabe des genetischen Materials von einer Generation zur nächsten	143
6.1.3 Genetisch bedingte Krankheiten des Menschen	143
6.1.4 Unterschiedliche Auswirkungen von Genveränderungen	144
6.2 Genomanalyse	144
6.2.1 Einleitung	144
6.2.2 Methoden der Genomanalyse	144
6.2.2.1 Phänotyp-Analyse	144
6.2.2.2 Chromosomen-Analyse	145
6.2.2.3 Proteinchemische Genomanalyse	145
6.2.2.4 DNA-Analyse	145
6.2.3 Anwendungsbereiche der Genomanalyse	147
6.2.3.1 <i>Genetische Beratung und pränatale Diagnostik</i>	147
6.2.3.1.1 Derzeitige Methoden und Stand der Praxis	147
6.2.3.1.2 Mögliche Auswirkungen der Anwendung gentechnischer Genomanalysen	149
6.2.3.1.3 Bewertungen und Empfehlungen zur genetischen Beratung und pränatalen Diagnostik	151
6.2.3.2 <i>Neugeborenen-Screening</i>	154
6.2.3.2.1 Derzeitige Methoden und Stand der Praxis	154
6.2.3.2.2 Mögliche Auswirkungen der Anwendung gentechnischer Analyseverfahren	155
6.2.3.2.3 Bewertung und Empfehlungen zum Neugeborenen-Screening	157
6.2.3.3 <i>Öko- und Pharmakogenetik</i>	157
6.2.3.3.1 Gegenstandsbereich und Konzept der Ökogenetik	157
6.2.3.3.2 Anwendungsfälle der Öko- und Pharmakogenetik	159
6.2.3.3.3 Mögliche Auswirkungen und Probleme öko- und pharmakogenetischer Tests	161
6.2.3.3.4 Bewertung und Empfehlungen zur Genomanalyse im Rahmen der Öko- und Pharmakogenetik	161
6.2.3.4 <i>Genomanalysen an Arbeitnehmern</i>	162
6.2.3.4.1 Derzeitige Praxis der Arbeitsmedizin und Möglichkeiten gentechnischer Analyseverfahren	162
6.2.3.4.2 Mögliche Auswirkungen und Probleme gentechnischer Genomanalysen	166
6.2.3.4.3 Handlungsbedarf und Empfehlungen für Genomanalysen an Arbeitnehmern	168
6.2.3.5 <i>Genomanalyse für Versicherungen</i>	173
6.2.3.5.1 Derzeitige Praxis der Erhebung von Gesundheitsdaten	173
6.2.3.5.2 Perspektiven der Anwendung gentechnischer Analysemethoden .	173
6.2.3.5.3 Bewertung und Empfehlung zur Genomanalyse für Versicherungen	174

6.2.3.6	<i>Genomanalyse im Strafverfahren</i>	175
6.2.3.6.1	Derzeitige Methoden und Perspektiven	175
6.2.3.6.2	Bewertung und Empfehlungen zur Genomanalyse im Strafverfahren	176
6.3	Gentechnische Eingriffe in das Erbgut menschlicher Zellen	177
6.3.1	Definition und Abgrenzung des Anwendungsbereiches	177
6.3.2	Somatische Gentherapie	178
6.3.2.1	Einführung	178
6.3.2.2	Historische Entwicklung der somatischen Gentherapie und heutiger Entwicklungsstand	178
6.3.2.3	Zukünftige Möglichkeiten und Forschungsziele	180
6.3.2.4	Biologische Risiken, die mit dem bisher entwickelten Schema zur somatischen Gentherapie verbunden sind	181
6.3.2.5	Medizinischer Nutzen und ungelöste Probleme der somatischen Gentherapie	181
6.3.2.6	Bewertung und Empfehlungen zur somatischen Gentherapie	183
6.3.3	Gentechnische Eingriffe in die Keimbahn des Menschen	184
6.3.3.1	Einführung	184
6.3.3.2	Entwicklungsstand der Keimbahn-Gentherapie	184
6.3.3.3	Biologische Risiken, die mit einem Keimbahn-Gentransfer verbunden sind	185
6.3.3.4	Gentechnische Eingriffe in die menschliche Keimbahn — Stand der Forschung und Perspektiven	185
6.3.3.5	Denkbare Indikationen der Keimbahn-Gentherapie	186
6.3.3.6	Ethische Konsequenzen der Keimbahn-Gentherapie und ihrer wissenschaftlichen Vorbereitung	187
6.3.3.7	Bewertung und Empfehlungen zu gentechnischen Eingriffen in die menschliche Keimbahn	187
6.4	Literatur	190

6.1 Einführung in die Humangenetik

Um die Anwendungsmöglichkeiten der Gentechnik im Bereich der Humangenetik ermessen zu können, ist es notwendig, sich einige Grundphänomene der Genetik des Menschen zu vergegenwärtigen.

Deshalb werden nachfolgend

- die Anordnung des genetischen Materials beim Menschen,
- seine Weitergabe von einer Generation zur anderen und
- seine Korrelation zu Erbkrankheiten skizziert.

6.1.1 Die Anordnung des genetischen Materials beim Menschen

Wie im Abschnitt B 2. näher erläutert, ist das genetische Material, die DNA, bei allen Lebewesen identisch zusammengesetzt: es besteht aus vier Bausteinen, die mit den Buchstaben A, T, C und G abgekürzt werden. Es ist die Reihenfolge dieser Bausteine, die die in dem genetischen Material enthaltene Information bestimmt.

Auch wurde schon ausgeführt, daß die Abschnitte in dem DNA-Faden, die bestimmten Merkmalen des jeweiligen Lebewesens zugeordnet werden können, *Gene* genannt werden; so wird zum Beispiel im Ge-

nom des Menschen die Strecke, die für das Wachstumshormon kodiert, Wachstumshormon-Gen genannt. Viele Merkmale des Menschen kommen jedoch erst durch das Zusammenwirken mehrerer Gene zustande, wie die Pigmentierung unserer Haut. Außerdem soll ins Gedächtnis zurückgerufen werden, daß in allen unseren Zellen zwar das gesamte genetische Material enthalten ist, aber jeweils — abhängig von Lebensalter, Organ und Zellart — nur ganz bestimmte Gene aktiv, d. h. angeschaltet sind. Hierfür sorgen Regler, die vor einem Gen oder zusammengehörigen Gen-Gruppen lokalisiert sind, und deren Anschaltung durch spezifische, zugehörige Reize — bei der Pigmentbildung in der Haut durch Strahlen des Sonnenlichtes — ausgelöst wird.

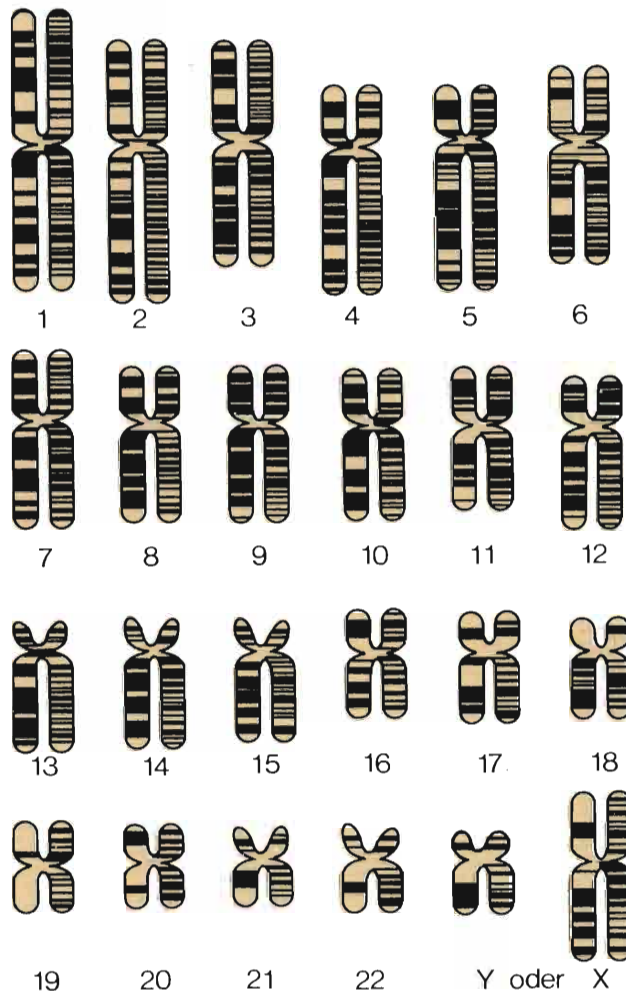
Bei vielzelligen Lebewesen ist das genetische Material nun nicht in Form von freier DNA in den Zellen enthalten, sondern es ist „verpackt“ in vorwiegend aus Eiweiß bestehenden Hüllen; diese „Genpakete“

werden *Chromosomen* genannt, und für jede Lebewesenart ist die Struktur und Zahl der Chromosomen konstant und charakteristisch. So besitzt der Mensch in seinen Keimzellen 23 Chromosomen, die in Abbildung 6-1 schematisch wiedergegeben sind, hergeleitet aus dem lichtmikroskopischen Bild der Chromosomen eines Menschen, aus seinem Karyogramm.

Doch nicht nur die in Abbildung 6-1 aus dem lichtmikroskopischen Bild hergeleitete Struktur ist ein Charakteristikum für jedes der Chromosomen, sondern auch ihr molekularer Aufbau ist spezifisch geordnet, das heißt, die Gene des Menschen sind jeweils nicht nur bestimmten Chromosomen zuzuordnen, sondern dort auch in charakteristischer Reihenfolge auf dem DNA-Faden zu finden. Insbesondere durch die kürzlich entwickelten Methoden der Gentechnik schreitet die Kartierung der Gene des Menschen auf den Chromosomen schnell voran.

Abbildung 6-1

Die Chromosomen des Menschen



Die Chromosomen mit den Nummern 1 bis 22 sind nach ihrer Größe aufgeführt, es sind die Autosomen. Bei den Chromosomen mit der Bezeichnung X und Y handelt es sich um die Geschlechtschromosomen (modifiziert nach Alberts et al., 1983)

6.1.2 Die Weitergabe des genetischen Materials von einer Generation zur nächsten

Es wurde gesagt, daß die Keimzellen des Menschen 23 Chromosomen enthalten und damit die gesamte Erbinformation des Menschen in einfacher Ausführung.

In den Körperzellen des Menschen ist jedoch die doppelte Anzahl an Chromosomen, d. h. 46 Chromosomen, vorhanden. Diese doppelte Anzahl der Chromosomen ist darauf zurückzuführen, daß bei der Entstehung der Zygote aus den beiden Keimzellen von diesen jeweils 23 Chromosomen mitgebracht werden. Dies bedeutet, daß jedes Chromosom und alle sich darauf befindenden Gene in den Körperzellen des Menschen in doppelter Ausfertigung vorhanden sind. Diese Aussage gilt für die Chromosomen 1 bis 22, die Autosomen des Menschen (Abbildung 6-1), nicht jedoch für das X- und Y-Chromosom, die Geschlechtschromosomen; sie bestimmen das Geschlecht des Menschen: aus einer Zygote, die die Geschlechtschromosomen X/Y erhalten hat, entwickelt sich ein männlicher Organismus, aus einer Zygote mit der Geschlechtschromosomen-Konstellation X/X ein weiblicher.

Um diese Konstanten, 46 Chromosomen in den Körperzellen und 23 Chromosomen in den Keimzellen, aufrechtzuerhalten, muß die Zahl der Chromosomen in den aus der Zygote sich entwickelnden Keimzellen wieder auf die Hälfte reduziert werden. Dies geschieht während der Reifung der Keimzellen während der „Reduktionsteilungen“. Aus dem gerade Gesagten wird auch klar, daß während der Reifeteilungen der Keimzellen im männlichen Individuum mit seiner Geschlechtschromosomen-Konstellation X/Y die Hälfte der Keimzellen ein X-Chromosom erhalten und die andere Hälfte ein Y-Chromosom; welches Geschlecht das Kind haben wird, wird also durch die Keimzellen des Mannes bestimmt.

Während der Reifeteilungen lagern sich die beiden homologen Chromosomen aneinander und tau-

schen dabei homologe Abschnitte gegeneinander aus (s. Abschnitt B 2., Abbildung 2-19). Bei diesem molekularbiologisch komplizierten Vorgang der genetischen Rekombination passieren gelegentlich Fehler, die zu bestimmten Krankheitsbildern führen können.

6.1.3 Genetisch bedingte Krankheiten des Menschen

Man kennt heute mehrere hundert verschiedene Krankheiten des Menschen, die auf charakteristische Änderungen in seinem Genom zurückzuführen sind.

Dabei lassen sich zwei Krankheitsgruppen unterscheiden. Es handelt sich dabei zum einen um Krankheiten, die mit lichtmikroskopisch sichtbaren Veränderungen der Struktur einzelner Chromosomen assoziiert sind (Tabelle 6-1).

Außer der veränderten Zahl einzelner Chromosomen (Tabelle 6-1), können auch Chromosomenbrüche vorkommen. Weil die meisten der Chromosomenanomalien nicht bis zur Entwicklung eines lebensfähigen Menschen führen, ist die Erkenntnis über die Fülle der möglichen Chromosomenanomalien an Untersuchungen von Zellen aus spontan bedingten Schwangerschaften gewonnen worden.

Die zweite Gruppe von Erbkrankheiten des Menschen basiert auf molekularen Veränderungen im Bereich von Genen; sie sind somit lichtmikroskopisch nicht erfaßbar. Sie geben sich durch ihre Krankheitssymptome, ihre Erbllichkeit und ihre veränderte Genstruktur zu erkennen (s. Tabelle 6-7 in 6.3.2.5). Es gibt aber auch Abschnitte im Genom des Menschen, denen keine Merkmale des Menschen zugeordnet werden können. In diesen Regionen der DNA können ebenfalls Strukturänderungen auftreten, die sich insbesondere mit den modernen Methoden der Gentechnik (s. 6.2.2) nachweisen lassen und gleichermaßen erblich sind, ohne daß sie mit einer Krankheit korrelieren.

Tabelle 6-1

Auswahl der häufigsten Chromosomenanomalien bei Lebendgeborenen¹⁾

Name	Chromosomenanomalie	Symptome	Häufigkeit
Down-Syndrom (Trisomie 21)	Chromosom 21 dreifach	Schrägstellung der Augen, geistige Retardierung	1 : 600
Trisomie 18	Chromosom 18 dreifach	vielfältige Organmißbildungen	1 : 5000
Turner-Syndrom	Fehlen eines der beiden X-Chromosomen	Kleinwuchs, unvollständige weibliche Geschlechtsentwicklung	1 : 1500 bei Mädchen
Klinefelter-Syndrom	zusätzliches X-Chromosom bei männlichen Nachkommen	Hodenmißbildung Hochwuchs	1 : 450 bei Buben

¹⁾ in Anlehnung an Stanbury et al., 1983

6.1.4 Unterschiedliche Auswirkungen von Genveränderungen

Nicht jede Veränderung der Struktur in einem bestimmten Gen führt zur Beeinträchtigung des Genträgers. Oder in anderen Worten: nur ganz spezifische Veränderungen innerhalb eines Gens sind die Grundlage für die zugehörigen Krankheitssymptome. Strukturänderungen (Mutationen) an anderen Stellen im Gen sind entweder ohne erkennbare Auswirkung oder bedingen andere Krankheiten; dies Phänomen ist insbesondere bekannt von den verschiedenen Mutationen im Gen für die β -Kette des roten Blutfarbstoffes (Hämoglobin): Sichelzellanämie, verschiedene Formen der Thalassämie. Sie alle beruhen auf Mutationen an charakteristischen Stellen im Gen der β -Kette des Hämoglobins.

Ein Defekt in einem Gen führt nun in vielen Fällen nur dann zu der zugehörigen Krankheit, wenn er in beiden Genen auf den beiden homologen Chromosomen vorhanden ist. Ist auf einem der beiden homologen Gene ein unverändertes Gen vorhanden, dann kann dies den Defekt im anderen Gen überspielen, so auch bei der Bluterkrankheit Hämophilie A, bei der im Gen für den Gerinnungsfaktor VIII eine Mutation vorhanden ist, die zur Bildung eines Eiweißmoleküls führt, das seine Funktion bei der Blutgerinnung nicht mehr ausüben kann. Das unveränderte Gen auf dem homologen Chromosom liefert aber genügend funktionstüchtigen Faktor VIII, so daß es bedeutungslos bleibt, daß eines der beiden Gene für den Gerinnungsfaktor VIII entsprechend mutiert ist. Das bedeutet, nur Menschen, bei denen beide Gene in den homologen Chromosomen den entsprechenden Defekt aufweisen, werden krank. Menschen, die das Gen nur einmal besitzen, erkranken nicht, können aber dieses Gen an ihre Nachkommen vererben; sie sind „stumme“ Gen-Überträger.

Krankheiten, die nur dann zum Ausbruch kommen, wenn der Defekt in den beiden homologen Genen vorhanden ist, und deren Gen bei einfachem Vorhandensein still weitervererbt wird, nennt man *rezessive Erbkrankheiten*.

Demgegenüber stehen Krankheitsbilder, die schon immer dann eintreten, wenn nur eines der beiden homologen Gene die charakteristische, krankmachende Strukturänderung aufweist. In diesen Fällen dominiert das entsprechende Genprodukt über das Produkt des unveränderten Gens, es wirkt als solches krankheitsauslösend; dies bedeutet, jeder Träger auch nur eines entsprechend mutierten Gens erkrankt, so zum Beispiel bei der Chorea Huntington. Es handelt sich um *dominante Erbkrankheiten*.

Aus dem bisher Gesagten wird auch verständlich, daß Gene, die auf dem X-Chromosom lokalisiert sind, und bei denen Mutationen zu rezessiven Erbkrankheiten führen, nur bei weiblichen Genträgern kompensiert werden können, da sie 2 X-Chromosomen besitzen. Bei männlichen Nachkommen steht dem X-Chromosom das Y-Chromosom zur Seite, das vergleichsweise kaum Gene enthält, was sich

auch schon an seiner lichtmikroskopisch erkennbaren Kleinheit im Vergleich zum X-Chromosom zu erkennen gibt (Abb. 6-1). Dies bedeutet, daß rezessive Erbkrankheiten, die durch Mutationen in Genen bedingt sind, die auf dem X-Chromosom liegen, bei männlichen Nachkommen auch schon dann zum Ausbruch kommen, wenn das zugehörige Gen nur einmal vorhanden ist; es fehlt das homologe Chromosom und damit auch das homologe Gen, welches den Defekt kompensieren könnte. Dies erklärt auch, warum vorwiegend männliche Nachkommen an Hämophilie A, Rot-Grün-Blindheit oder Duchennescher Muskeldystrophie erkranken; die zugehörigen Gene sind auf dem X-Chromosom lokalisiert.

6.2 Genomanalyse

6.2.1 Einleitung

Bei der Genomanalyse geht es um die Feststellung genetisch bedingter Eigenschaften des Menschen. Die Genomanalyse kann angewandt werden, um nach Erbanlagen für Krankheiten oder besonderen genetisch bedingten Empfindlichkeiten gegenüber Umwelteinflüssen, z. B. Schadstoffen, Arzneimitteln und Nahrungsmitteln, zu suchen. Weiterhin kann die Genomanalyse in Zukunft vermehrt zur Feststellung von familiärer Abstammung, z. B. Vaterschaftsnachweis, und zur Identifizierung von Personen genutzt werden.

Unter Genomanalyse werden hier alle Verfahren der genetischen Analyse verstanden, die die Funktionsfähigkeit oder Struktur der Gene untersuchen. Genetische Analysen können auf vier verschiedenen Ebenen durchgeführt werden:

- Phänotyp-Ebene,
- Chromosomen-Ebene,
- Genprodukt-Ebene,
- DNA-Ebene.

6.2.2 Methoden der Genomanalyse

6.2.2.1 Phänotyp-Analyse

Das äußere Erscheinungsbild (Phänotyp) oder bestimmte äußere Merkmale können auf ererbte Eigenschaften eines Menschen hinweisen, z. B. auf genetisch bedingte Ähnlichkeiten bei Verwandten oder auf einige Erbkrankheiten. Die phänotypische Analyse, d. h. die den Körperbau betreffende Analyse, setzt eine weitgehende Ausbildung des menschlichen Körpers voraus.

Die Analyse auf der Phänotyp-Ebene erfordert keinen Eingriff in den Körper. Dementsprechend ist diese Analyse auf makroskopisch erkennbare Merkmale beschränkt. Festgestellte Variationen dieser Merkmale können durch Umwelteinflüsse oder genetisch bedingt sein. Falls es sich um ererbte Merkmale handelt, sind diese häufig durch

das Zusammenwirken zahlreicher Gene entstanden.

Beispielsweise ist die Ultraschalluntersuchung eine Hilfsmethode für die Phänotyp-Analyse. Mit dieser Untersuchungsmethode können körperliche Abweichungen festgestellt werden, z. B. genetisch bedingte Mißbildungen innerer Organe. Die Ultraschallmethode wird auch zur Untersuchung von Fetten im Mutterleib eingesetzt; dabei können Mißbildungen und das Geschlecht der Feten festgestellt werden.

6.2.2.2 Chromosomen-Analyse

Die Chromosomen-Analyse wird lichtmikroskopisch (ca. 1000fache Vergrößerung) und mittels Vergleich von verschiedenen Karyogrammen durchgeführt²⁾ (s. a. 6.1.1). Dabei können Abweichungen von der normalen Größe, Form und Anzahl der Chromosomen und das Geschlecht des Chromosomenträgers festgestellt werden. Bestimmte Chromosomenanomalien sind erfahrungsgemäß mit bestimmten Krankheitsbildern korreliert, z. B. das dreifache Auftreten des Chromosoms 21 mit dem Down-Syndrom (s. Tabelle 6-1 in 6.1.3). Kleinere Abweichungen im Karyogramm machen sich nicht immer durch Krankheitssymptome bemerkbar.

In der pränatalen Diagnostik wird die Chromosomenanalyse an fetalen Zellen durchgeführt, die mittels verschiedener Verfahren gewonnen werden können (s. 6.2.3.1). Beim erwachsenen Menschen erfolgt die Chromosomenanalyse zumeist an weißen Blutzellen.

Chromosomenanomalien können über Generationen von den Vorfahren ererbt oder durch fehlerhafte Reifeteilung der Ei- oder Samenzelle entstanden sein; sie sind dann in allen kernhaltigen Körperzellen des Individuums vorhanden. Außerdem können Chromosomenanomalien in Körper- und Keimzellen durch Umwelteinflüsse ausgelöst werden, z. B. durch Schadstoffbelastung am Arbeitsplatz (s. 6.2.3.4).

Durch Chromosomenanomalien können ganze Gruppen von Genen gleichzeitig betroffen und in ihrer normalen Funktion beeinträchtigt sein. Die Chromosomenanalyse ist eine Grobstrukturanalyse. Auch mit ihr kann nur ein sehr geringer Teil der genetisch bedingten Eigenschaften des Individuums diagnostiziert werden.

6.2.2.3 Proteinchemische Genomanalyse

Bei der proteinchemischen Genomanalyse wird die Zusammensetzung und Qualität von Genprodukten, vorwiegend Proteinen, analysiert. Dabei werden angeborene Stoffwechselvariationen, die zum Teil auch Krankheitswert haben können, festgestellt³⁾.

Gendefekte können zu Proteindefekten führen, die wiederum die Ursache einer großen Zahl erblicher

Stoffwechseldefekte sind, z. B. Phenylketonurie, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel (G6-PD), Lesch-Nyhan-Syndrom (s. Tabelle 6-7 in 6.3.2.5).

Für die proteinchemische Genomanalyse ist es nicht notwendig, das Gen selbst oder seinen Ort auf einem Chromosom zu kennen. Andererseits ist dieses Analyseverfahren aus verschiedenen Gründen in seiner Anwendung beschränkt, z. B.

- das Protein muß in einer Körperflüssigkeit, z. B. im Blutserum, vorhanden sein, oder
- Zellen, in denen das Protein gebildet wird, müssen verfügbar sein. (Viele Proteine werden nur in bestimmten Körperzellen und/oder nur in einem bestimmten Lebensalter gebildet.)
- Nur ein kleiner Bruchteil der menschlichen Proteine sind bekannt; d. h. nur wenige Stoffwechseldefekte können mit diesem Analyseverfahren diagnostiziert werden.

Die proteinchemische Genomanalyse wird zur Bestimmung von genetisch bedingten Stoffwechseldefekten eingesetzt. Es ist bis heute neben der Chromosomenanalyse das am meisten angewandte genetische Analyseverfahren.

6.2.2.4 DNA-Analyse

Mit der DNA-Analyse entfallen die Beschränkungen, die der proteinchemischen Analyse anhaften. Beispielsweise wird für die DNA-Analyse kein spezifisches Zellmaterial und keine Genexpression benötigt, da das gesamte genetische Material in allen Körperzellen enthalten ist. Mit der DNA-Analyse lassen sich jetzt die Veränderungen im genetischen Material und nicht erst deren Auswirkungen erkennen.

Im folgenden werden vereinfachend und beispielhaft einige DNA-Analysetechniken und -verfahren beschrieben⁴⁾.

Wichtige Hilfsmittel für die gentechnische Analyse sind DNA-Sonden und Restriktionsenzyme. Diese sollen zunächst kurz erklärt werden (s. a. B 2.).

Eine *DNA-Sonde* ist ein klonierter DNA-Abschnitt. Dieser umfaßt entweder das gesamte zu untersuchende Gen oder Teile davon oder Genabschnitte, die sich nachweislich in enger Nachbarschaft zum untersuchten Gen befinden und häufig keiner bestimmten Funktion zugeordnet werden können.

Ein *Restriktionsenzym* ist ein Enzym, das einen DNA-Strang an vielen, aber genau definierten Stellen durchschneidet. An diesen Stellen muß eine bestimmte charakteristische Sequenz von vier bis sechs Nukleotiden auf dem DNA-Strang vorhanden sein. Bisher sind ungefähr 250 verschiedene Restriktionsenzyme bekannt⁵⁾.

²⁾ Passarge, 1979, S. 9—28

³⁾ Vogel, Motulsky, 1982, S. 194—196

⁴⁾ Ball et al., 1985,

⁵⁾ Gassen et al., 1985, S. 130

Bei der DNA-Analyse wird ein DNA-Strang mit Hilfe von bestimmten Restriktionsenzymen in sog. Restriktionsfragmente verschiedener Länge zerschnitten. Diese Restriktionsfragmente werden in einer Gelelektrophorese⁶⁾ entsprechend ihrer Länge bzw. ihres Molekulargewichtes aufgetrennt.

Anschließend wird mit der DNA-Sonde, die radioaktiv markiert ist, geprüft, ob das gesuchte Gen einem bestimmten Zustand entspricht: Wenn auf einem Restriktionsfragment eine Gensequenz vorhanden ist, die homolog zur Gensequenz der DNA-Sonde ist, dann lagert sich die Sonde an das Restriktionsfragment an. Die beiden Nukleinsäuresequenzen „hybridisieren“. Durch die radioaktive Kennzeichnung der DNA-Sonde kann die Hybridisierung mittels Autoradiographie auf einem Film sichtbar gemacht werden. (Es sei hier kurz erwähnt, daß das Verfahren der Nukleinsäure-Hybridisierung mit DNA-Sonden nicht nur zum Nachweis von bestimmten körpereigenen intakten oder defekten Genen, sondern auch verstärkt zur Diagnose von Infektionen durch Viren und Mikroorganismen eingesetzt wird.)

Für die Untersuchung der DNA-Struktur eines bestimmten Gens stehen direkte und indirekte Analyseverfahren zur Verfügung.

Für die *direkte Analyse eines Gens* muß das zu untersuchende Gen bekannt sein. Dieses Gen bzw. ein Teil davon wird kloniert und dann als DNA-Sonde verwandt. Als weitere Voraussetzung für die direkte Analyse eines Gens sollte der gesuchte Gendefekt die Schnittstelle für ein bekanntes Restriktionsenzym erzeugen oder beseitigen oder die Länge eines Restriktionsfragments verändern.

Ein Schnittmustervergleich zwischen dem untersuchten DNA-Strang und einem „normalen“ DNA-Strang zeigt, ob der Gendefekt vorhanden ist (s. Abbildung 2-17 in Abschnitt B 2.)

Es kann der Fall eintreten, daß das zu untersuchende Gen und eine Punktmutation darin bekannt sind, aber kein geeignetes Restriktionsfragment verfügbar ist, das diese Punktmutation mit seiner Schnittstelle erkennt. Dann kann diese Punktmutation mit Hilfe eines sog. Oligonukleotids nachgewiesen werden.

Ein Oligonukleotid ist eine meistens synthetisch hergestellte kurzsträngige DNA-Sonde, die die gesuchte Mutationsstelle im Gen umfaßt. Es kommt nur dann zu einer Hybridisierung von Oligonukleotid und Genabschnitt, wenn das Oligonukleotid und der zu untersuchende Genabschnitt in ihrer Nukleinsäuresequenz vollständig komplementär sind. Beispielsweise kann dieses Verfahren für die di-

rekte Analyse des Gens für das α_1 -Antitrypsin angewandt werden (s. 6.2.3.4).

Für die Diagnose anderer Mutationen, insbesondere solcher, bei denen das mutierte Gen selbst nicht bekannt ist, hat man *indirekte Verfahren zur Analyse des Gens* entwickelt. Diese nutzen das Phänomen des DNA-Polymorphismus.

Als *DNA-Polymorphismus* werden die zahlreichen Variationen bzw. Mutationen von Nukleinsäuresequenzen im Genom eines jeden Individuums bezeichnet. Diese Variationen sind ungleichmäßig über das gesamte Genom verteilt. Sie können sich von günstig über wirkungslos bis tödlich für den Genomträger auswirken.

Die indirekte Analyse des Gens macht sich die Erfahrung zunutze, daß ein Gendefekt oft mit einer anderen Mutation bzw. einem bestimmten DNA-Polymorphismus zufällig gemeinsam auftritt und dann weiter vererbt wird. Beide liegen relativ dicht nebeneinander auf dem DNA-Strang im Chromosom.

Ein solcher zumeist neutraler DNA-Polymorphismus wird als genetischer Marker für den gesuchten Gendefekt genutzt, wenn sich dieser genetische Marker seinerseits mit Hilfe eines Restriktionsenzym und einer DNA-Sonde nachweisen läßt; d. h. das Fehlen oder Vorhandensein des genetischen Markers kann das Fehlen oder Vorhandensein des gesuchten Gendefekts anzeigen.

Genetische Marker können innerhalb oder außerhalb des untersuchten Gens liegen. Der Nachweis des Gendefekts gelingt um so sicherer, je dichter der Marker am Gendefekt liegt. Dies ist dadurch begründet, daß bei der genetischen Rekombination in den Keimzellen (s. a. Abschnitt B 2.) eine Trennung von Marker und gekoppeltem Gendefekt um so unwahrscheinlicher wird, je dichter beide auf dem Chromosom zusammenliegen. Wenn die Nachbarschaft zwischen dem zu untersuchenden Gen und seinem genetischen Marker für eine indirekte Genanalyse ausreichend ist, so können zwischen beiden immer noch mehr als 1 Million Nukleotide liegen, deren Sequenz unbekannt ist.

Die Anwendung einer indirekten Genanalyse ist immer mit der Untersuchung einer Familie verbunden, da sichergestellt werden muß, daß die Kopplung eines bestimmten Markers mit dem gesuchten Gendefekt auch für diese Familie gilt.

Beispielsweise konnte für die genetische Diagnose von Chorea Huntington bisher nur ein solches indirektes Genanalyseverfahren entwickelt werden⁷⁾.

Die Unsicherheit für die Diagnose von Chorea Huntington beträgt ca. 5 %⁸⁾.

Allgemein zeigt der Schnittmustervergleich der DNA-Restriktionsfragmente von verschiedenen Menschen eine große Vielfalt. Dieser sog. Restrik-

⁶⁾ Die Gelelektrophorese ist ein physikalisches Trennverfahren. Dabei wandern elektrisch geladene Teilchen, z. B. DNA-Fragmente, in einem Gel — das ist eine poröse gelatineähnliche Masse —, wenn an dieses Gel eine elektrische Spannung angelegt wird. Das Gel wirkt wie ein Sieb, das große Fragmente nur langsam wandern läßt. Die verschieden großen DNA-Fragmente werden aufgrund ihrer unterschiedlichen Wanderungsgeschwindigkeit voneinander getrennt.

⁷⁾ Gusella et al., 1983

⁸⁾ Lange, Protokoll der 14. Sitzung der Enquete-Kommission

tionsfragmentlängenpolymorphismus (RFLP) bildet teilweise den oben erwähnten DNA-Polymorphismus ab. Allerdings ist der RFLP auf die Nukleotidsequenzen beschränkt, die in den Schnittstellensequenzen der verfügbaren Restriktionsenzyme liegen.

Die *Minisatelliten* sind eine Besonderheit des DNA-Polymorphismus. Minisatelliten sind kurze vererbare DNA-Abschnitte, die in den nicht kodierenden Bereichen des menschlichen Genoms sich häufig wiederholend in leicht abgewandelter Form auftreten. Die Minisatelliten und ihre Verteilung im Genom sind individuell sehr verschieden, so daß sie als „genetische Fingerabdrücke“ benutzt werden können⁹⁾. Sie werden vererbt.

Bei diesem Verfahren wird das Genom der zu untersuchenden Zelle zunächst durch Restriktionsenzyme in Fragmente zerschnitten. Anschließend werden diese Fragmente mit markierten DNA-Sonden zusammengebracht, die aus charakteristischen DNA-Sequenzen der Minisatelliten bestehen. Bei Übereinstimmung der DNA-Sonden mit den Minisatelliten entsteht für jeden Menschen ein individuelles Muster aus markierten DNA-Fragmenten. Mit dieser Methode können Personen eindeutig identifiziert werden.

Das Potential der DNA-Analyse

Die direkte Genomanalyse auf der DNA-Ebene ist das aussagekräftigste Analyseverfahren zur Bestimmung genetisch bedingter Eigenschaften. Die Feststellung der genetischen Ursachen einer Krankheit oder Veranlagung ermöglicht in bestimmten Fällen prophylaktische Maßnahmen vor dem Auftreten pathologischer Erscheinungen.

Eine Voraussetzung für die direkte Analyse von Gendefekten ist die genaue Kenntnis des untersuchten Gens. Bisher ist nur ein geringer Teil der über 3 000 bekannten genetischen Defekte des Menschen auf der DNA-Ebene bekannt.

Aber auch die indirekte Analyse von Genen stellt einen großen Fortschritt für die Genomanalyse dar. Ende 1985 konnten mindestens 40 verschiedene genetisch bedingte Krankheiten mit den direkten DNA-Analyseverfahren und etwa die gleiche Anzahl mit dem indirekten DNA-Analyseverfahren diagnostiziert werden¹⁰⁾.

Mit DNA-Analyseverfahren werden zunächst vor allem monogene Defekte diagnostiziert (s. Tabelle 6-7 in 6.3.2.5). Für die Diagnose von komplexen menschlichen Eigenschaften, die durch das Zusammenwirken einer Vielzahl von Genen und Umweltfaktoren bestimmt werden, gibt es bis heute noch keinen aussichtsreichen methodischen Ansatz. Es ist auch fraglich, ob dies prinzipiell jemals möglich sein wird.

Die DNA-Analyseverfahren werden in zunehmendem Maße in der klinischen Praxis eingesetzt. Sobald die geeigneten DNA-Sonden entwickelt sind,

steht ein relativ einfaches, schnelles und hochspezifisches Genomanalyseverfahren zur Verfügung. Weitere Fortschritte in der Analyse des menschlichen Genoms werden die Diagnosemöglichkeiten mit den DNA-Analyseverfahren stark ausweiten.

6.2.3 Anwendungsbereiche der Genomanalyse

6.2.3.1 Genetische Beratung und pränatale Diagnostik

6.2.3.1.1 Derzeitige Methoden und Stand der Praxis

Ein Teil aller Neugeborenen kommt mit einer mehr oder weniger schweren Schädigung zur Welt. Diese Schäden können angeboren sein oder durch äußere Einflüsse während der Schwangerschaft oder während des Geburtsvorgangs entstanden sein.

Angaben über die Häufigkeit der derzeit bekannten angeborenen Schäden schwanken zwischen 1 und 3,3 % für schwere morphologische Anomalien und 0,1 und 0,2 % für schwere biochemische Schäden. Die Mehrzahl dieser Schäden ist genetisch bedingt. Diese können entweder auf der Weitervererbung genetischer oder chromosomaler Defekte der Eltern beruhen oder durch eine Neumutation verursacht werden. Der Anteil der Neumutationen ist von Krankheit zu Krankheit unterschiedlich.

Die Vorhersage bestimmter Schäden bzw. deren frühzeitige Diagnose sind Aufgaben der genetischen Beratung und pränatalen Diagnostik.

Die genetische Beratung stellt ein Angebot an Ratsuchende dar, mit Hilfe von wissenschaftlichen Erkenntnissen ein spezifisches erbliches Erkrankungsrisiko für sie selbst oder ihre Nachkommen festzustellen. Dabei wird von der Möglichkeit Gebrauch gemacht, aufgrund des Auftretens von genetischen Erkrankungen in einer Familie ein Wiederholungsrisiko für bestimmte Verwandtschaftsgrade vorherzusagen. Die Hauptmöglichkeiten sind dabei die Bestimmung des Erkrankungsrisikos für den Ratsuchenden selbst sowie bei der Elternberatung die Feststellung von Erkrankungswahrscheinlichkeiten für zukünftige Kinder. Im Rahmen der Familienberatung können genetische Analyseverfahren eingesetzt werden, um die Eltern zu testen und festzustellen, ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit sie bestimmte erbliche Krankheiten an ihre Kinder weitergeben.

In der Bundesrepublik Deutschland gibt es seit 1972 genetische Beratungsstellen, deren Zahl bis heute auf über vierzig gestiegen ist. Sie werden zum überwiegenden Teil durch die Institute für Humangenetik der Universitäten betrieben. Daneben findet genetische Beratung auch in Kinderkliniken sowie durch niedergelassene Ärzte statt, die eine entsprechende zusätzliche Qualifikation erworben haben. Die Zahl der in der Bundesrepublik Deutschland im Jahr durchgeführten genetischen Beratungen wird auf 20 000 — 30 000 geschätzt. Damit wird aber dem tatsächlichen Bedarf nicht ausreichend nachgekommen. Das ist bedingt durch die Begrenzung der Kapazität genetischer Beratungsstellen wegen zu

⁹⁾ Gill et al., 1986, Dodd, 1986

¹⁰⁾ Cooper, Schmidtke, 1986

geringer personeller Ausstattung. Angestrebt wird, die Zahl der Beratungen zu verdoppeln.

Als Indikationen für eine genetische Beratung werden genannt¹¹⁾:

wenn

- einer der Partner an einer erblichen Krankheit leidet oder das Vorliegen einer derartigen Krankheit vermutet wird,
- in der Verwandtschaft eine Erbkrankheit oder der Verdacht darauf besteht,
- die Ratsuchenden miteinander verwandt sind,
- bereits ein Kind geboren wurde, das möglicherweise an einer Erbkrankheit leidet,
- bisher bei der Mutter ungeklärte Fehlgeburten aufgetreten sind,
- eine Belastung der elterlichen Keimzellen mit Strahlen oder mutagenen Stoffen vorgelegen hat,
- mißbildungsauslösende Medikationen, Infektionen oder Strahlenbelastungen während der Schwangerschaft vorlagen¹²⁾,
- das Alter der Frau über 35 Jahren liegt (die Altersgrenze wird je nach Beratungsstelle unterschiedlich gehandhabt).

In mehr als 80 % der Fälle wird die genetische Beratung in Anspruch genommen, um Auskunft über gesundheitliche Risiken für zukünftige Kinder zu erhalten. Häufigster Anlaß dafür ist ein vorher krank geborenes Kind¹³⁾.

Im Mittelpunkt der genetischen Beratung steht die Familienanamnese mit der genauen klinisch-genetischen Abklärung vorkommender Krankheiten. Dazu wird unter Geschwistern, Eltern, Großeltern und anderen nahen Verwandten der Ratsuchenden nach Anzeichen erblicher Krankheiten gesucht. In einem Teil der Beratungen ist schon auf Grund dieser Familienanamnese eine Aussage über ein Erkrankungsrisiko bei den Beratenen oder ihren Kindern möglich, teilweise ist auch eine Untersuchung der Ratsuchenden selbst und ihrer Angehörigen nötig¹⁴⁾. Aus diesen Untersuchungen ergibt sich, welches Risiko für die Ratsuchenden selbst oder ihre Kinder besteht. Dieses Risiko wird den Ratsuchenden mitgeteilt, damit diese in die Lage versetzt werden, eine Entscheidung über ihre zukünftige Lebensplanung oder zukünftige Kinderwünsche zu treffen¹⁵⁾. In vielen Fällen können schon im Beratungsgespräch Risiken ausgeschlossen werden.

Bei einem spezifizierten Erkrankungsrisiko für ihre Nachkommen kann für die Ratsuchenden die Möglichkeit bestehen, nicht von vornherein auf die Zeugung von Kindern zu verzichten, sondern die

Entscheidung, ein Kind zu bekommen, auf den Zeitpunkt einer pränatalen Diagnostik hinauszuschieben. Dort kann sich eine sichere Diagnose und nicht lediglich eine Wahrscheinlichkeitsaussage über den Zustand des Kindes ergeben.

Als pränatale Untersuchungsmethoden stehen die Ultraschalldiagnostik und die Chromosomenuntersuchung, die proteinchemische Analyse sowie seit neuestem auch die DNA-Diagnose zur Verfügung. Im Gegensatz zur nicht-invasiven Methode der Ultraschalluntersuchung wird zur Chromosomen- und DNA-Analyse fetales Zellmaterial benötigt.

Zur Gewinnung dieser Zellen stehen im wesentlichen drei Verfahren zur Verfügung¹⁶⁾: Bei der Amniozentese wird durch Punktion der Amnionhöhle¹⁷⁾ Fruchtwasser mit darin befindlichen fetalen Zellen gewonnen. Das Hauptrisiko besteht hierbei in der Auslösung einer Fehlgeburt und beträgt 0,4—1 %. Das Verletzungsrisiko für das Kind beträgt 0,1—0,25 %.

Die Fetoskopie ist ein Verfahren zur Gewinnung von fetalem Blut, fetaler Haut und fetalen Leberzellen unter Sichtkontrolle. Das Abortrisiko liegt um 5 %¹⁸⁾.

Noch im Stadium der Erprobung befindet sich die Methode der Chorionbiopsie. Dabei werden aus der Embryonalhülle Zellen entnommen. Genaue Risikozahlen für die Chorionbiopsie können mangels ausreichender Erforschung noch nicht genannt werden¹⁹⁾. Es wird aber angenommen, daß diese nicht höher als bei der Amniozentese liegen²⁰⁾.

Der Untersuchungszeitpunkt für die Amniozentese und die Fetoskopie liegt zwischen der 14. und 22. Schwangerschaftswoche. Dagegen kann die Chorionbiopsie bereits in der 7. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden²¹⁾.

Die Indikationen für die Durchführung einer pränatalen Diagnostik entsprechen im wesentlichen denen der genetischen Beratung. Hinzu kommen die Fälle, in denen sich aus einer Untersuchung der Schwangeren, z. B. erhöhte Werte von α -Fetoprotein im Serum der Schwangeren²²⁾, ein Hinweis auf ein möglicherweise krankes Kind ergeben hat. Zum Teil wird auch dann eine pränatale Untersuchung für angezeigt gehalten, wenn unabhängig vom Alter der Mutter der Vater des erwarteten Kindes das 45. Lebensjahr überschritten hat²³⁾.

Bei rund 97 % aller schwangeren Frauen, die zu einer pränatalen Diagnostik kommen, kann die befürchtete Anomalie oder Krankheit ausgeschlossen

¹⁶⁾ Sperling, 1985, S. 6f.

¹⁷⁾ Die Amnionhöhle umgibt den Fetus und enthält Fruchtwasser.

¹⁸⁾ Sperling, 1985, S. 7

¹⁹⁾ Murken, 1984, S. 2491

²⁰⁾ Waldenmaier zit. nach selecta 29 (1984), S. 2491. Teilweise werden Abortraten von 4 % genannt (Murken, 1984), die aber auf noch fehlende Erfahrung mit dieser Untersuchungsmethode zurückzuführen sind.

²¹⁾ Waldenmaier, 1984, S. 2490

²²⁾ Bundesärztekammer, 1980, S. 185

²³⁾ Schroeder-Kurth, 1985, S. 101

¹¹⁾ Schroeder-Kurth, Kommissions-Drs. 90, S. 3f.

¹²⁾ keine ererbte Schädigung

¹³⁾ Wendt, 1984, S. 145f.

¹⁴⁾ vgl. Wendt, 1984, S. 146

¹⁵⁾ Hillig, 1985, S. 216

werden²⁴⁾. In ungefähr 3 % aller Fälle wird die Diagnose einer schweren genetischen Krankheit beim Feten gestellt²⁵⁾. In diesen Fällen kann auf Wunsch der Mutter zu prüfen sein, ob ein Abbruch der Schwangerschaft auf Grund der sog. kindlichen Indikation gem. § 218 a Abs. 2 Nr. 1 Strafgesetzbuch (StGB) möglich ist. Dies darf aber gem. Abs. 3 dieser Bestimmung nur bis zur 22. Woche nach der Empfängnis geschehen.

Der Umfang pränataler Diagnosen wird deutlich aus der Zahl der Chromosomenuntersuchungen: Im Jahre 1985 wurden in der Bundesrepublik Deutschland über 26 000 pränatale Untersuchungen zur Feststellung von Chromosomenanomalien durchgeführt. Einzelheiten ergeben sich aus der folgenden Tabelle 6-2:

6.2.3.1.2 Mögliche Auswirkungen der Anwendung gentechnischer Genomanalysen

Die Anwendung gentechnischer Analysemethoden eröffnet neue Handlungsmöglichkeiten. Insbesondere durch die Erweiterung der pränatalen Diagnosemöglichkeiten auf mit bisherigen Methoden nur postnatal feststellbare Krankheiten können sich auch solche Eltern zu einer Schwangerschaft entschließen, die andernfalls wegen des Risikos, ein krankes Kind zu bekommen, auf die Erfüllung eines Kinderwunsches verzichtet hätten. In den vielen Fällen, in denen schon durch ein Beratungsgespräch oder durch eine pränatale Untersuchung bestimmte Krankheitsrisiken ausgeschlossen werden können, bedeutet dies eine psychologische Entlastung und Beruhigung der Eltern, wenn sie die

Tabelle 6-2

Verteilung von Indikationen für pränatale Chromosomendiagnostik aus 42 Laboratorien der Bundesrepublik Deutschland 1984²⁶⁾

pränatale Chromosomen-diagnosen insgesamt	Alters-Indikation		Andere medizinische Indikationen			ohne medizin. Indikationen Angst
	Mütter über 35 J.	Väter über 40 J.	Chromosomen Wiederhol. Risiken	X-Chrom. Krankheit	andere Erbleiden	
22 506	16 628	1 220	1 655	71	526	2 406
100 %	73,9 %	5,4 %	7,4 %	0,3 %	2,3 %	10,7 %
<i>Bereich:</i>	63—87 %	0—15 %	2—17 %	0—3,7 %	0,3—11 %	0—29 %

Durch eine Genomanalyse auf DNA-Ebene lassen sich Krankheiten erkennen, deren Feststellung mit bisherigen Mitteln jedenfalls pränatal nicht möglich war. Das läßt erwarten, daß die Zahl der feststellbaren Defekte in Zukunft ansteigen wird. Als Beispiel sind hier die Chorea Huntington, die Neurofibromatose und die Mukoviszidose zu nennen, die relativ häufig auftreten und für die es bisher keine anderen pränatalen Diagnosemöglichkeiten gibt. Ein Teil dieser Erkrankungen ließ sich bisher lediglich durch Wahrscheinlichkeitsaussagen im Wege von Familienanamnesen vorhersagen.

Durch die Anwendung von gentechnischen Genomanalysen können in manchen Fällen risikoärmere Methoden zur Gewinnung von Untersuchungsmaterial angewandt werden. Ein Beispiel sind die Defekte des Globin-Gens. Bisher mußte zur Diagnose eines solchen Defekts mittels Fetoskopie Blut des ungeborenen Kindes entnommen werden. Für eine DNA-Analyse genügen dagegen die risikoärmeren zu gewinnenden Zellen aus der Amnionflüssigkeit oder des Choriongewebes.

Gewißheit erhalten, daß ihr zukünftiges Kind an bestimmten Erbkrankheiten nicht leidet. Weiterhin kann den Eltern eine Entscheidung für oder gegen einen Verzicht auf Kinder oder eine Abtreibung in den Fällen erleichtert werden, wenn in zunehmendem Maße nicht nur Wahrscheinlichkeitsprognosen, sondern in Folge von DNA-Diagnosen und proteinchemischen Analysen definitive Aussagen über das Vorliegen eines Defekts getroffen werden können.

Diese erweiterten Möglichkeiten können aber auch verschiedene Probleme der genetischen Beratung und pränatalen Diagnostik verschärfen. Diese können unter die folgenden Stichworte gefaßt werden:

- Bevölkerungseugenik
- Beschränkung der Autonomie der Betroffenen
- Zulässigkeit „aktiver“ Beratung
- Reichweite der pränatalen Diagnostik
- Schutz der genetischen Daten.

Unter *Eugenik* versteht man die Sicherung oder Verbesserung der genetischen Ausstattung zukünftiger Generationen. Das kann dadurch angestrebt werden, daß die Fortpflanzung von Trägern erwünschter Erbanlagen gefördert wird und/oder Träger unerwünschter Erbanlagen von der Fortpflanzung ausgeschlossen werden. Diese Methode

²⁴⁾ Bundesärztekammer, 1980, S. 185; vgl. auch Schroeder-Kurth, 1985, S. 89

²⁵⁾ Bundesärztekammer, 1980, S. 185; Schroeder-Kurth, 1985, S. 89; Albrecht, 1984, S. 177; Tettenborn, 1985, S. 109

²⁶⁾ Schroeder-Kurth in: Stenographisches Protokoll der 14. Sitzung der Enquête-Kommission, S. 27, (Abb. 15).

zur langfristigen Verbesserung des Gen-Pools der Bevölkerung erfuhre ihre Diskreditierung als Instrument nationalsozialistischer „Rassenhygiene“ und wird nicht mehr als eigenständiges Konzept vertreten. Allerdings werden Befürchtungen geäußert, der menschliche Gen-Pool könne sich langfristig verschlechtern. Diese Annahme wird darauf gestützt, daß die Entwicklung moderner Medizin auch solchen Trägern von Erbkranken die Möglichkeit zur Fortpflanzung bietet, die früher jung verstorben wären. Ob daraus aber tatsächlich eine relevante Zunahme von erbkranken Personen folgt, wird bestritten²⁷⁾. Es wird angenommen, daß z. B. die Behandlung der Phenylketonurie (Häufigkeit ca. 1 : 10 000) bei Zugrundelegung der heutigen Geburtenrate in der Bundesrepublik erst in etwa 1 000 Jahren einen Anstieg von 50 auf 100 Fälle pro Jahr bedingen wird. Unabhängig von der Frage, ob die Notwendigkeit einer Bevölkerungseugenik überhaupt begründbar ist, bestehen Möglichkeiten, diese Ziele zu mißbrauchen, wie die Praxis in der NS-Zeit gezeigt hat. Bevölkerungseugenische Motive könnten in der genetischen Beratung Eingang finden, wenn die Beratung „direktiv“ durchgeführt wird. Sofern in der genetischen Beratung ein definitives Erkrankungsrisiko für Nachkommen der Ratsuchenden festgestellt wird, müssen sich allein die Eltern für oder gegen die Zeugung von Kindern entscheiden.

Die überwiegende Zahl der genetischen Beratungsstellen in der Bundesrepublik Deutschland folgen bei ihrer Arbeit dem Konzept der „nicht-direktiven“ Beratung²⁸⁾. Die Betroffenen sollen über die medizinischen Fakten informiert werden und dann ohne Beeinflussung durch den Berater ihre eigene Entscheidung — insbesondere hinsichtlich der Realisierung eines Kinderwunsches — treffen.

Nur wenige Ratsuchende sind mit der Nennung und Erläuterung einer Risikoziffer zufrieden, sie erwarten vielmehr einen Rat, ob sie eine Schwangerschaft riskieren sollen²⁹⁾. Nach welchen Kriterien sich der Berater für oder gegen eine Schwangerschaft aussprechen soll, ist ungeklärt. Hier können insbesondere bevölkerungseugenische Motive Eingang in die genetische Beratung finden. Es könnte versucht werden, Träger von Erbkranken von der Fortpflanzung auszuschließen, indem von einer Schwangerschaft abgeraten wird.

Ein weiteres Problem stellt die mögliche *Beeinträchtigung der Autonomie* der Betroffenen dar. Die Präventionsmöglichkeiten, die sich aus einer genetischen Beratung und pränatalen Diagnostik ergeben, kommen dem öffentlichen Interesse an einer effektiven Krankheitsvorsorge entgegen. Insbesondere ökonomische Motive sprechen für eine Senkung der Kosten des Gesundheitswesens, die durch eine Versorgung von Behinderten entstehen. Diese Interessen liegen im Widerstreit mit dem Interesse des einzelnen, selbst zu bestimmen, welche

Risiken er für seine oder seiner Kinder Gesundheit eingehen will.

Aus den eröffneten Aussonderungsmöglichkeiten könnte eine Neubewertung der Behinderungen stattfinden, die nicht mehr vom unverschuldeten Leiden des einzelnen ausgeht, das der gesellschaftlichen Unterstützung bedarf, sondern vielmehr, daß Behinderungen vermeidbar und somit (durch die Eltern) verschuldet sind. Dadurch kann sich ein gesellschaftlicher Druck auf die Eltern einstellen, die Möglichkeiten der pränatalen Diagnostik wahrzunehmen und sich im Fall der Diagnose eines genetischen Defekts für eine Abtreibung zu entscheiden. Die sich daraus möglicherweise ergebenden Auswirkungen auf die Zahl der Behinderten können aus folgenden Daten deutlich werden: In der Bundesrepublik waren ca. 1 Million Menschen im Jahre 1982 mit 100 % Minderung der Erwerbsfähigkeit behindert. Die meisten Behinderungen sind altersbedingt, fast 75 % fallen in die Altersgruppe ab 60 Jahre. 10 % der Behinderungen gelten als angeboren³⁰⁾. Hierunter fallen sowohl Krankheiten, die auf genetische Veränderungen zurückzuführen sind, als auch solche, die zusätzlich oder ausschließlich durch Umwelteinflüsse bedingt sind. Daher kann eine pränatale Selektion äußerstenfalls die Gruppe der 10 % angeborenen Behinderungen erfassen.

Ein weiteres Problem ergibt sich aus der Frage, ob eine „aktive“ Beratung zulässig sein soll. Darunter ist ein Vorgehen zu verstehen, bei dem von seiten der Beratungsstellen die in der einzelnen genetischen Beratung gewonnenen Informationen dazu benutzt werden, um „aktiv“ weitere Risikopersonen unter den Angehörigen der direkt erfaßten Personen zu ermitteln und über ihre genetische Konstitution aufzuklären.

Wenn die genetische Beratung nicht allein an der Fürsorge für die betroffenen Patienten und deren Familien orientiert wird, sondern im Wege aktiver Beratung auch an durch die Beratungsstelle ermittelte Risikopersonen herangeführt wird, würde insoweit ein Wandel der Rolle des Arztes stattfinden, indem dieser nicht mehr grundsätzlich nur auf Wunsch eines Patienten tätig wird, sondern sich als Instrument präventiver Gesundheitspolitik selbst an mögliche Patienten wendet. Durch eine derartige Praxis würden die Betroffenen einerseits mit Informationen versorgt, die ihnen helfen können, ihre Erkrankung zu bewältigen. So können Konflikte vermieden werden, die sich z. B. daraus ergeben, daß die Familie des Betroffenen über dessen Erkrankung im unklaren ist und sich demzufolge nicht adäquat diesem gegenüber verhält. Andererseits werden die jeweiligen Personen mit Tatsachen konfrontiert, die sie möglicherweise nicht wissen wollen. Das Wissen, an einer nicht therapierbaren erbten Krankheit zu leiden, kann zu einer Belastung und zur Einschränkung der Handlungsmöglichkeiten des Betroffenen führen.

Problematisch ist eine aktive Beratung auch unter rechtlichen Gesichtspunkten. Die in der genetischen Beratung erhobenen Daten sind Bestandteil

²⁷⁾ Vogel, Motulsky, 1982, S. 369 ff.

²⁸⁾ Schroeder-Kurth, Stenographisches Protokoll der 14. Sitzung der Enquête-Kommission, S. 19

²⁹⁾ Wendt, 1984, S. 147

³⁰⁾ van den Daele, 1985, S. 88

der ärztlichen Unterlagen und unterliegen insoweit der ärztlichen Schweigepflicht, deren Verletzung in § 203 StGB unter Strafe gestellt ist. Eine weitere Grenze aktiver Beratung ergibt sich aus einer Entscheidung des Bundesverfassungsgerichts³¹⁾. Danach hat der einzelne ein Recht auf „informationelle Selbstbestimmung“, das ihm die Möglichkeit bietet, grundsätzlich über die Erhebung und Verbreitung persönlicher Daten selbst zu entscheiden. Es stellt sich die Frage, ob daraus ein „Recht auf Nichtwissen“ der eigenen genetischen Konstitution abgeleitet werden kann³²⁾.

Schließlich ergeben sich Probleme für die Bestimmung der Grenzen pränataler Diagnostik. Mit zunehmender Zahl von Diagnosen genetisch bedingter Krankheiten besteht die Möglichkeit, daß diese als Indikationen für einen Schwangerschaftsabbruch dienen und damit die Zahl der Abtreibungen ansteigt. Bisher ist der Anteil der durch die kindliche Indikation begründeten Schwangerschaftsabbrüche gering. 1984 gab es 1 600 Fälle. Das sind 1,85 % aller Abtreibungen³³⁾.

Im Fall einer großen Zunahme der kindlichen Indikation stellt sich die Frage, welche genetische Variation noch als so schwere, nicht behebbare Schädigung im Sinne des § 218a Abs. 2 Nr. 1 StGB anzusehen ist, daß eine Austragung des Kindes der Mutter nicht zuzumuten ist. Sofern es sich um eine behandelbare Krankheit handelt, wie z. B. die Phenylketonurie, besteht die Möglichkeit, daß anstelle der kindlichen die soziale Indikation des § 218a Abs. 2 Nr. 3 StGB eingreift, z. B. wenn infolge einer lang andauernden Betreuung und Diätbehandlung des Kindes für die Mutter schwere ökonomische Belastungen entstünden.

Wegen der relativ unscharfen Begriffe der „Zumutbarkeit“ und „Notlage“ in § 218a StGB könnte hier ein Einfallstor einer vielfältigen pränatalen Selektion menschlichen Lebens durch die Eltern bestehen. Das kann derzeit jedenfalls nicht dadurch verhindert werden, daß den Eltern nur bestimmte festgestellte Defekte mitgeteilt werden, denn aus dem ärztlichen Behandlungsvertrag ergibt sich in der Regel ein Recht der Eltern, alle bei der pränatalen Diagnose gewonnenen Daten zu erfahren³⁴⁾. Beispiele aus anderen Ländern zeigen, daß insbesondere das Geschlecht des erwarteten Kindes Grund für eine Abtreibung sein kann.

Ein weiteres Problem ergibt sich daraus, daß möglicherweise ein besonderer Schutz genetischer Daten erforderlich sein könnte. Es stellt sich nämlich die Frage, ob genetische Daten sich in ihrer Bedeutung

³¹⁾ Bundesverfassungsgericht, Amtliche Sammlung Bd. 65, S. 1

³²⁾ Jonas, 1983, S. 462

³³⁾ Die 1984 statistisch erfaßten 86 298 Abtreibungen wurden auf Grund folgender Indikationen vorgenommen: allgemein medizinische 10 356, psychiatrische 1 242, eugenische (kindliche) 1 600, kriminologische 93, sonstige schwere Notlage 71 904, unbekannt 1 103 (Statistisches Jahrbuch 1985, S. 388). Es wird angenommen, daß die tatsächliche Zahl der jährlich durchgeführten Abtreibungen bei etwa 250 000 liegt. (Erhard, 1985).

³⁴⁾ vgl. Deutsch, 1983, S. 50 u. 174

derart von anderen Gesundheitsdaten unterscheiden, daß das bisher vorhandene rechtliche Instrumentarium zu ihrem Schutz nicht ausreichend ist.

Die in der genetischen Beratung sowie bei der pränatalen Diagnostik gewonnenen Informationen über genetische Merkmale sind Bestandteil der ärztlichen Unterlagen und unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Ihre unbefugte Weitergabe wird gem. § 203 StGB bestraft. Gleichzeitig unterfallen diese Daten auch dem Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) sowie den Datenschutzgesetzen der Länder. Das gilt auch, wenn die Speicherung nicht durch Institute für Humangenetik der Universitäten, sondern durch freiberuflich tätige Ärzte erfolgt. Für erstere gilt der II. für letztere der III. Abschnitt des BDSG³⁵⁾. Danach ist die Speicherung von Daten nur mit Einwilligung des Betroffenen zulässig. Zusätzlich ist erforderlich, daß die Speicherung der Erfüllung der Aufgaben der speichernden Stelle dient, bzw. bei Speicherung durch freiberuflich tätige Ärzte, daß die Speicherung vom Zweck des Behandlungsvertrages gedeckt oder zur Wahrung berechtigter Interessen des Arztes erforderlich ist. Eine Weitergabe ist jeweils nur in Ausübung einer Berufs- oder Amtspflicht zulässig.

Die Schutzvorschriften, insbesondere ihre Umsetzung in die Praxis, könnten für genetische Daten nicht ausreichend sein. Informationen über genetische Daten sind ebenso wie andere Gesundheitsdaten zum Nachteil des Betroffenen verwendbar. Allerdings besteht die Möglichkeit, daß genetische Daten, insbesondere wenn es sich auch um Informationen über Anfälligkeiten oder später ausbrechende Krankheiten handelt, mehr schutzwürdige Belange ihres Trägers berühren, als das bei bisherigen Gesundheitsdaten der Fall war. Ob diese genetischen Daten durch das bestehende Instrumentarium des Datenschutzes ausreichend vor mißbräuchlicher Verwendung geschützt sind oder ob hier zusätzliche Maßnahmen erforderlich sind, ist fraglich.

6.2.3.1.3 Bewertungen und Empfehlungen zur genetischen Beratung und pränatalen Diagnostik

Bei der genetischen Beratung geht es um die Feststellung, ob für bestimmte Personen ein Risiko für eine genetisch bedingte Krankheit oder Fehlbildung vorliegt oder nicht, sowie um Informationen über den Verlauf der möglichen Erbkrankheit. Die Mehrheit der Ratsuchenden sind Eltern, die wissen möchten, ob ihr ungeborenes Kind gesund oder krank sein wird. Falls sich im Verlauf der Beratung der Verdacht einer Erbkrankheit für das Kind ergibt, weist der ratgebende Arzt auf die Möglichkeit einer pränatalen Diagnose hin.

Anstelle der Wahrscheinlichkeitsaussagen nach den Mendelschen Gesetzen und einer Familienuntersuchung können bereits heute verschiedene

³⁵⁾ Simitis et al., 1981, § 22 Rdnr. 68

Analyseverfahren, z. B. Genomanalyse auf der Genproduktebene, eingesetzt werden, um eine genauere Diagnose von Erbkrankheiten zu erhalten. Die Einführung genetischer Analyseverfahren auf der DNA-Ebene werden die Möglichkeiten der pränatalen Diagnose im bezug auf die Anzahl der diagnostizierbaren Krankheiten und die Genauigkeit der Diagnosen schließlich ausweiten. Damit kommen auch erhöhte qualitative und quantitative Anforderungen auf die Genetischen Beratungsstellen zu.

Nach der pränatalen Diagnose einer schweren Erbkrankheit stellt sich für die Eltern und den beratenden Arzt die Frage, ob aufgrund der sogenannten „kindlichen“ Indikation nach § 218 a, Abs. 2, Nr. 1 StGB ein Schwangerschaftsabbruch durchgeführt werden soll oder nicht. Eine Ausweitung des Potentials der pränatalen Diagnostik durch die Verfahren auf der DNA-Ebene wird die Anzahl dieser Entscheidungsfälle vermehren.

Diese Entwicklung der pränatalen Diagnose wird die Diskussion um die rechtliche Regelung der Abtreibungen unter der kindlichen Indikation neu beleben. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß Abtreibungen nach der kindlichen Indikation nur einen sehr geringen Anteil an der Gesamtzahl der statistisch erfaßten Abtreibungen haben. Die überwiegende Anzahl aller Abtreibungen erfolgt innerhalb der ersten 12 Wochen nach der Empfängnis aufgrund sozialer Indikation (s. 6.2.3.1.2).

Bewertung und Stellungnahme

Die Einführung genetischer Analysen auf der DNA-Ebene in die pränatale Diagnostik bringt Vorteile für die genetische Beratung und pränatale Diagnostik. So wird beispielsweise die höhere Genauigkeit der modernen Genomanalyseverfahren dazu beitragen, Abtreibungen gesunder Kinder nach der kindlichen Indikation zu verhindern, die bisher in Einzelfällen stattfanden, nur weil der Verdacht einer schweren Erbkrankheit bestand. Auch können Eltern aus Risikofamilien entlastet werden, die bisher bis zur Geburt ihres Kindes einer schweren psychischen Beanspruchung ausgesetzt waren.

Eine Reihe von schweren, unheilbaren genetischen Defekten, die bis heute einer pränatalen Diagnose nicht zugänglich waren, werden durch genetische Analyseverfahren auf der DNA-Ebene diagnostizierbar. Bei festgestellten, therapierbaren Erbkrankheiten kann frühzeitig mit der Behandlung begonnen werden. Die gentechnischen Analyseverfahren in Verbindung mit den modernen Verfahren der Zellentnahme bieten darüber hinaus die Möglichkeit, die Entscheidung über einen Schwangerschaftsabbruch auf einen frühen Zeitpunkt der Embryonalentwicklung zu verlegen.

Die Einführung der gentechnischen Analyseverfahren in die pränatale Diagnostik ist mit keinen neuen gesundheitlichen Risiken für den Embryo oder die Mutter verbunden. Allerdings bleiben die schon erwähnten Risiken bei der Zellentnahme für die pränatale Diagnose mittels Amniozentese oder Chorionbiopsie (s. 6.2.3.1.1) für Embryo und Mutter erhalten.

Genetische Analysen auf der DNA-Ebene werden auch neue Probleme verursachen und alte Probleme der genetischen Beratung und pränatalen Diagnostik verschärfen. Diese Probleme sind bei der Bewertung der neuen Genomanalyseverfahren ebenfalls zu bedenken.

Künftig werden nicht mehr nur schwere und schwerste Erbkrankheiten und Fehlbildungen, sondern immer mehr auch spät ausbrechende, erblich bedingte Krankheiten, bei denen die Betroffenen jahrzehntelang gesund sein können, diagnostizierbar sein, bis hin zu genetisch mitbedingten Krankheitsrisiken, die nur unter besonderen Umständen zur Krankheit werden. Ebenso werden genetisch bedingte Eigenschaften pränatal diagnostizierbar sein, die keinen Krankheitswert haben.

Die pränatale Erhebung und Sammlung dieser Daten kann zu einer Beschränkung der Entscheidungsfreiheit des betroffenen Kindes über die Kenntnis seines genetisch bedingten Schicksals führen. Weiterhin kann die Gefahr des Mißbrauchs der pränatalen Diagnostik vergrößert werden, beispielsweise dann, wenn die mit den modernen Techniken ermöglichte frühzeitige Kenntnis genetisch bedingter Eigenschaften ohne bedeutsamen Krankheitswert, die aber vielleicht nicht gewünscht werden, vor der 12. Schwangerschaftswoche zur Abtreibung unter dem Deckmantel der „sozialen“ Indikation genutzt wird.

Auch könnten die erweiterten Möglichkeiten der pränatalen Diagnostik eine gezielte Abtreibungsstrategie zur Aussonderung von Embryonen ermöglichen, die Träger einer genetisch bedingten Behinderung sind. Schon die Erörterung der Möglichkeit, genetisch bedingte Behinderungen durch gezielte Abtreibungspraxis zu verhindern, könnte das mühsam erreichte Maß an Toleranz in unserer Gesellschaft gegenüber Behinderten wieder mindern. Eltern, die sich dafür entscheiden, daß ein behindertes Kind zur Welt kommt, könnten künftig unter einen verschärften Rechtfertigungsdruck geraten.

Die Kommission befürwortet grundsätzlich genetische Beratung und pränatale Diagnostik als medizinische Verfahren zur Linderung und Vermeidung menschlichen Leids, das durch schwere Erbkrankheiten entstehen kann. Die Feststellung einer Indikation zum Schwangerschaftsabbruch soll aber auch in Zukunft unter Beachtung der durch § 218 a StGB gezogenen Grenzen erfolgen.

Die Kommission betrachtet die Entwicklung und Anwendung von DNA-Analyseverfahren in der pränatalen Diagnostik als eine nützliche Ausweitung des bisherigen Potentials der genetischen Beratung und pränatalen Diagnostik hinsichtlich Genauigkeit der Diagnosen und Ausdehnung auf bisher nicht diagnostizierbare Erbkrankheiten. Die dargestellten Probleme und Bedenken können nach Auffassung der Kommission durch geeignete Maßnahmen vermindert werden.

Empfehlungen

1. Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Regierungen von Bund und Ländern*

sowie die Standesorganisation der Ärzte aufzufordern, durch geeignete Maßnahmen die Beratungspraxis den erweiterten Möglichkeiten der genetischen Analyse anzupassen, die personelle und technische Kapazität sowie die Anzahl der Genetischen Beratungs- und Diagnosestellen zu vergrößern und die Qualifikation der Mitarbeiter in diesen Stellen — soweit erforderlich — zu verbessern. Die heute geltenden Prinzipien der genetischen Beratung sollen auch in Zukunft zur Anwendung kommen, insbesondere wenn die genetische Analyse auf der DNA-Ebene in der pränatalen Diagnostik verstärkt genutzt wird. Im einzelnen wird empfohlen:

— Zur Beratungspraxis

- 1.1. Die Inanspruchnahme von genetischer Beratung und pränataler Diagnostik muß für die Eltern freiwillig bleiben.
- 1.2. Es ist grundsätzlich sicherzustellen, daß die erweiterten Möglichkeiten der pränatalen Diagnostik keine „eugenisch“ bestimmte Abtreibungspraxis etablieren. Einem möglichen gesellschaftlichen Zwang zur Abtreibung von Embryonen, die nachweislich Träger eines genetischen Defekts sind, ist rechtzeitig entgegenzuwirken.
- 1.3. Der beratende Arzt hat die Aufgabe, im Gespräch mit den Eltern auf das Lebensrecht des behinderten Kindes hinzuweisen. Eine „direktive“ Beratung darf in der Genetischen Beratungsstelle nicht stattfinden. Der beratende Arzt darf auf den Ratsuchenden keinen Druck im Hinblick auf eine bestimmte Entscheidung, beispielsweise für eine eventuelle Abtreibung, ausüben.
- 1.4. Eine „aktive“ Beratung darf durch die Genetische Beratungsstelle grundsätzlich nicht stattfinden. Der beratende Arzt soll nicht von sich aus potentielle Patienten aufsuchen.
- 1.5. Die genetische Beratung sollte verpflichtende Voraussetzung für eine pränatale Diagnostik sein und einige Tage vor der Zellentnahme für die Durchführung einer pränatalen Diagnose erfolgen. Damit sollen den Eltern Informationen und Zeit gegeben werden, das Risiko der Zellentnahme für Embryo und Mutter und den möglichen Entscheidungskonflikt nach der Erhebung der genetischen Daten zu überdenken.

— Zur Beratungskapazität und Qualifikation

- 1.6. Die genetische Beratung und die Integration der Diagnoseergebnisse in die Beratung hat durch einen Arzt zu erfolgen. Die Erstellung der genetischen Diagnose hat in humangenetischen Instituten zu erfolgen.
- 1.7. Die Genetische Beratungsstelle sollte in engem Kontakt mit einem Klinikum arbeiten, um differential-diagnostische Aufgaben lösen zu können. Denn oftmals

kommen Ratsuchende mit nicht oder nicht nur genetisch bedingten Fehlbildungen oder Krankheiten in die genetische Beratungsstelle, da sie diese Leiden für erblich halten. Deshalb ist grundsätzlich bereits an die differential-diagnostischen Kenntnisse des ärztlichen Leiters der Genetischen Beratungsstelle eine hohe Anforderung zu stellen.

- 1.8. Die genetische Beratungsstelle sollte — sofern sie nicht bereits interdisziplinär besetzt ist — in engem Kontakt mit einer Sozialfürsorgestelle arbeiten, um im Konfliktfall den Ratsuchenden über die sozialen Folgen seiner möglichen Entscheidungen beraten zu können.
2. Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Standesorganisationen der Ärzte* aufzufordern, unter Beteiligung verschiedener ärztlicher Disziplinen, Vertretern der Selbsthilfegruppen von Patienten mit Erbkrankheiten und Vertretern gesellschaftlicher Gruppen einen empfehlenden Katalog von Kriterien zu erarbeiten, der dem beratenden Arzt als Entscheidungshilfe dient, welche genetisch bedingten Eigenschaften diagnostiziert werden sollen.
Um zu verhindern, daß beliebige genetische Daten als verdeckte Motivation für einen Schwangerschaftsabbruch nach der sozialen Indikation mißbraucht werden, empfiehlt die Kommission, daß seitens der *Standesorganisationen der Ärzte* festgelegt wird, daß vor Ablauf der 12. Schwangerschaftswoche nur solche bei einer pränatalen Diagnose gewonnenen genetischen Daten an die Eltern weitergegeben werden, die eine schwere nicht behandelbare Krankheit anzeigen³⁶⁾.
3. Die Kommission empfiehlt dem *Deutschen Bundestag*, sicherzustellen, daß die datenschutzrechtlichen Regelungen den bei der genetischen Beratung und pränatalen Diagnostik erhobenen genetischen Daten einen ausreichenden Schutz bieten.

Sondervotum

zur genetischen Beratung und pränatalen Diagnostik

von Prof. Dr. J. Reiter

Der pränatalen Diagnostik (auch auf DNA-Ebene) kann nur bedingt zugestimmt werden. Folgende Erwägungen sind dafür maßgebend: Die pränatale Diagnostik ist als Methode ethisch neutral; sie partizipiert aber im Einzelfall an der sittlichen Legitimität bzw. Illegitimität des Zieles, zu dessen Erreichung sie eingesetzt wird. Ihre faktische Ambivä-

³⁶⁾ Eine Minderheit der Kommission empfiehlt den *Standesorganisationen der Ärzte*, die Möglichkeit einer Ausgrenzung genetischer Daten zu prüfen, die erst nach der 12. Schwangerschaftswoche an die Eltern weitergegeben werden dürfen.

lenz wird dadurch offenkundig, daß sie nicht nur angewandt wird, um zu helfen, sondern auch, um zu töten.

Vom ethischen Standpunkt aus wird die pränatale Diagnostik bejaht, wenn sie dazu dient und unter der alleinigen Zielsetzung durchgeführt wird,

- grundlos besorgte Eltern zu beruhigen;
- Risikopatientinnen, die früher bis zur Geburt ihres Kindes in Angst leben mußten, zu entlasten;
- Eltern auf die schwierige Aufgabe vorzubereiten, daß sie ein krankes oder behindertes Kind erhalten;
- eine Therapie zu entwickeln bzw. weiterzuentwickeln.

Vom gleichen ethischen Standpunkt aus wird die pränatale Diagnostik abgelehnt, wenn sie mit dem Ziel der Abtreibung des geschädigten Fetus durchgeführt wird. In der Praxis ist der Schwangerschaftsabbruch fast von selbst eine Folge der pränatalen Diagnostik. So zielt die pränatale Diagnostik faktisch auf die Entscheidung über Leben oder Tod des erwarteten Kindes ab. Schwangerschaftsabbruch kann aber nicht die normale und automatische Lösung eines genetischen Problems sein. Genetische Schädigung eines Kindes rechtfertigt niemals dessen Tötung: Auch da, wo diese Überzeugung vielleicht nicht geteilt wird, besteht Übereinstimmung, daß man nach der Geburt ein Kind nicht töten darf, weil es krank ist. Warum sollte man es vor der Geburt im 6. Monat töten dürfen? Der Lebensschutz ist so unbedingt und umfassend, daß er keine durch „Qualitätsminderung“ bedingte Abstufung zuläßt.

6.2.3.2 Neugeborenen-Screening

6.2.3.2.1 Derzeitige Methoden und Stand der Praxis

Mit dem Wort „Screening“ werden Suchtests oder Reihenuntersuchungen bezeichnet. Bei einem solchen Verfahren werden alle Mitglieder einer Gruppe, beim Neugeborenen-Screening alle neugeborenen Kinder, auf ein genetisches Merkmal hin untersucht. Es wird also nicht abgewartet, ob bei einzelnen Patienten Symptome auftreten, um dann diese Patienten einer eingehenden Diagnostik zu unterziehen.

Derartige Screeningprogramme wurden zuerst in den USA durchgeführt. In der Bundesrepublik Deutschland wird ein genetisches Screening an Neugeborenen für vier angeborene Stoffwechselerkrankungen bzw. Entwicklungsstörungen durchgeführt. Diese sind Phenylketonurie, Galaktosämie, Hypothyreose und Mukoviszidose.

Einen Überblick über Screening-Programme in verschiedenen Ländern gibt die Tabelle 6-3:³⁷⁾

³⁷⁾ van den Daele, 1985, S. 95

Insgesamt wurden durch Screenings im Zeitraum von 1976 bis 1981 71—99 % aller Neugeborenen erfaßt³⁸⁾. Die dabei erkannten Schäden verteilten sich wie folgt:

Phenylketonurie	525
Galaktosämie	34
Hypothyreose (nur 1981)	161

Das Screening nach Hypothyreose wird durch die Krankenkassen, die übrigen werden durch Sonderprogramme der Bundesländer finanziert.

Für die Aufnahme einer Krankheit in ein Screening-Programm wird auf die Erfüllung folgender Kriterien abgestellt³⁹⁾:

- die Krankheit kann wirksam behandelt werden,
- das Vor- oder Frühstadium dieser Krankheit ist durch diagnostische Maßnahmen erfaßbar,
- die Krankheitszeichen sind medizinisch-technisch genügend eindeutig zu erfassen,
- genügend Ärzte und Einrichtungen sind vorhanden, um die aufgefundenen Verdachtsfälle eingehend zu diagnostizieren und zu behandeln.

Diese Voraussetzungen werden erfüllt z. B. bei der Phenylketonurie und der Hypothyreose, die beide behandelbar sind, so daß sich das betroffene Kind normal entwickelt. Diese Krankheiten führen dagegen bei Nichtbehandlung zu schwerer geistiger Retardierung.

Anders ist die Situation bei dem nur noch selten durchgeführten Screening nach der häufigsten Stoffwechselerkrankung, der Mukoviszidose, die mit einer Frequenz von 1 : 2000 auftritt. Es handelt sich dabei um eine unheilbare Krankheit, die immer zum Tod bis zum 20. Lebensjahr führt. Die frühzeitige Diagnose dieser Erkrankung soll Vorteile für die Reaktion auf später auftretende Symptome bieten.

Die Screeningtests auf Phenylketonurie, Galaktosämie und Hypothyreose werden auf Grund von Blutproben durchgeführt, die den Neugeborenen in den ersten Lebenstagen entnommen werden. Die Mukoviszidose wird durch Untersuchung des Mekoniums diagnostiziert⁴⁰⁾.

Die Suchtests werden in der Regel im Rahmen der allgemeinen Untersuchung von Neugeborenen in Frauenkliniken bzw. den entsprechenden Stationen allgemeiner Krankenhäuser durchgeführt.

Die Untersuchung ist nur zulässig, wenn eine Einwilligung der Eltern vorliegt. Allerdings wird üblicherweise keine ausdrückliche Zustimmung verlangt, sondern es wird davon ausgegangen, daß die allgemeine Einwilligung der Schwangeren in Diagnosemaßnahmen an ihrem zukünftigen Kind auch derartige Screenings erfaßt.

³⁸⁾ Bickel, 1983, S. 323-327

³⁹⁾ vgl. § 181 a RVO

⁴⁰⁾ Mekonium = der während der Schwangerschaft gebildete Stuhl des Kindes

Neugeborenen-Screening in verschiedenen Ländern

Krankheit/ Defekt	Folgen/Symptome	Häufigkeit 1 Fall auf:	Behandlung/ Vorbeugung	Durchgeführt in (u. a.): Bemerkungen
Phenylketonurie (PKU)	geistige Entwicklungsstörung im Säuglingsalter	10 000—15 000	vorbeugende Diät	fast allen Staaten, Bundesrepublik Deutschland
Ahornsirupkrankheit	Atemlähmung, Tod in den ersten Wochen	ca. 200 000	vorbeugende Diät	vielen Staaten, in der Bundesrepublik Deutschland inzwischen eingestellt
Galaktosämie	geistige Entwicklungsstörungen, Leberschäden	75 000	vorbeugende Diät	vielen Staaten, Bundesrepublik Deutschland
Hypothyreose (Schilddrüsenunterfunktion)	geistige Entwicklungsstörung (Kretinismus)	4 000	Hormonbehandlung	vielen Staaten, Bundesrepublik Deutschland
Mukoviszidose (zystische Fibrose)	Magen-, Darm- und Lungenerkrankungen	2 000	keine Vorbeugung, symptomatische Behandlung	Bundesrepublik Deutschland
Homozystinurie	geistige Entwicklungsstörung, Gefäß-erkrankung	ca. 200 000	vorbeugende Diät	13 US-Staaten, Nordrhein-Westfalen
Tyrosinämie	Leberschäden	nicht bestimmt	vorbeugende Diät	6 US-Staaten
Sichelzellanämie	Blutkrankheit, Thrombosen, oft Tod mit 10—30 Jahren	800 (schwarze US-Bevölkerung)	keine Vorbeugung, symptomatische Behandlung	New York, in weiteren 16 US-Staaten gesetzlich vorgesehen (bei 10 auf Antrag), Durchführung ist fraglich
α_1 -Antitrypsinmangel	Anfälligkeit für Leberzirrhose (Kinder) und Lungenerkrankungen (Erwachsene)	1 700—5 000	Vermeidung von Schadstoffbelastung	Schweden

Auch im Rahmen von Neugeborenen-Screenings können in Zukunft gentechnische Genomanalyseverfahren eingesetzt werden, um genetische Störungen zu diagnostizieren. Dadurch kann die Zahl der untersuchten Merkmale ausgeweitet werden.

Derzeit ist die DNA-Diagnostik gegenüber herkömmlichen Methoden relativ aufwendig, es wird jedoch eine Änderung erwartet, wenn sich DNA-Analysen maschinell durchführen lassen, wozu man gegenwärtig versucht, die erforderlichen Geräte zu konstruieren.

6.2.3.2.2 Mögliche Auswirkungen der Anwendung gentechnischer Analyseverfahren

Die Ausweitung der Diagnosemöglichkeiten durch DNA-Analysen wirft einige ungelöste Fragen auf. Zum einen ist problematisch, ob in Zukunft auch unbehandelbare oder spät ausbrechende Krankheiten in Screening-Programme aufgenommen werden sollen, wenn ein entsprechendes Testverfahren zur Verfügung steht. Zum anderen stellt sich die Frage, ob die Teilnahme an Screenings weiterhin freiwillig

bleiben soll. Schließlich kann die Erhebung einer großen Zahl genetischer Daten problematisch sein.

Fraglich ist, ob die sich aus einer frühzeitigen Diagnose ergebenden Präventionsmöglichkeiten eine *Ausdehnung des Screenings auf unbehandelbare bzw. spät ausbrechende Krankheiten* rechtfertigen können.

In beiden Fällen besteht die Möglichkeit einer genetischen Beratung der Mutter, um weitere derartig erkrankte Kinder zu verhindern. Ein Beispiel dafür ist die Duchennesche Muskeldystrophie, eine nicht behandelbare Erkrankung, die teilweise erst im dritten oder vierten Lebensjahr des Kindes zu ersten Symptomen führt. Bis dahin kann die Mutter erneut schwanger sein. Es besteht bei den Müttern solcher erkrankter Kinder das Risiko, daß 50 % ihrer männlichen Nachkommen mit dieser Krankheit geboren werden. Die Erkrankung tritt mit einer Häufigkeit von 1 : 2000 (männlich) auf⁴¹⁾. Es wird geschätzt, daß man durch ein Screening aller Neu-

⁴¹⁾ Stanbury et al., 1983, S. 29

geborenen und anschließende genetische Beratung der Mutter pro Jahr sieben bis acht neue Fälle von Muskeldystrophie vermeiden könnte⁴²⁾. Bei erst spät ausbrechenden Krankheiten (z. B. Chorea Huntington) oder Unverträglichkeiten und Allergien werden genetische Informationen erzeugt, die für Betroffene möglicherweise erst im Erwachsenenalter relevant sind. Ob diese dann die Möglichkeiten einer Prävention oder vorausschauenden Lebensplanung nutzen können, oder ob das Wissen um eigene genetische Defekte zur Belastung wird, ist bei Erhebung der Daten noch nicht feststellbar.

Der Betroffene ist in diesen Fällen für sein weiteres Leben mit Informationen versehen, die ihm ohne seine eigene Einwilligung aufgezwungen wurden. Andererseits ist die Kenntnis solcher genetischer Anlagen erforderlich, damit der Betroffene überhaupt die Möglichkeit hat, z. B. bei bestimmten Anfälligkeiten in seiner Lebensführung präventive Maßnahmen zu ergreifen oder wegen der Möglichkeit einer Weitervererbung auf Kinder zu verzichten. Ob diese Präventionsmöglichkeiten eine Untersuchung ohne Einwilligung des eigentlich Betroffenen rechtfertigen können, ist fraglich. Zu beachten ist aber, daß bei vielen Maßnahmen, die auch auf das spätere Leben des Kindes Auswirkungen haben können, die Einwilligung der Eltern ausreichend ist. Zu nennen sind hier die Entscheidung über die Durchführung risikoreicher Operationen, über den Besuch bestimmter Schulen oder Ausbildungsstätten. Auch hier können sich nachteilige Auswirkungen im späteren Leben des Kindes ergeben. Zwar hat sich die Ausübung der elterlichen Sorge am Kindeswohl zu orientieren, letzteres ist aber kein genau definierbarer Begriff, so daß den Eltern ein gewisser Entscheidungsspielraum bleibt. Daher könnte es auch im Falle eines Screenings nach unbehandelbaren Krankheiten genügen, daß die Interessen des Kindes durch die Eltern wahrgenommen werden.

Ein weiteres Problem ergibt sich aus der Frage, ob die Teilnahme am Neugeborenen-Screening weiterhin unter dem Prinzip der *Freiwilligkeit* stehen soll.

Beispiele für die Durchführung obligatorischer Screening-Programme gibt es aus dem Ausland (dort allerdings zum Schutz vor genetischen Risiken für zukünftige Kinder). In den 70er Jahren war in den USA eine Teilnahme an einem Test nach dem Sichelzellenmerkmal Voraussetzung für den Schulbesuch, in Nord-Zypern ist der Test nach Thalassemieträgermerkmalen gesetzliche Heiratsvoraussetzung⁴³⁾.

Eine Pflicht, Neugeborene auf bestimmte Krankheiten hin untersuchen zu lassen, kann grundsätzlich durch den Gesetzgeber begründet werden. Bei *therapierbaren* Erkrankungen dient der dazu erforderliche geringfügige Eingriff in die Körperintegrität dem Schutz des Kindes vor weiteren Schäden. Das gilt jedenfalls dort, wo sich gerade aus der präsymptomatischen Diagnose Vorteile für eine Therapie

ergeben. Ob allerdings die ausdrückliche Einführung einer Teilnahmepflicht überhaupt erforderlich ist, ist zweifelhaft. Zum einen sind die Eltern schon nach geltendem Recht grundsätzlich verpflichtet, wegen ihrer Pflicht zur elterlichen Sorge dem Kind die erforderliche ärztliche Behandlung zukommen zu lassen. Kommen sie dieser Pflicht ohne vertretbare Gründe nicht nach, so kann das Vormundschaftsgericht die für das Kindeswohl erforderlichen Anordnungen treffen (§ 1666 BGB). Zum zweiten spricht der hohe Erfassungsgrad, der derzeit durch die freiwilligen Screening-Programme erreicht wird, gegen die Notwendigkeit eines obligatorischen Screenings.

Bei einem obligatorischen Screening nach *unbehandelbaren* Krankheiten träte dagegen der Schutz Dritter in den Vordergrund, etwa wenn die Untersuchung durchgeführt wird, um die Mutter vor einer weiteren Schwangerschaft genetisch beraten zu können. Untersuchungs- und Behandlungspflichten zum Schutz Dritter kennt das deutsche Recht nur in wenigen Ausnahmefällen, etwa nach dem Bundesseuchengesetz und dem Geschlechtskrankheitengesetz. Hierbei sollen aber unmittelbare Gefahren für Leib und Leben Dritter abgewandt werden. Nur dadurch kann ein Eingriff in die Körperintegrität der Betroffenen gerechtfertigt werden. Ob unter diesen Voraussetzungen ein obligatorisches Screening nach unbehandelbaren Krankheiten zulässig wäre, ist fraglich.

Schließlich stellt sich das Problem, ob der *Schutz genetischer Daten*, die bei einem Neugeborenen-Screening erhoben werden können, mit bestehenden rechtlichen Mitteln ausreichend gewährleistet werden kann. Hinsichtlich der Frage, ob es sich bei genetischen Informationen um Daten einer neuen Qualität handelt, die zusätzlicher Schutzmaßnahmen bedürfen, kann auf die Ausführungen unter 6.2.3.1.2 verwiesen werden. Die Erhebung genetischer Daten bei Neugeborenen weist aber noch zusätzliche Probleme auf.

Um im Erwachsenenalter für eine genetische Beratung zur Verfügung zu stehen, müssen die beim Neugeborenen erhobenen Daten über viele Jahre gespeichert werden. Das gilt auch für behandelbare Krankheiten, wie z. B. die Phenylketonurie. Frauen, die als Kinder an dieser Erkrankung gelitten haben, laufen ein hohes Risiko, durch mütterliche Stoffwechselprodukte geschädigte Kinder zu bekommen. Dann sollte für eine genetische Beratung die frühere Diagnose noch gegenwärtig sein. Die Dokumentation der Daten würde ohne Einwilligung des eigentlich Betroffenen, nur mit Zustimmung seiner Eltern erfolgen müssen. Der Betroffene selbst wird dadurch vor vollendete Tatsachen hinsichtlich der Speicherung seiner Daten gestellt. Auch besteht die Möglichkeit, daß der Betroffene im Erwachsenenalter nichts von der Speicherung dieser Daten weiß oder die speichernde Stelle nicht kennt. Dadurch würde ihm die Ausübung der im BDSG vorgesehenen Auskunfts-, Berichtigungs- und Lösungsrechte unmöglich. Daher könnte hier eine Ergänzung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen erforderlich sein.

⁴²⁾ Grimm, 1981

⁴³⁾ World Health Organization, 1983

6.2.3.2.3 Bewertung und Empfehlungen zum Neugeborenen-Screening

Bewertung und Stellungnahme

1. Die Kommission vertritt die Auffassung, daß ein Screening von Neugeborenen nach schweren, früh ausbrechenden Erbkrankheiten, die behandelbar sind, wie Hypothyreose und Phenylketonurie (PKU), eine wertvolle Erweiterung des Instrumentariums präventiver Gesundheitspolitik sind. Diese Einschätzung gilt ohne Einschränkung für alle möglichen Untersuchungen an Neugeborenen, die der Frühdiagnose und vorbeugenden Behandlung von Krankheiten dienen.

Eine unnötige Sammlung genetischer Daten von Neugeborenen ist allerdings auszuschließen. Solche Daten werden ohne die persönliche Zustimmung der Betroffenen erhoben. Deshalb sollten sie nicht auf Vorrat, sondern nur dann erhoben werden, wenn dies aus präventiven Gründen notwendig ist und erst zu dem Zeitpunkt, zu dem sie auch präventiv genutzt werden können.

An den Nachweis des präventiven Nutzens sind strenge Anforderungen zu stellen. Genetische Analysen an Neugeborenen sollten nicht durchgeführt werden, wenn für eine wirksame Behandlung der Krankheit die klinische Diagnose nach Auftreten der ersten Symptome ausreicht. Entsprechendes gilt für ein Screening nach Defekten, z. B. α_1 -Antitrypsinmangel, G6-PD-Mangel (s. 6.2.3.3.2), die nur oder vor allem unter bestimmten Umweltbedingungen, wie Arzneimitteln, Rauchen oder Arbeitsstoffbelastungen zu Erkrankungen führen. Hier ist der präventive Nutzen bedingt und unbestimmt. Nach diesen Defekten sollte grundsätzlich erst dann gefahndet werden, wenn mit den entsprechenden Belastungen gerechnet werden muß, also etwa wenn die Betroffenen anfangen zu rauchen, oder einen für sie besonders gefährlichen Beruf ergreifen wollen. Zu diesem Zeitpunkt sind die Betroffenen vielfach selbst in der Lage zu entscheiden, ob sie getestet werden wollen oder nicht.

Ein Screening auf unheilbare Krankheiten ist grundsätzlich problematisch. Das untersuchte Kind verliert die Chance, bis zum Ausbruch der Krankheit wenigstens einige Jahre in einer unbefangenen Umwelt ohne das Stigma des drohenden genetischen Verhängnisses aufwachsen zu können.

Nach Ansicht der Kommission sollen die Belange des Kindes Vorrang haben vor dem Interesse der Eltern, rechtzeitig vor der Zeugung weiteren Nachwuchses über die genetisch bedingten Risiken bei der Fortpflanzung informiert zu sein. Deshalb sollte auf ein Neugeborenen-Screening nach unheilbaren Krankheiten verzichtet werden.

Ein Neugeborenen-Screening auf heterozygot-rezessive Erbkrankheiten ist abzulehnen, weil die betroffenen Personen in der Regel nicht selbst erkranken und deshalb eine Behandlung unnötig ist.

2. Eine Rechtspflicht, seine Kinder nach unbehandelbaren Krankheiten untersuchen zu lassen, um Indexfälle für in der Familie bestehende genetische Risiken der Fortpflanzung zu identifizieren, ist wegen des überwiegenden Schutzinteresses des Kindes abzulehnen. Auch für behandelbare Krankheiten stellt sich die Frage nach einer Rechtspflicht zur Teilnahme am Neugeborenen-Screening nicht, solange die Wirksamkeit des bereits praktizierten regelmäßigen Screenings durch organisatorische Maßnahmen und Aufklärung der Bevölkerung gesichert werden kann.
3. Die beim Neugeborenen-Screening anfallenden genetischen Daten sind vor Mißbrauch zu schützen. Die Dokumentation der Daten ist den Eltern zu überlassen. Eine Sammlung genetischer Daten in öffentlichen Registern oder Dateien wird abgelehnt.

Empfehlungen

1. Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Regierungen von Bund und Ländern* aufzufordern, in Zusammenarbeit mit den *Standesorganisationen der Ärzte* einen Katalog von früh diagnostizierbaren und vorbeugend behandelbaren Erbkrankheiten zu erstellen, nach denen das Neugeborenen-Screening durchgeführt werden soll. Dabei sollte auch geprüft werden, ob die in den sog. „Kinderrichtlinien“⁴⁴⁾ vorgesehenen Früherkennungsmaßnahmen den von der Kommission entwickelten Grundsätzen für ein Neugeborenen-Screening genügen.

Der Krankheitskatalog für das Neugeborenen-Screening ist von Zeit zu Zeit an die fortschreitenden medizinischen und technischen Erkenntnisse anzupassen. Das Screening nach den im Katalog aufgeführten Krankheiten sollte durch die Krankenkassen oder besondere Programme der Bundesländer finanziert werden.

Durch geeignete Maßnahmen soll die Aufklärung und Entscheidungsfreiheit der Eltern zum Neugeborenen-Screening sichergestellt werden.

2. Dem *Deutschen Bundestag* wird empfohlen, sicherzustellen, daß die datenschutzrechtlichen Regelungen den beim Neugeborenen-Screening erhobenen Daten einen ausreichenden Schutz bieten.

6.2.3.3 Öko- und Pharmakogenetik

6.2.3.3.1 Gegenstandsbereich und Konzept der Ökogenetik

Die Ökogenetik beschäftigt sich mit den unterschiedlichen, genetisch bedingten Reaktionsweisen des menschlichen Organismus auf physikalische, chemische, biologische, psychologische und soziale

⁴⁴⁾ Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 4. Lebensjahres, Beilage zum BAnz vom 11.11. 1976, Nr. 28, S. 5ff. und Beilage zum BAnz vom 1.2. 1980, Nr. 22a, S. 18ff.

Tabelle 6-4

Genetisch bedingte individuelle Reaktionsweisen auf exogene Faktoren

Bezeichnung der Varianz bzw. des Polymorphismus	Varianz der Gene für	Diagnosemethode	Auslösende exogene Faktoren	Reaktion des Organismus, Symptome	Häufigkeitsverteilung (Population, Erdbevölkerung)	Referenz
Glucose-6-Phosphat Dehydrogenasemangel (Favismus)	Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase	Genprodukt	Acetanilid, Sulfonamide, Primaquin, Saubohne (<i>Vicia faba</i>)	hämolytische Anämien, „Favismus“	viele Varianten mit unterschiedlicher Häufigkeit	Dubbels, 1984
α_1 -Antitrypsindefizienz	α_1 -Antitrypsin	Genprodukt DNA-Sonde	Smog, Abgase, Zigarettenrauch	Aufhebung des Elastase-Antagonismus, chronisches Emphysem, Lungeninsuffizienz	3% der Population	Stanbury et al., 1983
Lactoseintoleranz	Lactase	Genprodukt	Milchprodukte	Diarrhoe	20% der Europäer 80% der Asiaten 70% der Indianer 75% der Afrikaner	Agarwal, 1984
Alkoholsensitivität	Alkohol-Dehydrogenase (ADH) Aldehyd-Dehydrogenase (ALDH)	Genprodukt	Ethanol	Herzrhythmusstörungen, Leberschäden	30—60% unter asiatischen Populationen	Agarwal, 1984
Acetylierungspolymorphismus	N-Acetyl-Transferasen	Genprodukt	Isoniazid (INH), Sulfonamide, Naphthylamine	erhöhtes Blasenkrebsrisiko, Psychosen, Sehstörungen bei „langsamen“ Acetylierern; unbefriedigende Therapie bei „schnellen“ Acetylierern	50% langsame Acetylierer bei Westeuropäern	Dubbels, 1984
Serum-Cholinesterase-defizienz	Serum (Pseudo)-Cholinesterase	Genprodukt	Succinyl-dicholin (Muskelrelaktans)	um Faktor 200 verlängerte Erschlaffungszeit von Muskeln	0,5% unter Europäern	Passarge, 1979, S. 94—96
Paraoxon (E 600)-Entgiftungspolymorphismus	Paraoxonase	Genprodukt	Organophosphorsäureester, Parathion (E 605)	Vergiftung bei Variante mit geringer Enzymaktivität (langsamer Abbau)	70% der europäischen Bevölkerung langsame Abbauer	Agarwal, 1984
Xeroderma pigmentosum	DNA-Reparatur-Enzym-System	Genprodukt Phänotyp	UV-Licht chemische Mutagene	Hauttumoren		Vogel, Motulsky, 1982, Abschnitt 5.1.6

Bezeichnung der Varianz bzw. des Polymorphismus	Varianz der Gene für	Diagnosemethode	Auslösende exogene Faktoren	Reaktion des Organismus, Symptome	Häufigkeitsverteilung (Population, Erdbevölkerung)	Referenz
Induktionspolymorphismus von mikrosomalen Enzymen	Induktion von Aryl-Kohlenwasserstoff Hydroxylasen (Cytochrom P-450)	Genprodukt	Aryl-Kohlenwasserstoffe (Benzoanthrazen, Phenacetin, Dioxin)	Induktion der Enzymsynthese; Entgiftung bei gleichzeitiger Aktivierung von Karzinogenen		Wolf, 1986
Apolipoprotein E (apo E)-Polymorphismus	Apolipoprotein E	Genprodukt DNA-Sonde	Ernährungsweise (Lipide)	Hyperlipidämie, Arteriosklerose		Utermann, 1979
LDL-Rezeptordefizienz	Low Density Lipoprotein (LDL)-Rezeptor	Genprodukt DNA-Sonde		erhöhte Cholesterinkonzentration im Serum, Arteriosklerose	0,2% der Population	Ball, 1985

Umweltfaktoren. Die Reaktionsweisen variieren zwischen Individuen, Bevölkerungen und ethnischen Gruppen. Die zentrale Hypothese der Ökogenetik ist, daß das individuelle interne biochemische Milieu eines Organismus die Antwort auf einen einwirkenden Umweltfaktor bestimmt⁴⁵⁾. Die Variabilität des Stoffwechsels ist bedingt durch genetische Polymorphismen bzw. Varianzen, die sich auf der Genproduktebene als qualitativ und quantitativ unterschiedliche Enzymaktivität ausprägen. Mit dem Auftreten eines Spektrums an Varianten kann beispielsweise erklärt werden, warum nur ein gewisser Anteil der Bevölkerung oder nur bestimmte Individuen durch die Einwirkung bestimmter Substanzen oder Strahlen vorübergehend und dauerhaft geschädigt werden, während andere Bevölkerungsgruppen die Fähigkeit haben, die Einwirkung solcher Umweltfaktoren an den internen Stoffwechsel ohne physiologische Schädigung anzugleichen.

Ein Teil der chemischen Substanzen, die durch den internen Metabolismus transformiert werden, sind Arzneimittel. In diesem Teilbereich der Ökogenetik — der Pharmakogenetik⁴⁶⁾ — wurde zum erstenmal die Idee formuliert, daß „außergewöhnliche“ Reaktionen auf Pharmaka genetisch bedingt sein könnten.

Die wissenschaftlichen Methoden und Experimente zur Erfassung des ökogenetischen Polymorphismus

bewegen sich auf der Ebene des Phänotyps, des Genprodukts (Enzyme, Rezeptoren), der Enzymsynthese sowie auf der DNA-Ebene. Es ist zu erwarten, daß die biochemischen Diagnoseverfahren durch gentechnische DNA-Analysen in den nächsten Jahren ergänzt bzw. substituiert werden; die Erfassung der genetischen Konstitution auf der Genproduktebene mit Hilfe biochemischer Analyseverfahren machen derzeit den weitaus größten Anteil aus.

Das Potential ökogenetischer Verfahren und die Bedeutung solcher Analysemethoden für die Erfassung von Dispositionen für bestimmte Schädigungen soll im folgenden an einigen Beispielen illustriert werden; weitere Anwendungsfälle finden sich in Tabelle 6-4.

6.2.3.3.2 Anwendungsfälle der Öko- und Pharmakogenetik

Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Polymorphismus

Die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G-6-PD) katalysiert die Oxidation von Glucose-6-Phosphat in Gluconsäure-6-phosphat, ein essentieller Schritt des Kohlenhydratstoffwechsels. Von diesem Enzym konnten bisher mehr als 80 Varianten nachgewiesen werden, die durch Allele auf dem X-Chromosom kodiert werden. Eines dieser Allele führt zu einer G-6-PD-Defizienz. In betroffenen männlichen Bevölkerungsgruppen zeigt das Enzym in roten Blut-

⁴⁵⁾ Vogel, Motulsky, 1982, S. 259

⁴⁶⁾ Der Terminus „Pharmakogenetik“ wurde 1957 von Vogel vorgeschlagen. (Vogel, Motulsky, 1982, S. 257)

körperchen nur etwa 3 bis 4% der Aktivität eines Bevölkerungsmittelwertes. In dieser Gruppe können bei der Einnahme von Chinin, Sulfonamiden, Acetanilid aber auch nach dem Genuß von Saubohnen (*Vicia faba*) hämolytische Anämien (Zerfall der roten Blutkörperchen) auftreten⁴⁷⁾.

α_1 -Antitrypsindefizienz

α_1 -Antitrypsin ist ein Antagonist des Lungenzym Elastase. Es hemmt dessen Aktivität und sorgt unter anderem dafür, daß die Elastizität des Lungengewebes erhalten bleibt. Dieses Elastase-Inhibitionssystem ist hochgradig polymorph; über 20 phänotypisch unterscheidbare Varianten und zwölf Allele sind bekannt. Das Allel S oder Z im α_1 -Antitrypsin führt zu einer auf etwa 15% reduzierten α_1 -Antitrypsin-Aktivität. Das Antitrypsin kann die ihm zugeordnete regulierende Wirkung nicht mehr ausüben, und es kommt zu einer übergroßen Aktivität der Elastase und somit zum Verlust der Elastizität des Lungengewebes. Diese Defizienz führt zu einem Lungenemphysem. Die heterozygoten Träger der Allele S und Z sind prädisponiert für ein Lungenemphysem, wenn Smog oder Zigarettenrauch als auslösende Faktoren hinzukommen. Aber auch bei demselben Genotyp variieren die klinischen Auswirkungen beträchtlich. Das α_1 -Antitrypsin kann auf der DNA-Ebene identifiziert werden und ist kloniert⁴⁸⁾.

Lactoseintoleranz

Alle Säuglinge besitzen das Enzym Lactase, um den Milchzucker (Lactose) aus der Muttermilch resorbieren zu können. In den meisten menschlichen Populationen, so bei Indianern, Asiaten und Afrikanern wird das Enzym nach dem Stillen nicht mehr synthetisiert, so daß die Erwachsenen lactoseintolerant werden. Diese Defizienz führt dazu, daß ältere Kinder und Erwachsene nach dem Genuß von Milchprodukten Durchfall bekommen. In den europäischen Ländern mit Milchwirtschaft hat sich eine Mutation durchgesetzt, die dazu führt, daß die Lactase ständig synthetisiert wird. 80% der Europäer sind dadurch lactosetolerant⁴⁹⁾.

N-Acetyl-Transferase-Polymorphismus

Das Enzym N-Acetyl-Transferase überträgt in einer Zweistufenreaktion die Acetylgruppe der aktivierten Essigsäure (Acetyl-CoA) auf aminierte zyklische Kohlenwasserstoffe (Arylamine). Das ist z. B. ein Zwischenschritt in der Synthese des Neurohormons Melatonin aus Serotonin. Durch die Übertragung der Acetylgruppe werden die Arylamine aktiviert und einem weiteren Metabolismus zugänglich. Bei Medikamenten wie dem Tuberkulostatikum Isoniazid, Hydralazin (blutdrucksenkend) und Sulfonamiden führt die Acetylierung zur Inaktivierung der therapeutischen Wirksamkeit. Bei karzinogenen Arylaminen kann derselbe enzymatische Schritt möglicherweise zu einer Entgiftung beitragen.

Die N-Acetyl-Transferase liegt als polymorphes Enzym vor. Genetisch können die beiden Gruppen „Schnell“- und „Langsam“-Acetylierer unterschieden werden. Bei Westeuropäern ist die Verteilung in der Bevölkerung etwa 50 : 50, bei Japanern und Chinesen gibt es nur 17% „Langsam“-Acetylierer. Der genetisch bedingte Acetylatorstatus kann durch andere Faktoren wie z. B. Diät beeinflusst werden. „Langsam“-Acetylierer leiden stärker und signifikant häufiger an Nebenwirkungen bei einer Therapie mit den erwähnten Medikamenten, „Schnell“-Acetylierer wiederum können bestimmte Medikamente so schnell inaktivieren, daß der therapeutische Effekt fraglich wird. 96% der Blasenkrebspatienten, die mit N-substituierten Arylsubstanzen gearbeitet hatten, gehören dem „langsamen“ Typ an⁵⁰⁾.

Polymorphismus der Induktion von Arylkohlenwasserstoff-Hydroxylasen

Die Arylkohlenwasserstoff-Hydroxylasen katalysieren die Hydroxylierung von zyklischen Kohlenwasserstoffen, z. B. den Übergang von Phenylalanin zu Tyrosin. Sie hydroxylieren jedoch auch körperfremde Stoffe wie z. B. das Medikament Phenacetin oder 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). Diese Hydroxylierung kann von außen zugeführte chemische Substanzen entgiften; sie kann aber auch dazu beitragen, daß karzinogene aromatische Kohlenwasserstoffe metabolisch aktiviert werden und in der so aktivierten Form eine irreversible Bindung mit der DNA oder RNA eingehen.

Ein Polymorphismus konnte nachgewiesen werden bei der Hydroxylase Cytochrom P-450. Der Polymorphismus erstreckt sich hier jedoch nicht nur auf die Enzymaktivität, sondern auch auf die unterschiedliche Induzierbarkeit der Enzymsynthese durch aromatische Kohlenwasserstoffe. So konnten für das Cytochrom-P-450-Gen drei Varianten der Induzierbarkeit der Transkription durch Dioxin nachgewiesen werden. Die DNA-Fragmente, die die genetischen Kontrollelemente der Induktion (Promotoren) enthalten, sind isoliert⁵¹⁾.

Polymorphismus im Lipidstoffwechsel

Genetische Faktoren scheinen auch für den Lipidstoffwechsel eine wichtige Rolle zu spielen. Erhöhte Spiegel für das Low-Density-Lipoprotein (LDL) und erniedrigte Spiegel für das High-Density-Lipoprotein (HDL) erhöhen das Risiko für eine frühe Arteriosklerose. Der Hauptproteinbestandteil des LDL ist das Apolipoprotein E, welches einen phänotypischen Polymorphismus zeigt⁵²⁾. Liegt das Allel E II im homozygoten Zustand vor, ist eine notwendige Bedingung für die Entwicklung der Hyperlipidämie Typ 3 erfüllt.

Ein Polymorphismus kann auch nachgewiesen werden für einen LDL-Zelloberflächenrezeptor. Das Gen ist identifiziert. Ein autosomal dominantes Allel, welches mit einer Häufigkeit von 1 : 500 auftritt,

⁴⁷⁾ Dubbels, 1984

⁴⁸⁾ Stanbury, 1983; Kidd et al., 1984

⁴⁹⁾ Vogel, Motulsky, 1982, S. 261

⁵⁰⁾ Agarwal, 1984

⁵¹⁾ Wolf, 1986

⁵²⁾ Cummings, Robertson, 1982

kodiert einen defekten Rezeptor. Bei den heterozygoten Trägern dieses Gens ist die Cholesterinaufnahme aus dem Serum reduziert. Daraus resultiert eine Hypercholesterolemie mit einem erhöhten Risiko für ischämische Herzkrankheiten⁵³).

6.2.3.3.3 Mögliche Auswirkungen und Probleme öko- und pharmakogenetischer Tests

Die ökogenetische Diagnostik kann dazu eingesetzt werden, bei Kenntnis der genetischen Variation einer möglichen Schädigung vorzubeugen. Im Bereich der Pharmakogenetik kann das Wissen um die genetische Disposition eines Patienten zur Optimierung einer Therapie beitragen, indem z. B. die Medikation auf den Acetylatorstatus abgestimmt wird. Überlegungen zum pharmakogenetischen Status können auch eine Rolle spielen für den Export von Medikamenten in Länder, in denen der überwiegende Anteil der Bevölkerung einen anderen pharmakologisch relevanten Genotyp besitzt als die europäische Bevölkerung. Das entsprechende würde gelten für den Export von Milchprodukten in Länder mit überwiegend lactoseintoleranter Bevölkerung.

Die Feststellung einer Disposition für eine frühe Arteriosklerose erlaubt im Prinzip eine Prävention durch veränderte Lebens- und Ernährungsweise; im Falle einer α_1 -Antitrypsin-Defizienz könnte das den Verzicht auf Zigarettenkonsum oder die Wahl eines Smog- und abgasfreien Wohnortes bedeuten.

Im Hinblick auf die Wahl des Arbeitsplatzes erlauben die ökogenetischen Tests die Bestimmung des individuellen Risikos für eine spätere Schädigung durch Arbeitsstoffe, wie z. B. Organophosphorsäureester oder aromatische Kohlenwasserstoffe (s. 6.2.3.4).

Mit Ausnahme einiger weniger genetischer Variationen, denen ein Krankheitswert zugesprochen werden kann, wie z. B. dem Xeroderma pigmentosum, kommt den meisten bisher bekannten Enzym-Polymorphismen eine physiologische Multivalenz zu. Eine Reaktion, die sich bei der Exposition gegenüber einer chemischen Substanz als Entgiftung auswirken kann, kann gegenüber einer anderen Substanz Unwirksamkeit eines Medikamentes oder Aktivierung eines Karzinogens bedeuten. Die individuelle Disposition ist somit nur spezifisch für den jeweils auslösenden exogenen Faktor. Das Problem besteht darin, ab wann eine Variante in der genetischen Konstitution so von einem Mittelwert abweicht, daß von „Stoffwechselstörung“, „Defizienz“ oder „Krankheit“ gesprochen werden kann. (Beispiel: Lactasedefizienz).

6.2.3.3.4 Bewertung und Empfehlungen zur Genomanalyse im Rahmen der Öko- und Pharmakogenetik

Bewertung und Stellungnahme

Die Durchführung der Genomanalyse in der Pharmako- und Ökogenetik ist nicht an bestimmte Al-

ters- oder Berufsgruppen der Menschen gebunden, wie dies beim Neugeborenen-Screening, im Zusammenhang mit der genetischen Beratung oder als Teil von Einstellungsuntersuchungen bei Arbeitnehmern der Fall ist. In den beiden Disziplinen Pharmako- und Ökogenetik kann die Genomanalyse pränatal bis hin ins hohe Alter begründet angewendet werden.

Dieselbe Varianz eines bestimmten Gens kann in der Pharmakogenetik wie auch in der Ökogenetik von Bedeutung sein. Jedoch ist die Zielsetzung, mit der eine Varianz des Gens festgestellt wird, in beiden Fällen eine andere: In der *Pharmakogenetik* soll mittels der Genomanalyse die Verträglichkeit eines Medikaments präventiv erkundet werden, um bei bestehender therapiebedürftiger Krankheit mögliche Nebenwirkungen nach Verabreichung des Medikaments zu vermeiden, die aufgrund einer entsprechenden genetischen Varianz zu erwarten sind. Die Genomanalyse im Rahmen der Pharmakogenetik, die der Auswahl eines für den einzelnen Patienten geeigneten Medikaments dient, stellt demnach eine Bereicherung der Humanmedizin dar.

In der *Ökogenetik* wird die Genomanalyse zumeist angewendet, um genetisch bedingte unzutragliche Reaktionen auf Umweltfaktoren einschließlich von Nahrungsbestandteilen vorhersagen zu können. In diesem Anwendungsgebiet ist die Genomanalyse also bei den Vorsorgeuntersuchungen angesiedelt. Zum geringeren Prozentsatz wird sie jedoch auch eingesetzt, um Ursachen von bereits eingetretenen, den betroffenen Menschen beeinträchtigenden Reaktionen aufzufinden und somit den Weg für deren Vermeidung aufzuzeigen.

Das Potential der Genomanalyse im Bereich der Ökogenetik nach Chancen und Risiken abzuwägen, ist weitaus schwieriger, da sie zumeist nicht in die Behandlung einer ausgebrochenen Krankheit eingebunden ist, sondern die Befunde oft vorsorglich erhoben werden⁵⁴). Hier ist — zusätzlich zu dem präventivmedizinischen Aspekt — zu bedenken, daß die Erkenntnis über eine tatsächlich vorhandene genetisch bedingte Disposition, auf bestimmte Umweltgegebenheiten schwächend oder krankmachend zu reagieren, das Leben des einzelnen und seiner Familie entscheidend verändern kann. Ob die Last des Wissens um eine derartige Reaktionsmöglichkeit mit möglichen Konsequenzen wie Einhalten von Diäten, Vermeidung von bestimmten Umwelten, den medizinischen Nutzen aufwiegt, wird oft schwer zu entscheiden sein.

Einfach dagegen ist eine Entscheidung über die Anwendung der Genomanalyse in der Ökogenetik immer dann, wenn es sich bei dem Diagnoseverdacht um ein genetisch bedingtes Krankheitsbild handelt, bei dem der auslösende Umweltfaktor zu schweren und zum Teil irreversiblen Schädigungen führt, wie dies bei dem Xeroderma pigmentosum (Tabelle 6-4) der Fall ist.

⁵⁴) Die Genomanalyse bei Arbeitnehmern, die ebenfalls zur Ökogenetik gehört, ist in 6.2.3.4 des Berichts gesondert behandelt.

⁵³) Ball et al., 1985, S. 301

Ebenfalls einfach wird die Entscheidung sein, einen Präventivtest nicht vorzunehmen, wenn es sich um leichte, dauerhaft den betroffenen Menschen nicht beeinträchtigende genetisch bedingte Reaktionen auf Umweltreize handelt. Doch wird es schwierig sein, mit der großen Gruppe der genetisch bedingten unterschiedlichen Reaktionsweisen des Menschen umzugehen, die sich zwischen diesen beiden Extrempositionen befinden, wie z. B. dem Mangel an bestimmten Lipidrezeptoren (LDL-Defizienz, Tabelle 6-4), die die Entstehung von Arteriosklerose begünstigt und dem mit lebenslanger Diät entgegenwirkt werden kann.

Bei der Pharmakogenetik wie bei der Ökogenetik wird sich die Genomanalyse mit fortschreitender Aufklärung der Struktur des Genoms des Menschen und seiner Zuordnung zu bestimmten Funktionen von der Gen-Produktebene auf die DNA-Ebene verlagern. Außerdem wird mit der Aufklärung der Genom-Struktur und -funktion auch die Zahl der bekanntesten für die Pharmako- und Ökogenetik relevanten Gen-Varianzen schnell zunehmen.

Neben diesen präventiven Chancen sollten jedoch die möglichen politischen und sozialen Ambivalenzen der Anwendung der Pharmako- und Ökogenetik nicht übersehen werden. Schon in der Wissenschaft besteht bisweilen die Tendenz, genetische Variationen und Dispositionen von Menschen, die nur unter sehr spezifischen Umweltbedingungen und nur mit Wahrscheinlichkeit zur Erkrankung führen oder überhaupt keinen Krankheitswert haben, vorschnell mit Anomalien, Defizienzen oder Defekten zu identifizieren. Solche Kennzeichnungen könnten Ausgangspunkt genetischer Stigmatisierungen werden, die den Trägern gewisser genetischer Varianten und Gruppen, bei denen diese Varianten gehäuft auftreten, in ihrer Selbsteinschätzung und in der sozialen Bewertung den Makel des Nicht-Normalen, Überanfälligen oder minder Leistungsfähigen anheften.

Sozialpolitisch muß eine Fehlentwicklung vermieden werden, nach der Lebens- und Aufstiegschancen in der Gesellschaft nach genetischen Kriterien vergeben werden. Die Enquete-Kommission befürwortet daher äußerste Zurückhaltung bei der Einführung von genetischen Reihenuntersuchungen, die ganze Populationen nach genetischen Merkmalen durchtesten.

Es kommt darauf an, die beschriebenen Ambivalenzen auszuschließen, ohne den präventiven Nutzen pharmako- und ökogenetischer Tests zu verschenken. Das läßt sich am ehesten erreichen, wenn man die Anwendung der Tests auf klare Indikationen und konkrete Gefährdungssituationen beschränkt und grundsätzlich davon absieht, die entsprechenden genetischen Informationen pauschal für ganze Bevölkerungen, ohne konkreten Anlaß und gleichsam auf Vorrat zu erheben. Für die Pharmakogenetik bedeutet dies beispielsweise, daß die präventiven Tests nur im Bedarfsfall vor einer anstehenden Behandlung oder Narkose durchgeführt werden.

Empfehlungen

Durch die *Pharmakogenetik* wird der Medizin ein zusätzliches Rüstzeug zur Vermeidung von Therapiezwischenfällen, z. B. durch Vorhersage unerwünschter Nebenwirkungen, gegeben. Aus diesem Grunde empfiehlt die Kommission dem Deutschen Bundestag, die *Regierungen von Bund und Ländern* aufzufordern, die Grundlagenforschung zur Pharmakogenetik in klinischen und molekularbiologischen Laboratorien zu fördern und zu koordinieren. Es wird für notwendig gehalten, in den zuständigen Ministerien und forschungsfördernden Institutionen, wie z. B. der Deutschen Forschungsgemeinschaft, entsprechende Forschungsprogramme einzurichten und gegebenenfalls zu intensivieren sowie entsprechend zu fördern. Die besondere Berücksichtigung der Genetik von Rezeptoren für Medikamente und von Enzymsystemen, die dem Abbau von Medikamenten dienen, scheint hierbei erforderlich.

Es wird darüber hinaus vorgeschlagen, eine Kommission zur Prüfung der Kosten-Nutzen-Relation pharmakogenetischer Tests zu beauftragen, um zugleich die Möglichkeit zu prüfen, diese präventive Maßnahme bei besonderen Therapiekonzepten in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung übernehmen zu können.

Bei der Genomanalyse im Bereich der *Ökogenetik* ist eine Forschungsförderung ebenfalls angezeigt, insbesondere bei bestimmten bisher unerklärlichen Phänomenen in der Medizin. Es wäre beispielsweise möglich, daß dem „plötzlichen Kindstod“ in den ersten Wochen nach der Geburt, dem möglicherweise eine bestimmte genetische Konstellation zugrunde liegt, bei entsprechendem Wissen präventiv begegnet werden könnte.

Im Zusammenwirken mit den *Standesorganisationen der Ärzte und den Krankenversicherungen* ist darüber hinaus zu prüfen, ob und für welche speziellen Bereiche (z. B. bei Reisen in andere Erdteile) freiwillige Tests zur Prävention gegenüber genetisch bedingten Atopien, z. B. Allergien, durchführbar sind.

6.2.3.4 Genomanalysen an Arbeitnehmern⁵⁵⁾

6.2.3.4.1 Derzeitige Praxis der Arbeitsmedizin und Möglichkeiten gentechnischer Analyseverfahren

In vielen Bereichen sowohl des öffentlichen Dienstes als auch der Privatwirtschaft werden Arbeitnehmer auf ihren Gesundheitszustand hin untersucht. Das soll zum einen dem Schutz der Arbeitnehmer dienen, die an ihrem Arbeitsplatz bestimmten Einwirkungen ausgesetzt sind oder sein werden. Zum anderen soll im Interesse des Arbeitgebers festgestellt werden, ob ein Stellenbewerber gesundheitlich den Anforderungen des Arbeitsplatzes genügt⁵⁶⁾. Diese Untersuchungen können dazu beitragen, bei Arbeitnehmern, die an ihrem Arbeits-

⁵⁵⁾ Hier und im folgenden zählen dazu Arbeiter, Angestellte und Beamte

⁵⁶⁾ Kliesch et al., 1978, § 3, Anm. 7.7

platz bestimmten körperlichen Einwirkungen ausgesetzt sind, Berufskrankheiten zu vermeiden bzw. früh zu erkennen. Sie können aber auch über Nichteinstellung oder Verlust des Arbeitsplatzes entscheiden.

Praxis arbeitsmedizinischer Untersuchung

Untersuchungen der gesundheitlichen Eignung von Bewerbern bei der Einstellung werden von 60% aller privaten Betriebe (90% aller Großbetriebe, das sind Betriebe mit mehr als 2 000 Beschäftigten) routinemäßig durchgeführt⁵⁷). Im öffentlichen Dienst sind diese Untersuchungen der Regelfall. Die Durchführung der Untersuchungen obliegt normalerweise dem nach § 2 Arbeitssicherheitsgesetz (ASiG)⁵⁸) zu bestellenden Betriebsarzt. Fehlt dieser oder ist die technische oder personelle Ausstattung der betriebsärztlichen Untersuchungsstelle für eine bestimmte Untersuchung nicht ausreichend, so werden auch externe Ärzte bzw. Labors beauftragt.

Der Umfang der jeweiligen Untersuchung ist abhängig von der Art des Arbeitsplatzes und dem Zweck, zu dem sie durchgeführt wird. Zu unterscheiden sind die Untersuchungen im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorgemaßnahmen sowie die vom Arbeitgeber verlangte Einstellungsuntersuchung zur Feststellung, ob der Arbeitnehmer in der Lage ist, seinen Arbeitsplatz anzutreten:

a) Arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen

Zahlreiche Gesetze, Tarifverträge und die Unfallverhütungsvorschriften der Berufsgenossenschaften sehen arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen vor⁵⁹). Danach sind für Arbeitnehmer, die an ihrem Arbeitsplatz bestimmten Einwirkungen ausgesetzt sind, bestimmte Untersuchungen vorgesehen. Die Arbeitgeber sind verpflichtet, an derartigen Arbeitsplätzen nur Arbeitnehmer zu beschäftigen, bei denen als Untersuchungsergebnis feststeht, daß keine gesundheitlichen Bedenken vom Arzt erhoben werden⁶⁰). Der Arbeitnehmer ist nicht verpflichtet, an den Untersuchungen teilzunehmen, möglicherweise muß er dann aber ein berufsgenossenschaftliches Beschäftigungsverbot in Kauf nehmen.

Der Umfang der Untersuchungen kann in der Praxis über das in den o. a. Vorschriften geforderte Mindestmaß hinausgehen. Das ergibt sich schon daraus, daß der Betriebsarzt unabhängig von diesen Vorschriften Arbeitsplätze auf ihre Gesundheitsverträglichkeit hin untersuchen (§ 3 ASiG) und dazu die erforderlichen Untersuchungen vornehmen muß. Welche zusätzlichen Vorsorgeuntersuchungen notwendig sind, entscheidet der Betriebsarzt nach Regeln und Erkenntnissen der Arbeitsmedizin. Die Teilnahme an einer solchen Untersuchung ist für

die Arbeitnehmer freiwillig. Lediglich in Ausnahmefällen könnte eine Weigerung gegen arbeitsvertragliche Treuepflichten des Arbeitnehmers verstoßen, nämlich wenn der Untersuchungseingriff minimal ist und Konsequenzen für den betroffenen Arbeitnehmer mit Sicherheit ausgeschlossen sind⁶¹).

Vorsorgeuntersuchungen können bei der Einstellung oder während des Arbeitsverhältnisses durch Rechtsvorschriften angeordnet bzw. erforderlich sein. Im Rahmen von Untersuchungen, die vor Eintritt in den Betrieb durchzuführen sind, werden die zur Feststellung bestehender Erkrankungen oder Anfälligkeiten erforderlichen Untersuchungen durchgeführt.

In erster Linie dienen solche Untersuchungen dazu, bestehende Erkrankungen des Bewerbers rechtzeitig zu erkennen oder ihr Vorhandensein auszuschließen. Sie lassen auch Rückschlüsse auf erblich bedingte Stoffwechselbesonderheiten zu. Zum Teil erheben sie auch stoffwechselbedingte Risikofaktoren für zukünftige Erkrankungen — etwa der Blutfettwert, der als Risikofaktor für die Disposition zur Arteriosklerose gilt. Im Jahr 1976 haben die Berufsgenossenschaften erstmals eine der hier diskutierten genetischen Analysen als empfohlene Untersuchung in ihren Grundsätzen aufgenommen, nämlich einen Test nach G6-PD, um genetisch determinierte Enzymdefekte, die eine besondere Empfindlichkeit gegenüber aromatischen Nitro- und Aminoverbindungen bedingen, zu erkennen⁶²) (s. 6.2.3.3.2). Weitere Informationen zu erblich bedingten Krankheitsfaktoren werden in der üblichen Anamnese erhoben. So beginnt etwa ein typisches „Gesundheitszeugnis“, wie es von den Gesundheitsämtern zur Beurteilung von Bewerbern für den öffentlichen Dienst erstellt wird, mit der Frage: „Erb- und Gesundheitsverhältnisse der Familie?“. Erwartet werden Auskünfte über Herzinfarkte, hohen Blutdruck, Krebs, Rheuma, Zucker, Depressionen, Epilepsie bei Eltern, Großeltern und Geschwistern.

Im Rahmen der medizinischen Überwachung werden auch während des Arbeitsverhältnisses Untersuchungen durchgeführt. In der Anlage 1 zur Unfallverhütungsvorschrift VBG 100 sind die Fristen für Nachuntersuchungen für bestimmte Arbeitsplätze festgelegt. Hierbei soll insbesondere festgestellt werden, ob ein Arbeitnehmer durch bestimmte Arbeitsstoffe besonders belastet und evtl. geschädigt worden ist. Um festzustellen, wie sich bestimmte Arbeitsstoffe auf die Gesundheit des einzelnen auswirken, wird nach dem Konzept des sog. Biomonitoring vorgegangen. Dabei wird zunächst die äußere Exposition, d. h. das Vorkommen eines bestimmten Stoffes am Arbeitsplatz gemessen. Da diese äußere Belastung mit der tatsächlich aufgenommenen Menge, der inneren Belastung, nicht übereinstimmt, wird festgestellt, in welchem Maße

⁵⁷) Rosenbrock, 1982, S. 102

⁵⁸) v. 12. 12. 73, BGBl. I, S. 1885

⁵⁹) §§ 32 ff. JArbSchG, § 81 Abs. 2 SeemG; §§ 17 ff. ArbStoffVO; §§ 10 ff. DruckluftVO; §§ 42 ff. RöVO; §§ 67 ff. StrSchVO; § 7 BAT; §§ 2, 4 Unfallverhütungsvorschrift Arbeitsmedizinische Vorsorge VBG 100

⁶⁰) Kliesch et al., 1978, § 3 Anm. 7.9

⁶¹) Str., vgl. Kliesch et al., 1978, § 3 Anm. 7.9 sowie Wiese, 1986, S. 126 f.

⁶²) Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften e. V. (Hrsg.) Berufsgenossenschaftliche Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen, hier G 33 „Aromatische Nitro- oder Aminoverbindungen“

dieser Stoff im Körper des Arbeitnehmers aufgenommen wurde, z. B. durch Messung der Konzentration im Blut oder Urin. Die gesundheitsschädigende Wirkung kann zum einen von diesem dem Körper zugeführten Stoffen selbst ausgehen, häufig sind aber erst die aus ihnen im Organismus entstehenden Umwandlungsprodukte, die sog. Metabolite, für eine Schädigung verantwortlich. Diese Beanspruchung des Organismus kann individuell sehr unterschiedlich sein, sie hängt nicht nur von der inneren Belastung, sondern auch von den individuellen Gegebenheiten des Stoffwechsels ab. Ein Beispiel hierfür ist die Reaktion auf Benzpyren, das selbst noch nicht schädlich ist. Erst das Folgeprodukt (Benzpyreneoxyd), in das es im Körper umgewandelt wird, wirkt krebsauslösend. Als Beanspruchungsparameter können entweder die Konzentration des Umwandlungsprodukts im Organismus oder wenn möglich, Reaktionen, die durch die Schadstoffe ausgelöst wurden, gemessen werden. Z. B. sind nach beruflicher Benzol-Exposition durch die berufsgenossenschaftlichen Regelungen strukturelle Chromosomenanalysen erwünscht. Solche Tests beruhen auf der Tatsache, daß bestimmte krebserregende Substanzen, wie etwa Arsen, Benzol oder Vinylchloride, strukturelle Veränderungen am genetischen Material auslösen, wenn man ihnen in stärkeren Dosen ausgesetzt wird. Die Feststellung solcher Veränderungen (Chromosomenbrüche) ist ein Hinweis auf besondere Belastungen am Arbeitsplatz.

Der Wert solcher Untersuchungen ist umstritten. Eine der Schwierigkeiten besteht darin, daß man im allgemeinen nicht weiß, wie groß die Rate der genetischen Veränderungen in der Bevölkerung im allgemeinen ist. Nur im Vergleich dazu aber könnte man eine arbeitsplatzbedingte Erhöhung der Veränderungen messen. Ferner ist bislang auch unklar, ob die Veränderungen klinische Bedeutung haben, die Betroffenen also eher erkranken als andere.

Das Ergebnis einer Vorsorgeuntersuchung darf der Betriebsarzt nicht an den Arbeitgeber oder Dritte weitergeben. Das gilt erst recht für die genaue Diagnose. Auch der Betriebsarzt unterliegt der ärztlichen Schweigepflicht (§ 8 I 1 ASiG). Zu einer Weitergabe der gewonnenen Informationen ist er nur befugt, wenn der betroffene Arbeitnehmer einwilligt. In der Regel wird eine solche Einwilligung nicht ausdrücklich erteilt⁶³⁾, sondern durch schlüssiges Handeln. Ob dies bereits darin zu sehen ist, daß der Arbeitnehmer sich der Untersuchung unterzieht in dem Wissen, daß diese zur Abwendung eines berufsgenossenschaftlichen Beschäftigungsverbots notwendig ist⁶⁴⁾, oder erst im Unterlassen einer ausdrücklichen Verweigerung der Weitergabe nach Bekanntgabe der Diagnose durch den Arzt⁶⁵⁾, ist umstritten. Jedenfalls ist davon auszugehen, daß der Betriebsarzt das Untersuchungsergebnis „tauglich“, „bedingt tauglich“ oder „untauglich“ an den Arbeitgeber weiterleiten darf, wenn der Arbeitneh-

mer in Kenntnis des Ergebnisses dem nicht widerspricht.

In jedem Fall treffen den Arbeitnehmer aber die Folgen des Beschäftigungsverbots, wenn er einer Mitteilung des Untersuchungsergebnisses an den Arbeitgeber nicht zustimmt. Sofern keine Verwendung an einem anderen Arbeitsplatz möglich ist, führt dies in der Regel zu einer Kündigung bzw. zur Nichteinstellung.

b) Einstellungsuntersuchungen durch Arbeitgeber

Es liegt im Interesse eines Arbeitgebers, über einen Stellenbewerber möglichst viele, für die geplante Tätigkeit relevante Informationen zu erlangen. Dazu gehören auch Daten über den Gesundheitszustand. Da sie einen erheblichen Eingriff in die Privatsphäre des Arbeitnehmers bedeuten, sind Fragen nach dem Gesundheitszustand nur in begrenztem Umfang zulässig⁶⁶⁾. So darf ein Arbeitgeber z. B. nach chronischen Erkrankungen fragen, die in jüngerer Vergangenheit zur Arbeitsunfähigkeit geführt haben. Ohne besondere Nachfrage ist der Bewerber lediglich verpflichtet, mitzuteilen, ob er zum Zeitpunkt des Dienstantritts voraussichtlich krank oder zur Kur sein wird. Dagegen braucht er nicht auf eine latente Gesundheitsgefährdung hinzuweisen⁶⁷⁾.

Nicht auf besondere Rechtsvorschriften, sondern auf das Fragerecht des Arbeitgebers stützen sich Einstellungsuntersuchungen, die häufig auch durch den Betriebsarzt vorgenommen werden. Dabei soll festgestellt werden, ob der Bewerber an gesundheitlichen Schäden leidet, die ihn für die geplante Tätigkeit als ungeeignet erweisen, oder die, z. B. bei chronischen Erkrankungen, zu häufiger Arbeitsunfähigkeit führen würden. Durch diese Untersuchungen dürfen aber nicht die Grenzen des Fragerechts des Arbeitgebers überschritten werden⁶⁸⁾. Die Teilnahme an einer derartigen Untersuchung ist freiwillig. Der untersuchende (Betriebs-)Arzt darf dem Arbeitgeber gegenüber nur eine Aussage über die Tauglichkeit des Arbeitnehmers für den in Aussicht genommenen Arbeitsplatz machen, nicht dagegen die genaue Diagnose mitteilen⁶⁹⁾. Bezüglich der erforderlichen Einwilligung des Bewerbers gilt das oben Gesagte.

Anwendungsbereiche genetischer Analysen

Für die Bundesrepublik liegen spezielle Daten über genetische Tests an Arbeitnehmern nicht vor. Die üblicherweise durchgeführten Untersuchungen kommen jedoch den genetischen Analysen in einer Reihe von Fällen nahe, zum Teil handelt es sich bereits um solche. Ein Beispiel ist der oben erwähnte Test nach G 6-PD. Weitere genetische Tests befinden sich in der Entwicklung. Nach einer Ausschreibung des BMFT im Rahmen des Forschungsprogramms zur Humanisierung des Arbeitslebens

⁶³⁾ Schaub, 1980, S. 92

⁶⁷⁾ Schaub, 1980, S. 92

⁶⁸⁾ Schaub, 1980, S. 92

⁶⁹⁾ Söllner, 1981, S. 205, m. w. N.

⁶³⁾ Budde, 1985

⁶⁴⁾ Eiermann, 1980

⁶⁵⁾ Budde, 1985, S. 1531

zum Arbeitsschwerpunkt „Krebsrisiken am Arbeitsplatz“ vom Dezember 1985 werden Maßnahmen zur Entwicklung der Analytik von biologischem Material der exponierten Arbeitnehmer gezielt gefördert. Im Rahmen dieser Förderung sollen die methodischen Grundlagen „zum Erkennen von Personen und Personengruppen, die durch ein multifaktorielles Krebsrisiko, bedingt durch Einflüsse aus der Arbeit, Umwelt, persönlichen Lebensweise und Dispositionen in einem hohen Maße gefährdet sind“, geschaffen werden.

Anders ist die Situation in den USA. Dort wurden genetische Tests an Arbeitnehmern zuerst angewandt. In einer Umfrage für das amerikanische Office of Technology Assessment gaben 1982 sechs von 366 großen US-Unternehmen an, daß sie Arbeitnehmer genetisch testen (2 Chemieunternehmen, 2 Versorgungsunternehmen und 2 Firmen der Elektronikbranche). Insgesamt 17 Unternehmen (die Hälfte von ihnen chemische) hatten in der Vergangenheit solche Tests durchgeführt, zum Teil nur in wenigen Fällen und für Forschungszwecke. Die Konsequenzen, die aus den Testergebnissen gezogen wurden, reichten von der bloßen Information der Arbeitnehmer (8 mal genannt) über die Versetzung des Arbeitnehmers (5 mal genannt) und persönliche Schutzmaßnahmen für ihn (3 mal genannt) bis zur Empfehlung, den Arbeitsplatz aufzugeben (2 mal genannt). In einem Fall soll die Produktion eingestellt worden sein⁷⁰⁾.

Die Perspektiven für die Anwendung von genetischen Analysen in der Arbeitswelt werden von den beteiligten Arbeitsmedizinern unterschiedlich eingeschätzt. Man ist derzeit — auch in den USA — eher zurückhaltender als noch vor wenigen Jahren. Das mag zum Teil auf die heftige öffentliche Kritik an den frühen Testversuchen in der amerikanischen Industrie zurückzuführen sein. Es entspricht aber zum Teil auch einer gewissen Ernüchterung hinsichtlich der Leistungsfähigkeit, insbesondere des Aussagewertes genetischer Analysen für das Eintreten von Berufskrankheiten. In der Umfrage des Office of Technology Assessment gaben 54 (etwa 15%) der befragten Unternehmen an, daß sie genetisches Screening von Arbeitnehmern für die Zukunft ins Auge fassen⁷¹⁾.

Auf der anderen Seite wird die Nähe der genetischen Analyseverfahren zu den bisher üblichen Praktiken hervorgehoben. Damit erscheinen sie weniger neu und einschneidend als ursprünglich angenommen. Ihrer schrittweisen und kontinuierlichen Einführung in dem Maße, wie sie technisch ausgereift sind, scheint nichts im Wege zu stehen.

Genetische Tests lassen sich an schon verwendete Analyseverfahren anschließen. Die Arbeitsmedizin scheint grundsätzlich die Nutzung zu befürworten, weil sie darin ein Instrument zur Verbesserung der arbeitsmedizinischen Vorsorge sieht. Enzymprofile bei Arbeitnehmern durch Tests auf Genproduktebene zu erheben und der Beurteilung der gesundheitlichen Eignung zugrunde zu legen, wird als tech-

nisch nicht problematischer angesehen, als ein Mangelgeschwür oder mangelnde Sehfähigkeit des Bewerbers zu diagnostizieren und daraus Konsequenzen zu ziehen.

Für die Anwendung genetischer Analysen in der Arbeitswelt lassen sich drei Einsatzbereiche erkennen:

- Screening nach genetischen Anlagen, die Anfälligkeiten für bestimmte Arbeitsstoffe bedingen,
- Nachweis von genetischen Ursachen bei eingetretener Schädigung durch Arbeitsstoffe im Einzelfall,
- Screening nach genetischen Anlagen für spät ausbrechende Krankheiten.

Screening nach genetischen Anlagen, die besondere Anfälligkeiten für bestimmte Arbeitsstoffe bedingen

Wie oben gezeigt, ist die Beanspruchung des menschlichen Organismus durch Schadstoffe nicht nur von der äußeren und inneren Belastung durch diese Stoffe, sondern auch von den individuell unterschiedlichen Stoffwechselfvorgängen abhängig, insbesondere vom Funktionieren der Entgiftungsmechanismen, mit denen der Körper normalerweise einer Anreicherung schädlicher Produkte entgegenwirken kann. Die Stoffwechselfvorgänge sind wiederum von genetischen Anlagen abhängig. Sofern die ökogenetischen Zusammenhänge zwischen Schadstoffen, Schädigung und genetischer Ausstattung aufgeklärt werden können, kann ein Screening nach besonderen Anfälligkeiten zur Prävention bestimmter Berufskrankheiten dienen. Eine Übersicht über häufig diskutierte genetisch bedingte Anfälligkeiten für Arbeitsstoffe gibt die Tabelle 6-4 in 6.2.3.3.1.

Die Aufklärung genetisch bedingter Anfälligkeiten für bestimmte Arbeitsstoffe ist einer der wichtigsten Anwendungsbereiche des oben beschriebenen Fachgebiets der Ökogenetik (vgl. insbesondere die dort angeführten Beispiele individuell unterschiedlicher Reaktionen auf Fremdstoffe). Bisher fehlt es aber überwiegend an einer hinreichenden Aufklärung der ökogenetischen Zusammenhänge. Daher ist der Vorhersagewert bestimmter genetischer Merkmale zur Feststellung von Erkrankungsrisiken bisher häufig niedrig, wenn nicht sogar völlig ungeklärt. Genauere Erkenntnisse ließen sich nur durch epidemiologische Untersuchungen an einer großen Personenzahl durchführen. Solche Untersuchungen stoßen aber auf Schwierigkeiten, unter anderem auch auf Grund datenschutzrechtlicher Bestimmungen.

Nachweis von genetischen Ursachen bei eingetretenen Schädigungen durch Arbeitsstoffe im Einzelfall

Schließlich können genetische Analysen dazu beitragen, im Einzelfall die Ursachen für eine arbeitsstoffbedingte Schädigung eines Arbeitnehmers abzuklären. Eine Schädigung oder zumindest eine besondere biologische Beanspruchung des Arbeitneh-

⁷⁰⁾ OTA, 1983, S. 194 und 202

⁷¹⁾ OTA, 1983, S. 35 und 195

mers ist also in diesem Fall schon diagnostiziert, etwa durch eine Überwachungsuntersuchung. Es geht nun darum, die genauen Ursachen zu identifizieren.

Die beim Arbeitnehmer festgestellte besondere Beanspruchung kann sowohl auf einer besonders hohen äußeren Belastung mit Arbeitsstoffen am Arbeitsplatz beruhen, wie auch auf einer besonders niedrigen individuellen Verträglichkeit des Arbeitnehmers gegenüber dem Arbeitsstoff. Lassen sich Mängel im objektiven Arbeitsschutz oder eine Vernachlässigung der vorgeschriebenen Arbeitshygiene nicht nachweisen, so kann der Arzt nach Ursachen in der Person des betroffenen Arbeitnehmers suchen, also etwa auch nach einem genetisch bedingten Mangel an wichtigen Enzymen.

Solche genanalytische Diagnostik kann für den behandelnden Arzt, der in aller Regel nicht der Betriebsarzt ist, wichtig sein, um die Therapie festzulegen. Arbeitsmedizinisch kann sie bedeutsam sein als Mittel, die Kenntnisse über die Risiken von Berufskrankheiten zu erweitern und die Möglichkeiten ihrer Vorbeugung zu verbessern. Allerdings ist der Nachweis, daß die Schädigung eines Arbeitnehmers auf seiner genetischen Veranlagung beruht, immer mit erheblichen Unsicherheiten belastet. Die Schädigung beruht meist auf vielfältigen Ursachen. Neben der Belastung am gegenwärtigen Arbeitsplatz ist die mögliche Schwächung durch Belastungen in früheren Tätigkeiten in Betracht zu ziehen, ferner die sonstigen Lebensumstände des Arbeitnehmers und sein Genußmittelverbrauch, insbesondere der Alkohol- und Nikotinkonsum.

Screening nach genetischen Anlagen für spät ausbrechende Krankheiten

Die präsymptomatische Diagnose von Krankheiten, die genetisch angelegt sind, könnte in der Arbeitswelt dazu dienen, bei der Einstellung, Versetzung oder Entlassung von Arbeitnehmern, deren mögliche zukünftige Gesundheitsaussichten als Auswahlkriterium zu nehmen. Dies könnte zum einen aus ökonomischen Gründen geschehen, zum anderen aber auch dem Schutz Dritter dienen, etwa wenn es möglich sein sollte, bei einem Verkehrspiloten genetische Anlagen für plötzlich auftretende Erkrankungen, z. B. eine Epilepsie, zu diagnostizieren.

Die Testverfahren setzen am genetischen Material selber oder an Genprodukten an. Diese Tests diagnostizieren in einigen Fällen Anlagen, die sich später als Krankheit manifestieren. In anderen Fällen werden mit Hilfe der genetischen Analyse Dispositionen nachgewiesen, die mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zur Erkrankung führen können (Hypercholesterinämie). Der Voraussagewert ist derzeit meist sehr gering. Die Entwicklung präsymptomatischer Diagnostik steht erst am Anfang. Mit Ausweitung und Vereinfachung von Testmöglichkeiten ist zu rechnen.

6.2.3.4.2 Mögliche Auswirkungen und Probleme gentechnischer Genomanalysen

Die Anwendung gentechnischer Genomanalysen in der Arbeitswelt kann neben ihren präventiven und

diagnostischen Chancen auch Konflikte bewirken bzw. bisher schon bekannte Fragestellungen erneut aufwerfen. Zum einen könnten gentechnische Genomanalysen dazu beitragen, das bisherige System des Arbeitsschutzes zu beeinträchtigen, zum anderen kann die Diagnose von Anfälligkeiten für bestimmte Berufskrankheiten zu Interessenkonflikten zwischen Arbeitnehmern und Arbeitgebern führen, wenn diese als Auswahlkriterium insbesondere bei Einstellungen herangezogen werden. Schließlich kann das Persönlichkeitsrecht des einzelnen Arbeitnehmers durch die gesetzlichen Aufgaben und Rechte des Betriebsarztes beeinträchtigt werden.

Die Interessen des einzelnen am Erhalt seiner Gesundheit können gefährdet werden, wenn die Anwendung gentechnischer Genomanalysen zu einer *Beeinträchtigung des objektiven Arbeitsschutzes zugunsten subjektiver Auswahlkriterien* führt.

Arbeitsschutz hat nach geltendem Recht in erster Linie bei den objektiven Gefahren und Belastungen des Arbeitsplatzes anzusetzen. Der Arbeitgeber hat durch eine entsprechende Gestaltung der Produktionsanlagen, durch Schutzmaßnahmen am Arbeitsplatz, notfalls durch entsprechende Arbeitskleidung etc. dafür zu sorgen, daß der Arbeitnehmer nicht gesundheitlich geschädigt wird⁷²).

Daneben aber gibt es Arbeitsschutz, der an individuellen subjektiven Faktoren des Arbeitnehmers ansetzt. Es werden Vorsorgeuntersuchungen angeordnet, die Einstellungen von Arbeitnehmern aus gesundheitlichen Gründen untersagen können⁷³).

Entsprechendes gilt, wenn bei Nachuntersuchungen während bestehender Arbeitsverhältnisse eine besondere Gefährdung des Arbeitnehmers festgestellt wird⁷⁴). Das wird in dem Maße zunehmen, wie man die Wirksamkeit des Arbeitsschutzes mit Hilfe des Biomonitoring überwacht und die Grenzen zulässiger Belastungen über Arbeitsstofftoleranzwerte (BAT-Werte) regelt⁷⁵).

BAT-Werte sind Beanspruchungsgrößen. Sie legen Höchstgrenzen für Auswirkungen von Arbeitsstoffen im Körper des Arbeitnehmers fest. Zwar wird nach der offiziellen Philosophie des Biomonitoring jedes Überschreiten von BAT-Werten zunächst als Hinweis auf Mängel im objektiven Gefahrenschutz, also als Indikator für vorausgegangene äußere Belastungen genommen. Aber die Information des BAT-Wertes ist mehrdeutig. Sie schließt auch die Berücksichtigung der individuellen Besonderheiten, auch besonderer durch Enzymmuster bedingter Empfindlichkeiten des Arbeitnehmers ein.

Es besteht Einigkeit, daß es eine schwerwiegende Fehlentwicklung wäre, wenn in zunehmendem Maße die Selektion individuell anfälliger Arbeit-

⁷²) Vgl. die Formulierung in der Arbeitsstoffverordnung

⁷³) §§ 17, 21 ArbStoffVO, §§ 7, 10 VBG 100

⁷⁴) Allerdings mit dem bedeutsamen Unterschied, daß der von Beschäftigungseinschränkungen betroffene Arbeitnehmer einen besonderen Sozialversicherungsschutz (Rente) genießt.

⁷⁵) Vgl. Bolt et. al., 1985

nehmer die Alternative zur weiteren Verringerung der objektiven Belastung am Arbeitsplatz würde. Trotz aller in den letzten Jahrzehnten erzielten Fortschritte ist die Grenze der Verbesserung des objektiven Gefahrenschutzes noch keineswegs erreicht.

Man mag einräumen, daß nach unseren jetzigen Erkenntnissen die relativ höhere kurzfristige Belastung am Arbeitsplatz immer noch unterhalb der Schwelle der Gesundheitsschädigung bleibt. Aber das ist nur bedingt beruhigend. Der Stand der Wissenschaft ist in diesem Bereich besonders vorläufig. Wir stehen erst am Anfang des Verständnisses der Wechselwirkung von Chemikalien und Gesundheit. Insbesondere ist die Verursachung chronischer Erkrankungen durch Dauerbelastungen mit niedrigen Dosen weitgehend ungeklärt. Man kann mit Sicherheit davon ausgehen, daß wir in vielen Fällen unsere heutigen Annahmen über die Ungefährlichkeit von Stoffen im Lichte neuer Erkenntnisse revidieren werden. So wurde beispielsweise noch 1974 für Ethylenoxyd, das u. a. zur Sterilisierung eingesetzt wird, ein MAK-Wert⁷⁶⁾ von 50 ppm als Unbedenklichkeitsgrenze angegeben. Heute gilt der Stoff als krebserregend. Ein MAK-Wert wird nicht mehr festgesetzt, weil es keine Konzentration gibt, bei der eine Belastung als unbedenklich einzustufen ist⁷⁷⁾.

In dieser Situation ist eine Umstellung der Arbeitsschutzstrategie auf individuelle Selektion problematisch. Genanalytische Tests, die Anfälligkeiten für Arbeitsstoffe erfassen, beziehen sich in der Regel auf solche Stoffe, die für jeden schädlich sind. Daher kann die Auswahl besonders anfälliger Personen nur spezielle Gefahren mindern. Die Belastung der übrigen Arbeitnehmer bliebe aber weiterhin bestehen.

Ein weiteres Problem stellt der Konflikt dar zwischen dem Interesse des Arbeitgebers, Arbeitnehmer zu beschäftigen, die den Anforderungen der vorgesehenen Tätigkeit gesundheitlich gewachsen sind und nicht durch Krankheit absehbar ausfallen werden, und dem Wunsch des Arbeitnehmers, eine Anstellung zu erhalten, ohne seine Persönlichkeitsphäre Nachforschungen preisgeben zu müssen. Gestalt gewinnt dieser Interessengegensatz in der Frage nach den Grenzen des Fragerechts des Arbeitgebers.

Um sich hinsichtlich des Gesundheitszustandes eines Bewerbers abzusichern, kann der Arbeitgeber im Rahmen der Vertragsfreiheit als Einstellungs voraussetzung eine ärztliche Untersuchung des Bewerbers verlangen. Allerdings ist er bei diesem Verlangen nicht völlig frei. Das Informationsinteresse des Arbeitgebers ist mit dem Persönlichkeitsrecht des Arbeitnehmers abzuwägen, dem immerhin die Offenlegung wesentlicher Teile seiner Privatsphäre zugemutet wird.

Nach der Rechtsprechung hat der Arbeitgeber nur ein „berechtigtes, billigungswertes und schützens-

wertes Interesse“, über Krankheiten des Bewerbers informiert zu werden, die „im Zusammenhang mit dem einzunehmenden Arbeitsverhältnis stehen“. Zulässig sind danach Fragen nach Krankheiten, durch die die Eignung für die vorgesehene Tätigkeit auf Dauer oder in periodisch wiederkehrenden Abständen eingeschränkt ist, nach ansteckenden Krankheiten, die Dritte gefährden könnten, und nach Umständen, die zum Zeitpunkt der Arbeitsaufnahme bzw. in absehbarer Zeit danach zur Arbeitsunfähigkeit führen werden. Solche Umstände sind etwa eine geplante Operation, eine schon bewilligte Kur oder auch eine z. Z. bestehende akute Erkrankung⁷⁸⁾.

Bei der Entwicklung dieser Kriterien hatte die Rechtsprechung gegenwärtige Beeinträchtigungen der Gesundheit des Bewerbers vor Augen. An die Möglichkeit, mit genetischen Tests zukünftige Krankheiten vorauszusagen, hat man nicht gedacht. Für ihre Beurteilung sind die folgenden Gesichtspunkte zu berücksichtigen: Aufgrund der Rechtsprechung in der Bundesrepublik ist die Erhebung von Krankheitsanlagen ausgeschlossen, die für die Eignung am vorgesehenen Arbeitsplatz ohne Belang sind. Ebenso wenig wie der Arbeitgeber sich anlässlich der Einstellungsuntersuchung eine umfassende Bestandsaufnahme über den Gesundheitszustand des Bewerbers verschaffen oder dessen Persönlichkeit mit psychodiagnostischen Tests alleseitig „ausleuchten“ darf⁷⁹⁾, kann er sich ein genetisches Profil des Arbeitnehmers erstellen lassen. Denn auch wenn mittels einer gentechnischen Analyse ein Erkrankungsrisiko festgestellt werden könnte, so bliebe offen, ob sich dieses auch realisieren würde. Die Anstellung eines möglicherweise genetisch belasteten Arbeitnehmers ist ein fernliegendes Risiko, da gegenwärtig oder in absehbarer Zeit die Arbeitsfähigkeit des Bewerbers nicht beeinträchtigt wird. Die Situation ist nicht vergleichbar mit einer geplanten Operation oder einer bewilligten Kur.

Schließlich könnte eine präsymptomatische Diagnose dazu führen, daß dem Arbeitnehmer entgegen bestehender Regelungen sein allgemeines Erkrankungsrisiko allein aufgebürdet würde. Nach geltendem Recht soll bei bestehendem Arbeitsverhältnis das Risiko, daß der Arbeitnehmer in Zukunft durch Krankheit ausfällt, vom Arbeitgeber mitgetragen werden. Das ergibt sich aus der Verpflichtung zur Lohnfortzahlung im Krankheitsfall und aus den besonderen Anforderungen, die an eine krankheitsbedingte Kündigung gestellt werden. Von diesen Bindungen könnte der Arbeitgeber sich lösen, wenn ihm gestattet würde, Anlagen für zukünftige Krankheiten testen zu lassen. Er kann dann das Risiko solcher Krankheiten bei Vertragsabschluß in Rechnung stellen und damit im Ergebnis dem Arbeitnehmer alleine aufbürden. Das widerspricht dem Prinzip der Fürsorgepflicht und dem Schutzgedanken der Lohnfortzahlung.

Durch die Einführung gentechnischer Genomanalysen könnte auch das allgemeine Persönlichkeits-

⁷⁶⁾ MAK = maximale Arbeitsplatzkonzentration

⁷⁷⁾ Vgl. OTA, 1983, S. 72

⁷⁸⁾ Bundesarbeitsgericht, Der Betrieb 1984, S. 270 b

⁷⁹⁾ BAG, a. a. O.

recht des Arbeitnehmers in unzulässiger Weise beeinträchtigt werden. Individuelle genetische Daten geben Aufschluß über wesentliche, Dritten gegenüber unzugänglich bleibende Rahmenbedingungen der Existenz und der Zukunft eines Menschen. Sie sind, da sie unveränderliche Merkmale betreffen, geeignet, einen Menschen ein für allemal zu klassifizieren oder abzustempeln. Das Recht, diese Daten für sich zu behalten, ja sie vielleicht gar nicht zu kennen, gehört zum Kern des individuellen Persönlichkeitsrechts.

Im öffentlichen Dienst ist die Tendenz, ökonomischen Gesichtspunkten den Vorrang zu geben und sich gegen das Risiko späterer Krankheit des Arbeitnehmers zu schützen, noch größer als beim privaten Unternehmer. Denn diesem drohen allenfalls begrenzte Lohnfortzahlungspflichten. Der öffentliche Dienstherr dagegen muß unter Umständen mit lebenslangen Versorgungsleistungen für den Betroffenen rechnen. Aber auch hier muß man sich fragen lassen, ob die Entlastung der öffentlichen Kassen von den Kosten für die Versorgung von Beamten und Angestellten, die irgendwann einmal krank werden, die „genetische Ausleuchtung“ der Bewerber bei der Einstellung rechtfertigen kann.

Ein weiteres Problem könnte entstehen, wenn *Selbstbestimmungsinteressen des Einzelnen mit der betriebsärztlichen Praxis* in Konflikt geraten.

Betriebsärzte werden nicht nur im Auftrag des Arbeitgebers tätig. Sie haben nach dem Arbeitssicherheitsgesetz ein eigenes Mandat, den Arbeitsschutz im Betrieb zu fördern und können daher grundsätzlich diejenigen arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen einleiten, die sie nach eigenem fachlichen Ermessen für geboten und geeignet halten, den Arbeitnehmer vor gesundheitlicher Gefährdung am Arbeitsplatz zu schützen. Die Reichweite dieses Ermessensspielraums ist auch davon abhängig, ob eine Einstellungsuntersuchung im Auftrag des Arbeitgebers oder eine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchung durchgeführt wird.

Soweit der Betriebsarzt im Auftrag des Arbeitgebers die gesundheitliche Eignung eines Bewerbers für den vorgesehenen Arbeitsplatz prüft, reicht sein Untersuchungsrecht nicht weiter als das Fragerecht des Arbeitgebers. Zwar ist Grundlage seines Untersuchungsrechts die Einwilligung des Arbeitnehmers, aber die gilt, falls nicht ausdrücklich auf die Abweichung hingewiesen worden ist, für genau diejenigen Umstände, die der Arbeitgeber legitimerweise erforschen lassen darf⁸⁰⁾. Eine Erforschung zukünftiger Krankheiten dürfte, wie oben gezeigt, nicht dazugehören.

Vorsorgeuntersuchungen können bei der Einstellung oder während des Arbeitsverhältnisses durch Rechtsvorschriften angeordnet sein. Insoweit ist der Betriebsarzt nur zuständig, wenn er besonders ermächtigt⁸¹⁾ ist. Der Betriebsarzt kann aber sei-

nerseits Vorsorgeuntersuchungen anregen, die über die in den berufsgenossenschaftlichen Grundsätzen vorgesehenen hinausgehen, also auch Genomanalysen. Diese sind grundsätzlich für den Arbeitnehmer freiwillig. Es gibt keine Duldungspflicht für solche Untersuchungen⁸²⁾.

Es ist aber fraglich, ob das Erfordernis der Einwilligung immer einen wirksamen Schutz bedeutet. Der Arbeitnehmer kann sich häufig dem Verlangen des Arztes kaum entziehen. Daher wird der Umfang der Untersuchung oftmals allein durch den Arzt bestimmt. Das könnte dazu führen, daß im Einzelfall ein Arbeitnehmer seine Einwilligung erteilt, ohne in vollem Umfang über die Untersuchung informiert zu sein.

Betriebsärztliche Erhebungsbögen zeigen, daß nicht nur nach allen möglichen Symptomen bestehender körperlicher oder seelischer Erkrankung geforscht wird, sondern auch nach erblichen Belastungen, nach sozialem Hintergrund, Familienkonflikten, Sexualverhalten etc. Genetisches Screening nach besonderen individuellen Arbeitsstoffunverträglichkeiten fügt sich in diese Praxis ein. Hinzu kommt, daß der Betriebsarzt in vielen Fällen ein legitimes arbeitsmedizinisches Forschungsinteresse hat. Dieses ist durch § 3 I Nr. 1 u. 3c ASiG gedeckt.

Es ist zu berücksichtigen, daß im arbeitsmedizinischen Bereich die ärztlichen Entscheidungen in besonderem Maße Auswirkungen über die rein fachlichen Beurteilungen hinaus haben können. Denn es handelt sich häufig nicht nur um Entscheidungen, die der Erhaltung oder Wiederherstellung der Gesundheit eines Arbeitnehmers dienen. Gleichzeitig können sich diese Entscheidungen auch in erheblichem Maße auf die soziale Situation des Betroffenen auswirken und nicht zuletzt auch die Interessen des Arbeitgebers, etwa an der Weiterbeschäftigung eines qualifizierten Mitarbeiters, berühren. Es mag sein, daß derartige Entscheidungen ohnehin zum Wesen der präventiven Arbeitsmedizin gehören und insofern betriebsärztliche Routine sind. Das ändert nichts an der Tatsache, daß sie dem Kern nach gesundheitspolitische Strukturentscheidungen sind, bei denen fraglich ist, inwieweit sie in die Kompetenz des Mediziners fallen können oder dem einzelnen Arbeitnehmer zu überlassen sind.

6.2.3.4.3 Handlungsbedarf und Empfehlungen für Genomanalysen an Arbeitnehmern

Chancen und Risiken genetischer Analysen an Arbeitnehmern

Chancen

Die Anwendung genetischer Analysen an Arbeitnehmern kann Chancen zur Verbesserung der arbeitsmedizinischen Vorsorge bieten. Einerseits können angeborene individuelle Dispositionen erkannt werden, die ein erhöhtes Risiko beinhalten, aufgrund arbeitsplatzbedingter Einwirkungen zu er-

⁸⁰⁾ Vgl. auch Antwort der Bundesregierung BT-Drs. 10/4594

⁸¹⁾ Ermächtigung durch Berufsgenossenschaften gem. § 6 VBG 100

⁸²⁾ Wiese, 1986, S. 127

kranken. Andererseits kann man Veränderungen am genetischen Material feststellen, die durch arbeitsplatzbedingte Einwirkungen hervorgerufen werden.

Informationen über genetische Dispositionen können den einzelnen Arbeitnehmer bei seiner Lebensplanung, seiner individuellen Gesundheitsvorsorge und Berufsplanung unterstützen und ihn vor dem Risiko der Berufskrankheit bewahren und so zum Arbeitsschutz beitragen.

Risiken

Genetische Analysen können bei Auswahlentscheidungen, bei Einstellungen oder Versetzungen gegen Arbeitnehmer verwendet werden und zur sozialen Diskriminierung des einzelnen Arbeitnehmers und von Arbeitnehmergruppen auf dem Arbeitsmarkt führen.

Der Voraussagewert genetischer Analysen, die in der Arbeitsmedizin bisher relevant sind, ist in der Regel sehr niedrig, d. h. nur ein geringer Teil der Träger einer Disposition wird auch tatsächlich erkranken. Dabei könnten aus genetischen Analysen mit niedrigem Aussagewert Konsequenzen für die Beschäftigung des Arbeitnehmers gezogen werden.

Durch gefährliche Stoffe am Arbeitsplatz hervorgerufene Gesundheitsschädigungen könnten als anlagebedingt ausgegeben werden und zur Entlassung bzw. Aussonderung des Arbeitnehmers führen.

Es besteht die Gefahr einer Aushöhlung des Arbeitsschutzes. Anstatt die objektiven Gefahren des Arbeitsplatzes mittels geeigneter Techniken zu verringern, würde der Arbeitnehmer selbst — als besonders anfällig eingestuft — vom Arbeitsplatz ferngehalten.

Die Kenntnis möglicher genetischer Ausprägungen könnte zu einem Entscheidungskonflikt des Arbeitnehmers führen, zwischen möglicher Gesundheitsgefährdung oder Abbruch eines einmal eingeschlagenen Berufsweges und möglicher Arbeitslosigkeit wählen zu müssen.

Stellungnahme

Die Kommission lehnt die generelle Anwendung der Möglichkeiten der genetischen Analyse für Reihenuntersuchungen an Arbeitnehmern grundsätzlich ab.

Die Kommission befürwortet genetische Analysen an Arbeitnehmern nur im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorge und nur dann, wenn die erkennbaren Gefahren ihres Mißbrauchs und drohende Fehlentwicklungen im System des Arbeitsschutzes und der Sozialversicherung durch rechtsverbindliche Vorschriften sicher abgewehrt werden können.

— Insbesondere muß verhindert werden, daß Arbeitnehmer zur Auswahl bei der Einstellung oder der Entlassung genetisch „durchleuchtet“ werden können. Informationen über genetische Merkmale, die Auskunft geben über das künftige Krankheitsschicksal eines Individuums

oder über seine sonstigen besonderen Lebensrisiken, betreffen den Kernbereich der Persönlichkeit des Menschen.

Hinsichtlich der Gewinnung und Verwendung solcher Informationen müssen strenge, dem verfassungsmäßigen Recht auf „informationelle Selbstbestimmung“ entsprechende rechtliche Maßstäbe entwickelt werden. Dies schließt Regelungen ein, die das Recht des einzelnen, die Erhebung genetischer Daten abzulehnen, garantieren.

- Genetische Tests dürfen nicht dazu benutzt werden, Arbeitnehmer von bestimmten Arbeitsplätzen fernzuhalten, um dadurch erforderliche technische und organisatorische Maßnahmen der Gefahrenbekämpfung am Arbeitsplatz (Arbeitsschutzsystem) umgehen zu können.
- Eine unbeschränkte Ausweitung medizinisch begründeter Beschäftigungsverbote für Arbeitnehmer mit bestimmten genetischen Dispositionen muß rechtswirksam verhindert werden.
- Eine Aushöhlung des Versicherungsschutzes für den Arbeitnehmer muß unterbunden werden. Genetisch bedingte Anfälligkeiten für bestimmte Arbeitsstoffe sind kein „anlagebedingtes Leiden“. Sie schließen in keinem Fall die Anerkennung eingetretener Gesundheitsschädigungen als Berufskrankheit aus.

Empfehlungen

Gesetzliche Begrenzung des Fragerechts des Arbeitgebers bei Abschluß eines Arbeitsvertrages

Zur Auswahl geeigneter Personen kann der Arbeitgeber bei der Einstellung nach gewissen persönlichen Umständen des Arbeitnehmers fragen und darüber hinaus eine ärztliche Untersuchung verlangen. Er ist dabei nach der Rechtsprechung nicht völlig frei. Er darf im Rahmen seines unmittelbaren Fragerechts nur Auskünfte verlangen, die nach objektiver Bewertung für die Eignung am vorgesehenen Arbeitsplatz von Bedeutung sind⁸³). Und er hat bei seinem Auskunftsverlangen das Persönlichkeitsrecht des Arbeitnehmers zu respektieren.

Bei einer vom Arbeitgeber verlangten ärztlichen Untersuchung muß sich der Arbeitnehmer darauf verlassen können, daß sich Umfang und Tiefe der medizinischen Untersuchung nach der Begrenzung des Fragerechts richtet. Das Erfordernis der Einwilligung schützt den Arbeitnehmer nicht. Wenn er die ärztliche Untersuchung verweigert, muß er damit rechnen, bei der Einstellung benachteiligt zu werden.

Nur eine gesetzliche Begrenzung des Fragerechts des Arbeitgebers bietet einen ausreichenden Schutz. Diese Position vertritt schon der Entwurf der Arbeitsgesetzbuchkommission von 1976. Sie entspricht der Forderung des Volkszählungsurteils des Bundesverfassungsgerichts nach besonderen, bereicherspezifischen Regelungen der Datenerhe-

⁸³) vgl. Schaub, 1980, S. 82

bung und Datenverwendung in wichtigen Sozialbereichen. Die Absicht, eine solche Regelung für Arbeitnehmerdaten herbeizuführen, ist von der Bundesregierung zuletzt 1985 unterstrichen worden⁸⁴⁾.

Die Kommission empfiehlt dem *Deutschen Bundestag*,

1. die Begrenzung des Fragerechts des Arbeitgebers in das Bürgerliche Gesetzbuch (§§ 611 ff. BGB) einzufügen.
2. alle Testverfahren auszuschließen, die das Persönlichkeitsrecht des Arbeitnehmers verletzen. Das gilt für alle Verfahren, die ein umfassendes Persönlichkeits- oder Gesundheitsprofil erheben.
3. genanalytische und sonstige Untersuchungen auszuschließen, die Krankheitsanlagen und zukünftige Krankheiten des Arbeitnehmers diagnostizieren. Das gilt auch, wenn die zukünftige Krankheit die Einsetzbarkeit am vorgesehenen Arbeitsplatz beeinträchtigen könnte. Gegenstand zulässiger Eignungsuntersuchungen darf nur die gegenwärtige gesundheitliche Eignung des Arbeitnehmers sein (vgl. dazu unten).
4. Verletzungen der Fragerechts Grenzen des Arbeitgebers strafrechtlich zu ahnden.
5. gesetzlich festzulegen, daß Testverfahren, die die besondere genetisch bedingte Anfälligkeit eines Arbeitnehmers gegenüber Arbeitsstoffen diagnostizieren sollen, nur angewandt werden dürfen, sofern sie durch Rechtsvorschriften ausdrücklich zugelassen sind.
6. die Mitbestimmung bei der Erfassung und der Festlegung allgemeiner Kriterien für gendiagnostische Analysen im Rahmen medizinischer Eignungsuntersuchungen im Betriebsverfassungsgesetz (§ 94) und im Personalvertretungsgesetz (§ 75 Abs. 3 Ziff. 8 und 9, § 76 Abs. 2 Ziff. 2 und 3) zu verankern.

Genetische Analysen an Arbeitnehmern im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorge

Soweit der Arzt im Auftrag des Arbeitgebers die gesundheitliche Eignung eines Bewerbers festzustellen hat, reicht sein Untersuchungsrecht nicht weiter als das Fragerecht des Arbeitgebers. Der Betriebsarzt hat jedoch nach dem Arbeitssicherheitsgesetz den Auftrag, den Arbeitgeber bei der Wahrung seiner allgemeinen Arbeitsschutzpflicht zu unterstützen und die Arbeitnehmer medizinisch zu beraten. In diesem Rahmen kann er grundsätzlich diejenigen Vorsorgeuntersuchungen anregen, die er nach ärztlichem Ermessen für geboten hält. Die Untersuchungen sind formal freiwillig; de facto aber kann sich kaum ein Arbeitnehmer dem Verlangen des Arztes entziehen.

⁸⁴⁾ vgl. Gola, 1985, S. 2691; Konferenz der Datenschutzbeauftragten des Bundes und der Länder, 1984, S. 504 ff.; „Personalinformationssysteme und Datenschutz“ (Antwort der Bundesregierung) BT-Drs. 10/4594, S. 23 f.

Der Arbeitnehmer ist durch die gesetzliche Schweigepflicht⁸⁵⁾ des Arztes bestenfalls gegen die unbefugte Weitergabe seiner genetischen Daten geschützt, nicht aber dagegen, daß aus diesen Daten Konsequenzen für seine Einstellung oder seine Weiterbeschäftigung gezogen werden⁸⁶⁾ (vgl. dazu oben).

Die Kommission empfiehlt dem *Deutschen Bundestag*,

7. durch geeignete Maßnahmen die Anwendung genetischer Analysen in der betriebsärztlichen Praxis auf die Fälle zu beschränken, in denen solche Analysen durch rechtliche Vorschriften geregelt sind.

Dadurch soll gewährleistet werden,

- a) daß nur wissenschaftlich abgesicherte Tests angewandt werden;
- b) daß bei der Entscheidung, welche Konsequenzen aus Testergebnissen zu ziehen sind, das Interesse an der Prävention von Berufskrankheiten mit dem Selbstbestimmungsrecht des Arbeitnehmers abgewogen wird. Diese Entscheidung ist nicht nur eine ärztliche, sie ist zugleich eine der öffentlichen Gesundheitspolitik.

Das Erfordernis rechtlicher Regelung für genetische Analysen gilt nicht nur für die Erstuntersuchung bei der Einstellung, sondern auch für Nachsorgeuntersuchungen während des Arbeitsverhältnisses (z. B. Biomonitoring). Die Frage, welche Tests der Arzt für seine Diagnose verwendet, bleibt im allgemeinen seinem Ermessen überlassen. Im Fall genetischer Tests erscheint es jedoch im Interesse des Arbeitnehmers notwendig, die Anwendbarkeit der Tests und vor allem die Konsequenzen, die aus den Testbefunden gezogen werden dürfen, verbindlich zu regeln.

Die Kommission empfiehlt dem *Deutschen Bundestag*,

8. die *Berufsgenossenschaften* aufzufordern, die verbindliche Regelung der Testanwendung und der Konsequenzen, die aus diesen Tests gezogen werden dürfen, in der Unfallverhütungsvorschrift der Berufsgenossenschaften „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (VBG 100) festzulegen.

Dabei ist sicherzustellen, daß

- a) der betroffene Arbeitnehmer vor Beginn der Erstuntersuchung oder Nachsorgeuntersuchung über eine vorgesehene genetische Analyse informiert wird;
- b) der betroffene Arbeitnehmer darüber aufgeklärt wird, welche Bedeutung das jeweilige Ergebnis der Analyse für ihn haben kann;
- c) der Inhalt des Gesprächs und die Einwilligung des Arbeitnehmers zur Durchführung einer genetischen Analyse schriftlich fixiert und vom betroffenen Arbeitnehmer und dem aufklärenden Arzt unterzeichnet wird.

⁸⁵⁾ Arbeitssicherheitsgesetz, § 8 I 1; Strafgesetzbuch, § 203

⁸⁶⁾ vgl. Budde, 1985

Die Einwilligung zur genetischen Analyse ist unwirksam, wenn der betroffene Arbeitnehmer nicht vorher über die Umstände aufgeklärt worden ist, denen er erkennbar eine Bedeutung für die Einwilligung beimißt.

Richtlinien für die Zulassung von genetischen Tests im Rahmen von Arbeitsschutzvorschriften

Die Kommission empfiehlt dem *Deutschen Bundestag*,

9. die Voraussetzungen, unter denen genetische Tests in Arbeitsschutzvorschriften aufgenommen werden können, durch verbindliche Richtlinien zu präzisieren. Diese Richtlinien müssen den Berufsgenossenschaften Rahmenbedingungen und Grenzen für die Einführung genetischer Tests vorgeben.
10. entsprechend die Reichsversicherungsordnung § 708 Abs. 1 Ziff. 3 zu ergänzen.
11. durch geeignete Maßnahmen sicherzustellen, daß bei jeder Einführung von genetischen Tests folgende Bedingungen einzuhalten sind:
 - a) **Förmliches Zulassungsverfahren**
Es dürfen nur wissenschaftlich einwandfreie Tests verwendet werden. Dazu ist — neben der Zuverlässigkeit der Erfassung der getesteten Merkmale — vor allem wesentlich, daß der Voraussagewert des Merkmals bestimmt ist, also bekannt ist, welches Risiko für den einzelnen Merkmalsträger besteht, eine bestimmte Berufskrankheit zu bekommen. Im Falle genetischer Tests sollte die Gültigkeit der Testverfahren unter Beteiligung geeigneter Sachverständiger, z. B. im Rahmen öffentlicher Anhörungen, durch das Bundesgesundheitsamt festgestellt werden.
 - b) **Bekräftigung des Vorrangs des objektiven Arbeitsschutzes**
Die Erfassung individuell besonders anfälliger Arbeitnehmer und gegebenenfalls ihr Ausschluß vom Arbeitsplatz sind nur dann zulässig, wenn eine Verbesserung der objektiven Arbeitsbedingungen, die auch für den betroffenen Arbeitnehmer ausreichend wäre, unmöglich ist.
 - c) **Präventivmedizinische Relevanz**
Im Rahmen genetischer Tests, die durch Rechtsvorschrift zugelassen sind, dürfen keine Daten über Arbeitnehmer erzeugt werden, die über die präventivmedizinische Zielsetzung der Tests hinausgehen. Die möglichen Konsequenzen aus den Testverfahren müssen daher in den Vorschriften selbst festgelegt sein.
 - d) **Beschäftigungsbeschränkungen**
Das individuelle Risiko, eine „arbeitsbedingte“ Erkrankung zu bekommen, rechtfertigt im allgemeinen nicht den Ausschluß von bestimmten Beschäftigungsmöglichkeiten. Das Risiko für den einzelnen muß dazu schon er-

heblich sein, was Eintrittswahrscheinlichkeit und Schwere des drohenden Schadens und Gefährdung Dritter betrifft. Im Falle von Beschäftigungsverboten soll das Diskriminierungsverbot des Artikels 3 GG beachtet werden.

- e) **Transparenz der Testpraxis in den Betrieben; Mitwirkung des Betriebsrates bzw. Personalrates**

Das Ausmaß der Nutzung rechtlich zulässiger genetischer Tests und ihre Auswirkungen auf die betriebliche Praxis müssen überprüfbar und nachvollziehbar sein. Daher sollen alle Anwendungen solcher Tests bei den Berufsgenossenschaften registriert werden. Die Arbeitsbereiche, für die wegen besonderer Gefahren für bestimmte Risikopersonen die Anwendung der Tests vorgesehen ist, sind im Einvernehmen mit dem Betriebsrat bzw. dem Personalrat festzulegen. (§ 87 Abs. 1 Ziff. 7 BetrVG und § 75 Abs. 3 Ziff. 11 des Personalvertretungsgesetzes).

Werden im Rahmen rechtlich zugelassener Testverfahren aufgrund einer genetisch bedingten Arbeitsstoffanfälligkeit gesundheitliche Bedenken gegen die Beschäftigung eines Arbeitnehmers geltend gemacht, die nicht zu beheben sind (Beschäftigungsverbot nach § 10 Abs. 3 VBG 100), so ist die Berufsgenossenschaft davon zu unterrichten (entsprechend § 10 Abs. 5 VBG 100).

Der Technische Aufsichtsdienst (TAD) bei den Berufsgenossenschaften soll in solchen Fällen überprüfen, ob die Gefährdung des Arbeitnehmers tatsächlich nicht durch andere (technische oder organisatorische) Maßnahmen abzuwenden ist.

Schutz der genetischen Daten des Arbeitnehmers

Auch bei der Einhaltung der vorgeschlagenen Beschränkungen für genetische Analysen werden in Zukunft in wachsendem Umfang individuelle genetische Daten über Arbeitnehmer anfallen. Da der Mißbrauch dieser Daten erhebliche Risiken für den Arbeitnehmer birgt, sind besondere Schutzmaßnahmen erforderlich.

Die Kommission empfiehlt dem *Deutschen Bundestag*,

12. in die vorgesehene gesetzliche Regelung der Datenerhebung und -verwendung in wichtigen Sozialbereichen folgendes mit aufzunehmen:
 - a) Die Voraussetzungen für eine wirksame Entbindung von der Schweigepflicht des Arztes zu präzisieren. Nicht nur pauschale Entbindungen von der Schweigepflicht, wie sie etwa bei Abschluß des Arbeitsvertrages für künftige Untersuchungen erklärt werden, sind unwirksam, sondern auch vor einer Untersuchung erteilte Entbindungen sind von zweifelhaftem Wert. Der Arbeitnehmer muß die Möglichkeit haben, zunächst den Befund und das Ergebnis der Untersuchung zur Kennt-

nis zu nehmen, bevor er über die Weitergabe der Information entscheiden kann⁸⁷⁾.

Die Entbindungen der Schweigepflicht haben durch Einzelerklärung zu erfolgen. Diese Erklärung soll erst erfolgen, wenn das Untersuchungsergebnis feststeht⁸⁸⁾.

- b) Genetische Daten, wie medizinische Daten allgemein, dürfen nicht in Personalinformationssysteme aufgenommen und nicht in anderen Dateien des Arbeitgebers elektronisch gespeichert und verarbeitet werden.

Elektronische Speicherung muß ausgeschlossen werden, um der Gefahr einer Zweckentfremdung solcher Daten und ihrer Verbindung mit anderen Datenbeständen vorzubeugen.

Auch im betriebsärztlichen Bereich muß die elektronische Speicherung individualisierter genetischer Daten ausgeschlossen werden.

Medizinische Forschung in der Arbeitswelt⁸⁹⁾

Forschung, in der Zusammenhänge zwischen individuellen Erbanlagen und Berufsrisiken aufgeklärt werden sollen, muß in öffentlich-rechtlicher Form geregelt werden. Arbeitsmedizinische Forschung im Betrieb ist nur dann vertretbar, wenn eine Freiwilligkeit der Teilnahme der betroffenen Arbeitnehmer und die Mitbestimmung des Betriebs- bzw. Personalrates gewährleistet ist.

Im Bereich der allgemeinen medizinischen Forschung am Menschen wird entsprechend der Forderung der revidierten Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki zum Schutz von Versuchspersonen eine vorherige Begutachtung der Forschungsprojekte durch eine „Ethik-Kommission“ für notwendig gehalten und von den Förderungsinstituten vorgeschrieben. Die Forderung ist auf arbeitsmedizinische Forschung, soweit sie Untersuchungseingriffe am Menschen voraussetzt, übertragbar.

Darüber hinaus müssen die Festlegungen arbeitsmedizinischer Forschungsvorhaben, insbesondere solche, die genetische Analysen an Arbeitnehmern im Betrieb enthalten, unter Beteiligung der Gewerkschaften definiert und durchgeführt werden.

⁸⁷⁾ vgl. Wiese, 1986, Jung, 1985

⁸⁸⁾ Zur Praxis der Entbindung von der Schweigepflicht bei Einstellungsuntersuchungen im öffentlichen Dienst, siehe Erlaß des Innenministers NRW, MBL — NW Nr. 69, 1985, S. 1248

⁸⁹⁾ Nach einer Ausschreibung des BMFT im Rahmen des Forschungsvorhabens zur Humanisierung des Arbeitslebens zum Arbeitsschwerpunkt „Krebsrisiken am Arbeitsplatz“ vom Dezember 1985 werden Maßnahmen zur Entwicklung der Analytik von biologischem Material der exponierten Arbeitnehmer gezielt gefördert. Im Rahmen dieser Förderung sollen die methodischen Grundlagen „zum Erkennen von Personen, Personengruppen, die durch ein multifaktorielles Krebsrisiko, bedingt durch Einflüsse aus der Arbeit, Umwelt, persönlichen Lebensweise und Dispositionen in einem hohen Maße gefährdet sind“, geschaffen werden.

Die Kommission empfiehlt, dem *Deutschen Bundestag*,

13. durch geeignete Maßnahmen dafür Sorge zu tragen, daß medizinische Forschung an Arbeitnehmern im Betrieb und in der Verwaltung durch eine gesetzlich vorgeschriebene zentrale „Ethik-Kommission“ registriert und begutachtet wird. Diese „Ethik-Kommission“ ist bei der Zentralstelle für Unfallverhütung und Arbeitsmedizin (ZeFU) anzusiedeln. Neben Medizinern sind auch Arbeitgeber und Gewerkschaftsvertreter sowie Naturwissenschaftler an dieser Kommission zu beteiligen.

Das Konzept des „anlagebedingten Leidens“ ist auf genetisch bedingte Arbeitsstoffanfälligkeiten nicht anwendbar

Mit der Ausweitung der genetischen Diagnostik wird es zunehmend möglich, bei arbeitsstoffbedingten Schädigungen von Arbeitnehmern nachzuweisen, daß besondere genetisch bedingte Anfälligkeiten ein mitverursachender Faktor gewesen sind. Diese Mitverursachung darf bei der Frage, ob die Schädigung des Arbeitnehmers auf beruflicher Einwirkung beruht, nicht berücksichtigt werden. Wesentliche Ursache im Sinne der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts ist in diesen Fällen immer die Belastung am Arbeitsplatz. Diese Wertung entspricht dem anerkannten Prinzip, daß die Unfallversicherung den Arbeitnehmer in dem Gesundheitszustand schützt, in dem er sich bei Aufnahme seiner Tätigkeit befindet, auch wenn dieser Zustand eine erhöhte Gefährdung begründet⁹⁰⁾.

Risiken, die der einzelne Arbeitnehmer durch Teilnahme am Arbeitsleben auf sich nimmt, muß die Versicherungsgemeinschaft im Schadensfall tragen. Die Ausführungen beziehen sich auf diejenigen Sozialversicherungsansprüche, die sich aus Arbeitsunfällen bzw. Berufskrankheiten ergeben können.

Die Kommission empfiehlt dem *Deutschen Bundestag*,

14. die Träger der gesetzlichen Sozialversicherung zu verpflichten, sicherzustellen, daß genetisch bedingte Anfälligkeiten gegenüber Arbeitsstoffen nicht nachträglich im Schadensfall gegen den Arbeitnehmer geltend gemacht werden dürfen.

„Genetische Berufsberatung“ außerhalb des Arbeitsverhältnisses

Genetische Tests, die in der Arbeitswelt nicht zugelassen sind, können gleichwohl vom Arbeitnehmer selbst genutzt werden, um sich über Risiken zu informieren und von sich aus auf einen angebotenen Arbeitsplatz oder die vorgesehene Berufswahl zu verzichten. Solche genetische Berufsberatung muß eine Option bleiben, die der Arbeitnehmer außerhalb des betriebsärztlichen Dienstes bei einem Arzt seines Vertrauens wahrnehmen kann. An-

⁹⁰⁾ Vgl. Mehrtens, 1984, 89 f.

rerseits droht die Gefahr, daß Bewerber Atteste über genetische Analysen bei der Einstellungsuntersuchung von sich aus mitbringen, um ihre Chancen zu erhöhen oder die entsprechenden Auskünfte anbieten. Es gilt daher, den Mißbrauch freiwilliger genetischer Berufsberatung abzuwehren.

Die Kommission empfiehlt dem *Deutschen Bundestag*,

15. gesetzlich zu regeln⁹¹⁾, daß

- a) Ärzte bzw. medizinische Institutionen, die genetische Analysen durchführen, welche nicht durch rechtliche Regelungen vorgeschrieben sind, keine Auskünfte über den Befund an Dritte (einschließlich Betriebsärzte) weitergeben dürfen;
- b) vom Arbeitgeber keine Atteste über bestehende oder nicht bestehende genetische Dispositionen gefordert oder entgegengenommen werden dürfen.

6.2.3.5 Genomanalyse für Versicherungen

6.2.3.5.1 Derzeitige Praxis der Erhebung von Gesundheitsdaten

In der Bundesrepublik Deutschland sind zwei Grundtypen der Versicherung zu unterscheiden, die gesundheitliche Risiken versichern: die Sozialversicherung und die privaten Versicherungen.

Der Sozialversicherung gehört der Versicherte kraft Gesetz an. Die zu entrichtenden Beiträge richten sich nach einem gleichen Prozentsatz des Arbeitseinkommens, ohne daß persönliche Eigenschaften des Versicherten einen Einfluß hätten. Ausschlüsse aus der Sozialversicherung, beispielsweise aus der gesetzlichen Krankenversicherung wegen eines hohen Erkrankungsrisikos, sind nicht möglich. Daher werden bei Eintritt in die Sozialversicherung keine Untersuchungen über den Gesundheitszustand des zu Versichernden verlangt (§§ 165 ff. RVO). Ausnahmsweise können bei dem Kreis der sog. versicherungsberechtigten Personen (§ 176 RVO) bestimmte Vorerkrankungen von den Versicherungsleistungen ausgenommen werden.

Hauptgebiete der privaten Versicherung, die gesundheitliche Risiken betreffen, sind die Lebensversicherung und die private Krankenversicherung.

Die Lebensversicherung dient der wirtschaftlichen Absicherung von Familien und Einzelpersonen bei frühem Tod, sie bietet aber auch die Möglichkeit zu steuerbegünstigter Vermögensbildung⁹²⁾. Die private Krankenversicherung dient der sozialen Absicherung im Krankheitsfall. Soweit sie Aufwendungen ersetzt, die infolge einer Krankheit entstehen, ist sie eine Schadensversicherung, sofern Pauschalbeträge, wie z. B. Krankentagegeld, gezahlt werden, handelt es sich um eine Summenversicherung⁹³⁾.

⁹¹⁾ Vgl. Krebsregistergesetz NRW vom 12. 2. 1985, GVBl. S. 125 ff. § 7 Abs. 2

⁹²⁾ Deutsch, 1984, S. 157

⁹³⁾ Deutsch, 1984, S. 165

Die Versicherten verteilen sich auf die Versicherungsträger wie folgt (Quelle: Statistisches Bundesamt):

Krankenversicherung (Stand April 1982)	
Versicherungsträger der RVO (AOK, Ersatzkassen etc.), Landwirtschaftl. KK und Bundesknappschaft	89,7%
Private Krankenversicherung	7,9%
Sonstige	2,1%
Keine	0,3%

Die privaten Versicherer versuchen, das zu übernehmende Risiko möglichst genau einzuschätzen, um entsprechend mit Ablehnung oder Prämiengestaltung reagieren zu können. Zur Feststellung dieses Risikos verlangen private Kranken- und Lebensversicherungen umfassende Auskünfte vom Versicherungsnehmer über seinen Gesundheitszustand sowie über bestimmte familiäre Krankheitsbelastungen. Vor Abschluß eines Lebensversicherungsvertrages werden ab einer bestimmten Versicherungssumme ärztliche Aufnahmeuntersuchungen durchgeführt⁹⁴⁾. Sofern der Versicherungsnehmer Umstände verschweigt, die „für die Übernahme der Gefahr erheblich sind“, hat der Versicherer ein Rücktrittsrecht gem. § 16 II Versicherungsvertragsgesetz (VVG).

Um dem Versicherer eine Risikoaufklärung zu ermöglichen, verlangen die Versicherer in der Regel, daß der Versicherungsnehmer alle Ärzte und Kliniken, bei denen er in Behandlung war, von ihrer Schweigepflicht entbindet.

6.2.3.5.2 Perspektiven der Anwendung gentechnischer Analysemethoden

Durch die mit der Genomanalyse eröffneten diagnostischen Möglichkeiten können in zunehmendem Maße genetische Erkrankungen sowie Anfälligkeiten und Anlagen in die Risikobewertung der Versicherer aufgenommen werden. In diesem Fall wird die Mitteilung bekannter, bzw. die Einwilligung in die Erhebung neuer Daten verlangt. Das kann dazu führen, daß in bestimmten Fällen entweder ein Versicherungsvertrag grundsätzlich abgelehnt wird oder eine Versicherung nur unter erhöhten Prämienzahlungen möglich ist. Wird z. B. einem Träger des Gens der Chorea Huntington der Abschluß einer Lebensversicherung verweigert, so wird ihm damit nicht nur die Möglichkeit genommen, seine Familie für den Fall seines Todes auf Grund dieser Krankheit, sondern auch für den Fall eines frühzeitigen Todes auf Grund anderer Ursachen abzusichern⁹⁵⁾. Die Möglichkeit, anstelle einer privaten Versicherung auf die Sozialversicherung auszuweichen, kann als Alternative verschlossen sein, wenn der Betroffene nicht zum Kreis der in

⁹⁴⁾ Deutsch, 1986, S. 3

⁹⁵⁾ Deutsch, 1986, S. 4

der RVO genannten versicherungspflichtigen oder berechtigten Personen gehört; z. B. ist ein Beitritt zur gesetzlichen Krankenversicherung bei Überschreiten der monatlichen Beitragsbemessungsgrenze nicht möglich (§§ 165 I Nr. 2, 166 I RVO)⁹⁶.

Im Falle einer Aufnahme genetischer Tests in das Untersuchungsprogramm der Versicherer muß der Versicherungsnehmer zulassen, daß die Zukunft seiner Gesundheit ausgeforscht wird, die er selbst möglicherweise nicht kennen will.

Auch für die Sozialversicherung können sich Folgen ergeben. Die Tendenz privater Versicherer, weitgehend Risikopersonen auszuschließen, kann durch die Genomanalyse verstärkt werden. Danach haben sie die Möglichkeit, wegen der dann möglichen niedrigen Prämien die Versichertengruppe mit dem besten Gesundheitszustand an sich zu binden, während Risikopersonen der Sozialversicherung überlassen werden.

6.2.3.5.3 Bewertung und Empfehlung zur Genomanalyse für Versicherungen

Stellungnahme

Die Möglichkeiten der Genomanalyse werfen für den Bereich der privaten Versicherung zwei Fragen auf:

- a) Sollen genetische Tests, die Auskunft über die zukünftigen Gesundheitsaussichten und die Lebenserwartung des Versicherungsnehmers geben, zur Voraussetzung des Abschlusses eines Versicherungsvertrages gemacht werden können?
- b) Ist der Versicherungsnehmer gehalten, genetische Daten über seine Gesundheitsaussichten, die er selbst kennt, in vollem Umfang bei Vertragsschluß auch dem Versicherer zu offenbaren?

Zu a): Die Erhebung genetischer Daten bei Vertragsschluß

Bislang ist es nicht üblich, Versicherungsrisiken nach erblichen Faktoren zu differenzieren, die sich gegenwärtig beim Versicherungsnehmer nicht auswirken, aber im Laufe seines zukünftigen Lebens zu Krankheit oder Behinderung führen können. Sofern Informationen über solche Faktoren etwa im Rahmen einer ärztlichen Untersuchung anfallen, sind sie in der Regel lediglich Anlaß für eine genauere Diagnose von schon bestehenden Erkrankungen des Versicherungsnehmers. Sie führen aber grundsätzlich nicht schon als solche zum Ausschluß von Leistungen oder zur Ablehnung des Vertragsschlusses überhaupt.

Die Enquetekommission hält es für angebracht, diese Zurückhaltung auch für die Zukunft zu erhalten.

⁹⁶) Sofern bei einem Mitglied die Voraussetzungen für eine Versicherungspflicht entfallen, kann die Mitgliedschaft freiwillig fortgesetzt werden.

Risikodifferenzierung mittels genetischer Prognostik bedeutet, daß der Versicherungsnehmer erhebliche Abstriche von seinem Persönlichkeitsrecht hinnimmt. Er muß, will er nicht auf den Abschluß des Vertrages verzichten, die Zukunft seiner Gesundheit ausforschen lassen. Die Freiheit, genetische Informationen über die eigene Zukunft gar nicht erst erheben zu lassen, ist ein wesentliches Moment der Selbstbestimmung der Person. Sie ist vermutlich jenem Kernbereich der Persönlichkeit zuzurechnen, der nach der Formel des Bundesverfassungsgerichts als „unantastbarer Bereich privater Lebensgestaltung“ der Einwirkung der öffentlichen Gewalt schlechthin entzogen ist⁹⁷). Dieser Bereich sollte auch im Rahmen privater Vertragsgestaltung nicht ohne weiteres zur Disposition stehen.

Dieser Ansicht steht das Prinzip der Vertragsfreiheit nicht entgegen. Zwar könnte der Versicherer im Rahmen seiner Vertragsfreiheit vielleicht genetisch bedingte Krankheiten von vornherein aus dem von ihm angebotenen Versicherungsschutz ausnehmen. Ebenso wie ihm ja auch unbenommen bleibt, eine Versicherung überhaupt nicht anzubieten. Bietet er sie aber, so sollte es ihm mit Rücksicht auf das Persönlichkeitsrecht des Versicherungsnehmers nicht freistehen, die genetische Ausforschung des Antragstellers zur Vertragsvoraussetzung zu machen. Eine solche Praxis wäre nach gegenwärtiger Einschätzung wohl als sittenwidrig anzusehen, so daß sie gegebenenfalls durch die Versicherungsaufsicht zu beanstanden wäre⁹⁸). Das gilt sowohl für die Kranken- als auch für die Lebensversicherung.

Zu b): Der Umfang der vorvertraglichen Anzeigepflicht

Grundsätzlich müssen bei einer Versicherung die Vertragsparteien vom gleichen Kenntnisstand hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Eintritts des Versicherungsfalles ausgehen können⁹⁹). Es wäre eine unfaire Ausnutzung eigener Kenntnisse, könnte beispielsweise ein Versicherungsnehmer, der weiß, daß er in absehbarer Zeit eine bestimmte Krankheit bekommen wird, dieses Wissen ausnutzen, um eine dieses Risiko abdeckende Versicherung abzuschließen. Auf der anderen Seite handelt es sich bei genetischen Prognosen über zukünftige Krankheiten um sehr sensible persönliche Daten, die noch mehr als die üblicherweise geforderten Auskünfte zum gegenwärtigen Gesundheitszustand gegen Mißbrauch gesichert werden müssen. Der Antragsteller hat ein schützenswertes Interesse, solche Daten für sich zu behalten. Um hier einen angemessenen vertraglichen Interessenausgleich zu erreichen, sollte nach Art der genetischen Prognose und der Versicherung unterschieden werden.

Bei der Krankenversicherung (Krankheitskosten- oder Krankentagegeldversicherung)¹⁰⁰) soll der

⁹⁷) Bundesverfassungsgericht, Amtliche Sammlung Bd. 27, S. 1

⁹⁸) § 81 Abs. 2 Versicherungsaufsichtsgesetz

⁹⁹) § 16 Abs. 1 Versicherungsvertragsgesetz

¹⁰⁰) Deutsch, 1984, S. 165

Versicherungsnehmer Informationen darüber, daß bei ihm demnächst eine Krankheit ausbrechen wird oder vorbeugende Maßnahmen notwendig werden, dem Versicherer offenbaren. Er darf nicht eine Gefahr, von der er weiß, daß sie sich in absehbarer Zeit realisieren wird, auf die Versicherung abwälzen.

Bei Prognosen über Risiken, die in weiterer Zukunft oder nur mit gewisser Wahrscheinlichkeit eintreten werden, oder auch bei der Diagnose von bloßen Anfälligkeiten, die sich nur unter gewissen Umweltbedingungen auswirken, ist dagegen der Versicherer weniger schutzbedürftig. Bei den meisten Menschen muß mit derartigen Faktoren gerechnet werden. Die Manifestation einer Krankheitsanlage in unbestimmter Zukunft ist eine Gefahr, die typischerweise durch die normale Krankenversicherung abgedeckt werden soll. In diesen zuletzt genannten Fällen sollte daher dem Antragsteller gestattet sein, seine genetischen Daten für sich zu behalten, und die genetische Prognose sollte nicht als erheblicher Gefahrumstand nach § 16 Abs. 1 VVG betrachtet werden. Das gilt sowohl für die Krankheitskosten-, wie für die Krankentagegeldversicherung.

Bei der Lebensversicherung sollte ebenso wie bei der Krankenversicherung keine Anzeigepflicht für genetische Risikofaktoren bestehen, die nur eine unsichere und unbestimmte Prognose zukünftiger Gesundheitsverschlechterung erlauben. Zwar werden bei dieser Versicherungsart bisweilen auch Faktoren, die nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit die Lebensaussichten beeinflussen, bei der Prämiengestaltung berücksichtigt, etwa der Wohnort oder die Art der Berufstätigkeit. Aber bei genetischen Befunden mit geringem Prognosewert sollte das Interesse des Antragstellers an der Geheimhaltung höchstpersönlicher Daten Vorrang vor versicherungswirtschaftlicher Optimierung haben. Die Gefahr, daß der Versicherungsnehmer sein besonderes Wissen in solchen Fällen zum Nachteil des Versicherers ausnutzen kann, ist vernachlässigungswert gering.

Sichere Krankheitsprognosen, auch wenn sie längerfristig sind, müßten dagegen grundsätzlich dem Versicherer offenbart werden, wenn der Versicherungsnehmer sie kennt. Hier könnte man allenfalls erwägen, den Zeitraum, in dem Konsequenzen aus einer Verletzung der Anzeigepflicht gezogen werden können, zu begrenzen¹⁰¹⁾. Denkbar wäre etwa, daß der Versicherer auf das Recht beschränkt wird, sich von Leistungspflichten im Zusammenhang mit der prognostizierten Erkrankung zu befreien, wenn diese innerhalb von fünf Jahren nach Vertragsschluß ausbricht. Nach einer solchen Zeitspanne kann man angesichts der inzwischen gezahlten Prämien und des weiten Zeithorizonts des Eintritts

der Gefahr kaum noch von einer unfairen Ausnutzung der Kenntnisse bei Vertragsschluß sprechen.

Empfehlung

Die Enquete-Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern, darauf hinzuwirken, daß die von der Versicherungswirtschaft gegenwärtig geübte Zurückhaltung bei der Anwendung genetischer Analysen auch in Zukunft eingehalten wird. Zum Schutz der Antragsteller vor einer die guten Sitten verletzenden genetischen Ausforschung soll sie im Wege der Versicherungsaufsicht geschäftsplanmäßige Erklärungen der Versicherungsunternehmen herbeiführen, die den von der Enquetekommission in der obigen Stellungnahme entwickelten Grundsätzen Rechnung tragen.

Läßt sich auf diesem Wege eine Begrenzung der Anwendung genetischer Analysen nicht erreichen, so ist eine Änderung des Versicherungsvertragsgesetzes in Betracht zu ziehen.

6.2.3.6 Genomanalyse im Strafverfahren

6.2.3.6.1 Derzeitige Methoden und Perspektiven

Weitere Anwendungsmöglichkeiten bieten sich für die Genomanalyse im forensischen Bereich. Der DNA-Polymorphismus bewirkt individuelle Merkmale im menschlichen Genom, die als „genetische Fingerabdrücke“ bezeichnet werden¹⁰²⁾. Diese Merkmale lassen sich zur Überführung von Straftätern verwenden. Die Analyse kann an DNA durchgeführt werden, die aus bis zu zwei Jahre alten Blut- oder Spermaresten oder aus Haarwurzeln gewonnen wurden.

Die dabei festgestellten Polymorphismen müssen mit den Polymorphismen der als Täter in Frage kommenden Person verglichen werden. Die dazu erforderliche Blutentnahme ist nach § 81 a Strafprozeßordnung zulässig¹⁰³⁾. Ob darauf auch eine Genomanalyse gestützt werden kann, ist aber fraglich.

Bisher wurden zur Identifizierung eines Blutrestes mehrere Analysen durchgeführt, bei denen außer der Blutgruppe mehrere Proteine auf individuelle Merkmale untersucht wurden. Diese Analysen können höchstens noch an Zellen durchgeführt werden, die nicht älter als ein halbes Jahr sind.

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit ist der Nachweis von Verwandtschaftsbeziehungen. Beispielsweise wird sich in Zukunft ein Vaterschaftsnachweis bei Anwendung von vergleichenden Genomanalysen auf DNA-Ebene mit größerer Zuverlässigkeit als mit bisherigen Verfahren führen lassen. Dies gewinnt vor allem Bedeutung im Zivilprozeß, etwa bei einer Klage eines Kindes auf Unterhalt gegen seinen angeblichen Vater.

¹⁰¹⁾In diese Richtung gehen die Allgemeinen Versicherungsbedingungen für die Lebensversicherung ohnehin schon, § 6 (Dreijahresfrist). Allerdings behalten sich bislang die Versicherer die Anfechtung des Vertrages wegen arglistigen Verschweigens vor.

¹⁰²⁾Gill et al., 1986, S. 577; Dodd, 1986, S. 506; s. 6.2.2.4

¹⁰³⁾Kleinknecht, Meyer, 1983, § 81 a Rdnr. 9

6.2.3.6.2 Bewertung und Empfehlungen zur Genomanalyse im Strafverfahren

Stellungnahme

Genetische Analysen können bei der Feststellung von Tatsachen, die für ein Strafverfahren von Bedeutung sind, eine erhebliche Rolle spielen. Gegenwärtig sind zwar nur Testverfahren in der Diskussion, mit denen allenfalls die Identität einer Person, also etwa die Herkunft von Tatspuren, und Verwandtschaftsbeziehungen bestimmt werden können¹⁰⁴). Aber der mögliche Einsatzbereich genetischer Analysen reicht weiter. So ist in der Vergangenheit verschiedentlich auch versucht worden, genetische Besonderheiten, wie beispielsweise die männliche XYY-Chromosomenkonstellation, bei der Bestimmung der Schuldfähigkeit und der Täterbeurteilung ins Spiel zu bringen¹⁰⁵). Nach der Auffassung der Enquete-Kommission bedarf die Frage, inwieweit im Strafverfahren genetische Analysen zulässig sein sollen und gegebenenfalls gegen den Willen der Betroffenen angeordnet werden können, der gesetzlichen Regelung.

Genetische Analysen sind „körperliche Untersuchungen“, die beim Beschuldigten nach § 81 a Strafprozeßordnung angeordnet werden dürfen zur Feststellung von Tatsachen, die für das Verfahren von Bedeutung sind¹⁰⁶). Das Gesetz ermächtigt zugleich zu bestimmten Eingriffen in den Körper, etwa auch zur Entnahme von Blut, aus dem sich das für die Genomanalyse erforderliche Zellmaterial gewinnen ließe. Nicht geregelt ist dagegen die Art der Untersuchungen, die an den entnommenen Blutproben durchgeführt werden dürfen. Sofern es sich um die Aufklärung von verfahrenserheblichen Tatsachen handelt, ist jede technisch mögliche Untersuchung gedeckt.

Diese Rechtslage mag für die bisher üblichen Untersuchungstechniken hinzunehmen sein. Verfahren zur Feststellung von Alkohol oder Drogen im Blut oder serologische Untersuchungen zur Feststellung der Abstammung mögen vielleicht einer besonderen Regelung nicht bedürftig haben. Diese Situation ist anders, sobald Analysen zur Diskussion stehen, die möglicherweise weit in den Kernbereich der Persönlichkeit des Betroffenen hineinreichen.

Als unbedenklich erscheint die Verwendung von Testmethoden, die genau nur die verfahrensrelevanten Tatsachen, also etwa die Herkunft von Tatspuren, feststellen, aber ansonsten gleichsam persönlichkeitsneutral sind und keine weitere Ausforschung des genetischen Schicksals und der genetischen Anlagen des Betroffenen beinhalten. Niemand kann ein schützenswertes Interesse geltend machen, nicht als Täter einer Straftat identifiziert zu werden oder, im Abstammungsprozeß, nicht seine Vaterschaft offenbar werden zu lassen.

¹⁰⁴) Letztere sind vor allem in zivilrechtlichen Vaterschaftsprozessen bedeutsam, aber auch möglicherweise im Rahmen von Asylverfahren. Newmark, 1986

¹⁰⁵) Das sogenannte XYY-Syndrom wurde eine Zeitlang mit der Neigung zu gewalttätigem Verhalten verknüpft. Diese Hypothese ist inzwischen widerlegt.

¹⁰⁶) Vgl. Kleinkecht, Meyer, 1983, § 81 a Rdnr. 1

Aber es gibt sehr wohl ein schützenswertes Interesse, daß nicht im Zuge oder bei Gelegenheit einer solchen Feststellung zugleich Befunde über verborgene oder zukünftig ausbrechende Krankheiten oder über genetisch bedingte Persönlichkeitsmerkmale erhoben oder verwertet werden. Dasselbe gilt für Merkmale, die den Betroffenen als anomal oder minderwertig stigmatisieren könnten. Testverfahren, die einen derartigen persönlichkeitsrelevanten Informationsüberschuß erzeugen, sollten als Erkenntnismittel im Strafprozeß ausscheiden.

Allerdings könnten die Tatsachen, zu deren Aufklärung gegebenenfalls eine körperliche Untersuchung angeordnet werden darf, auch die Persönlichkeitsmerkmale des Beschuldigten selbst betreffen, etwa seinen Charakter, seine Glaubwürdigkeit oder Schuldfähigkeit¹⁰⁷). Derartige Merkmale können jedoch auf absehbare Zeit vermutlich mit genetischen Methoden nicht bestimmt werden. Es gibt auch gegenwärtig keine wissenschaftliche Basis für Hypothesen, die Persönlichkeitsmerkmale wie Charakter, Verhaltensneigungen, Intelligenz usw. mit genetischen Besonderheiten verknüpfen¹⁰⁸).

Darüber hinaus sollten genetische Analysen solcher Merkmale, wenn sie möglich werden, nicht im Rahmen des § 81 a StPO gegen den Willen der Betroffenen angeordnet werden können¹⁰⁹).

Genetische Analysen dürfen, soweit sie nach dem bisher Ausgeführten überhaupt vertretbar sind, nur durch den Richter angeordnet werden. Die Zuständigkeit der Staatsanwaltschaft oder der Polizei kann, da eine mögliche Verzögerung den Untersuchungserfolg nicht gefährdet, in keinem Fall begründet sein (§ 81 a Abs. 2 StPO). Die Anordnung des Richters sollte nicht nur das Untersuchungsziel, sondern auch das anzuwendende genetische Testverfahren enthalten.

Besonderer Behandlung bedarf die Frage, inwiefern im Vorfeld des Strafverfahrens auch die Polizei genetische Analysen durchführen können soll.

Genetische Analysen an konkreten Personen sollten nur durchgeführt werden können, wenn diese „Beschuldigte“ sind, also ein konkretes Ermittlungsverfahren gegen sie geführt wird, und wenn die Analyse der Feststellung verfahrenserheblicher Tatsachen dient. Sie sollten also weder zur Feststellung der Identität einer bloß verdächtigen Person zulässig sein (§ 163 b Abs. 1 StPO), noch sollten sie als Maßnahme des polizeilichen Erkennungsdienstes oder der allgemeinen polizeilichen Prävention in Betracht gezogen werden.

Nach geltendem Recht sind in allen diesen polizeilichen Aufgabenbereichen Eingriffe in den Körper zu

¹⁰⁷) Kleinkecht, Meyer, 1983, § 81 a Rdnr. 3

¹⁰⁸) Zum XYY-Fall vgl. etwa H. Witkin et al., 1976, weitere Literatur zu anderen Bereichen der Verhaltensgenetik

¹⁰⁹) Zu den Grenzen der Ausforschung des Beschuldigten im Strafverfahren vgl. BVerfGE 28, 389: Es verstößt gegen den Grundsatz der Menschenwürde, den Beschuldigten zum bloßen Objekt der Verbrechensaufklärung zu machen. Ebenso BGHSt 5, 332 = NJW 54, 649 (Lügendetektor).

Untersuchungszwecken gegen den Willen der Betroffenen unzulässig¹¹⁰). Diese Rechtslage schließt gegenwärtig den Rückgriff auf genetische Analysen aus. Sie sollte bekräftigt werden. Die Ausdehnung polizeilicher Erkennungs- und Präventionsmaßnahmen auf die Erfassung individueller genetischer Merkmale begegnet erheblichen datenschutzrechtlichen Einwänden. Sie würde dazu führen, daß sich in polizeilichen Materialsammlungen genetische Informationen über eine wachsende Zahl von Personen anhäufen, weil sie als Grundlage für Observationen und für die Ermittlung von Straftaten für notwendig erachtet werden. Zwar können die Betroffenen die Vernichtung solcher Unterlagen verlangen, falls die weitere Aufbewahrung kriminaltechnisch nicht mehr erforderlich ist¹¹¹), der bessere Schutz aber besteht darin, schon die Sammlung der Daten zu begrenzen.

Genetische Analysen an Tatspuren (Blut, Sperma, Hautfetzen etc.) können bislang von der Polizei in eigener Regie ohne inhaltliche Beschränkung der dabei zu erhebenden Merkmale durchgeführt werden. Mit dem Aufbau der dazu benötigten genanalytischen Laborkapazitäten bei den Kriminalämtern ist zu rechnen. Auch in diesem Bereich kann es zu einer schwer kontrollierbaren Ansammlung individueller genetischer Daten in den internen polizeilichen Unterlagen kommen. Im Prinzip könnte in allen Fällen, in denen Zellmaterial zur Verfügung steht, ein umfangreiches, nur durch die technischen Möglichkeiten der Analyseapparate begrenztes, genetisches Profil unbekannter, aber identifizierbarer Personen (Täter, Opfer oder sonstwie Beteiligte) erstellt werden.

Genetische Analysen, die gegen den Beschuldigten im Verfahren nicht angeordnet werden könnten, sollten auch nicht an Tatspuren durchgeführt werden. Um diese Beschränkung kontrollierbar zu machen, sollte erwogen werden, die Durchführung solcher Analysen grundsätzlich den gerichtsmedizinischen Instituten zu übertragen und diese auf die Einhaltung der entsprechenden Beschränkungen besonders zu verpflichten.

Ebenso ist zu prüfen, ob die gerichtsmedizinischen Institute zuständig sein sollen für die Aufbewahrung von Zellmaterial, falls diese erforderlich ist. Auch die Dauer der Aufbewahrung ist zu regeln. In den üblichen Karteien und Materialsammlungen der Polizei würden dann nur die Ergebnisse der zulässigerweise durchgeführten genetischen Analysen gespeichert werden, nicht das untersuchte Material selbst, das in unkontrollierbarer Weise für weitere Untersuchungen verwendet werden könnte.

Empfehlungen

1. Die Enquete-Kommission empfiehlt dem *Deutschen Bundestag*, bei den anstehenden Novellie-

¹¹⁰) Als zulässig werden Röntgenuntersuchungen, auch Ultraschalluntersuchungen angesehen, Kleinkecht, Meyer, 1983, § 81 b Rdnr. 8

¹¹¹) Vgl. Bundesverwaltungsgericht, Entscheidungen Band 26, 169

rungen des Strafverfahrensrechts und bei den Diskussionen über die Entwicklung und Vereinheitlichung des Polizeirechts des Bundes und der Länder die besondere Problematik der Erhebung, Verwertung und Speicherung genetischer Analysen bei der Strafverfolgung und der polizeilichen Prävention aufzugreifen und Regelungen zu entwickeln bzw. auf sie hinzuwirken, die den hier vorgetragenen Bedenken Rechnung tragen.

2. Sie empfiehlt ferner, daß sich die *Konferenz der Datenschutzbeauftragten des Bundes und der Länder* dieser Problematik annimmt und zu ihr Stellung nimmt.

6.3 Gentechnische Eingriffe in das Erbgut menschlicher Zellen

6.3.1 Definition und Abgrenzung des Anwendungsbereiches

Bei der Gentherapie handelt es sich um gezielt ausgeführte Veränderungen des menschlichen Erbmaterials zur Korrektur von erblich bedingten Erkrankungen. Die hier diskutierten Anwendungs- und Entwicklungsmöglichkeiten grenzen sich gegen die Genomanalyse beim Menschen dadurch ab, als bei letzterer das Erbmaterial nicht verändert, sondern seine Struktur und Beziehungen zu Krankheitssymptomen aufgeklärt werden.

Im Bereich der Gentherapie sind zwei Anwendungsbereiche zu unterscheiden:

- die Korrektur von genetischen Defekten in Körperzellen (somatische Gentherapie);
- die Korrektur von genetischen Defekten in Zellen der Keimbahn (Keimbahn-Gentherapie).

Bei der *somatischen Gentherapie* werden Gene in Zellen eines Gewebes oder Organs eines Menschen gezielt verändert. Die Auswirkungen dieses Eingriffes sind auf das behandelte Individuum begrenzt.

Bei der *Keimbahn-Gentherapie* schließt die Korrektur auch solche Zellen mit ein, die die genetische Information an die nachfolgende Generation weitergeben¹¹²).

Ziel beider Formen der Gentherapie ist es, krankheitsverursachende Defekte im Genom des Menschen zu kompensieren durch

- Einbringen des „normalen“ Gens oder
- Einbringen eines die Auswirkungen kompensierenden Gens oder
- Austausch des defekten Gens gegen das „normale“ Gen.

Es ist einleuchtend, daß für eine Gentherapie insbesondere solche Krankheiten geeignet sind, deren Ursache in der Strukturveränderung von nur einem Gen liegt. Heute sind mehr als dreitausend derartige monogene Erbkrankheiten bekannt. Durch die

¹¹²) Die Gesamtheit dieser Zellen, zu denen auch die eigentlichen Keimzellen gehören, bilden die Keimbahn.

Methoden der Genom-Analyse (s. 6.2.2) werden derzeit einige dieser Erkrankungen sowie Dispositionen für ein höheres Erkrankungsrisiko auf Gendefekte oder Genvariationen zurückgeführt und auf DNA-Ebene identifiziert.

6.3.2 Somatische Gentherapie

6.3.2.1 Einführung

Die somatische Gentherapie läßt sich bei den Substitutionstherapien der Human-Medizin einordnen. Bisher wurde bei derartigem Heilverfahren eine fehlende Substanz dem Patienten von außen zugeführt:

- Fehlt einem Menschen aufgrund eines entsprechenden Gendefekts wirksames Wachstumshormon, so muß ihm in seinen Kindheits- und Jugendjahren Wachstumshormon in Intervallen vom Arzt verabreicht werden, oder
- fehlt einem Menschen aufgrund einer entsprechenden Strukturänderung in dem zugehörigen Gen eine für die Blutgerinnung essentielle Substanz, so muß ihm zeitlebens der entsprechende Blutgerinnungsfaktor in zeitlichen Abständen gespritzt werden, u. a. um ein Verbluten bei schon geringfügigen inneren oder äußeren Verletzungen zu verhindern.

Bei der somatischen Gentherapie soll nun durch Übertragung eines „normalen“ Gens eine Korrektur im Erbmateriale des Patienten vorgenommen werden, die das krankheitsauslösende Gen substituiert. Die Übertragung des genetischen Materials kann außerhalb des Körpers des Patienten (in vitro) oder direkt im Körper des Patienten (in vivo) erfolgen. Die gegenwärtigen Bemühungen konzentrieren sich auf den in vitro-Fall; das Prinzip dieser Form der somatischen Gentherapie und ihre einzelnen Schritte sind im nachfolgenden Schema zusammengefaßt (Tabelle 6-5).

Tabelle 6-5

Schema der somatischen Gentherapie in vitro

1. Schritt:

Entnahme von zu therapierenden Körperzellen, z. B. Knochenmarkzellen

2. Schritt:

Reparatur des genetischen Defekts in vitro

- Zellkulturen von entnommenen Zellen
- Isolation und Klonierung des (der) zu übertragenden Gens (Gene)
- Gentransfer mittels verschiedener Techniken (virale Vektoren, Elektroschock, chemische Techniken)¹¹³⁾

¹¹³⁾ Die Prinzipien der verschiedenen Transfertechniken und der zugehörigen zellbiologischen Methoden sind Abschnitt B 2. zu entnehmen.

3. Schritt:

Selektion erfolgreich (das übertragene Gen wird integriert und funktioniert) reparierter Zellen

4. Schritt:

Reimplantation der korrigierten Körperzellen (evtl. nach entsprechender Vorbereitung des Patienten z. B. durch Ausschaltung der noch vorhandenen „kranken“ Knochenmarkzellen)

5. Schritt:

Erfolgskontrolle:

Das übertragene Gen arbeitet auch unter in vivo-Bedingungen und kann seine Substitutionsfunktion erfüllen

6.3.2.2 Historische Entwicklung der somatischen Gentherapie und heutiger Entwicklungsstand

Aus der Molekulargenetik von Viren und Bakterien ist schon länger bekannt, daß Viren bakterielle und zelluläre Gene in ihr Genom integrieren und in infizierte Zellen übertragen können. Mit Hilfe der Gentechnologie konnte dieses zufällige Ereignis zum Konstruktionsprinzip erhoben werden: So wurde 1980 ein β -Globin des Kaninchens mit der viralen DNA des Affenvirus SV 40 rekombiniert und damit eine Affenzelllinie in Zellkultur infiziert. Die Synthese des Kaninchenhämoglobins in den Affenzellen konnte demonstriert werden. In einem anderen frühen Experiment wurde mit Hilfe des Verfahrens der DNA-Mikroinjektion (s. Abschnitt B 2.) das Gen für ein Enzym des Herpes simplex-Virus, die Thymidinkinase, und menschliche β -Globin-DNA in Mauszellen (sog. L-Zellen) injiziert. Einige L-Zellen konnten Thymidinkinase produzieren und damit auf einem ganz bestimmten Nährmedium überleben; das β -Hämoglobin wurde jedoch nicht synthetisiert¹¹⁴⁾.

Die verwendeten Methoden hatten eine sehr geringe Effizienz, so daß sich in den folgenden Jahren zur Vorbereitung einer somatischen Gentherapie im Tiermodell ein anderes experimentelles System herausbildete: Es zeigte sich, daß bestimmte, auch tumorauslösende Viren — die Retroviren — als effiziente Überträger von Fremdgenen (Vektoren) verwendet werden konnten. Als Empfängerzellen wurden Knochenmarkzellen der Maus gewählt, die zu einem geringen Prozentsatz (1 : 10 000) Stammzellen enthalten, die unbegrenzt teilungsfähig sind und damit immer wieder — einmal selbst genetisch verändert — diese Veränderung vervielfältigen und weitergeben können. Mit den viralen Vektoren rekombiniert werden Gene, deren Funktion experimentell gut nachgewiesen werden kann, wie z. B. das bakterielle Gen für Resistenz gegen das Antibiotikum Neomycin oder Gene von Säugetieren einschließlich des Menschen, die möglicherweise für

¹¹⁴⁾ Beide Experimente nach Anderson und Diacumakos, 1981

eine somatische Gentherapie relevant werden könnten, wie z. B. Immunglobulingene, Hämoglobingene, das Gen für das menschliche Wachstumshormon sowie Gene, die Enzyme des Nukleinsäurestoffwechsels kodieren¹¹⁵⁾.

Die Erfolge dieser in vitro-Genübertragung in bezug auf Integration und Expression (Ablesung und Proteinsynthese) in der Empfängerzelle sind bisher unterschiedlich verlaufen (s. Tabelle 6-6). So könnte zwar in den meisten Fällen der Transfer und die Integration der DNA in die Knochenmarkzellen nachgewiesen werden, nicht jedoch ihre Expression.

¹¹⁵⁾ Kolata, 1984

Tabelle 6-6

Gentransfer in somatische Zellen von Säugetieren zur Vorbereitung einer somatischen Gentherapie

Klonierte DNA (Donor)	Empfängerzelle	in vitro-Nachweis		in vivo-Nachweis		Referenz
		Integration	Expression	Übertragung	Expression	
bakterielle Neomycinresistenz (neo ^R)	Knochenmarkzellen der Maus, inkl. Stammzellen (H-SES)	+	+			Joyner et al., 1985
	H-SES	+	kein Nachweis	+	kein Nachweis	Williams et al., 1984
	H-SES	+	+	+	+	Keller et al., 1985 Lylitia et al., 1985
Mausonkogen (v-myo) + neo ^R	H-SES	+	+	+	+	Wagner et al., 1985
Thymidinkinase (TK) von Herpes simplex	L-Zellen der Maus	+	+			Anderson, 1981
Kaninchen β-Globin	L-Zellen der Maus	+	-			Anderson, 1981
	Affenzellen	+	+			Anderson, 1981
Immunglobulingene der Maus	H-SES	?	?			Kolata, 1984
Human-α- und β-Globin	H-SES	+	-			Kolata, 1984
	H-SES-β-Globin (Thalassämie-maus)	+	-	?		Kolata, 1984
Adenosindesaminase, (ADA)	H-SES	noch offen				Kolata, 1984
Purin-Nukleotid-Phosphorylase (PNP)	H-SES	noch offen				Kolata, 1984
Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase (HPRT)	H-SES	+	+	+	+	Hiller et al., 1984
neo ^R -β-Globin	Hybridzellen Maus — Mensch	+	(gezielte Integration)			Smithies et al., 1985
β-Globin	humane Knochenmarkzellen (H-SES) von Patienten	?	?	-	-	Cline, 1982
HPRT	H-SES	+	+			Gruber et al., 1985

Es war lange geglaubt worden, daß Zwergwuchs oder Hämoglobinabnormalitäten (β -Thalassämie oder Sichelzellanämie) die ersten Kandidaten für eine somatische Gentherapie sein würden. Doch es stellte sich heraus, daß die Regulation des Aktivitätsmusters dieser Gene so kompliziert ist, daß dieses System erst noch weiter erforscht werden muß. Für die nächste Zeit kommen daher für den Gentransfer in Knochenmarkzellen mit nachfolgender Reimplantation vor allem solche Gene in Frage, deren Expression relativ einfach reguliert ist¹¹⁶). Dazu gehören die Gene für die Adenosin-Desaminase (ADA) und die Purin-Nukleosid-Phosphorylase (PNP).

Den nächsten Schritt im Aufbau eines Tiermodells bereiten Forschungen vor, in welchen die genetisch veränderten Knochenmarkzellen in eine Maus, deren Knochenmark vorher durch Bestrahlung zerstört wurde, reimplantiert werden. Die dabei übertragenen Stammzellen können die Milz besiedeln. Das übertragene bakterielle Gen für Neomycin-Resistenz kann in 10 bis 25 % der Zellen nachgewiesen werden¹¹⁷). In einem analogen Experiment konnte auch das HPRT-Gen *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen werden¹¹⁸), dessen Fehlen bzw. Nicht-Expression das Lesch-Nyhan-Syndrom bewirkt (s. a. Tabelle 6-7). Neuerdings konnte nicht nur die Übertragung, sondern auch die Expression des bakteriellen Neomycinresistenz-Gens sowie die eines kointegrierten Gens (des Onkogens *v-myc*) im rekonstituierten Knochenmark von Mäusen demonstriert werden¹¹⁹).

Zur Vorbereitung des ersten Therapieversuches muß das Mäusemodell an den Menschen adaptiert werden. Es ist gelungen, mit Hilfe von sogenannten amphotropen Retroviren¹²⁰) als Vektoren das HPRT-Gen in normale menschliche Knochenmarkzellen zu übertragen, die Replikation des HPRT-Provirus in Stammzellen zu demonstrieren und in einem nachfolgenden Schritt auch die Expression des HPRT-Gens nachzuweisen¹²¹). Neuerdings konnte auch das bakterielle Neomycinresistenz-Gen sowie ein mutiertes Dihydrofolat-Reduktase-Gen, welches eine Resistenz gegen die zytostatische Droge Methotrexat bedingt, wiederum mit Hilfe von amphotropen Retrovirusvektoren auf menschliche Knochenmarkstammzellen übertragen werden. Einige Stammzellen wurden dadurch Neomycin- bzw. Methotrexat-resistent¹²²).

In einem besonders eleganten Experiment ist es nun gelungen, ein β -Globin mit Hilfe eines Plasmids als Vektor und der Methode der Elektroporation gezielt am richtigen Genlocus auf dem Chromosom zur Rekombination zu veranlassen¹²³). Damit

ist ein erster Schritt in Richtung auf eine kontrollierte Integration und möglicherweise Expression von übertragenen Genen getan.

In bezug auf den letzten Schritt zur somatischen Gentherapie — den menschlichen *in vivo*-Versuch oder den ersten Therapieversuch — gab es zwei erfolglose, wissenschaftlich nicht ausgereifte „Trial-and-error“-Experimente. Der erste Versuch erfolgte Anfang der 70er Jahre in Köln, wo Kinderkliniker versuchten, drei Schwestern mit einer Arginasedefizienz, die über eine endogene Ammoniakvergiftung zu Gehirnschäden und zum Tod führt, zu therapieren. Sie infizierten sie mit einem „harmlosen“ Virus, dem Shope-Papillom-Virus, welches ein Arginasegen trägt. Sie hatten dabei die Hoffnung, daß das Gen entweder in das Genom von Blutzellen integriert würde oder wenigstens eine Enzymsynthese in Gang setzen würde. Anfangs konnte eine Erhöhung des Arginasespiegels nachgewiesen werden, der jedoch keinen physiologischen Effekt hatte¹²⁴). Ähnlich erfolglos verliefen auch Experimente, die mit Patienten in Israel und Italien durchgeführt wurden, die an Thalassämie litten. Hier wurden Knochenmarkzellen von Patienten *in vitro* mit rekombinanter DNA des Hämoglobingens inkubiert und in den Patienten zurückübertragen. Die Integration und Expression des Gens wurde nicht getestet; das Krankheitsbild veränderte sich nicht¹²⁵).

6.3.2.3 Zukünftige Möglichkeiten und Forschungsziele

Für das Ziel einer somatischen Gentherapie von Hämoglobinanomalien (z. B. β -Thalassämie) reicht nicht allein die Substitution des defekten Gens¹²⁶). Das Hämoglobin-Protein setzt sich aus vier Untereinheiten, zwei α - und zwei β -Ketten zusammen. Die koordinierte Synthese der Untereinheiten erfordert eine komplizierte Regulation der Genexpression. Ein weiter gestecktes Ziel ist die Kontrolle der zelltypspezifischen Genexpression¹²⁷). Auf diese Weise sollte es dann auch möglich werden, daß z. B. ein Hämoglobingen, welches in eine totipotente Stammzelle des Knochenmarks transferiert wird, später nur in den roten Blutzellen oder ihren Vorläuferzellen aktiv wird.

Das Spektrum an Methoden des Gentransfers vergrößert sich. Ein Beispiel ist der Transport von DNA mit Hilfe von Membranvesikeln oder Liposomen, die aus künstlichen Membranlipiden oder aus speziell vorbehandelten Bakterien oder roten Blutzellen konstruiert werden können¹²⁸). Diese könnten dann — so ist die Vorstellung — mit Empfängerzellen fusioniert werden und dabei die DNA abladen. Diese neue Methode wird für vielverspre-

¹¹⁶) OTA, 1984

¹¹⁷) Williams et al., 1984

¹¹⁸) Miller et al., 1984

¹¹⁹) Wagner et al., 1985

¹²⁰) Retroviren mit einem erweiterten Wirtsspektrum; sie werden normal in Mauszellkulturen vermehrt, können jedoch auch menschliche Zellen infizieren.

¹²¹) Gruber et al., 1985

¹²²) Hock und Miller, 1986

¹²³) Smithies et al., 1985

¹²⁴) Terheggen et al., 1975

¹²⁵) OTA, 1984, S. 45; Cline, 1982. Der Fehlschlag ist erklärbar, wenn man die geringe Effizienz der verwendeten Methode und die Seltenheit der Stammzellen in einer Population von Knochenmarkzellen in Rechnung stellt. Weatherall, 1984

¹²⁶) OTA, 1984, S. 57–60

¹²⁷) Wagner, 1985, S. 11

¹²⁸) Abschnitt 3.2 und OTA, 1984, S. 12

chend gehalten, wenn es gelingt, Membranen mit spezifischen Oberflächenmarkern zu konstruieren, so daß die Liposomen von einem bestimmten Zielgewebe z. B. der Bauchspeicheldrüse oder der Leber erkannt werden. Proteine mit solchen Eigenschaften können heute schon synthetisiert werden¹²⁹). Auf diese Weise sollte es dann auch möglich werden, ohne einen *in vitro*-Schritt, also nur *in vivo* eine somatische Gentherapie vorzunehmen. Allerdings ist diese Möglichkeit an die Voraussetzung geknüpft, daß sich die Zielzellen tatsächlich in einem der Phagozytose ähnlichen Vorgang die Liposomen „einverleiben“ können. Viele Körperzellen besitzen diese Fähigkeit nicht.

6.3.2.4 Biologische Risiken, die mit dem bisher entwickelten Schema zur somatischen Gentherapie verbunden sind

Bevor eine somatische Gentherapie erfolgreich und risikofrei in der Human-Medizin eingesetzt werden kann, müssen noch einige Probleme zufriedenstellend gelöst werden, die bisher noch ein potentiell Risiko für Laborpersonal und Patienten darstellen¹³⁰).

Die Integration des genetischen Materials kann nicht kontrolliert werden

Der Integrationsort des transferierten genetischen Materials im Genom der Empfängerzelle kann bisher — bis auf eine Ausnahme — noch nicht kontrolliert werden. Es ist ungeklärt, wie viele Kopien der transferierten Gene schadenslos integriert werden können und wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, daß durch eine Integration Mutationen ausgelöst bzw. Gene zur falschen Zeit am falschen Ort aktiviert werden¹³¹).

Auch die Stabilität der Integration über die Zeitdauer von Zellgenerationen ist bisher nicht bestimmbar.

Die Regulation der Expression des transferierten Gens wird nicht beherrscht

Für die einwandfreie biologische Funktion der genetisch veränderten Zelle ist es wichtig, daß die Expression des transferierten Gens physiologisch eingebaut ist in die zellulären Regulationsvorgänge. Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß es hier bei zu vielen Kopien des transferierten Gens zu Funktionsstörungen kommt.

Die Sicherheit des verwendeten Vektors ist noch nicht gewährleistet

Die heute in großem Umfang verwendeten Retroviren als Vektoren können bei verschiedenen Tier-

arten Krankheiten, wie z. B. Tumore, auslösen. Eine Expression zellulärer Gene im Gewebe von Primaten zu einem biologisch nicht vorgesehenen Zeitpunkt in einem dafür nicht vorgesehenen Gewebe kann durch Retroviren induziert werden, die denen ähnlich sind, die jetzt für den Gentransfer entwickelt werden¹³²). Gegenwärtig kann jedenfalls nicht ausgeschlossen werden, daß ein retroviraler Vektor mit endogenen viralen Sequenzen rekombiniert und ein neues infektiöses Virus produziert wird, das ein tumorauslösendes (onkogenes) Potential besitzen kann¹³³). Bisher ist es nicht gelungen, diese Möglichkeit ganz auszuschließen¹³⁴). Folgende Fragen sind ungeklärt:

Was wird aus den viralen Vektoren, wenn sie einmal in die Zellen gelangt sind? Ist es prinzipiell möglich, virale Vektoren so zu konstruieren, daß mit Sicherheit keine (infektiösen) Virusrekombinanten auftreten, und zwar weder solche, die akute Infektionen nach sich ziehen, noch solche vom Typ der "slow-virus diseases", noch solche, die ein onkogenes Potential besitzen¹³⁵)?

*Bei einer *in vivo*-somatischen Gentherapie ist die Gewebsspezifität der Integration nicht gewährleistet*

Sollte jemals die Möglichkeit einer *in vivo*-somatischen Gentherapie ins Auge gefaßt werden, z.B. indem retrovirale Vektoren intravenös verabreicht werden, muß auf jeden Fall die Gewebsspezifität dieser Überträgersysteme sichergestellt werden¹³⁶). Diese Gewebsspezifität schließt ein, daß diese Vektoren nicht nur vorzugsweise das Zielgewebe finden, sondern auf keinen Fall Gene in anderen als den adressierten Geweben abladen. Das könnte z. B. in Keimbahnzellen zu unabsehbaren Konsequenzen führen¹³⁷).

6.3.2.5 Medizinischer Nutzen und ungelöste Probleme der somatischen Gentherapie

Vorausgesetzt, die Vorarbeiten haben zu einem sicheren Therapie-Schema mit hoher Erfolgsquote geführt, bieten sich verschiedene genetisch bedingte Krankheiten für eine somatische Gentherapie an. In der nachfolgenden Tabelle 6-7 sind einige monogen-bedingte Erbkrankheiten zusammengestellt, die als erste Kandidaten für eine somatische Gentherapie mit Hilfe eines *in vitro*-Gentransfers in Frage kommen¹³⁸).

¹²⁹) OTA, 1984, S. 23

¹³⁰) Anderson, 1985, S. 281

¹³¹) Ein solches Rekombinationsereignis tritt mit einer Häufigkeit von 1 unter 10 000 bis 100 000 in der Nachkommenschaft der Vektorviren auf Bialy, 1986.

¹³²) Eine ausführliche Diskussion dieser Aspekte erfolgt in Abschnitt D 1.

¹³³) Anderson, 1985, S. 280

¹³⁴) OTA, 1984, S. 22

¹³⁵) vgl. OTA, 1984, S. 26

¹²⁹) Johnson, 1985

¹³⁰) OTA, 1984, S. 22f.; Anderson, 1985, S. 278—282

¹³¹) Fox, 1984

Tabelle 6-7

**Monogen bedingte Erbkrankheiten des Menschen, sowie genetische Varianten
die zu einer Erkrankung führen können**

Name	Symptome	Erblicher Defekt (Variation) im Gen für	Häufigkeit ¹³⁹⁾
Sichelzellanämie	gestörter Sauerstofftransport, Knochen- und Knorpelschäden	Hämoglobin- β -Kette	
β -Thalassämie	starke Anämie, große Infektanfälligkeit	Hämoglobin- β -Kette	
Hämophilie A	Blutungsneigung Leberschädigung	Gerinnungsfaktor VIII	1 : 5 000 (nur männlich)
Hämophilie B	Blutungsneigung	Gerinnungsfaktor IX	1 : 25 000 (nur männlich)
Phenylketonurie	physische und psychische Retardierung, Ekzeme, Verdauungsstörungen	Phenylalanin-Hydroxylase	1 : 10 000
Homocystinurie	Augenlinsenveränderung, geistige Retardierung	Cystathion- β -Synthetase	1 : 200 000
Ahornsirup-Krankheit	Störung der Entwicklung des Zentralnervensystems	Decarboxylase für verzweigt-kettige Aminosäuren	1 : 300 000
Lesch-Nyhan-Syndrom ...	Störungen im Zentralnervensystem, Nierenschrumpfung	Hypoxanthin-guaninphosphoribosyl-Transferase (HPRT)	1 : 20 000 (nur männlich)
Immun-Mangel-Syndrom .	Defekte Lymphozytenproduktion und gestörte Antikörperbildung	Adenosin-Desaminase (ADA)	40—50 Fälle weltweit
		Purin-Nukleosid-Phosphorylase (PNP)	9 Fälle weltweit
Tay-Sachssche Erkrankung	geistiger Verfall, Verlust der Sehkraft	β -N-Acetylhexosaminidase	1 : 3 600 (unter Ashkenazim)
α_1 -Antitrypsin-Defizienz ..	Lungenemphysem, Hepatitis, Leberzirrhose	α_1 -Antitrypsin	1 : 1 500—3 000

Von den mehreren hundert bekannten monogen bedingten Erbkrankheiten des Menschen sind nur wenige aufgeführt; die Liste der Symptome bei den einzelnen Krankheitsbildern ist in keinem Fall vollständig. Die Häufigkeit der Erkrankungen schwankt sehr bei den verschiedenen ethnischen Bevölkerungsgruppen.

Nachfolgend wird skizziert, wie — selbst perfekte Technik des Gentransfers vorausgesetzt — die verschiedenen Erbkrankheiten unterschiedlich einer somatischen Gentherapie zugänglich sind:

Störungen, die auf Defekten in Genen beruhen, die in Knochenmarkszellen und den davon abgeleiteten Zellen ihre Wirkung entfalten, sind derzeit die erfolgversprechendsten Kandidaten für eine solche Therapie. Wie in Tabelle 6-5 ausgeführt, lassen sich Knochenmarkszellen eines Menschen leicht entnehmen und — nach Erfolg der „Gen-Reparatur“ — reimplantieren. Von den in Tabelle 6-7 aufgelisteten Krankheiten wären also die β -Thalassämie und die Immun-Mangelsyndrome (ADA, PNP) geeignete Kandidaten für die somatische Gentherapie, weil

die Zellen, in denen die Genprodukte benötigt werden — die roten Blutkörperchen und die B-Lymphozyten — sich von Knochenmarkstammzellen herleiten und aus dem Knochenmark nachgeliefert werden.

Eine somatische Gentherapie dieser Krankheiten würde die bisherigen Therapieversuche mit Bluttransfusion ebenso wie deren lebenslange Wiederholung überflüssig machen. Auch die den Blutübertragungen anhaftenden Risiken, wie Übertragungen von Krankheitserregern (Viren) würden entfallen.

Eine weitere bisher praktizierte Therapie z. B. bei Thalassämien ist der Versuch, mit Transplantation von Knochenmark kranken Menschen Linderung zu bringen. Derartigen Transplantationen haftet

¹³⁹⁾ nach Ewerbeck, 1985 und OTA, 1984, S. 26

wie allen Organtransplantationen stets die Problematik der immunologischen Zerstörung des „fremden“ Gewebes oder Organs an. Die Problematik wird geringer, wenn eine Knochenmarktransplantation versucht werden kann, bei der die Gewebespezifität (Histokompatibilität) des Spenders der des Empfängers möglichst ähnlich ist. Die Gewebeunverträglichkeit entfällt vollends, wenn körpereigene Zellen für eine Reimplantation verwendet werden. Dies ist bei der somatischen Gentherapie immer der Fall. Insofern ist die somatische Gentherapie medizinisch weniger problematisch als fast alle Organtransplantationen.

Allerdings bleibt auch die somatische Gentherapie mit Hilfe einer Knochenmarktransplantation weiterhin ein schwerer Eingriff: Bisher muß der Patient durch eine zumindest teilweise Zerstörung seines eigenen Knochenmarks mit Hilfe von Chemotherapie oder Bestrahlung auf die Reimplantation der reparierten Körperzellen vorbereitet werden¹⁴⁰⁾. In diesem Fall muß mit der Reimplantation von genetisch reparierten Knochenmarkstammzellen nicht nur die neue Eigenschaft ausgeprägt, sondern teilweise auch ein neues Immunsystem wieder aufgebaut werden¹⁴¹⁾. Die Bedingungen, unter denen das erfolgen kann, sind bisher unzureichend geklärt.

Nur in den Fällen, in welchen die genetisch reparierten Zellen auch *in vivo* einen Wachstumsvorteil gegenüber den blutbildenden Zellen mit dem „kranken“ Gen haben, kann auf diese Vorbehandlung verzichtet werden. Einen solchen Vorteil scheinen hämatopoietische Stammzellen nach Integration eines HPRT-Gens zu besitzen¹⁴²⁾.

In den Fällen, bei denen eine somatische Gentherapie erfolgreich anwendbar sein wird, könnte sie bei manchen Krankheiten eine Alternative gegenüber einem Schwangerschaftsabbruch nach der pränatalen Diagnose solcher Erbkrankheiten darstellen.

Problematischer als in den klar indizierten Fällen wird eine somatische Gentherapie schon bei der Hämophilie A, bei der der Gerinnungsfaktor VIII in der Leber gebildet wird, seine Wirkung jedoch im Blut entfaltet. Es bleibt zu erforschen, ob intakte Gene in die natürlichen Bildungsorte dieser Eiweiße gebracht werden müßten, oder ob es ausreicht, Knochenmarkzellen zu veranlassen, die Gerinnungsfaktoren zu bilden und in die Blutflüssigkeit abzugeben.

Noch weiter von einer Lösung entfernt ist ein Problem, welches bei der Entwicklung der somatischen Gentherapie von Erkrankungen wie der Lesch-Nyhan-Krankheit auftritt: Das intakte Genprodukt HPRT wird in allen Körperzellen gebildet und entfaltet dort seine Wirkung. Eine Expression des Gens in gentechnisch „reparierten“ Knochenmark-

zellen kann also keine Linderung des Schadens z. B. in Gehirnzellen bringen. Selbst dann nicht, wenn die Knochenmarkzellen veranlaßt werden könnten, das Genprodukt in die Blutbahn zu entlassen¹⁴³⁾. Dies kann auch aus älteren klinischen Versuchen hergeleitet werden, den am Lesch-Nyhan-Syndrom leidenden Menschen durch Injektion des Genprodukts, der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase, in die Blutbahn zu helfen. Es fand keine Linderung oder gar Heilung statt¹⁴⁴⁾.

6.3.2.6 Bewertung und Empfehlungen zur somatischen Gentherapie

Bewertung

Der Gentransfer in menschliche somatische Zellen wird von der Enquete-Kommission als eine grundsätzlich vertretbare Therapieform angesehen. Er zielt ausschließlich auf die Heilung von genetisch bedingten Schäden, und er ist auf das behandelte Individuum begrenzt.

Die somatische Gentherapie ist eine spezielle Form der Substitutionstherapie. Die fehlende Körperfunktion wird nicht durch die Verabreichung von Hormonen oder der Übertragung von fremden Organen, sondern durch die Übertragung von genetischer Information in Form von klonierter DNA wiederhergestellt. Die Übertragung von Genen ist zu bewerten wie die Übertragung von lebendem Material, wie sie durch das Arzneimittelgesetz geregelt ist.

Die Implantation von genetisch veränderten Knochenmarkzellen in den Patienten, dem sie vorher entnommen wurden, ist der Spezialfall einer autologen Knochenmarktransplantation wie zwischen eineiigen Zwillingen. Eine Abstoßungsreaktion des Körpers, wie sie für eine heterologe Organtransplantation charakteristisch ist, tritt in diesem Fall nicht auf. Da auch das Problem der Organspende bei der somatischen Gentherapie nicht gegeben ist, ist diese nur bedingt mit einer Organtransplantation vergleichbar. Nach Auffassung der Kommission sind die medizinischen Probleme bei der somatischen Gentherapie als geringer, wenn auch immer noch als schwerwiegend anzusehen.

Bei der somatischen Gentherapie kann der Übergang zum Mißbrauch im Sinne einer Züchtung fließend sein. Wenn diese Therapieform als medizinische Möglichkeit zur Beseitigung schweren Leidens entwickelt wird, muß gleichzeitig ein klarer Indikationskatalog für die in Frage kommenden Erbleiden aufgestellt werden.

Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern, für die Entwicklung und Anwendung der somatischen Gentherapie die im folgenden vorgeschlagenen Verfahren zu verwirklichen:

¹⁴³⁾ OTA, 1984, S. 24

¹⁴⁴⁾ Stanbury et al., 1983

¹⁴⁰⁾ Theile, Stenographisches Protokoll der 14. Sitzung der Enquete-Kommission, S. 222

¹⁴¹⁾ Theile: Schriftliche Stellungnahme anlässlich der 15. Sitzung der Enquete-Kommission, Drs. 112, S. 7f.; vgl. Niethammer, Stenographisches Protokoll der 15. Sitzung der Enquete-Kommission, S. 138

¹⁴²⁾ Anderson, 1985

1. Voraussetzung für die Zulässigkeit des Gentransfers in somatische Zellen ist die Genehmigung durch das Bundesgesundheitsamt nach Begutachtung durch die Zentrale Kommission für Biologische Sicherheit (ZKBS). Diese hat zu prüfen, ob die wissenschaftlichen Voraussetzungen für einen Gentransfer so weit geklärt sind, daß ein Therapieversuch verantwortet werden kann. Insbesondere gehört dazu die Klärung, ob in Tierversuchen und in Zellkultur gezeigt ist, daß
 - die Vektorsysteme sicher sind und den Organismus nicht schädigen,
 - das neue Gen stabil in die gewünschte Zielzelle eingebaut wird,
 - das neue Gen dort korrekt exprimiert wird,
 - das neue Gen und sein Produkt weder die Zelle noch den Organismus schädigen,
 - das neue Gen nicht in unbehandelte, insbesondere Keimbahnzellen eintritt.
2. Für den Therapieversuch am Menschen sind die anerkannten Regeln für Therapieversuche (§§ 40—42 Arzneimittelgesetz) zu befolgen. Insbesondere muß
 - ein Forschungs- und Therapieplan vorgelegt werden, der eine patientenbezogene Risiko-Nutzen-Abwägung sowie das Aufzeigen von möglichen alternativen Behandlungsmethoden beinhalten muß,
 - eine klare medizinische Indikationsstellung nachgewiesen werden,
 - eine Angabe zum Auswahlverfahren der in Frage kommenden Patienten gemacht werden,
 - die Zustimmung nach Aufklärung von seiten des Patienten bzw. seiner gesetzlichen Vertreter vorliegen,
 - der Schutz der Vertraulichkeit bei der Durchführung des Therapieversuches garantiert werden.
3. Die unter 2. genannten Punkte sollen durch eine von der Bundesärztekammer ermächtigte Ethik-Kommission überprüft werden, die dem Therapieversuch ihre Zustimmung geben muß. Diese Kommission arbeitet in der Anfangsphase der klinischen Einführung bundesweit und koordiniert ihre Begutachtungstätigkeit mit der ZKBS.
4. Die von dem Therapieversuch unmittelbar Betroffenen (Patient, Angehörige) müssen von einem weiteren Arzt beraten werden, welcher nicht in den Forschungsprozeß und Therapieversuch involviert ist.

6.3.3 Gentechnische Eingriffe in die Keimbahn des Menschen

6.3.3.1 Einführung

Ziel gentechnischer Eingriffe in menschliche Keimbahnzellen soll sein, die Nachkommen von an Erbkrankheiten leidenden Menschen von den ursäch-

lich dafür verantwortlichen Genveränderungen zu befreien: Die Therapie kommt also nicht den erkrankten Eltern, sondern deren Nachkommen zugute.

Im Prinzip sind solche Eingriffe vorstellbar an

- weiblichen oder männlichen Keimzellen oder deren Vorläuferzellen,
- an der befruchteten Eizelle (Zygote),
- an Zellen eines Embryonalstadiums, in dem die Zellen noch totipotent sind.

In jedem Falle soll gewährleistet sein, daß sich die „Gen-Reparatur“ in allen Zellen des Neugeborenen, seinen Körperzellen und auch den Zellen, aus dem die späteren Keimzellen hervorgehen („Keimbahnzellen“), wiederfindet. Damit kann von einer Keimbahntherapie gesprochen werden, die zur Folge hat, daß die Korrektur an die Nachkommen weitergegeben wird.

6.3.3.2 Entwicklungsstand der Keimbahn-Therapie

Die Techniken zur erfolgreichen Keimbahn-Therapie wurden in Tierexperimenten entwickelt und haben inzwischen einen Reifegrad erreicht, der erkennen läßt, daß es in Zukunft möglich sein wird, mit hoher Erfolgsquote die gewünschte Genänderung in der Keimbahn von verschiedenen Lebewesen einschließlich von Säugetieren vorzunehmen¹⁴⁵). Erfolgreiche Experimente der Genübertragung in Form des Transfers oder der Mikroinjektion klonierter DNA in befruchtete Eizellen sind bei verschiedenen Spezies gelungen: Taufliede, Krallenfrosch und — das häufigste System — Labor-maus¹⁴⁶). Die bisherigen Ergebnisse zeigten, daß die Integration der übertragenen DNA im Genom des Empfängertieres nachgewiesen werden konnte, daß aber Integrationsort im Empfänger-genom, Gen-expression, Zeitpunkt der Expression, Gewebsspezifität und Syntheserate des Proteins noch nicht beherrscht werden können. In bezug auf gewebsspezifische Genexpression und Proteinbiosynthese sind jedoch in letzter Zeit bemerkenswerte Fortschritte erzielt worden: So konnte nachgewiesen werden, daß das Elastase-Gen (ein Protein spaltendes Enzym der Bauchspeicheldrüse) nach Gentransfer in die Zygote von Mäusen nur in der Bauchspeicheldrüse, Globin- und Immunoglobulingene nur in den Blutzellen verstärkt induziert wurden¹⁴⁷).

Gegenwärtig ist ein neues System in der Kombination zellbiologischer und gentechnologischer Methoden in der Entwicklung, in welchem eine Vorselektion von Zellen im Hinblick auf die gewünschte Eigenschaft vorgenommen werden kann. Embryonale Karzinomzellen (EK-Zellen) können im Gegensatz zu normalen Embryozellen permanent in Ge-

¹⁴⁵) Dies wird ausführlich in Abschnitt C 3. beschrieben. Die wichtigsten Befunde sind im folgenden noch einmal wiedergegeben und zusammengefaßt.

¹⁴⁶) Rubin et al., 1984; Mitsialis und Kafatos, 1985; Gordon, 1979; Palmiter et al., 1985

¹⁴⁷) Hanahan, 1984

webekultur gehalten werden, wobei sie die Eigenschaft der Totipotenz behalten. In diese Zellen können dann Fremdgene mit Hilfe von Retroviren übertragen und diese Zellen durch die Kopplung des Fremdgenes mit einem Gen für Neomycinresistenz aussortiert werden. Diese so gentechnisch veränderten Zellen können nun nach Überprüfung der Integration und Expression wiederum in Blastozysten injiziert werden, so daß ein Teil der daraus hervorgehenden Zellen — in 95 % der Fälle auch die Zellen der Keimbahn — der daraus entstehenden Maus den Genotyp der gentechnisch veränderten Zelle besitzt (sogenannte Mosaiktiere oder Chimären)¹⁴⁸). Aber auch diese Chimärenbildung könnte im Prinzip umgangen werden durch die Übertragung des Kernes der genetisch veränderten EK-Zelle in eine entkernte Zygote — also Kerntransfer¹⁴⁹).

Jeder einzelne Schritt davon ist experimentell realisiert, auch die beschriebene Form des Klonierens, allerdings mit der Einschränkung, daß die Mäuseembryonen sich nie voll entwickelten, sondern in der Gebärmutter abstarben¹⁵⁰).

Neuerdings ist es sogar bei Mäusen gelungen, kultivierte Zellen der Neuralleiste in 9 Tage alte Mäuseembryonen (sog. „Post-Implantationsembryonen“) zu injizieren und sie an der Embryonalentwicklung teilhaben zu lassen. Auf diese Weise entstanden gleichfalls chimäre Mäuse, die in Haarspitzen und Iris die spenderabgeleitete Pigmentierung zeigten¹⁵¹). Dieses Experiment zeigt, daß auch zu einem späteren Zeitpunkt der Embryonalentwicklung noch Zellen eines anderen Genotyps in den Entwicklungsprozeß eingeschleust werden können.

Von den Tiermodellen, die eine Vorstellung von den Möglichkeiten einer Keimbahn-Gentherapie geben, seien exemplarisch drei herausgegriffen:

- Bei einem Zwergmausstamm konnte durch Transfer eines Rattenwachstumshormongens mit einer vorgeschalteten Sequenz des Metallothionein-Promotors (er kann durch Schwermetallionen wie Kadmium und Zink induziert werden und schaltet die Synthese eines schwermetallbindenden Proteins an) in eine befruchtete Eizelle die Expression des Gens nachgewiesen und der Wachstumsdefekt überkompensiert werden¹⁵²). In einem anderen Experiment konnte die Synthese eines Rattenwachstumshormons unter den Bedingungen einer Zinkdiät sogar um einen maximalen Faktor von 170 gesteigert werden¹⁵³).
- Wenn derselbe Promotor vor das humane HPRT-Gen geschaltet wird und die in vitro rekombinierte DNA in Mäuseeizellen injiziert wird, kann eine bevorzugte Expression des HPRT-Genprodukts bei Kadmiumdiät im zen-

tralen Nervensystem transgener Mäuse beobachtet werden¹⁵⁴).

- Durch die Übertragung eines Gens für ein Oberflächenprotein (Histokompatibilitätsantigen) in eine Zygote eines immundefizienten Mäusestammes kann das Protein wieder synthetisiert und damit die Immunantwort gegen ein bestimmtes Fremdprotein wieder hergestellt werden¹⁵⁵).

6.3.3.3 Biologische Risiken, die mit einem Keimbahn-Gentransfer verbunden sind

Bei den noch abzuklärenden biologischen Risiken handelt es sich um Fragen im Zusammenhang mit der Integration des transferierten genetischen Materials im Genom des Empfängers, der Stabilität der Integration, seiner Expression sowie der Übertragungstechnik des genetischen Materials. Die Probleme stellen sich im Prinzip nicht anders, als für den Gentransfer in somatische Zellen (s. 6.3.2.4); es treten jedoch zusätzliche Probleme auf:

- Die Methode der Mikroinjektion von DNA mit Hilfe einer sehr feinen Glaskapillare überleben nur die wenigsten befruchteten Eizellen¹⁵⁶).
- Die Mutation oder Ausschaltung von Genfunktionen durch die Zerstörung der Integrität von Genen („Insertionsmutagenese“) betrifft dann nicht nur einzelne Gewebe, sondern den gesamten Organismus und kann zu schweren Störungen der Embryonalentwicklung, zum Teil mit letaler Konsequenz führen¹⁵⁷).
- Die etwaigen „Nebenwirkungen“ bleiben nicht auf das behandelte Individuum beschränkt, sondern werden über die Keimbahn an die nachfolgenden Generationen weitergegeben und werden zum Teil vielleicht auch dort, z. B. wegen eines anderen genetischen Umfelds, erst zum Ausbruch kommen.

6.3.3.4 Gentechnische Eingriffe in die menschliche Keimbahn — Stand der Forschung und Perspektiven

Wie bei der Methode der extra-korporalen Befruchtung in vitro-Fertilisierung sind auch beim Gentransfer in die Keimbahn die Tiermodelle auf den Menschen übertragbar, wenn auch bis zur Ausreifung der Methoden noch Jahre vergehen können.

Die Übertragung der Tiermodelle auf den Menschen setzt nach Meinung der Arbeitsgruppe des U. S. Office of Technology Assessment (OTA) voraus, daß in vitro-befruchtete menschliche Eizellen (Zygoten) oder Embryonen in den ersten Zellteilungsstadien für Experimente zur Verfügung stehen müssen, um die technischen Bedingungen für erste Therapieversuche zu klären. Denn „Embryo-

¹⁴⁸) Wagner, 1985, S. 7f.

¹⁴⁹) McLaren, 1984

¹⁵⁰) McGrath und Solter, 1983

¹⁵¹) Jaenisch, 1985

¹⁵²) Hammer et al., 1984

¹⁵³) Palmiter et al., 1983

¹⁵⁴) Stout et al., 1985

¹⁵⁵) Steinmetz, 1985

¹⁵⁶) Hammer et al., 1985

¹⁵⁷) Fox, 1984; Marx, 1985

nenforschung muß primär für die Gentherapie in Betracht gezogen werden, wenn eine Keimbahn-gentherapie erwogen wird. Wenn eine Keimbahn-gentherapie bei menschlichen Embryonen durchgeführt werden soll, muß sie auf einem fundierten Wissen über die Entwicklung und die Expression von Genen in sehr frühen menschlichen Embryonen beruhen. Ein solches Wissen kann nur erworben werden, wenn solche Embryonen dafür benutzt werden¹⁵⁸⁾. Es bleibt allerdings der Umfang des Verbrauchs an Embryonen für diese Vorlauf-forschung offen.

Im Zuge der Etablierung der *in vitro*-Befruchtung im Rahmen der Therapie menschlicher Sterilität als Routinemethode fallen Zygoten und Blastozysten an, die wegen diagnostizierter Chromosomenanomalien für einen Embryotransfer nicht verwendet werden oder solche, die einfach übrig bleiben. Es ist bekannt, daß mit solchen Embryonen in verschiedenen Labors Experimente durchgeführt wurden und werden, um im Falle von Wachstumsstörungen Chromosomenanomalien zu diagnostizieren und zu verifizieren¹⁵⁹⁾ und die Bedingungen des Wachstums unter *in vitro*-Bedingungen zu erforschen¹⁶⁰⁾. Mit dem Aufbau eines solchen experimentellen Systems sind damit notwendige Voraussetzungen für einen Gentransfer geschaffen. Gleichwohl sind Gentransferexperimente in menschliche Blastozysten bisher nicht bekannt geworden.

Auch eine andere Linie zellbiologischer Forschung, welche die Voraussetzung für einen Zusammenschluß von Embryonenforschung und Gentechnologie schaffen kann, wird zur Zeit erprobt. Menschliche embryonale Karzinomzellen (EK-Zellen) können mit Maus-EK-Zellen fusioniert werden. Dabei kann das HPRT-Gen übertragen werden. Die Maus-Mensch-Hybridzellen, die dieses Gen erhalten haben, können selektioniert werden¹⁶¹⁾. Im Prinzip kann nun, wenn retrovirale Vektoren verwendet werden, in Analogie zum Tiermodell dieses oder andere Gene direkt auf humane EK-Zellen übertragen und diese Zellen für eine somatische Hybridisierung mit menschlichen Blastozysten verwendet werden.

6.3.3.5 Denkbare Indikationen der Keimbahn-Gentherapie

Vorausgesetzt, die zugehörigen Techniken sind derart ausgereift, daß sie risikolos beim Menschen angewendet werden können, dann sind Kandidaten für eine derartige Gentherapie wiederum monogen bedingte Erbkrankheiten (s. Tabelle 6-7). Jedoch können nun auch Krankheiten therapiert werden, die den Grundstoffwechsel jeder Zelle betreffen oder sich aus physiologischen Gründen wie der Blut-Hirn-Schranke einer somatischen Gentherapie entziehen. Dazu gehören z. B. das Lesch-Nyhan-

Syndrom oder Lipidspeicherkrankheiten, wie die Tay-Sachs-Krankheit. Mit fortschreitendem Erfolg der Genomanalyse und der Zuordnung von Krankheitsbildern beim Menschen zu einzelnen Gendefekten wird die Liste von möglichen Kandidaten für eine Keimbahn-Gentherapie ansteigen.

Vom Vererbungsmodus können zwei Gruppen von Fällen unterschieden werden, die prinzipiell für eine Keimbahn-Gentherapie in Frage kommen:

- Krankheiten, bei denen aufgrund des Erbganges 25% bzw. 50% der aus den Keimzellen der Eltern hervorgehenden Zygoten bzw. Embryonen den Defekt aufweisen (beide Eltern rezessiv-heterozygote Merkmalsträger bzw. dominant-heterozygote Merkmalsträger).
- Krankheiten, bei denen alle Zygoten den „Defekt“ aufweisen (beide Eltern sind homozygot-rezessive Merkmalsträger).

In der ersten Gruppe von Fällen, die z. B. bei der Sichelzellanämie oder Chorea Huntington vorkommen, stellt die Keimbahn-Gentherapie die gentechnische Alternative der Prävention von genetisch kranken Nachkommen dar. Die anderen Möglichkeiten liegen in der pränatalen Diagnostik mit möglichem Schwangerschaftsabbruch sowie in der Diagnostik und Selektion von extrakorporal erzeugten Embryonen vor der Implantation.

Für die zweite Gruppe von Krankheiten — viele Erbkrankheiten, die mit dem Leben vereinbar sind, aber eine Belastung für den Betroffenen und seine Familie darstellen, wie z. B. zystische Fibrose, Phenylketonurie oder Galaktosämie — existiert diese Möglichkeit nicht.

Allerdings muß dabei berücksichtigt werden, wie extrem selten diese Fälle sein werden. Wenn unter optimalen therapeutischen Bedingungen das fortpflanzungsfähige Alter erreicht werden sollte, so ist die Wahrscheinlichkeit dafür, daß beide Eltern homozygot-rezessive Merkmalsträger sind, bei der zystischen Fibrose 1:4 Mio., bei der Phenylketonurie 1:100 Mio. und bei der Galaktosämie 1:5 Mrd.. Für diese Fälle gäbe es zur Keimbahn-Gentherapie keine Alternative, wenn die Eltern eigene genetisch gesunde Kinder zeugen wollen.

Auch für die Gruppe der genetisch bedingten Dispositionen für bestimmte Erkrankungen, z. B. ein höheres Risiko für ischämische Herzkrankheiten, angeborene Immunschwächen oder Dispositionen für bestimmte Tumorerkrankungen, wird die Möglichkeit einer Korrektur der Keimbahn im Sinne einer medizinischen Prävention diskutiert¹⁶²⁾. Für die Bekämpfung neuartiger Viruserkrankungen und die Verringerung des Arterioskleroserisikos wird sogar eine Veränderung der „normalen“ biologischen Konstitution durch Gentransfer zum Zwecke einer Krankheitsprophylaxe in Betracht gezogen¹⁶³⁾.

¹⁵⁸⁾ OTA, 1984, S. 33

¹⁵⁹⁾ Angell et al., 1983; Edwards, 1983; Mettler und Michelmann, 1985; Rudak et al., 1985; Verlinsky et al., 1985

¹⁶⁰⁾ Fishel et al., 1985; Plachot et al., 1985

¹⁶¹⁾ Benham et al., 1983

¹⁶²⁾ Ball et al., 1985, S. 301; Der Bundesminister für Forschung und Technologie, 1985

¹⁶³⁾ Anderson, 1985, S. 288; Der Bundesminister für Forschung und Technologie, 1985

6.3.3.6 Ethische Konsequenzen der Keimbahn-Gentherapie und ihrer wissenschaftlichen Vorbereitung

Für die Bewertung der moralischen Legitimität einer Keimbahn-Gentherapie beim Menschen und ihrer wissenschaftlichen Vorbereitung haben sich in der Diskussion bisher vor allen Dingen drei Problemfelder herausgeschält:

- Die experimentellen Voraussetzungen, um ein technisch ausgereiftes System einer Keimbahnkorrektur zu erhalten, können nur mit Hilfe von Experimenten mit menschlichen Embryonen, bei denen diese „verbraucht“ werden, geschaffen werden. Über die Legitimität solcher Experimente gibt es bisher keinen Konsens¹⁶⁴).
- Die Bedeutung der Begriffe „Therapie“ und „Prävention“ verlieren ihre Konturen: Ab wann ist eine „Disposition für eine Erkrankung“ mehr als eine individuelle Variante? Ist die gentechnisch-präventive Beseitigung einer solchen „Disposition“ oder „Variation“ wie z. B. Disposition für eine Tumorerkrankung oder für Arteriosklerose noch eine Prävention im Sinne der geltenden medizinischen Ethik?
- Mit der technischen Möglichkeit der Keimbahn-Gentherapie wird gleichzeitig das wissenschaftliche und technische Potential für eine „Nachbesserung“ der biologischen Konstitution des Menschen bereitgestellt. Es besteht die Gefahr, daß genau mit diesem Schritt das Tor zu einer Konstruktion „des Menschen nach Maß“ aufgestoßen wird¹⁶⁵).

6.3.3.7 Bewertung und Empfehlungen zu gentechnischen Eingriffen in die menschliche Keimbahn.

Der Mensch ist grundsätzlich frei, aus seiner Natur zu machen, wozu er selbst und durch die Hilfe anderer befähigt ist. Diese Freiheit ist jedoch keine schrankenlose Freiheit. Der Mensch hat sein Handeln zu verantworten, gegenüber anderen, aber auch gegenüber sich selbst. Er darf die „Menschheit in seiner Person“ (Kant) nicht verletzen. Unzulässig ist jeder Eingriff, der die Würde der Person aufhebt und den Menschen hindert, seine ihm eigene Menschlichkeit zu entfalten und zu verwirklichen.

Definitionen dieser Menschlichkeit mag man als historische und kulturelle Errungenschaften betrachten oder als geoffenbarte Wahrheiten. In jedem Fall sind sie Maßstäbe unseres Handelns, die nicht ebenso verfügbar sind, wie die Natur des Menschen technisch verfügbar wird.

Eingriffe in die menschliche Keimbahn betreffen nicht oder nicht nur existierende Personen, sondern

auch kommende Generationen. Bei einer Keimbahntherapie werden Korrekturen, die Eltern und Ärzte am Genom des „Patienten“ vornehmen, von diesem an künftige Generationen weitervererbt. Sind solche Korrekturen vertretbar? Oder überschreiten sie die Grenzen zulässiger Eingriffe in die Natur des Menschen — im Fall der Korrektur noch getrennter Keimzellen vor der Verschmelzung — die Grenzen zulässiger Selbstmanipulation des Menschen? Für die Beantwortung sollen kategorische und pragmatische Argumente unterschieden werden.

Kategorische Argumente betreffen die Natur des Eingriffs selbst. Sie gelten in jedem Fall und können nicht durch eine Abwägung von Vor- und Nachteilen außer Kraft gesetzt werden.

Pragmatische Argumente hingegen stützen sich gerade auf eine solche Abwägung. Sie betrachten den Nutzen und die Gefahren des fraglichen Eingriffs, also Folgen und Begleiterscheinungen und können unter veränderten Umständen auch anders ausfallen¹⁶⁶).

Kategorische Argumente

Ausgangspunkt aller Bewertung muß sein, daß die Menschlichkeit des Menschen im Kern auf natürlichem Werden beruht, nicht auf technischem Herstellen und nicht auf einem sozialen Akt der Anerkennung. Die Würde des Menschen gründet wesentlich in der Geburtlichkeit und der Naturwüchsigkeit seines Ursprungs, die er mit allen anderen Menschen teilt.

Der Mensch tritt als gezeugtes und geborenes Mitglied in die Gesellschaft ein. Er ist nur in einem sehr vordergründigen Sinne „gemacht“. Auf keinen Fall aber können die Eltern die Art der Kombination ihrer Gene in den Erbanlagen des Kindes irgendwie steuern. Der Mensch verdankt seine körperlichen und geistigen Anlagen eben nicht dem Plan oder der Willkür anderer Menschen. Insofern ist er „Produkt des Zufalls“.

Bis in die Gegenwart konnte das natürliche Werden des Menschen, seine Hinnahme als schicksalhaft Gewordener, jedenfalls nicht technisch in Frage gestellt werden. Die Grenzen unseres Könnens haben uns vor dem Machen von Menschen bewahrt. Wenn diese natürlichen Grenzen durch die weitere wissenschaftlich-technische Entwicklung entfallen, müssen sie durch moralische Schranken unseres Wollens ersetzt werden.

Die Tatsache, daß der Mensch nicht der Entwurf und das geplante Experiment seiner Eltern ist, sondern das Produkt des Zufalls der Natur, sichert die Unabhängigkeit der Menschen voneinander, ihren individuellen Eigenwert. „Sicher sind die Möglichkeiten unseres Körpers entscheidend durch die Behandlung mitbestimmt, die unsere Eltern uns vom ersten Tag unseres Lebens an zukommen ließen —

¹⁶⁴) Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, 1985; Der Bundesminister für Forschung und Technologie, 1985; Der Bundesminister der Justiz, 1986

¹⁶⁵) Anderson, 1985; Fletcher, 1985; van den Daele, 1985

¹⁶⁶) Benda, 1985; Der Bundesminister für Forschung und Technologie, 1984; van den Daele, 1985; Löw, 1983; Reiter, Theile, 1985

ja schon durch die Behandlung des Körpers der Mutter während der Schwangerschaft. Aber auch noch die Zusammenstellung unseres genetischen Programms von der Willkür anderer Personen abhängig zu machen, ist mit dem Wesen der freien Person unvereinbar¹⁶⁷⁾.

Kinder sollten nicht als die Produkte ihrer Eltern und deren Ärzte existieren. Jeder muß die Möglichkeit haben, sich selbst, sein eigenes Wesen als Ausdruck eines dem Menschen entzogenen Schicksals begreifen zu können — oder als von Gott geschaffenen — und nicht als der Entwurf und das mehr oder weniger geglückte Experiment anderer Menschen. Jede zukünftige Generation muß biologisch selbst an der gegebenen Natur des Menschen ansetzen können und nicht an den Resultaten der Manipulation ihrer Vorfahren.

Zwar legen wir unvermeidlich durch unsere Handlungen heute immer auch die Lebensbedingungen fest, die zukünftige Generationen vorfinden werden. Das ist problematisch genug, sofern diese Festlegungen irreversibel sind. Nichts aber rechtfertigt, daß wir nach unserer Willkür und Einsicht auch noch die Natur zukünftiger Menschen, also ihre körperlichen und geistigen Fähigkeiten und Anlagen, entscheiden und festlegen. Das wäre die endgültige Herrschaft der jetzigen Generation über die kommenden, langfristig die Herrschaft der Toten über die Lebendigen.

Ein kategorisches Urteil gegen den Versuch, Menschen buchstäblich zu konstruieren, also auch ihr genetisches Programm nach Willkür zusammenzustellen, schließt Menschengzüchtung als Ziel und Verfahren eindeutig aus. Es enthält eine ebenso klare Absage an Vorschläge, Menschen zu klonieren, also willkürlich genetisch identische „Mehrlinge“ zu erzeugen. Aber schließt es auch Keimbahntherapien aus? Ist die Korrektur eines genetischen Defekts, der zu schwerem Leiden führt, schon elterliche oder ärztliche Willkür und unzulässige Manipulation des genetischen Erbes zukünftiger Generationen?

An diesem Punkt gehen die Meinungen in der Öffentlichkeit und auch in der Enquete-Kommission auseinander. Auf der einen Seite wird geltend gemacht, daß jeder Eingriff in die Keimbahn die Eigenheit und Unabhängigkeit des Individuums verletze. Auch wenn es nur um die Korrektur eines Defektes geht, würden doch Natur und Schicksal durch menschliches Herstellen ersetzt. Auch noch dieses „Machen“ des Menschen sei unverträglich. Auch hier werde noch „personale Identität manipuliert“¹⁶⁸⁾. Und die Wirkung des Eingriffs setze sich fort in allen zukünftigen Generationen. Daher sei auch der therapeutische Keimbahneingriff kategorisch auszuschließen.

Dem wird entgegengehalten, daß die Korrektur von klaren Defekten menschliche Genome nicht nach willkürlichen Zielen herstelle, sondern sich ihrerseits am vorgegebenen Maßstab der Natur, nämlich

¹⁶⁷⁾ Löw, 1984, 176 f.

¹⁶⁸⁾ Reiter, 1985; Löw, 1984

dem Maß des Gesunden orientiere. Zwar könnten Krankheiten und Leiden konstitutiv für die Person eines Individuums sein. Aber ihre Vermeidung gelte gleichwohl nicht als Verletzung der Person des Betroffenen — es sei denn, sie geschähe gegen seinen ausdrücklichen Willen. Vom Standpunkt der Integrität der Person aus sei Gentherapie im frühen Embryonalstadium — mit unvermeidlicher Auswirkung auf die Keimbahn — nicht problematischer als die Therapie kurz vor der Geburt oder am geborenen einwilligungsunfähigen Kind¹⁶⁹⁾. Es sei sogar zu bedenken, ob es nicht eine moralische Verpflichtung gäbe, Korrekturen in der Keimbahn, die der Vermeidung schwerer Krankheiten dienen, auch tatsächlich durchzuführen, wenn sie erst technisch möglich werden. Eingriffe in den menschlichen Gen-Pool, die sich auf zukünftige Generationen erstrecken, lägen im übrigen auch in Handlungen wie etwa sozialen Heiratsregelungen oder eugenisch begründeten Abtreibungen.

Nach der letzteren Position gibt es gegen therapeutische Eingriffe in die Keimbahn nicht mehr kategorische Einwände als gegen somatische Gentherapie. Nach ihr kann eine Ablehnung der Keimbahntherapie allein auf pragmatische Argumente gestützt werden.

Pragmatische Argumente

Es gibt drei pragmatische Gründe, die gegenwärtig und wohl auf absehbare Zeit gegen die Zulassung von Keimbahntherapie sprechen:

- (a) Keimbahntherapie ist mit unvermeidbaren Risiken für die Betroffenen verbunden.
- (b) Sie setzt zerstörende Experimente mit menschlichen Embryonen voraus.
- (c) Sie leistet dem Mißbrauch der Technik zur Menschengzüchtung Vorschub.

(a) Jede Keimbahntherapie ist auf absehbare Zeit ein Experiment, das nur in einem geringen Prozentsatz der Individuen, an denen es versucht wird, Erfolg haben wird und dessen Auswirkungen möglicherweise erst an nachfolgenden Generationen kontrollierbar sein werden. Bei einem kürzlich durchgeführten Versuch der Keimbahntherapie an Mäusen wurden insgesamt 300 befruchtete Eizellen behandelt. Nur 192 davon sahen danach noch gesund aus und wurden in pseudoschwangere Mäuseleihmütter eingepflanzt. Nur 11 entwickelten sich zu lebensfähigen Mäusen und lediglich 6 von ihnen hatten das eingepflanzte Gen. Die Erfolgsrate betrug in diesem Fall also 2%¹⁷⁰⁾.

Bei der Gentherapie an menschlichen Eizellen wäre nicht zu rechtfertigen, daß von vielen behandelten Eizellen nur einige wenige zu gesunden Individuen führen. Menschliche „Fehlschläge“ kann man nicht wie tierische einfach beiseitelegen. Das ist besonders klar, wenn man Erfolg oder Mißerfolg der The-

¹⁶⁹⁾ Der Bundesminister für Forschung und Technologie, 1985, Europa-Parlament Entschließung 934; van den Daele, 1985

¹⁷⁰⁾ Hammer et al., 1985

rapie erst am geborenen Menschen feststellen könnte.

(b) Die effektive Entwicklung von Keimbahntherapien setzt — bislang jedenfalls — einen experimentellen „Verbrauch“ von Embryonen voraus, wie er keinesfalls hingenommen werden kann. Zum einen müßten Embryonen eigens zu dem Zweck produziert werden, um im medizinischen Experiment zerstört zu werden. Zum anderen müßten solche Embryonen, um die Wirksamkeit der Therapieversuche kontrollieren zu können, über viele Wochen in vitro (im Labor) kultiviert werden. Damit würde menschliches Leben bloßes Mittel zum Zweck, ohne eigenen Wert. Man hätte zwei Klassen von menschlichen Föten. Solche in vivo, die im Mutterleib eingenistet sind und den Schutz des Rechts auf Leben genießen und solche in vitro, die im Labor blieben und wie sonstiges tierisches Experimentiermaterial verbraucht werden dürften¹⁷¹⁾.

Eine solche Umgangsweise mit menschlichem Leben sollte in jedem Falle ausgeschlossen sein. Sie kann auch nicht durch „höhere“ Zwecke der Entwicklung unseres medizinischen Wissens gerechtfertigt werden. Hier gilt entsprechend, was die revidierte Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki/Tokio 1975 für Experimente an lebenden Personen feststellt: „Bei Versuchen an Menschen sollte das Interesse der Wissenschaft und der Gesellschaft niemals den Vorrang vor den Erwägungen haben, die das Wohlbefinden der Versuchspersonen betreffen“¹⁷²⁾.

(c) Ob die technische Entwicklung die Risiken einer Keimbahntherapie auf ein vertretbares Maß reduzieren kann, ist unabsehbar, aber vielleicht nicht undenkbar. Die Einwände gegen die Embryonenexperimente würden nicht gelten für entsprechende Experimente an Tieren oder an noch unbefruchteten Keimzellen. Sollte die weitere Entwicklung die bisherigen pragmatischen Einwände entkräften, bliebe das Argument, die Einführung der Keimbahntherapie könnte dem Mißbrauch der Menschenzüchtung Vorschub leisten.

Jede Einführung von Gentherapie der Keimbahn würde sicher bei klaren Krankheitsbildern beginnen, über deren Bewertung in der Gesellschaft Einigkeit besteht. Aber sie würde nicht notwendigerweise darauf beschränkt bleiben. Ist die Technik genetischer Korrektur in der Keimbahn erst einmal gesellschaftlich etabliert, sind die Übergänge zur Verbesserung oder Züchtung fließend. Schon beim Krankheitsbegriff gibt es eine Grauzone. Bei Eigenschaften wie geringer Körpergröße, niedrigem Intelligenzquotient, Neigung zu Depressionen oder Zornesausbrüchen usw. ist undeutlich, wann sie Besonderheiten des Individuums im Rahmen normaler menschlicher Bandbreite sind und wann krankhaft. Sollten sich für solche Eigenschaften geneti-

sche Anteile feststellen und beeinflussen lassen, ist die Grenze zwischen medizinisch legitimer Korrektur und züchterischer Verbesserung leicht verschiebbar¹⁷³⁾.

Nun läßt sich schwerlich beweisen, daß es unmöglich ist, den Mißbrauch der medizinischen Technik abzuwehren. Aber ein Risiko bietet die Technik zweifellos. „Die Annahme, man könne Keimbahntherapien einführen und doch zugleich alle Übergänge zur Menschenzüchtung wirksam ausschließen, könnte sich am Ende als ebenso naiv erweisen wie die Erwartung einiger Atomforscher in Los Alamos, man könne die Bombe erst bauen und dann ihren militärischen Einsatz abwenden“¹⁷⁴⁾.

Keimbahntherapie dürfte nur in sehr wenigen Fällen die einzige Möglichkeit sein, eine Krankheit zu behandeln. Zudem besteht, soweit sie überhaupt in Betracht kommt, die Alternative, die betroffenen Embryonen in vitro zu selektieren¹⁷⁵⁾. Keimbahntherapie setzt in vitro-Befruchtung und Diagnostik am Embryo voraus. Theoretisch wäre es also möglich, nur gesunde Embryonen zur Weiterentwicklung zuzulassen, anstatt kranke zu therapieren. Freilich ist umstritten, ob dies ein akzeptabler Ausweg ist. Auf der einen Seite wird darauf verwiesen, Embryoselektion sei wesentlich weniger problematisch als die zugelassene Abtreibung weit entwickelter Föten nach vorgeburtlicher Diagnose von Schädigungen. Auf der anderen Seite wird die moralische Unzulässigkeit der Embryoselektion in den Vordergrund gestellt und geltend gemacht, daß man eher die Risiken einer Therapie als die Selektion und Abtötung von menschlichen Embryonen in Kauf nehmen dürfe. Sind die Risiken der Therapie unverträglich, so müsse man eben den Eltern notfalls raten, auf Kinder ganz zu verzichten.

Bewertung und Stellungnahme

Die Enquete-Kommission kommt aufgrund der heute vorliegenden Gesichtspunkte zu dem Ergebnis, daß Therapieversuche an der menschlichen Keimbahn abzulehnen sind. Diese Ablehnung wird unterschiedlich begründet, teils kategorisch als ein absolutes Verbot, teils pragmatisch als ein unter den gegebenen Umständen gebotener Verzicht auf die Option der Keimbahntherapie. Auch diejenigen Kommissionsmitglieder, die nicht jeden Eingriff in die Keimbahn ohnehin als unzulässige Verfügung über die menschliche Natur betrachten, sehen also hinreichende Gründe, solche Eingriffe gegenwärtig zu unterbinden. Insbesondere wird die Notwendigkeit betont, einem drohenden Mißbrauch genetischer Techniken zu Zwecken der Menschenzüchtung schon im Vorfeld entgegenzuwirken.

¹⁷³⁾ Schon heute werden als ein möglicher Gegenstand von Keimbahnkorrekturen bestimmte Merkmale des Blutfettstoffwechsels diskutiert, die mit Risiken von Herz-Kreislauf-Erkrankungen korreliert sind. (Vgl. Anderson, 1985, S. 288)

¹⁷⁴⁾ van den Daele, 1985, S. 196f.

¹⁷⁵⁾ U.S. President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research, 1983

¹⁷¹⁾ van den Daele, 1985

¹⁷²⁾ Deklaration von Helsinki. Empfehlung für Ärzte, die in der biomedizinischen Forschung am Menschen tätig sind. Revidierte Fassung der 29. Generalversammlung des Weltärztebundes in Tokio 1975, Bundesanzeiger 28, 1976, Nr. 151 I 2

Genstransfer in menschliche Keimbahnzellen, die für eine Weiterentwicklung zu einem vollständigen Individuum vorgesehen sind bzw. dazu beitragen, sollten mit einem strafrechtlichen Verbot belegt werden. Dies gilt auch für den Genstransfer in embryonale Karzinomzellen (EK-Zellen) oder Teratomzellen, sofern diese in eine für eine Entwicklung vorgesehene Blastozyste übertragen werden. Bloße Berufs- oder standesrechtliche Sanktionen reichen nicht aus, sicherzustellen, daß kein Arzt oder Forscher der Versuchung erliegt, in diesem Bereich mit einer wissenschaftlich-medizinischen Sensation aufzuwarten.

Genstransfer in totipotente Keimbahnzellen, deren Weiterentwicklung zu vollständigen Individuen nicht vorgesehen ist, sollen durch verbindliche Richtlinien für die Forschung (wie etwa die ZKBS-Richtlinien) ausgeschlossen werden¹⁷⁶).

Ein strafrechtliches Verbot mag demjenigen, der im Verzicht auf die Keimbahntherapie eher ein vorläufiges Moratorium und nicht ein absolutes Gebot sieht, als eine relativ hohe und starre Barriere erscheinen. Gleichwohl ist in diesem Fall eine klare und eindeutige Wertung durch das Parlament anderen Lösungen, etwa Verboten mit Erlaubnisvorbehalt oder der Verlagerung der Entscheidung auf berufsständische Kommissionen, gegenwärtig der Vorzug zu geben. Zwar würde ein Verbot dazu zwingen, erst einmal das Gesetz zu ändern, falls man in Zukunft bei veränderten technischen Bedingungen und Wertungen Keimbahntherapie doch zulassen wollte. Das ist jedoch angesichts der Bedenken gegenüber Keimbahneingriffen überhaupt und angesichts der Risiken und Ambivalenzen, die auch mit einer Therapie in der Keimbahn immer verbunden sein werden, gerechtfertigt und kein zu hoher Preis.

Empfehlungen

1. Die Kommission empfiehlt dem *Deutschen Bundestag*, gentechnische Eingriffe in menschliche Keimbahnzellen *strafrechtlich* zu verbieten, sofern diese Keimbahnzellen sich anschließend zu vollständigen Individuen weiterentwickeln können. Dieses strafrechtliche Verbot soll auch für den Genstransfer in embryonale Karzinomzellen (EK-Zellen) oder Teratomzellen gelten, sofern diese in eine für eine Entwicklung vorgesehene Blastozyste übertragen werden. Auch sollen Eingriffe in menschliche Embryonen strafrechtlich verboten werden, wenn diese Eingriffe die Keim-

¹⁷⁶) Diese Fassung des Absatzes wurde mit 10 : 2 : 1 Stimmen gegenüber der Alternative „Zulässig ist der Genstransfer in extrakorporal erzeugte Embryonen bis zu einem Stadium, in dem im Falle der natürlichen Befruchtung die Einnistung in die Gebärmutter erfolgt wäre, sofern dies höherrangigen medizinischen Forschungszielen dient.“ angenommen.

Für eine weitergehende Formulierung auf der Grundlage der angenehmen Fassung (strafrechtlicher Ausschluß statt Ausschluß durch verbindliche Richtlinien) stimmten 3 Kommissionsmitglieder; 8 votierten für die Beibehaltung der Fassung in der vorgelegten Form.

zellen erfassen. Ebenso empfiehlt die Kommission ein strafrechtliches Verbot der Erzeugung identischer Mehrlinge (Klonen) beim Menschen sowie die Chimärenbildung von menschlichen und tierischen Embryonen, wie dies auch der Entwurf eines Embryonenschutzgesetzes des BMJ vorsieht.

2. Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Regierungen von Bund und Ländern* aufzufordern, durch geeignete Maßnahmen dafür Sorge zu tragen, daß Genstransfer in totipotente Keimbahnzellen, deren Weiterentwicklung zu vollständigen Individuen nicht vorgesehen ist, durch *verbindliche Richtlinien* für die Forschung ausgeschlossen werden.

6.4 Literatur

Agarwal, D. P., Diskussionsbeitrag, in: Der Bundesminister für Forschung und Technologie (Hrsg.), *Ethische und rechtliche Probleme der Anwendung zellbiologischer und gentechnischer Methoden am Menschen*, Schweitzer, München 1984

Alberts, B. et al., *Molecular Biology of the Cell*, Garland Publishing, New York 1983

Albrecht, R., *Genetische Beratung und pränatale Diagnostik in Bremen*, in: Schloot, W. (Hrsg.), *Möglichkeiten und Grenzen der Humangenetik*, Campus, Frankfurt, New York 1984, S. 163

Anderson, W. F., *Human Gene Therapy: Scientific and Ethical Considerations*, *The Journal of Medicine and Philosophy* 10, 1985, S. 275—290

Anderson, W. F. et al., *Manipulationen am Erbgut von Säugerzellen*, *Spektrum der Wissenschaft*, 1981, S. 64—76

Angell, R. R. et al., *Chromosome abnormalities in human embryos after in vitro fertilization*, *Nature* 303, 1983, S. 336—338

Ball, S. P. et al., *The Molecular Genetics of Human Monogenic Diseases*, in: G. E. Russell (Hrsg.), *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*, 3, 1985, S. 275—309

Benda, E.: *Die Erprobung der Menschenwürde am Beispiel der Humangenetik*, *Aus Politik und Zeitgeschichte*. Beilage der Wochenzeitung *Das Parlament*, 19. Januar 1985, S. 18—36

Benham, F. J. et al., *Human-Mouse Teratocarcinoma Hybrids*, in: J. Damjanov et al., *The Human Teratomas*, Clifton, N. J.: The Humana Press

Bialy, H., *Viral caveat for gene therapy*, *Biotechnology* 4, 1986, 9

Bickel, *Screening auf angeborene Stoffwechselkrankheiten*, in: *Monatsschrift für Kinderheilkunde* 131, 1983, S. 323

Bolt et al., *Theorie und Praxis biologischer Toleranzwerte für Arbeitsstoffe*, in: 25. Jahrestagung der Dt. Gesellschaft für Arbeitsmedizin

Budde, J., *Weitergabe arbeitsmedizinischer Daten durch den Betriebsarzt*, *Der Betrieb* 1985, S. 1530

Bundesärztekammer, *Genetische Beratung und pränatale Diagnostik*, *Deutsches Ärzteblatt* 1980, S. 185

- Der Bundesminister für Forschung und Technologie (Hrsg.), *Ethische und rechtliche Probleme der Anwendung zellbiologischer und gentechnischer Methoden am Menschen*, J. Schweitzer, München 1984
- Der Bundesminister für Forschung und Technologie (Hrsg.), *In-vitro-Fertilisation, Genomanalyse und Gentherapie, Bericht der gemeinsamen Arbeitsgruppe des Bundesministers für Forschung und Technologie und des Bundesministers der Justiz*, J. Schweitzer, München 1985
- Cline, M. J., *Genetic Engineering of Mammalian Cells: Its Potential Application to Genetic Diseases of Man*, *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 99, 1982, S. 299—308
- Cooper, D. N.; Schmidtke, J., *Diagnosis of Genetic Disease Using Recombinant DNA*, in: *Human Genetics* 1986
- Cumming, A. M.; Robertson, F. W., *Genetics of the Apolipoprotein-E-Isoprotein System in Man*, *Journal of Medical Genetics* 19, 1982, S. 417—423
- van den Daele, W., *Mensch nach Maß?*, Beck, München 1985
- Department of Health and Human Services, *Points to Consider in the Design and Submission of Human Somatic-Cell Gene Therapy Protocols*, Federal Register 50, No. 160, 19. August 1985, 33463—33467
- Deutsch, E., *Arztrecht und Arzneimittelrecht*, Springer, Berlin 1983
- Deutsch, E., *Versicherungsvertragsrecht*, Karlsruhe 1984
- Deutsch, E., *Die Genomanalyse: Neue Rechtsprobleme*, *Zeitschrift für Rechtspolitik* 1986, S. 3
- Dodd, B., *DNA Fingerprinting in Matters of Family and Crime*, *Nature*, 318, 1985, S. 506
- Dubbels, R.: *Genetisch bedingte Unterschiede im Arzneimittelstoffwechsel*, in: Schloot, W. (Hrsg.): *Möglichkeiten und Grenzen der Humangenetik*, Campus, Frankfurt/Main 1984, S. 93—106
- Edwards, R. G., *Chromosomal abnormalities in human embryos*, *Nature* 103, 1983, S. 283
- Eglitis, M. A. et al., *Gene Expression in Mice after High Efficiency Retroviral-Mediated Gene Transfer*, *Science* 230, 1985, S. 1395—1398
- Eiermann, *Die Schweigepflicht des Betriebsarztes bei arbeitsmedizinischen Untersuchungen nach dem Arbeitssicherheitsgesetz*, *Betriebsberater* 1980, S. 215
- Erhard, B., *Verdunkelung, wo Klarheit erforderlich ist — Jedes dritte Kind vor der Geburt getötet*, in: Hoffacker, P. et al. (Hrsg.), *Auf Leben und Tod*, Lübbe, Bergisch Gladbach 1985, S. 159
- Evans, H. J. et al., *Unborn children (protection) bill*, *Nature* 314, 1985, S. 127—128
- Fishel, S. et al., *Factors Influencing Human Embryonic Development in Vitro*, in: M. Seppälä et al. (Hrsg.), *In Vitro Fertilization and Embryo Transfer*, *Annals of the New York Academy of Sciences* 442, 1985, S. 342—356
- Fletcher, J., *Ethical Issues in and beyond Prospective Clinical Trials of Human Gene Therapy*, *The Journal of Medicine and Philosophy* 10, 1985, S. 293—309.
- Fox, J. L., *Injected Virus Probes Fetal Development*, *Science* 223, 1984, S. 1377
- Freeman, K., *Lysosomal Storage Diseases Viewed as Potential Targets for Human Gene Therapy Experiments*, *Genetic Engineering News* 5, November/Dezember 1985, S. 1
- Gassen, H. G. et al., *Gentechnik*, G. Fischer Verlag Stuttgart 1985
- Gill, P. et al., *Forensic Application of DNA „Fingerprints“*, *Nature*, 318, 1985, S. 577
- Gola, P., *Die Zulässigkeit der Datenerhebung im arbeitsrechtlichen Anbahnungsverhältnis*, *Datenschutz und Datensicherung* 1985, S. 2691
- Gordon, J. B. et al., *Genetics in an Oocyte*, in: *Human Genetics: Possibilities and Realities*, CIBA Foundation Symposium 66, Amsterdam 1979, S. 63—80
- Grimm, *Neugeborenencreening nach Duchennescher Muskeldystrophie*, *Monatsschrift für Kinderheilkunde* 129, 1981, S. 414
- Gruber, et al., *Retroviral Vector-Mediated Gene Transfer into Human Haematopoietic Progenitor Cells*, *Science* 230, 1985, S. 1057—1061
- Gusella, I. F. et al., *A Polymorphic DNA Marker Genetically Linked to Huntington's Disease*, *Nature*, 306, 1984, S. 234
- Hammer, R. E. et al., *Partial correction of murine hereditary growth disorder by germ-line incorporation of a new gene*, *Nature* 311, 1984, S. 65—67
- Hammer, R. E. et al., *Production of transgenic rabbits, sheep and pigs by microinjection*, *Nature* 315, 1985, S. 680—683
- Hanahan, D., *Oncogenes in transgenic mice*, *Nature* 312, 1984, S. 503—504
- Hillig, U., *Ziele genetischer Beratung*, in: Reiter, J.; Theile, U. (Hrsg.), *Genetik und Moral*, Grünwald, Mainz 1985, S. 216
- Hock, R. A. et al., *Retrovirus-mediated transfer and expression of drug resistance genes in human haematopoietic progenitor cells*, *Nature* 320, 1986, S. 275—277
- Horowitz, S., *Brief an den Vorsitzenden Leroy Walters*, in: *Recombinant DNA Research: Request for Public Comment on „Points to Consider in the Design and Submission of Human Somatic-Cell Gene Therapy Protocols“*, *Recombinant DNA Advisory Committee, Working Group on Human Gene Therapy*, U. S. Department of Health and Human Services, (A-66)
- Jaenisch, R., *Mammalian neural crest cells participate in normal embryonic development on microinjection into postimplantation mouse embryos*, *Nature* 318, 1985, S. 181—183
- Johnson, R. S., *RAC Prepares for Imminent Human Gene Therapy Request*, *Genetic Engineering News* 5, November/Dezember 1985, S. 6
- Jonas, H., *Laßt uns einen Menschen klonieren*, *Scheidewege* 12, S. 462
- Joyner, A. et al., *Retrovirus transfer of a bacterial gene into mouse haematopoietic progenitor cells*, *Nature* 305, 1983, S. 556—558
- Jung, E., *Gesundheitsvorsorge und Arbeitsmedizin*, *Neue Juristische Wochenschrift* 1985, S. 2732
- Keller, G. et al., *Expression of a foreign gene in myeloid and lymphoid cells derived from multipotent haematopoietic precursors*, *Nature* 318, 1985, S. 149—154

- Kidd, U. J. et al.: Prenatal Diagnosis of Alpha-1-Antitrypsin Deficiency by Direct Analysis of the Mutation Site in the Gene, *New England Journal of Medicine* 310, 1984, S. 639—641
- Kleinknecht, Meyer, Strafprozeßordnung, 36. Aufl., C. H. Beck, München 1985
- Kliesch et al., Arbeitssicherheitsgesetz, Berlin 1978
- Konferenz der Datenschutzbeauftragten des Bundes und der Länder, Auswirkungen des Volkszählungsurteils, Die öffentliche Verwaltung 1984, S. 504
- Kolata, G., Gene Therapy Method Shows Promise, *Science* 223, 1984, S. 1376—1379
- Löw, R.: Gen und Ethik. Philosophische Überlegungen zum Umgang mit menschlichem Erbgut, in: P. Koslowski (Hrsg.): Die Verführung durch das Machbare, Hirzel, München 1983, S. 33—48
- Löw, R.: Gentechnologie: Vom Können zum Dürfen. Philosophische Überlegungen, *Die neue Ordnung* 38, 1984, S. 176
- Marx, J. L., Making Mutant Mice by Gene Transfer, *Science* 228, 1985, S. 1516—1517
- McGrath, Solter, *Science* 220, 1983, S. 1300—1302
- McLaren, A., Methods and Success of Nuclear Transplantation in Mammals, *Nature* 309, 1984, S. 671—672
- Mehrtens, G. et al., Arbeitsunfall und Berufskrankheit, 1984
- Mettler, L. et al., Gentechnologische und biotechnische Möglichkeiten im Rahmen der in vitro-Befruchtung und des Embryo-Transfers, Kiel 1984 (Drs. 13)
- Mettler, L. et al., Chromosome Studies of Early Human Embryos: Proof of Fertilization in Uncleaved Human Oocytes, in: M. Seppälä, R. G. Edwards (Hrsg.), *In Vitro Fertilization and Embryo Transfer*, *Annals of the New York Academy of Sciences* 442, 1985, S. 458—465
- Miller, A. D. et al., Expression of a Retrovirus Encoding Human HPRT in Mice, *Science* 225, 1984, S. 630—632
- Mitsialis, S. A. et al., Regulatory elements controlling chorion gene expression are conserved between flies and moths, *Nature* 317, 1985, S. 453—456
- Murken, J., Der Chorion-Biopsie wird eine große Zukunft prophezeit, *Selecta* 29 (1984), S. 2491
- Newmark, P., DNA fingerprints go commercial, *Nature* 321, 1986, 104
- Office of Technology Assessment, Human Gene Therapy, Background Paper, Washington, DC: U. S. Congress OTA BP-BA-32, 1984 (Drs. 137)
- Palmiter, R. D. et al., Metallothionein-Human GH, Fusion Genes Stimulate Growth of Mice, *Science* 222, 1983, S. 809—814
- Palmiter, R. D. et al., Transgenic Mice, *Cell* 41, 1985, S. 343—345
- Passarge, E., Elemente der klinischen Genetik, G. Fischer Verlag, Stuttgart New York 1979
- Plachot, M. et al., Impairment of Human Embryo Development after Abnormal In Vitro Fertilization, in: M. Seppälä, R. G. Edwards (Hrsg.), *In Vitro Fertilization and Embryo Transfer*, *Annals of the New York Academy of Sciences* 442, 1985, S. 336—341
- Reiter, J.; Theile, U. (Hrsg.), *Genetik und Moral. Beiträge zu einer Ethik des Ungeborenen*. Grünwald, Mainz 1985
- Rosenbrock, Arbeitsmediziner und Sicherheitsexperten im Betrieb, Frankfurt 1982
- Rubin, G. M. et al., Genetic Transformation of *Drosophila* with Transposable Element Vectors, *Science* 218, 1982, S. 348—353
- Rudak, E. et al., Chromosome Analysis of Human Oocytes and Embryos Fertilized in Vitro, in: M. Seppälä, R. G. Edwards (Hrsg.) *In Vitro Fertilization and Embryo Transfer*, *Annals of the New York Academy of Sciences* 442, 1985, S. 342—356
- Schaub, G., *Arbeitsrechtslandbuch*, 4. Aufl. München 1980
- Schroeder-Kurth, T. M., Die Bedeutung von Methoden, Risikoabwägung und Indikationsstellung für die pränatale Diagnostik, in: Reiter, J.; Theile, U. (Hrsg.), *Genetik und Moral*, Grünwald, Mainz 1985, S. 101
- Simitis, S. et al., Kommentar zum Bundesdatenschutzgesetz, 3. Aufl., Baden-Baden 1981
- Smithies, O. et al., Insertion of DNA sequences into the human chromosomal β -globin locus by homologous recombination, *Nature* 317, 1985, S. 230—234
- Söllner, A., *Arbeitsrecht*, 7. Aufl., Kohlhammer, Stuttgart 1981
- Sperling, K., *Genomanalyse beim Menschen* (unveröffentlichtes Manuskript) 1985
- Stanbury, J. B. et al. (Hrsg.), *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, Mc Graw-Hill, New York 1983
- Steinmetz, M., Immune response restored by gene therapy in mice, *Nature* 316, 1985, S. 14—15
- Stout et al., Expression of human HPRT in the central nervous system of transgenic mice, *Nature* 317, 1985, S. 250—252
- Terheggen, H. G. et al., *Zeitschrift für Kinderheilkunde* 119, 1975, S. 1—3
- Tettenborn, U., Schwangerschaftsabbruch aus genetischer und ärztlicher Sicht, in: Reiter, J.; Theile, U. (Hrsg.), *Genetik und Moral*, Grünwald, Mainz 1985, S. 109
- U. S. President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research: *Splicing Life. A Report on the Social and Ethical Issues of Genetic Engineering with Human Beings*, Washington D. C., U. S. Government Printing Office 1983
- Utermann, G. et al.: Polymorphism of Apolipoprotein E., Genetics of Hyperlipoprotein Type III, in: *Clinical Genetics* 15, 1979, S. 37—62
- Verlinsky, Y. et al., Genetic Analysis of Abnormal Human Embryos: an Approach to Preimplantation Genetic Diagnosis, *American Journal of Human Genetics* 37, Supplement 4, 1985
- Vogel, F., Motulsky, A. G., *Human Genetics*, Springer, Berlin 1982
- Wagner, E. F. et al., Gene Transfer into Mouse Stem Cells, in: *Dahlem Workshop Report: Biotechnology: Potentials and Limitations* (Life Sciences Research Report No. 35) Berlin 1985 (Drs. 77)
- Weatherall, D., A step nearer gene therapy?, *Nature* 310, 1984, S. 451

Wendt, G. G., Die praktischen Möglichkeiten der genetischen Beratung, in: Schloot, W. (Hrsg.). Möglichkeiten und Grenzen der Humangenetik, Campus, Frankfurt 1984, S. 145

Wiese, G., Genetische Analyse bei Arbeitnehmern, Recht der Arbeit 1986, S. 126

Williams, D. A. et al., Introduction of genetic material into pluripotent haematopoietic stem cells of the mouse, Nature 310, 1984, S. 476—480

Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, Richtlinien zur Forschung an frühen menschlichen Embryonen, Deutsches Ärzteblatt 83, 1985, S. 3757—3764

Witkin, H. et al., Criminality in XYY and XXY Men., Science, 193, 1976, S. 547

Wolf, C. R.: Cytochrome P-450s: Polymorphic Multigene Families involved in Carcinogen Activation, Trends in Genetics, August 1986, S. 209—214

World Health Organization, Community Control of Hereditary Anemias, Bulletin of the World Health Organization 61, 1983, S. 74

Abschnitt D: Querschnittsthemen

1. Sicherheitsaspekte beim Umgang mit Mikroorganismen und Zellen vielzelliger Lebewesen bei gentechnischen Arbeiten im Labor

Inhaltsverzeichnis	Seite
1.1 Einführung: Historischer Rückblick, Aufgabenstellung des Berichts	194
1.2 Grundsätzliche Fragen	195
1.3 Arbeiten mit gentechnisch veränderten Mikroorganismen	196
1.3.1 Arbeiten mit bekannten Stämmen	196
1.3.2 Arbeiten mit Neu-Isolaten	197
1.4 Arbeiten mit Zellen vielzelliger Lebewesen	198
1.4.1 Die Freisetzung von endogenen Viren aus Zellkulturen	198
1.4.2 Einführung von nackter DNA in Zellen (Transfektion)	199
1.4.3 Das Arbeiten mit Viren in Zellkulturen	199
1.5 Risikobewertung einzelner Arbeitsschritte des gentechnologischen Experimentes	200
1.6 Voraussetzungen und Bedingungen des Arbeitens mit Viren, Mikroorganismen und Zellen vielzelliger Lebewesen in gentechnischen Laboratorien	201
1.7 Empfehlungen	201
1.7.1 Zum Umgang mit Mikroorganismen	201
1.7.2 Zum Umgang mit Zellkulturen von vielzelligen Lebewesen, insbesondere Saugerzell-Kulturen	201
1.7.3 Allgemeine Empfehlung zur Durchführung gentechnologischer Experimente	202
1.8 Literatur	202

1.1 Einführung: Historischer Rückblick, Aufgabenstellung des Berichts

Im Juli 1964 erschien in den drei führenden wissenschaftlichen Fachzeitschriften *Science*, *Nature* und den *Proceedings of the U.S. National Academy of Sciences* ein Aufsehen erregender Aufruf von elf bekannten Molekularbiologen mit dem Titel „Potentielle biologische Risiken (‘biohazards’) rekombinanter DNA Moleküle“¹⁾. In diesem Aufruf warnten die Wissenschaftler vor den Folgen unbedachten Handelns in der Anfangsphase der gentechnologischen Forschung, denn solche Experimente könnten „auch zur Schaffung neuer Arten infektiöser DNA-Elemente mit unvorhersehbaren biologischen Eigenschaften führen“. Sie befürworteten ein selbst auferlegtes, internationales Moratorium dieser Forschung. Diesem Aufruf vorausgegangen war die Diskussion um ein Experiment, in welchem Gene des Affentumorvirus SV 40 mit Bakteriophagen-

DNA verknüpft und in das Bakterium *Escherichia coli* eingeführt werden sollten. Der Wissenschaftler Paul Berg, der das Experiment plante, befürchtete neue, unvorhersehbare Risiken, wenn z. B. solche Gene zusammen mit dem Laaborstamm in den Darm des Menschen gelangten²⁾. Die von Berg benutzten Techniken der (artübergreifenden) Neukombination von DNA konnte dann innerhalb kurzer Zeit durch die Verwendung von Restriktionsenzymen wesentlich verbessert werden³⁾. Diese Methode legte den Grundstein für die heutige Gentechnik. Sie verschaffte einen verhältnismäßig leichten technischen Zugang zur beliebigen Neukombination von Genen im Reagenzglas. Die unter den beteiligten Wissenschaftlern einsetzende Debatte über die möglichen Risiken der Gentechnik führte dann dazu, daß die National Academy of Sciences ein Komitee einsetzte, welches den oben zitierten Aufruf publizierte.

¹⁾ Berg et al., 1974

²⁾ Wade, 1977

³⁾ Cohen, 1972

In der Folge dieses Aufrufes wurde im Frühjahr 1975 eine internationale Konferenz in das kalifornische Asilomar einberufen, an der neben Genetikern vor allem Vertreter anderer biologischer Wissenschaften, aber auch eine Reihe namhafter amerikanischer Juristen teilnahmen. Nach heftigen und kontroversen Diskussionen über die Frage, ob die Gentechnik mit neuen Risiken verbunden ist und ob es gerechtfertigt ist, auf noch unbestimmte hypothetische Gefahren mit Beschränkung für die Forschung zu reagieren, beschlossen die Konferenzteilnehmer die Aufhebung des Moratoriums für die Genforschung und plädierten für eine Reihe von vorbeugenden Sicherheitsmaßnahmen, durch die ausgeschlossen werden sollte, daß gentechnisch veränderte Organismen aus dem Laboratorium entweichen und sich in der Umwelt verbreiten können. Die Konferenz von Asilomar formulierte dazu das Konzept des biologischen „Containment“ (Eindämmung), welches darin besteht, die Übertragung von Fremdgenen grundsätzlich nur in sog. Sicherheitsstämme durchzuführen. Dies sind spezielle Stämme, die das aufgenommene genetische Material nicht weiter übertragen können, die nur in der künstlichen Umwelt des Labors überleben und sich außerhalb des Labors nicht verbreiten können.

Ein Jahr nach Asilomar erließ die amerikanische Gesundheitsbehörde ihre Sicherheitsrichtlinien für die Forschung mit rekombinanten DNA-Molekülen. Die Richtlinien schrieben ein abgestuftes System von Sicherheitsmaßnahmen vor, welches aus unterschiedlichen Kombinationen eines biologischen und physikalischen Containments bestand. Gene durften danach zunächst nur in solche Empfängerorganismen (Vektor-Wirt-Systeme) übertragen werden, die als Sicherheitsstämme ausdrücklich zugelassen waren. Zusätzlich mußte in geschlossenen Systemen gearbeitet werden, die verhindern, daß die in der Forschung Beschäftigten oder die weitere Umwelt mit den veränderten Organismen in Kontakt kommen können. Die Anforderungen an dieses physikalische Containment richteten sich jeweils nach der Natur der Spender-DNA und nach den Eigenschaften des Empfängerorganismus. Sie waren schärfer, wenn die Sequenz für ein Toxingen übertragen wurde oder wenn der Empfängerorganismus selbst pathogen war.

In den darauf folgenden Jahren wurden die in Asilomar definierten Sicherheitsstandards modifiziert und dem wissenschaftlichen Erkenntnisstand angepaßt. Dies geschah mit der Begründung, daß wissenschaftliche Versuche gezeigt hätten, daß das Risiko in vielen Fällen von Anfang an überschätzt worden sei⁴⁾.

In der Bundesrepublik Deutschland wurden in Anlehnung an die amerikanischen Richtlinien am 15. Februar 1978 von der Bundesregierung die „Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch in-vitro-neukombinierte Nukleinsäuren“ eingeführt, die gegenwärtig in ihrer 5. Fassung vorliegen⁵⁾. Eine

erste politische Debatte über „Chancen und Gefahren der Genforschung“ wurde 1979 vom damaligen Forschungsminister Volker Hauff in Form einer nichtöffentlichen Anhörung organisiert.

Im Laufe der Jahre sowie mit Fortschreiten der wissenschaftlichen Entwicklung und dem beginnenden Einsatz gentechnisch hergestellter Mikroorganismen in der Produktion haben sich die Schwerpunkte der Risikodiskussionen verlagert. Im Zentrum der Diskussion stehen gegenwärtig der Übergang zu großen Volumina in der Produktion, die Übertragung von Genen in menschliche Zellen zu therapeutischen Zwecken und die Freisetzung von Viren und Mikroorganismen. Darüber hinaus geht es auch um Experimente mit Zellkulturen, Viren und tumorauslösenden Genen.

Im folgenden wird analysiert und bewertet, inwieweit vom Umgang mit der Gentechnik im Labor Gefahren für die Gesundheit der in diesem Bereich beschäftigten Personen und ihr Umfeld ausgehen können, ob die Vorbildung der mit diesen Techniken Arbeitenden ausreicht, inwieweit der Umgang mit ihnen z. Z. durch Richtlinien und Gesetze reguliert wird und ob sich auf diesem Gebiet ein zusätzlicher Regelungsbedarf ergibt. Zur Frage der gesetzlichen Verankerung der Sicherheitsrichtlinien spricht die Kommission eine Empfehlung in Abschnitt E 2. dieses Berichtes aus.

1.2 Grundsätzliche Problematik

Zunächst soll die Frage aufgenommen werden, ob beim Gentransfer in Mikroorganismen grundsätzlich mit neuen, nicht vorhersehbaren Risiken gerechnet werden muß. Die hypothetische Möglichkeit solcher Risiken hatte zu Beginn der Sicherheitsdebatte eine zentrale Rolle gespielt. Insbesondere ging es um die Frage, ob unabhängig von den Eigenschaften der Spender- und Empfängerorganismen, also auch dann, wenn apathogene Organismen, Vektoren und Gene verwendet werden, unbeabsichtigt neue Pathogene oder sonst für den Menschen gefährliche Organismen entstehen könnten. Für die üblicherweise im Labor verwendeten Wirt-Vektor-Systeme kann diese Frage nunmehr mit hoher Sicherheit verneint werden. Eine über 10jährige intensive Grundlagenforschung mit diesen Systemen, in der weltweit unzählige Gentransferexperimente durchgeführt wurden, hat keinerlei Hinweise auf die hypothetisch angenommenen neuen Risiken ergeben. Diese Forschung, die unter besonderen Schutzmaßnahmen ablief, hatte implizit die Funktion einer Sicherheitsforschung. Es ist überaus wahrscheinlich, daß die Risiken erkennbar geworden wären, wenn es sie gäbe.

Die Frage ist nun, ob man die Erfahrung, daß für die üblichen, lang erprobten und in ihrer Genetik aufgeklärten Wirt-Vektor-Systeme die befürchteten neuen Risiken offenbar nicht bestehen, verallgemeinern darf. Gilt sie auch für andere Organismen, die man nicht so gut kennt und nicht so lange getestet hat? Ist die theoretische Aussage gerechtfertigt, daß die Risiken beim Gentransfer in Mikroorganis-

⁴⁾ Fredrickson, 1982

⁵⁾ Der Bundesminister für Forschung und Technologie, 1986 (s. Anhang 3); im folgenden „Sicherheitsrichtlinien“ genannt.

men allein aus der Summe der Risiken der verwendeten Elemente zu bestimmen ist? Danach wäre in jedem Fall auch das Risiko der Neukombination gleich Null, wenn jedes der Elemente risikolos wäre. Gegen diese Schlußfolgerung gibt es jedoch hypothetische Einwände. Die Wirkung eines Gens hängt von dem gegebenen genetischen Hintergrund und dem Zusammenspiel mit anderen schon vorhandenen Genen ab. Das Einbringen eines fremden Gens in einen Organismus könnte also „synergistische“ Effekte haben, die aus einer bloßen Addition der einzelnen Elemente nicht ableitbar sind. Welche Eigenschaften der neu kombinierte Organismus haben wird, ist dann nicht vorhersehbar⁶⁾.

Selbst wenn es also keine empirischen Anhaltspunkte dafür gibt, daß bei einer solchen Neukombination auch neue pathogene Eigenschaften entstehen können, ist eine solche Möglichkeit nicht undenkbar. Hier liegt ein biologisches Restrisiko. Selbst wenn etwa die genaue Struktur aller Gene eines Organismus bekannt ist, wird man der Wechselwirkung dieser Gene — und damit dem Geheimnis der Lebensfähigkeit des Organismus — vielleicht nahe kommen, sie aber vermutlich nicht vorhersagen können. Anders als vielleicht manches sonstige technische Risiko würde man das biologische Risiko wegen der Komplexität des Organismus kaum vollständig bestimmen können. Insoweit gilt zu Recht, was die Sicherheits-Richtlinien⁷⁾ den Regelungen voranstellen:

„Bei der Anwendung dieser Technik sind Risiken aber nicht mit Sicherheit auszuschließen. Risiken können entstehen, wenn Organismen, die Träger neukombinierter Nukleinsäuren sind, das mit dem Versuch betraute Personal infizieren oder sich außerhalb des Labors unkontrolliert verbreiten. Es kann nicht immer vorausgesehen werden, wie sich die durch die neuen Nukleinsäure-Kombinationen veränderten Organismen verhalten werden, wenn sie an die Umwelt gelangen. Deshalb ist es notwendig, daß die Arbeiten unter sorgfältigen Sicherheitsvorkehrungen durchgeführt werden, um die beteiligten Menschen und die Allgemeinheit vor unerwünschten Folgen zu schützen.“

Es stellt sich daher die Frage, wie man dennoch ein sicheres Arbeiten mit Mikroorganismen, Viren und Zellen erreichen kann. Sicherheit im Umgang mit biologischen Systemen kann einmal durch das Arbeiten in geschlossenen Systemen (physikalisches Containment) erreicht werden. Kontakt mit dem lebenden Material wird ausgeschlossen. Auf diese Weise ist sogar der sichere Umgang mit hochpathogenen Organismen möglich geworden. Für die Gentechnologie wurde zusätzlich das Konzept des biologischen Containment entwickelt. Es beruht darauf, daß man für die Einführung fremder Gene nur solche biologischen Systeme verwendet, die sich außerhalb einer künstlichen, nur im Labor zu schaffenden Umgebung nicht vermehren können. In den Sicherheitsrichtlinien sind zwei solche Sicherheits-

maßnahmen vorgesehen, nach denen Wirt-Vektor-Systeme eingestuft werden. In der höchsten Stufe, B 2, sind z. B. nur zwei Bakterienstämme vorgesehen, die derart umkonstruiert wurden, daß z. B. im menschlichen Darm weniger als ein Bakterium unter 10^8 , in der Praxis weniger als ein Bakterium unter 10^{10} überlebt⁸⁾. Die Auswahl der biologischen Sicherheitsstufe des Empfänger-Organismus richtet sich nach der Natur des Genspenders.

Angesichts dieses Konzeptes ist die Frage nach der Natur der unter solchen Bedingungen übertragenen Gene nur noch von untergeordneter Bedeutung. Das biologische Containment gewährt auch für den hypothetischen Fall Sicherheit, daß infolge synergistische Effekte das übertragene Gen zu unvorhersehbaren gefährlichen Eigenschaften des neukombinierten Organismus führt. Im Prinzip sollte Sicherheit sogar dann gegeben sein, wenn ein toxin-kodierendes oder sonst erkanntermaßen gefährliches Gen in einen Sicherheitsstamm übertragen wird.

Gleichwohl muß man daran festhalten, daß zusätzlich zum biologischen Containment ein physikalisches Containment einzuhalten ist, das nach der Gefährlichkeit der Spenderorganismen bzw. der übertragenen Gene abzustufen ist. Diese Anforderung deckt evtl. verbleibende Unsicherheiten bezüglich der Wirkungsweise des biologischen Containment ab.

Denn auch für Aussagen über das Verhalten von Sicherheitsstämmen gilt natürlich die prinzipielle Grenze der Bestimmung biologischer Restrisiken.

1.3 Arbeiten mit gentechnisch veränderten Mikroorganismen

In bezug auf die potentiellen Risiken können zwei Gruppen von Mikroorganismen unterschieden werden: Zum einen Stämme, die weltweit in vielen Laboratorien langjährig erprobt sind, und zum anderen Neu-Isolate etwa aus Bodenproben, über deren Mikrobiologie und Genetik wenig bekannt ist.

1.3.1 Arbeiten mit bekannten Stämmen

Die bekannten Laborstämme, mit denen gearbeitet wird, sind beispielsweise *Escherichia coli* oder *Salmonella typhimurium* bei den Bakterien und *Saccharomyces cerevisiae* als Hefestamm. Diese Stämme sind apathogene Varianten von Bakterien und Pilzen, bei denen auch pathogene Varianten bekannt sind. Sie haben neben ihrer Pathogenität auch viele andere Eigenschaften verloren, die ihnen ein Überleben außerhalb des Labors gestatten könnten. Sie sind daher auch als Wirts-Systeme zum Arbeiten mit rekombinanter DNA vorgesehen und zum Teil zu diesem Zweck entwickelt worden.

⁸⁾ Ein solcher Sicherheitsstamm ist z. B. *E. coli* K 12 x 1776. Dieser Stamm benötigt im Nährmedium Diaminopimelinsäure, L-Threonin, L-Methionin, Biotin sowie Thymin, um wachsen zu können. Er ist ferner empfindlich gegenüber UV-Licht, erhöhten Temperaturen (37 °C) und Spuren von Spülmitteln.

⁶⁾ Dieser Gesichtspunkt ist insbesondere von G. Nass-Hennig betont worden.

⁷⁾ Der Bundesminister für Forschung und Technologie, 1986, S. 3.

Diese Stämme selbst werden als ungefährlich eingeschätzt, sofern mit ihnen im Rahmen der „Grundregeln guter mikrobiologischer Technik“ umgegangen wird⁹⁾.

Durch die Gentechnologie hat sich das Arbeiten mit Mikroorganismen insofern qualitativ und quantitativ verändert, als es möglich ist, in bekannte Stämme fremde Gene einzuführen. Angesichts des Konzeptes des biologischen Containment stellt sich die Frage, ob die Natur der fremden Gene nicht überhaupt für die Sicherheit unerheblich sein müßte. Eine Reihe der hier denkbaren Experimente sind nach der gegenwärtigen Fassung der Sicherheitsrichtlinien überhaupt untersagt bzw. können nur unter besonderen Voraussetzungen ausnahmsweise zugelassen werden¹⁰⁾.

Die besondere Vorsicht bei der Übertragung von Genen aus pathogenen Spenderorganismen oder von viralen Genen erscheint trotz des biologischen Containment begründet. Es ist nämlich denkbar, daß der Empfängerorganismus durch die fremde DNA in einer Weise verändert wird, die seine Eignung als Sicherheitsstamm beeinträchtigt. Hierzu gibt es in der wissenschaftlichen Literatur Hinweise, die sich auf die Übertragung von Toxingenen aus *Shigella*¹¹⁾, sowie auf die Aktivierung eines klonierten Retrovirusgenoms beziehen¹²⁾. Bei der Übertragung derartiger Gene ist daher ein erhöhtes physikalisches Containment erforderlich.

Die Frage ist, ob zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen auch dann erforderlich sind, wenn Gene eingeführt werden, die als potentiell pathogen bekannt sind, wie etwa die sog. Onkogene. Diese kommen als essentielle Gene in nahezu allen Organismen vor. Zu Onkogenen oder tumorinduzierenden Genen werden sie erst nach einer Aktivierung. Erst in diesem Zustand, in dem sie z. B. in den Genomen von C-Typ-Viren (Retroviren) gefunden werden, sind sie potentiell pathogen. Diese Einschränkung gilt deshalb, weil im allgemeinen die Aktivierung eines Onkogens für die Tumorentstehung nicht ausreicht, sondern hierzu die gleichzeitige Aktivierung mehrerer Onkogene notwendig ist.

Grundsätzlich dürften von zugelassenen Mikroorganismen, die solche Gene tragen, keine zusätzlichen Gefahren ausgehen. Ganz allgemein konnte bisher nicht nachgewiesen werden, daß gentechnisch modifizierte Mikroorganismen ihr genetisches Material auf menschliche Zellen übertragen können. Hierzu gab es ausgedehnte Modellversuche an Tieren und Menschen in der Anfangsphase der Gentechnologie¹³⁾. Wenn überhaupt, dürften von Onkogen-DNA Gefahren nur dann ausgehen, wenn sie in großen Mengen, also durch Injektion direkt übertragen wird (siehe dazu Abschnitt 1.4.2). Ange-

sichts des Konzeptes des biologischen Containment erscheint es daher nicht notwendig, bei gentechnisch modifizierten Mikroorganismen zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen (erhöhte Laborsicherheit) zu treffen, wenn das eingeführte Gen als potentiell pathogen bekannt ist. Vor dem Hintergrund der schnellen Entwicklung auf diesem Gebiet erscheint es jedoch geboten, Experimente zur Prüfung der möglichen Pathogenität derart modifizierter Mikroorganismen verstärkt fortzusetzen.

Es wäre denkbar, daß evtl. eine Gefahr von Genprodukten der aktivierten Onkogene ausgeht. Im Falle der Expression aktivierter Onkogene ist zu prüfen, ob ihre Genprodukte im Sinne von Ziff. 20 der Sicherheitsrichtlinien als „hochwirksame“ Genprodukte anzusehen sind, für die die Möglichkeit, eine Erhöhung der Sicherheitsstufe anzuordnen, vorgehen ist.

1.3.2 Arbeiten mit Neu-Isolaten

Eine Gruppe von Mikroorganismen, die in der modernen Biotechnologie zunehmend Verwendung finden, sind Neu-Isolate, z. B. aus verschiedenen Bodenproben¹⁴⁾. Sie sind deshalb von großem Interesse, weil sie entweder direkt oder aber als Genquelle für andere Mikroorganismen eingesetzt werden können, um z. B. bestimmte Schadstoffe abzubauen (vgl. Abschnitt C 4.). Dabei handelt es sich oft um taxonomisch und toxikologisch weitgehend unbekannte Stämme¹⁵⁾.

Die Isolierung neuer, bislang unbekannter Mikroorganismen ist eine jahrzehnte alte Praxis der Mikrobiologie. Solche Arbeiten sind nicht Gegenstand der Sicherheitsrichtlinien und ihre Regelung ist nicht Thema der Kommission. Selbstverständlich ist bei allen mikrobiologischen Arbeiten mit Neu-Isolaten, also auch bei ihrer Züchtung, Aufarbeitung und Entsorgung in Rechnung zu stellen, daß die verwendeten Organismen möglicherweise pathogen sein könnten. Es ist jedoch nicht bekannt, daß der Umgang mit ihnen bei Einhaltung der gegenwärtigen Standards mikrobiologischer Praxis zu Erkrankungen oder sonstigen Schädigungen der Beschäftigten geführt hätte. Vorausgesetzt wird allerdings, daß vor jeder Verwendung von Neu-Isolaten in großen Mengen die Pathogenität getestet wird und die entsprechenden Sicherheitsmaßnahmen getroffen werden.

Gentechnische Arbeiten an neu isolierten, möglicherweise weniger bekannten Mikroorganismen aber bedürfen selbstverständlich einer Einstufung gemäß der Vorschriften der Sicherheitsrichtlinien¹⁶⁾. Die Risikogruppe der Organismen selbst muß in der Antragstellung festgelegt werden und richtet sich nach bekannten taxonomischen Kriterien¹⁷⁾.

⁹⁾ Diese „Grundregeln“ sind u. a. in den Sicherheitsrichtlinien aufgeführt (Der Bundesminister für Forschung und Technologie, 1986, S. 33).

¹⁰⁾ Der Bundesminister für Forschung und Technologie, 1986, Ziff. 19

¹¹⁾ Sansonetti et al., 1983

¹²⁾ Habers et al., 1981

¹³⁾ Curtiss et al., 1977

¹⁴⁾ Lingens, 1985

¹⁵⁾ Kaiser, 1981

¹⁶⁾ Der Bundesminister für Forschung und Technologie, 1986, Ziff. 9 (1), (2)

¹⁷⁾ Der Bundesminister für Forschung und Technologie, 1986, Ziff. 13

1.4 Arbeiten mit Zellen vielzelliger Lebewesen

Zellkulturen sind seit den vierziger Jahren möglich und spielen in Forschung und Entwicklung eine zentrale Rolle. Ohne sie wäre beispielsweise die Charakterisierung von Onkogenen oder die Entwicklung von Impfstoffen nicht möglich gewesen. Bis vor kurzem war das Arbeiten mit Zellen vielzelliger Organismen auf Labors im Bereich der medizinischen Mikrobiologie und Virologie beschränkt. Fortschritte bei der Weiterentwicklung dieser Technik haben es jedoch mit sich gebracht, daß die Zellkultur inzwischen relativ kostengünstig und vergleichsweise einfach durchzuführen ist. Allerdings ist der Aufwand wegen der teuren Kulturmedien und der Sterilitätsprobleme, die etwa die Einrichtung von sterilen Arbeitsbänken erfordern, weiterhin beträchtlich. Dennoch hat die Zellkulturtechnik in den letzten Jahren zunehmend in einer Vielzahl von Laboratorien Einzug gehalten. Vor allem zum Zwecke der Impfstoffherstellung werden in einigen Laboratorien seit Jahrzehnten auch große Mengen gleichartiger Zellen gezüchtet und aufgearbeitet.

Gewebezellkulturen werden heute in erster Linie zur Bearbeitung verschiedener Fragen aus dem Bereich der Grundlagenforschung benutzt. Darüber hinaus werden sie zunehmend auch als Produktionsmittel für bestimmte Genprodukte eingesetzt, z. B. für die Interferone und die Lymphokine. Diese Stoffe können oft in Bakterienkulturen nicht in ihrer biologisch wirksamsten Form hergestellt werden. Besonders diese Anwendungsbereiche setzen die Züchtung und Aufarbeitung größerer Mengen von Säugerzellen voraus.

Zellen vielzelliger Lebewesen sind in isoliertem Zustand im Gegensatz zu Mikroorganismen außerhalb bestimmter Kulturbedingungen nicht lebensfähig und als solche keine Krankheitserreger.

Risiken bei experimentellen Arbeiten mit Säugerzellkulturen können ausgehen von:

- Viren, die aus der Zellkultur freigesetzt werden (endogene Viren)¹⁸⁾;
- der DNA, die in die Zellkultur eingeführt wird („nackte“ DNA) und
- Viren, die als Vektoren zur Übertragung fremder Gene in die Zellen eingesetzt werden.

1.4.1 Die Freisetzung von endogenen Viren aus Zellkulturen

Man unterscheidet in der Gewebekultur primäre und permanente Zellkulturen. Primäre Zellkulturen werden von Biopsien, Organen oder Embryonen angelegt. Die Zellen sind normalerweise nicht sehr lange lebensfähig und kommen oft schon nach we-

nigen Tagen unter Teilung in eine sog. Krisis. Zellen, die diese überleben, können sich zu permanenten Zellkulturen entwickeln, die beliebig lange in Kultur gehalten werden können. Bei Zellkulturen, die von in der freien Wildbahn gefangenen Tieren angelegt werden, ist die Gefahr groß, daß die Kulturen trotz der üblichen Quarantäne der Tiere mit Viren verunreinigt sind. So hat es z. B. tödliche Erkrankungen durch das Marburg-Virus gegeben, eines Virus, welches in einer Affenzellkultur trotz monatelanger Quarantäne ausbrach.

Wegen der Gefahr der Verunreinigung durch Viren sind Zellkulturen, die von Tieren aus der freien Wildbahn angelegt werden, als potentiell pathogen anzusehen. Dies gilt für die Züchtung wie auch für die Aufarbeitung und die Vernichtung nicht mehr benötigten Materials.

Bei Zellkulturen, die von Inzucht-Labortieren angelegt werden oder bei humanen Zelllinien, die oft schon über viele Jahre hinweg im Labor gehandhabt werden, ist die Gefahr der Virusverunreinigung gering. Bei der US „Type Culture Collection“ wird ein Katalog geführt, der die wesentlichen biologischen Parameter permanenter Zellkulturen erfaßt. Aber auch bei diesen kann es gelegentlich zu einer Freisetzung kommen. Dabei handelt es sich meist um sog. endogene Retroviren oder andere Viren, die im Laufe ihres Lebenszyklus in irgendeiner Weise in das Genom der Wirtszelle integriert sind und gelegentlich wieder freigesetzt werden können. Eine Freisetzung solcher endogener Viren kann nach Zusatz bestimmter Chemikalien¹⁹⁾, durch Temperaturveränderungen, vor allem aber durch Zellfusion erfolgen. Dies ist lange bekannt, erhält aber jetzt ein neues Gewicht, da diese Techniken vermehrt eingesetzt werden, vor allem bei der Herstellung monoklonaler Antikörper²⁰⁾. In diesem Zusammenhang wird insbesondere auch auf die potentielle Freisetzung von endogenen Retroviren hingewiesen. Dies wird vor allem bei Zellen bestimmter Inzuchtstämme der Maus festgestellt. Bei Zellkulturen von anderen Mäusestämmen und bei humanen Zell-Linien ist dies bisher trotz intensiver Suche nicht beobachtet worden²¹⁾.

Da Zellkulturen von Labortieren oder permanente humane Zell-Linien durch Viren verunreinigt sein können, werden sie von einigen Medizinern ebenfalls als potentiell pathogen angesehen²²⁾. Eine auch nur einigermaßen sinnvolle Risikobestimmung von Zellkulturarbeiten ist jedoch außerordentlich schwer, da keinerlei konkrete oder auch nur vermutete Hinweise auf Unglücksfälle existieren. Üblicherweise muß beim Umgang mit Zellkulturen unter besonderen, sterilen Bedingungen gearbeitet werden, um die Zellkulturen vor dem Eindringen von Keimen zu schützen. Das bedeutet praktisch ein erhebliches physikalisches Containment, das nicht nur das Eindringen von Fremdkör-

¹⁹⁾ ter Meulen, 1972; Croce, 1971

²⁰⁾ Weis, 1985

²¹⁾ Bishop, 1983

²²⁾ Gibson, 1985; Johannsen, 1986, A-278; ZKBS 1985, Antwort zu Frage 19, A-129

¹⁸⁾ Die Wirkungsweisen von Viren und ihre Pathogenität sind in diesem Bericht in Abschnitt C 5 (Gesundheit) und Abschnitt D 3 (Freisetzung) dargestellt.

pern in die Zellkulturen, sondern auch das Austreten und die Verbreitung von Viren aus derselben unterbinden kann. Im Ergebnis dürfte dieses Containment L2-Bedingungen entsprechen.

1.4.2 Einführung von nackter DNA in Zellen (Transfektion)

Eine wichtige Technik, mit deren Hilfe Gene in Säugerzellen eingeführt werden, ist die Transfektion von DNA. Hierbei wird „nackte“²³⁾ DNA mit Hilfe von physikalisch-chemischen Methoden in die Zellen eingebracht. Dabei stellt sich die Frage, ob nackte DNA für diejenigen, die damit arbeiten, pathogen sein kann. Dies wird sich einmal nach der Natur der Gene selbst richten und zum zweiten danach, ob nackte DNA an sich überhaupt vom Menschen aufgenommen werden kann und als solche pathogen ist. Die Diskussion konzentriert sich hier auf die sog. Onkogene (Differenzierungsgene). Hierbei handelt es sich um eine Gruppe von Genen, die im Genom aller Säugetiere vorkommen und dort eine wichtige, im Detail noch unverstandene Rolle spielen.

Im Zusammenhang mit der potentiellen Gefahr, die von der Arbeit mit freier DNA, insbesondere Onkogenen ausgeht, ist entscheidend zu wissen, ob diese DNA zu einer Tumorentstehung führen kann, wenn sie einem Lebewesen verabreicht wird. Onkogene können normale Zellen in Zellkultur in Krebszellen umwandeln bzw. im lebenden Organismus Tumore auslösen. So entstanden beispielsweise Krebszellen in einer Zellkultur, die mit einer Kombination von zwei Onkogenen (myc und ras) transfiziert wurde²⁴⁾. Es ist lange bekannt, daß Injektionen von onkogener DNA im Tierexperiment zu Tumoren führen. Das konnte etwa bei Hühnern und Mäuseembryonen nachgewiesen werden²⁵⁾. Bei der Betrachtung der potentiellen Pathogenität nackter DNA ist ferner zu berücksichtigen, daß die onkogene DNA in virale Genome integrieren und so zu neuen strukturellen und pathogenen Einheiten rekombinieren kann²⁶⁾. Darüber hinaus kommen diese Gene in verwandter Form auch in gewissen onkogenen Retroviren vor²⁷⁾.

Bezüglich des Umgangs mit nackter DNA müssen sich Sicherheitsauflagen immer nach der Natur der DNA richten. Das nackte Genom z. B. eines bekannten pathogenen Virus ist im Zweifelsfalle ebenso infektiös wie das Virus selbst. Die Injektion großer Mengen an nackter DNA ist problematisch, gleich ob es sich hier um das Insulingen oder z. B. ein Onkogen handelt.

Für den mit Zellkulturen arbeitenden Personenkreis ist dieses Problem jedoch wenig relevant. Zum einen ist unter normalen Arbeitsbedingungen eine

Injektion von DNA äußerst unwahrscheinlich. Zum anderen liegen selbst für den Fall, daß grob fahrlässig gehandelt wird und DNA etwa über eine äußere Verletzung ins Blut gerät, die Effizienzen der Aufnahme nackter DNA extrem niedrig. Gerade dies ist, ja der Grund, warum Experimentatoren so ungewöhnliche Wege gehen müssen, um DNA überhaupt in Zellen einzubringen. Der Experimentator muß in jedem Fall bei solchen Arbeiten die in der medizinisch-mikrobiologischen Praxis übliche Vorsicht walten lassen. Dies gilt um so mehr für tumorauslösende Vorgänge, da sie sehr langsam ablaufen und ein möglicher Zusammenhang mit Zellkulturarbeiten nach Jahren nur schwer zu erkennen ist.

1.4.3 Das Arbeiten mit Viren in Zellkulturen

Hier handelt es sich nicht um unbeabsichtigte Freisetzung von endogenen Viren, sondern um Forschungsarbeiten unter direkter Verwendung von Viren oder viraler DNA. Viren werden z. B. als Vektoren in der Gentechnologie eingesetzt, aber auch als Objekte der Grundlagenforschung sowie in der Impfstoffproduktion. Sicherheitsaspekte im Umgang mit ihnen sind im Bundesseuchengesetz und den Sicherheitsrichtlinien geregelt, wobei die Viren in Risikogruppen eingeteilt sind. Von besonderer Bedeutung bezüglich der Sicherheitsaspekte erscheinen der Kommission die Retroviren. Einerseits sind sie ideale Vehikel für die Einführung von Genen in entsprechende Wirtszellen, andererseits aber vermehren sie sich über eine Integration in das Genom der Wirtszelle. Dieses Integrationsereignis kann jedoch im Einzelfall zu einer permanenten Veränderung der befallenen Zelle, im schlimmsten Fall auch zu einer Tumorzelle führen. Die Frage ist, welche Risiken die verwendeten Viren für die Beschäftigten darstellen.

Als Vektoren in der Gentechnologie werden vor allem diejenigen Viren eingesetzt, die für Versuchstiere im Labor spezifisch sind. Obwohl Retroviren ihre Wirtsspezifität ändern können, ist doch nicht bekannt, daß menschliche Zellen mit diesen Viren (aus Maus, Hamster, Katzen) infiziert worden sind. Dies ist an sich auch nicht überraschend, da viele dieser Viren in ihrer Vermehrung defekt sind und daher für ihre Vermehrung ein sog. Helfervirus brauchen. Diese Helferviren sind offensichtlich in menschlichen Zellen nie vorhanden.

Bedenklicher ist jedoch der Einsatz von sog. amphotropen Retroviren, die ursprünglich aus Mäusezellen isoliert wurden, die neben einer Reihe tierischer Zellen auch menschliche Zellen infizieren und damit durch die Integration in deren Genom permanent verändern können. In der somatischen Gentherapie an menschlichen Zellen müssen solche amphotropen Viren mit weiter Wirtsspezifität eingesetzt werden, da trotz jahrzehntelanger Suche keine menschlichen Retroviruspartikel (abgesehen von den neuentdeckten T-Zellviren) gefunden wurden. Dazu werden die amphotropen Viren so verändert, daß sie sich nach der Integration nicht mehr vermehren und daher nicht als infektiöse Partikel freigesetzt werden. Es besteht jedoch die Möglich-

²³⁾ Unter „nackt“ soll hier verstanden werden: nicht von einer Membran oder einer Proteinkapsel umhüllt.

²⁴⁾ Weinberg, 1985

²⁵⁾ Fung et al., 1983; Hanakan, 1984; Stewart et al., 1984

²⁶⁾ Pater, 1986

²⁷⁾ Weinberg, 1983; Gilden, 1984; Lane, 1981

keit, daß durch Rekombinationsereignisse mit anderer im Erbmateriale bereits vorhandener Retrovirus-ähnlicher DNA dennoch infektiöse Partikel gebildet werden, die eventuell sogar Keimbahnzellen infizieren könnten²⁸⁾.

Solche Rekombinationsereignisse in Zellkulturen sind allgemein ein Risikofaktor. Sie können stattfinden zwischen zwei verschiedenen Viren, zwischen verschiedenen Varianten eines Virus oder auch zwischen Viren und genetischem Material der Wirtszellen²⁹⁾. Dabei können auch Viren mit veränderten Pathogenitäten entstehen³⁰⁾. An derartigen Rekombinationsereignissen können Retroviren, Adenoviren, Herpesviren und andere beteiligt sein³¹⁾. Bei diesen Rekombinationsereignissen handelt es sich um relativ seltene Prozesse. Trotz der Züchtung astronomisch großer Zahlen an Adenoviren auch und gerade unter Bedingungen, die Rekombinationsereignisse mit der Wirt-DNA fördern, ist nicht bekannt, ob es zur Aufnahme eines menschlichen Onkogens oder eines anderen, evtl. toxischen Gens gekommen ist.

Zusätzlich und unabhängig von Rekombinationsereignissen können auch Mutationen zur Veränderung von Struktur und Pathogenität durch Austausch, Einsatz oder Herausnehmen von DNA-Bausteinen führen. Dabei kann schon der Austausch weniger DNA-Bausteine zu schwerwiegenden Pathogenitätsveränderungen führen. Auch für diese Mutationsereignisse gilt, daß es sich um relativ seltene Vorgänge handelt.

1986 sind bei fünf Mitarbeitern des Institut Pasteur, die mit krebserregenden Viren und mutations- und krebserregenden Chemikalien arbeiteten, Krebserkrankungen aufgetreten. Zur Zeit prüft eine internationale Expertenkommission, ob und in welchem Zusammenhang diese Krebserkrankungen mit den experimentellen Arbeiten stehen³²⁾. Der Abschlußbericht der Kommission, die im Juni 1986 eingesetzt wurde, liegt noch nicht vor.

Die Bewertung der möglichen Risiken wird sich an der Natur der verwendeten Viren, insbesondere deren Wirtsspezifität orientieren müssen. Bei Viren, die beim Menschen nicht infektiös sind, ist bislang ein besonderes Risiko nicht erkennbar geworden. Auch wenn dadurch die Chance, daß dank der neuen zellbiologischen und gentechnologischen Verfahren jetzt in vielen Laboratorien mit großem Kulturvolumina und vielen Zellpassagen gearbeitet wird, um ein Vielfaches erhöht wird, handelt es sich bei den beschriebenen, in der Zelle ablaufenden Rekombinations- und Mutationsereignissen um relativ seltene Ereignisse. Auch hier gilt jedoch, daß die technischen Voraussetzungen dieses Arbeitens (ste-

rile Bedingungen) ohnehin einen Sicherheitsstandard, der L2-Bedingungen entspricht, verlangen³³⁾.

Ein entscheidender Sicherheitsfaktor besteht darin, daß bei Retroviren, zu deren Wirtsbereich der Mensch nicht gehört, trotz ihrer genetischen Instabilität eine zufällige Änderung des Wirtsbereichs, die solche Viren für den Menschen infektiös machen, ausgeschlossen ist. Eine Änderung der Infektiosität, die solche Viren etwa über die Atemwege wirksam werden lassen würde, setzt eine Vielfalt von Mutationen der Virushülle voraus, die als ein zufälliges Ereignis ausgeschlossen sind³⁴⁾.

Bei amphotropen Viren, die auch bei Menschen infektiös sein können, besteht dagegen ein erhebliches Risiko für die Beschäftigten. Für Arbeiten mit diesen Viren gilt daher der für das Arbeiten mit humanpathogenen Viren vorgeschriebene Sicherheitsstandard.

1.5 Risikobewertung einzelner Arbeitsschritte des gentechnologischen Experimentes

Beim Arbeiten mit Viren, Mikroorganismen oder Zellen vielzelliger Lebewesen im Labor können drei Arbeitsgänge unterschieden werden:

- die Zucht der Viren, Mikroorganismen oder Zellen;
- die Aufarbeitung des gezüchteten Materials;
- die Vernichtung der Rückstände (Entsorgung);

Die Zucht der Mikroorganismen, Viren und Zellen spielt sich unter sterilen Bedingungen in Behältern unterschiedlicher Größe ab. Hier ist wegen der besonderen, ohnehin erforderlichen Arbeitsbedingungen kein zusätzliches Risiko zu erkennen.

Der zweite Arbeitsgang umfaßt die Aufarbeitung der gezüchteten Zellen. Wenn es das Ziel der Arbeit ist, aus den Zellen ein bestimmtes Produkt zu isolieren, dann ist oft steriles Arbeiten nicht mehr notwendig. Es ist allerdings lange bekannt, daß das genetische Material von pathogenen Organismen selbst pathogen ist und auch mit der notwendigen Vorsicht behandelt werden muß. Dabei ist zu bedenken, daß beim Arbeiten mit biologischem Material dieses sich im Gegensatz zu Arbeiten mit Chemikalien bei seiner Verbreitung vermehren und/oder verändern kann. Es müssen also alle arbeitstechnischen Schritte wie Zentrifugieren, Umfüllen der Lösungen etc. unter sterilen Bedingungen durchgeführt werden, um eine Infizierung der Beschäftigten zu vermeiden. Dies gilt besonders im Hinblick auf die Bildung von Aerosolen.

Beim dritten Arbeitsgang handelt es sich um die Vernichtung (Entsorgung) des angefallenen und unbrauchbaren Materials. Hier muß sichergestellt werden, daß das biologische Material so inaktiviert

²⁸⁾ vgl. Abschnitt C 6.3.2 (Somatische Gentherapie) sowie A-399 b

²⁹⁾ Grossmann, 1985; Lai, 1985; Jasin, 1985; Westway, 1986; Schwarzberg, 1985

³⁰⁾ Smith, 1985; Sorge, 1984

³¹⁾ Nusse, 1986; Wenske, 1985; Senapathy, 1984

³²⁾ Der Bundesminister für Forschung und Technologie, 25. Juni 1986; Walgate, 1986

³³⁾ Der Bundesminister für Forschung und Technologie, Ziff. 5

³⁴⁾ Thomsson, 1986, Protokoll der 26. Sitzung der Enquete-Kommission

ist, daß es nicht mehr vermehrungsfähig ist. Dies geschieht durch Sterilisation und/oder Formalinbehandlung.

Die Eigenarten des biologischen Materials, welches im gentechnologischen Experiment verwendet wird, erfordern es, alle drei Arbeitsgänge als Teil des gentechnologischen Experiments aufzufassen und demnach unter den gleichen Sicherheitsmaßnahmen durchzuführen.

1.6 Voraussetzungen und Bedingungen des Arbeitens mit Viren, Mikroorganismen und Zellen vielzelliger Lebewesen in gentechnischen Laboratorien

Zu den Bedingungen und Voraussetzungen der Durchführung der beschriebenen gentechnischen Experimente gehören die Vorbildung und der Ausbildungsstand des Laborpersonals in der medizinischen Mikrobiologie sowie die Einhaltung bestimmter Sicherheitsstandards, wie sie im Bundesseuchengesetz und in den Sicherheitsrichtlinien definiert werden.

Der Umgang mit pathogenen oder potentiell pathogenen Mikroorganismen, Viren und Zellen ist in den medizinischen Hygiene-Instituten und von der Herstellung von Impfstoffen her bekannt und Routine. Dieser Umgang muß jedoch durch ausführliches Üben praktisch erlernt werden und erfordert eine entsprechende Ausstattung der Laboratorien. In diesem Zusammenhang muß darauf hingewiesen werden, daß ein Mangel an korrekter Handhabung solcher Organismen oder ein Mangel an ausreichender Ausrüstung den Schutz der damit Arbeitenden um ein bis zwei Größenordnungen herabsetzen kann³⁵⁾. Das gilt auch für den Fall, daß Sicherheitsvorkehrungen definiert sind. Eine langjährige Erfahrung im Umgang mit pathogenem Material erscheint notwendig³⁶⁾. Der Personenkreis, der sich mit solcher Arbeit befassen darf, ist im Bundesseuchengesetz, Absatz 4, § 19 bis 29, beschrieben.

Für technische Sicherheitsvorkehrungen beim Umgang mit pathogenen oder potentiell pathogenen Mikroorganismen gelten das Bundesseuchengesetz sowie die Sicherheitsrichtlinien. Die Sicherheitsrichtlinien verlangen bei der Registrierung der Genlaboratorien die notwendige Sachkenntnis des Betreibers und Projektleiters sowie die Beachtung der „Grundregeln guter mikrobiologischer Technik“ und der „Anforderungen an Laboratorien für Arbeiten mit Viren, Bakterien, Pilzen und Parasiten“³⁷⁾.

Zu den Arbeiten mit Kulturen von Säugerzellen setzen die Sicherheitsrichtlinien lediglich fest: „Zellkulturen höherer eukaryotischer Organismen sind unter Beachtung der in der Gewebekultur üblichen

Sicherheitsvorschriften durchzuführen“³⁸⁾. Wie diese auszusehen haben, sollte in einer zukünftigen Revision der Sicherheitsrichtlinien detaillierter dargestellt werden. Und es sollte geklärt werden, wie den Gefahren, die von bisher unbekanntem Viren, die z. B. durch Aktivierung oder Rekombinationsereignisse entstehen können, begegnet werden kann.

1.7 Empfehlungen

1.7.1 Zum Umgang mit Mikroorganismen

Die Kommission stellt fest, daß zum Umgang mit Mikroorganismen, die sich als apathogen erwiesen haben, keine zusätzliche Regelung erforderlich ist. Ebenfalls bedarf die Klonierung einzelner Gene in bekannten, d. h. in den Sicherheitsrichtlinien vorgeschriebenen Wirts-Vektor-Systemen wegen des Konzepts des biologischen Containments grundsätzlich keiner zusätzlichen Regelung.

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern,

1. die ZKBS mit der Prüfung zu beauftragen, ob für die Klonierung von Onkogenen und vergleichbaren Genen, die das Wachstum und die Entwicklung einer Zelle steuern, eine erhöhte Sicherheitseinstufung vorgenommen werden muß.
2. an der Regelung in den Sicherheits-Richtlinien festzuhalten, daß die Einführung fremder Gene in neuisolierte Mikroorganismen nur dann erfolgen darf, wenn diese Mikroorganismen als biologische Sicherheitsmaßnahmen zugelassen sind (vgl. Ziffer 12. (2) der Sicherheits-Richtlinien).
3. bei einer öffentlichen Einrichtung, z. B. beim Bundesgesundheitsamt oder Paul-Ehrlich-Institut, eine Stelle einzurichten, die Pathogenitätstests für Mikroorganismen entwickelt und solche Tests auf Anfrage durchführt.
4. dafür Sorge zu tragen, daß die Liste der klassifizierten Mikroorganismen regelmäßig fortgeschrieben und publiziert wird.

1.7.2 Zum Umgang mit Zellkulturen von vielzelligen Lebewesen, insbesondere Säugerzell-Kulturen

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern,

1. sicherzustellen, daß der Umgang mit Zellkulturen insbesondere bei gentechnischen Arbeiten an den Nachweis einer adäquaten Vorbildung der damit Arbeitenden geknüpft wird, und der Umgang mit Säugerzellkulturen Bestandteil der Ausbildung in der Mikrobiologie wird.
2. die ZKBS mit der Prüfung zu beauftragen, unter welchen Laborsicherheitsmaßnahmen Arbeiten

³⁵⁾ Clark, 1985

³⁶⁾ Brandis, 1980, S. 186—187

³⁷⁾ Der Bundesminister für Forschung und Technologie, 1986, S. 33, 34

³⁸⁾ Der Bundesminister für Forschung und Technologie, 1986, S. 10

mit Zellfusionen und Hybridzellen, z. B. auch zur Herstellung monoklonaler Antikörper, durchgeführt werden dürfen. Dabei ist insbesondere zu prüfen, ob die beim Umgang mit Zellkulturen üblichen Sicherheitsvorkehrungen (s. Ziffer 10, [2] b) der Sicherheits-Richtlinien) immer ausreichend sind. Die Kommission geht davon aus, daß schon aus technischen Gründen der Umgang mit Zellkulturen einem L2 analogen Sicherheitsstandard zu genügen hat.

1.7.3 Allgemeine Empfehlung zur Durchführung gentechnologischer Experimente

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern,

1. in den Sicherheitsrichtlinien die Definition des gentechnischen Experiments (s. Ziffer 3. [2] der Sicherheits-Richtlinien) dahingehend zu erweitern, daß auch alle Aufarbeitungsschritte von Zellen und deren Nährlösungen sowie die anschließende Entsorgung der Rückstände als Teil des Experiments gelten und deshalb unter den für das Experiment vorgeschriebenen Sicherheitsmaßnahmen durchzuführen sind.
2. in den Sicherheits-Richtlinien festzulegen, daß beim Umgang mit amphotropen Retroviren und bei Experimenten, die eine Erweiterung der Wirtsspezifität von Retroviren auf den Menschen zum Ziele haben, mit der Laborsicherheitsmaßnahme L 3 gearbeitet werden muß.
3. in den Sicherheits-Richtlinien zu regeln, daß sämtliche gentechnologische Experimente vom Beauftragten für die Biologische Sicherheit (BBS) oder vom Ausschuß für die Biologische Sicherheit (ABS) zu registrieren sind. Die registrierten Daten sind auf Anfrage der ZKBS zur Verfügung zu stellen.
4. sicherzustellen, daß die Stellung des Beauftragten für die Biologische Sicherheit (BBS) bzw. Ausschusses für die Biologische Sicherheit (ABS) analog der Stellung des Beauftragten für die Arbeitssicherheit ausgestaltet wird.
5. die Qualifikationsanforderungen an die Beschäftigten — einschließlich der nichtfachgebundenen — analog der Empfehlung Nr. 4.1 im Abschnitt D 2. (Arbeitssicherheit bei biotechnologischen Produktionsverfahren) festgeschrieben werden.
6. sicherzustellen, daß die Gesundheitsüberwachung der mit Zellkulturen arbeitenden Personen der für Gen-Laboratorien vorgeschriebenen gleichgestellt wird. Jedoch ist zu prüfen, inwieweit im Rahmen der jährlichen Nachuntersuchungen serologische Tests auf Antikörper gegen Bestandteile der Zellkulturen und Viren, mit denen gearbeitet wurde, durchzuführen sind. Im übrigen gelten auch hier analog die Empfehlungen in Abschnitt D 2.
7. langfristige epidemiologische, mikrobiologische und serologische Forschungsprojekte zu fördern, die sich auf Gen-Laboratorien und die dort Beschäftigten beziehen.

8. die Berufsgenossenschaften aufzufordern aus Gründen der Zuständigkeit, die in den Sicherheits-Richtlinien im Abschnitt I. „Gesundheitsüberwachung“ angeführten Maßnahmen der Kap. 26 bis 30 sinngemäß in der UVV „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ VBG 100 festzuschreiben und spezifische Regelungen für den vorbeugenden Gesundheitsschutz zu konkretisieren.

1.8 Literatur

Berg, P. et al.: Potential Biohazards of Recombinant DNA Molecules, in: *Science* 185, 1974, 303.

Bishop, J. M.: Cellular oncogenes and retroviruses, in: *Ann. Rev. Biochem.* 52, 1983, 301-354.

Der Bundesminister für Forschung und Technologie, Antwort des parlamentarischen Staatssekretärs A. Probst auf die schriftlichen Anfragen von MdB W. M. Catenhusen und M. Müller, Bonn, 25. Juni 1986.

Brandis, H.: in: „Chancen und Gefahren der Genforschung, R. Oldenbourg Verlag, München, 1980, 186-187.

Clark, R. P.: Safety Cabinets and AIDS, in: *Nature* 315, 1985, 626.

Cohen, S. N. et al.: Nonchromosomal antibiotic resistance in bacteria: Genetic transformation of *E. coli* by R-factor DNA, in: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 69, 1972, 2210-2214.

Croce et al.: *Exptl. Cell Res.* 67, 1971, 427.

Curtiss, R. III., et al.: Biological Containment. The subordination of *Escherichia coli* K 12. In: *Recombinant Molecules: Impact of Science and Society*, Beers, R. R., Basset, E. G. (Hrsg.), Raven Press, New York, 1977, 45-56.

Fredrickson, D.: Science and the Cultural Warp: Recombinant DNA as a Case Study, Referat auf der Jahrestagung der American Association for the Advancement of Science, 7. Januar 1982.

Fung, T.-K. et al.: Tumor induction by direct injection of cloned v-sarc DNA into chickens, in: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 80, 1983, 353-357.

Gibson, J. F., Righthand, V. F.: Persistence of Echovirus 6 in Cloned Human Cells, in: *J. Virol.* 54, 1985, 219-223.

Gilden, R. V. et al.: Oncogenes, in: *Gene Anal. Techn.* 1, 1984, 23-33.

Grossman, Z. et al.: Structure of Simian Virus 40-Adeno-Associated Virus Recombinant Genomes, in: *J. Virol.* 56, 1985, 457-465.

Habers et al.: Endogenous Retroviral Genome Becomes Infectious after Molecular Cloning, in: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78, 1981, 7609.

Hanahan, D.: Oncogenes in transgenic mice, in: *Nature* 312, 1984, 503-504.

Jasin, M. et al.: High Frequency of homologous Recombination in Mammalian Cells between endogenous and introduced SV 40 Genomes, in: *Cell* 43, 1985, 695-703.

Kaiser, A. et al.: Acute Toxicity Testing of Some Herbicides-Alcaloids- and Antibiotic-metabolizing Soil Bacteria in the Rat, in: *Zbl. Bakt. Hrg. I Abt. Orig. B* 173, 1981, 173-179.

- Lai, M. M. et al.: Recombination between Nonsegmented RNA Genomes of Murine Coronaviruses, in: *J. Virol.* **56**, 1985, 449-456.
- Lane, M.-A. et al.: Activation of related transforming genes in mouse and human mammary carcinomas, in: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **78**, 1981, 5185-5189.
- Lingens, F. et al.: *Phenylbacterium immobile*, gen. nov. sp. nov., a gram-negative Bacterium that degrades the herbicide Chloridazon, in: *Int. J. of Systematic Bacteriol.* **35**, 1985, 26-39.
- ter Meulen, F.: *The Lancet*, July 1, 1972, 1-5.
- Nusse, R.: The activation of cellular oncogenes by retroviral insertion, in: *Trends in Genetics* 1986, 244-247.
- Pater, A., Pater, M. M.: Transformation of Primary Human embryonic Kidney Cells to Anchorage Independence by a Combination of BK Virus DNA and the Harvey-ras Oncogene, in: *J. Virol.* **58**, 1986, 680-683.
- Sansonetti et al.: Alterations in the pathogenicity of *E. coli* K 12, in: *Infection and Immunity* 1983, 1392.
- Schwartzberg, P. et al.: Recombination between a defective Retrovirus and Homologous Sequences in Host DNA: Reversion by Patch Repair, in: *J. Virol.* **53**, 1985, 719-726.
- Senapathy, P., Carter, B. J.: Molecular Cloning of Adeno-associated Virus Variant Genomes and Generation of Infectious Virus by Recombination in Mammalian Cells in: *J. Biol. Chem.* **259**, 1984, 4661-4666.
- Sorge, J. et al.: Amphotropic Retrovirus Vector System for Human Cell Gene Transfer, in: *Mol. Cell. Biol.* **4**, 1984, 1730-1737.
- Smith, R. D. et al.: Nucleotide Sequence of HBI, a Novel Recombinant MC 29 Derivative with Altered Pathogenic Properties, in: *J. Virol.* **56**, 1985, 969-977.
- Stewart, T. A. et al.: Spontaneous mammary adenocarcinomas in transgenic mice that carry and express MTV/myc fusion genes, in: *Cell* **38**, 1984, 627-637.
- Wade, N.: *The Ultimate Experiment*, New York 1977.
- Walgate, R.: Inquiry into lab's bone cancers, in: *Nature* 321, 1986, 643.
- Weinberg, R. A.: A Molecular Basis of Cancer, in: *Scientific American* 1983, 102-116
- Weis, R. A.: Retroviruses produced by Hybridomas, in: *The New England Journal of Med.* 307, 1985, 1587.
- Wenske, E., A. et al.: Genetic Reassortment of Mammalian Retroviruses in Mice, in: *J. Virology* 56, 1985, 613-616.
- Westway, D. et al.: Identification of a provirally activated c-Ha-ras oncogene in an avian nephroblastoma via a novel procedure: cDNA cloning of a chimaeric virae-host transcript, *EMBO Journal* 5, 1985, 301-309.

2. Arbeitssicherheit bei biotechnologischen Produktionsverfahren mit gentechnisch veränderten Organismen und Viren

Inhaltsverzeichnis	Seite
2.1 Einführung	204
2.2 Bereits bestehende sicherheitsrelevante Regelungen für die Produktion	204
2.2.1 Natürlich vorkommende Mikroorganismen	204
2.2.2 Gentechnisch modifizierte Mikroorganismen	205
2.3 Probleme der Arbeitssicherheit bei der Arbeit mit gentechnisch modifizierten Organismen	207
2.3.1 Besondere Probleme des scale-up (Übergang von kleinen zu großen Volumina)	207
2.3.2 Anpassungsprobleme sicherheitstechnischer Vorkehrungen	207
2.3.2.1 Sicherheitstechnische Regelungen, die über die Sicherheits-Richtlinien hinausgehen	207
2.3.2.2 Vorkehrungen zur Produktionssicherheit	208
2.3.2.3 Testverfahren und Monitoringsysteme	209
2.3.3 Sicherheitsfaktoren und Restrisiken	209

2.4	Bewertungen und Empfehlungen	210
2.4.1	Verbindlichkeitsbereich der Sicherheits-Richtlinien	210
2.4.2	Biologische Sicherheit	210
2.4.3	Technische Sicherheit	211
2.4.4	Menschliche Sicherheit	212

2.1 Einführung

Stoffwechselforgänge lebender Zellverbände und Zellen, aber auch Zellteile (biologische Agenzien) werden künftig in industriellen Produktionsverfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, Nahrungsmitteln und Chemikalien aller Art immer stärker genutzt werden. Dabei werden in zunehmendem Maße auch gezielt gentechnisch veränderte Organismen eine Rolle spielen.

Die zunehmende Nutzung biotechnologischer Verfahren liegt darin begründet, daß diese gegenüber der traditionellen chemischen Produktion einige Vorzüge aufweisen. Die meisten technisch genutzten, chemischen Umsetzungen laufen unter sehr drastischen Reaktionsbedingungen ab, d. h. es werden im allgemeinen ein hoher Druck und/oder hohe Temperaturen benötigt, um das gewünschte Produkt zu erhalten. Da zudem viele der eingesetzten oder hergestellten Substanzen aggressiv, brennbar (evtl. explosiv), ätzend oder sonstwie gefährdend und/oder umwelt- und gesundheitsschädigend sind, bergen derartige großtechnische Verfahren ein relativ hohes Risikopotential in sich. Biotechnologische Verfahren sind dagegen darauf ausgerichtet, den verwendeten biologischen Agenzien optimale Bedingungen für Wachstum und Stoffwechsellösungen zu bieten. Bei den meisten Organismen liegt dieses Optimum zwischen 20 ° bis 40 ° Celsius, bei Normaldruck und in der Nähe des Säure-/Base-Neutralpunktes. Die Reaktionen laufen meist in einem relativ stark verdünnten wässrigen Milieu ab. Neben weiteren Vorteilen, wie z. B. der Produktspezifität (d. h. der Bildung nur eines Isomeren¹⁾) und dem Ablauf vieler chemischer Reaktionsschritte (Syntheseweg) in nur einer technischen Stufe (nämlich im Fermenter), beinhalten also biotechnologische Verfahren im Vergleich zur traditionellen chemischen Großproduktion rein *verfahrenstechnisch* gesehen ein weitaus geringeres Risikopotential.

Bei der Anwendung biotechnologischer Produktionsverfahren sind aber Risiken biologischer Art nicht mit Sicherheit auszuschließen. Diese Risiken sind je nach Produktionsverfahren unterschiedlich hoch einzuschätzen. Beispielsweise ist es risikoreicher, in der Pharmaindustrie Impfstoffe mittels pathogener Mikroorganismen herzustellen, als in der Nahrungsmittelindustrie Mikroorganismen zur

Herstellung von Käse oder zum Bierbrauen einzusetzen.

Biologische Risiken bestehen also insbesondere dann, wenn krankheitserregende Organismen oder biologische Agenzien das Personal infizieren oder sich sonstwie außerhalb des Arbeitsbereichs unkontrolliert verbreiten können. Die Risiken bei biotechnologischen Produktionsverfahren mit gentechnisch veränderten Organismen betreffen die Bereiche

- Arbeitssicherheit
- Produktsicherheit und
- Umweltsicherheit (Umweltschutz).

Die grundsätzliche Problematik der Entstehung neuer Gefahren durch die in-vitro-Neukombination von Nukleinsäuren überschattet dabei alle Fragen der Sicherheit beim Umgang mit derartigen Organismen. Die Risiken der Gentechnologie werden jedoch bereits an anderer Stelle des Kommissionsberichtes (siehe u. a. Abschnitte D 1., D 3.) ausführlich beschrieben, so daß im folgenden nur auf die speziellen Probleme der *Arbeitssicherheit in der Produktion* eingegangen werden soll.

2.2 Bereits bestehende sicherheitsrelevante Regelungen für die Produktion

2.2.1 Natürlich vorkommende Mikroorganismen

Unter biotechnologischen Verfahren versteht man die technische Nutzung der Lebensvorgänge von Mikroorganismen, lebenden Zellen, Zellverbänden oder Zellteilen. Biotechnische Verfahren sind — zumindest im Bereich der Lebensmittelherstellung — seit Jahrtausenden bekannt.

Nach den bisherigen Erfahrungen ist die technische Nutzung apathogener Organismen in Großproduktionsanlagen wie etwa im Bereich der Lebensmittelerzeugung (z. B. Brauereien, Molkereien etc.) sicher zu handhaben. Das gleiche gilt für die jahrzehntelangen Erfahrungen beim Einsatz von Pathogenen (Krankheitserregern), wenn entsprechende Sicherheitsvorkehrungen eingehalten werden, wie z. B. bei der Herstellung von Impfstoffen (Vakzinen) in der Pharmaproduktion.

Das Arbeiten und den Verkehr mit Krankheitserregern regelt das „Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung übertragbarer Krankheiten (Bundesgesundheitsgesetz)“.

¹⁾ Isomere sind chemische Substanzen, die in der Zusammensetzung ihrer chemischen Elemente identisch sind, sich jedoch in ihrer Struktur bzw. räumlichen Anordnung unterscheiden.

chengesetz)²⁾. Danach bedarf jeder, der mit „verseuchungsfähigen Erregern auf die Menschen übertragbarer Krankheiten“ arbeiten will, einer Erlaubnis der zuständigen Behörde. Für derartige Arbeiten besteht eine Anzeigepflicht. Die zuständige Behörde kann die Erlaubnis versagen oder widerrufen, wenn bestimmte Kriterien nicht erfüllt sind, wie z. B. Sachkenntnis des Antragstellers oder das Vorhandensein geeigneter Räume und/oder Einrichtungen. Des weiteren beinhaltet das Bundesseuchengesetz eine ausdrückliche Ermächtigung zum Erlaß von Rechtsverordnungen, die technische Detailfragen regeln können. So gelten für die gewerbsmäßige Herstellung von Impfstoffen besondere Vorschriften.

Für den Bereich der pharmazeutischen Industrie gilt z. B. die „Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (PharmaBetrV)“. In dieser Rechtsverordnung sind u. a. sicherheitsrelevante Details, wie z. B. der Anwendungsbereich der Verordnung, die Beschaffenheit, Größe und Einrichtung der Betriebsräume sowie die Anforderungen an die Hygiene geregelt.

Es hat zwar in der Vergangenheit Unfälle beim Umgang mit Pathogenen gegeben, wie z. B. den Unfall mit dem „Marburg-Virus“ in den 50er Jahren mit 20 Erkrankungen und vier Todesopfern (der aber nicht im Zusammenhang mit der Produktion aufgetreten ist, sondern in der Tierhaltung). Insgesamt läßt sich jedoch festhalten, daß es ausreichende Erfahrungen beim Umgang mit Hoch-Pathogenen gibt und daß die technischen Standards in der Impfstoffproduktion als „sicher“ anzusehen sind.

2.2.2 Gentechnisch modifizierte Mikroorganismen

Zum Schutz vor Gefahren durch in-vitro neukombinierte Nukleinsäuren hat der Bundesminister für Forschung und Technologie die „Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch in-vitro neukombinierte Nukleinsäuren“ (s. Anhang 3.) herausgegeben. Aufgrund dieser Richtlinien ist in Berlin die „Zentrale Kommission für Biologische Sicherheit“ (ZKBS) eingerichtet worden. Aufgabe der ZKBS ist u. a. die Klassifizierung³⁾ „gentechnologischer Experimente“⁴⁾ unter besonderer Berücksichtigung der Eigenschaften der Spender- und Empfängerorganismen (z. B. Pathogenität⁵⁾), des Zwecks des Experiments (z. B. Herstellung hochwirksamer biologischer Substanzen) und des Umfangs des Experimentieransatzes (z. B. Kulturvolumina größer als 10 Liter). Entsprechend dieser Klassifizierung von gentechnolo-

gischen Projekten dürfen diese nur unter den jeweiligen in den Richtlinien festgelegten Sicherheitsmaßnahmen bzw. Sicherheitsstufen durchgeführt werden.

Die Sicherheitsmaßnahmen unterteilen sich in Laborsicherheitsmaßnahmen (L), Produktionssicherheitsmaßnahmen für Ansätze mit mehr als 10 Litern (LP) und Biologische Sicherheitsmaßnahmen (B). Die Labor- und Produktionssicherheitsmaßnahmen umfassen bestimmte experimentelle Techniken und eine festgelegte Ausstattung von Laboratorien und Produktionsbereichen. Es werden vier verschiedene Stufen von Laborsicherheitsmaßnahmen (L1—L4) und Produktionssicherheitsmaßnahmen (LP0—LP3) unterschieden. Die auf L und LP folgende Ziffer gibt den ansteigenden Grad der Sicherheitsvorkehrungen an. Bei den Produktionssicherheitsmaßnahmen sind neben weiteren sicherheitstechnischen Anforderungen grundsätzlich die Sicherheitsmaßnahmen für Laboratorien gleicher Eingruppierung (d. h. gleicher Ziffer) sinngemäß anzuwenden.

Darüber hinaus sind Arbeiten mit den Sicherheitsmaßnahmen LP1—LP3 bei der Verwendung lebender Organismen in einem geschlossenen System durchzuführen. Dieses geschlossene System muß so konstruiert sein, daß

1. austretende Gase und Dämpfe so zu behandeln sind,
2. Probenentnahme, Medienzugabe und Überführungsvorgänge so durchzuführen sind, und
3. Dichtungen so beschaffen sein müssen,

daß eine Freisetzung lebender Organismen bei LP1 auf ein Mindestmaß reduziert, bei LP2 und LP3 verhindert wird.

Der Inhalt geschlossener Systeme darf nur geerntet (aufgearbeitet) werden, wenn lebende Organismen durch anerkannte chemische oder physikalische Methoden inaktiviert werden⁶⁾.

Bei LP1 sollen Ausnahmen von dieser Regelung möglich sein⁷⁾. Desweiteren muß bei LP3 zwingend und bei LP2 fallweise⁷⁾ ein besonderer Kontrollbereich installiert werden, zu dem nur autorisierte Personen Zutritt haben und der bei LP3 so beschaffen sein muß, daß u. a. auch bei Austreten des gesamten Inhalts des geschlossenen Systems dieser aufgefangen und durch Begasen dekontaminiert werden kann (physikalisch-technisches Containment).

Unter „Produktion“ im Sinne der in den Sicherheitsrichtlinien verwendeten definierten Begriffsbestimmung versteht man ein „gentechnologisches Experiment“, bei dem das „Kulturvolumen größer als 10 Liter“ ist. „Auch das Arbeiten mit Organis-

²⁾ BGBl. I, S. 2263 (1979) letzte Änd. 27. 6. 85 (BGBl. I, S. 1254)

³⁾ soweit für bestimmte L1-Experimente durch die Richtlinien nicht anders geregelt

⁴⁾ s. Anhang 3.: Richtlinien, 3.(2)

⁵⁾ vgl. „Vorläufige Empfehlungen für den Umgang mit pathogenen Mikroorganismen und für die Klassifikation von Mikroorganismen und Krankheitserregern nach den im Umgang mit ihnen auftretenden Gefahren“, Bundesanzeiger vom 7. 8. 81 (s. Anhang 3.)

⁶⁾ siehe Anhang II „Dekontamination und Desinfektion“ zu den „Vorläufigen Empfehlungen für den Umgang mit pathogenen Mikroorganismen...“ (s. Fußnote 5)

⁷⁾ entscheidet die Zulassungsstelle am Bundesgesundheitsamt

men, die durch ein gentechnologisches Experiment Träger heterologer Nukleinsäuren geworden sind“, gilt in diesem Sinne als „gentechnologisches Experiment“.

Gentechnische Produktion bedarf in jedem Fall der Sicherheitsüberprüfung durch die ZKBS und der Zulassung durch die Zulassungsstelle am Bundesgesundheitsamt (BGA) (Richtlinie Nr. 18). Das geht über die Prüfung von Laborsicherheit in der Forschung hinaus, wo bestimmte Experimente ohne Anzeige an die ZKBS vom Forschenden selbst eingestuft werden können, andere der Anzeige bedürfen, aber unter dem Vorbehalt des Widerspruchs der ZKBS durchgeführt werden können (Richtlinie Nr. 16).

Biologische Sicherheitsmaßnahmen umfassen die Verwendung anerkannter Empfängerorganismen und Vektoren und ergeben in Kombination mit Laborsicherheitsmaßnahmen bzw. Produktionssicherheitsmaßnahmen die entsprechenden Sicherheitsstufen.

Die vom Bundesgesundheitsamt als biologische Sicherheitsmaßnahme anerkannten Empfängerorganismen sind solche, die sich nur unter bestimmten Bedingungen vermehren und die außerhalb des Laboratoriums zu jedem Zeitpunkt durch geeignete Maßnahmen unter Kontrolle gehalten werden können. Weiterhin muß bei diesen anerkannten Empfängerorganismen experimentell erwiesen sein, daß sie nicht im Austausch mit tier- oder pflanzenassoziierten Organismen stehen und nicht pathogen sind. Dieses „biologische Containment“ soll selbst bei unbeabsichtigter Freisetzung eine gewisse Sicherheit bieten.

Die Einstufung der jeweiligen Arbeiten mit gentechnologisch veränderten Mikroorganismen in Volumina mit mehr als 10 Litern (Produktion) durch die ZKBS und das BGA folgt keinem starren Schema. Eine Erniedrigung der biologischen Sicherheitsmaßnahmen (B) kann durch eine entsprechende Erhöhung der Produktionssicherheitsmaßnahmen ausgeglichen werden. (Richtlinie Nr. 3 [15]). Auf Antrag können nach Richtlinie Nr. 18 (1) die einzuhaltenden Sicherheitsmaßnahmen herabgesetzt werden. Wenn der neukombinierte Organismus als biologische Sicherheitsmaßnahme eingestuft werden kann und ausreichende Erfahrungen im Umgang mit dem Empfängerorganismus in großen Volumina vorliegen, kann überhaupt auf besondere Produktionssicherheitsmaßnahmen verzichtet werden (LP0, Richtlinie Nr. 8 [4], 18 [1]). Es genügt dann die Einhaltung des für die biotechnologische Produktion gültigen technischen Standards (Richtlinie Nr. 8 [4]).

Die Klassifizierung „gentechnologischer Experimente“ durch die ZKBS und die entsprechende Zuordnung von Sicherheitsmaßnahmen bzw. -stufen legt also die Mindestanforderungen für biologische, bauliche, technische und arbeitsorganisatorische Sicherheitsvorkehrungen fest, die bei gentechnologischen Arbeiten mit einem bestimmten Risikopotential vorhanden sein bzw. eingehalten werden müssen.

Seit Inkrafttreten der 5. Neufassung der Richtlinien sind darüber hinaus alle Genlaboratorien und entsprechende Produktionsbereiche im Geltungsbereich der Richtlinien beim Bundesgesundheitsamt (BGA) über das Sekretariat der ZKBS zu registrieren. Die Registrierung ist an bestimmte Anforderungen (z. B. sicherheitsrelevante Einrichtungen, Sachkenntnis des Leiters etc.) gebunden und kann versagt oder widerrufen werden, wenn diese Kriterien nicht erfüllt sind, d. h. es handelt sich hier eigentlich um ein Zulassungsverfahren.

Weiterhin regeln die Richtlinien die Verantwortlichkeiten, Befähigungen und Aufgaben des Betreibers, des Projektleiters und des Beauftragten für Biologische Sicherheit (BBS) bzw. Ausschusses für Biologische Sicherheit (ABS), sowie die Beschäftigungsvoraussetzungen und eine besondere Gesundheitsüberwachung für Beschäftigte ab der Sicherheitsstufe L2B2.

So muß z. B. der *Projektleiter* neben praktischen Erfahrungen im Umgang mit Mikroorganismen nachweisbare Kenntnisse in klassischer und molekularer Genetik sowie über arbeitsschutzrechtliche Bestimmungen besitzen und ab der Sicherheitsstufe L2B2 die Sachkenntnis und Erlaubnis zum Arbeiten mit Krankheitserregern gemäß dem Bundesseuchengesetz haben. Für den *Beauftragten für Biologische Sicherheit* (BBS) bzw. für die Mitglieder des gleichnamigen Ausschusses (ABS) gelten ähnliche Anforderungen. Der Betreiber ist u. a. dafür verantwortlich, daß die Auflagen des Bundesgesundheitsamtes (BGA) erfüllt, gentechnologische Arbeiten erst nach erfolgter Registrierung aufgenommen und Inspektionen des BGA oder der ZKBS ermöglicht werden. *Alle Beschäftigten* müssen über den Umgang mit gentechnisch veränderten Organismen im Bereich ihrer Tätigkeit angemessene Kenntnisse besitzen, welche durch eine besondere Ausbildung bzw. Einweisung erworben sein müssen.

Grundsätzlich läßt sich sagen, daß die Richtlinien ein wichtiges Instrument zum Schutz vor biologischen Gefahren durch gentechnologische Experimente bzw. gentechnisch veränderte Mikroorganismen darstellen. Ein wesentliches Problem besteht allerdings darin, daß die Richtlinien keinen allgemeingültigen rechtsverbindlichen Charakter besitzen, sondern strenggenommen, nur für die vom Bund geförderten Forschungs- und Entwicklungsarbeiten gelten.

Andere Probleme und Unsicherheiten ergeben sich aus dem Umstand, daß für einige der in den Richtlinien formulierten Anforderungen anscheinend keine nachvollziehbaren Kriterien existieren bzw. festgelegt sind. Beispielhaft seien angeführt die „praktischen Erfahrungen“ und „nachweisbaren Kenntnisse“ des Projektleiters, die „besondere Ausbildung bzw. Einweisung“ der Beschäftigten oder die „in der Gewebekultur üblichen Sicherheitsvorkehrungen“ beim Arbeiten mit Zellkulturen höherer eukaryotischer Organismen.

2.3 Probleme der Arbeitssicherheit bei der Arbeit mit gentechnisch modifizierten Organismen

Gentechnologische Arbeiten, wie z. B. die Isolierung und Bildung neuer Kombinationen genetischen Materials, die Wiedereinführung und Vermehrung des neukombinierten Erbmaterials in eine andere biologische Umgebung und schließlich die Übertragung der Ergebnisse vom Labormaßstab über die Pilotanlage bis zur Großproduktion in riesigen Fermentationsanlagen erzeugt neue Aspekte in der Arbeitssicherheit.

Die sicherheitstechnischen Erfahrungen mit der klassischen Biotechnologie in der Nahrungsmittel- und Pharmaindustrie zeigen, daß es im Prinzip möglich ist, Risiken sogar im Umgang mit hochpathogenen Organismen ausreichend zu kontrollieren. Die Frage ist also nicht, ob es eine angemessene Sicherheitstechnik gibt, unter der gentechnologische Produktion vertretbar ist, sondern welcher Grad dieser vorhandenen Technik für die jeweilige Form von Produktion angemessen und notwendig ist. Es stellt sich die Frage, unter welchen Bedingungen, also bei welchen Organismen und Vektoren und verwendeten experimentellen Techniken soll gentechnologische Produktion nach den Sicherheitsstandards für das Arbeiten mit pathogenen Organismen ablaufen, und unter welchen Bedingungen genügen die ohnehin üblichen Standards industrieller Hygiene (good manufactural practice).

Im folgenden werden die Probleme dieser Einstufung diskutiert und Gesichtspunkte zusammengestellt, die schließlich eine Einschätzung des mit gentechnologischer Produktion verbundenen „Restrisikos“ gestatten.

2.3.1 Besondere Probleme des scale-up (Übergang von kleinen zu großen Volumina)

Die Übertragung der im Labormaßstab gesammelten Erfahrungen mit biologischen Agenzien auf die Produktion stellt hinsichtlich der Sicherheitsproblematik nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ neue Anforderungen.

Das Kriterium zur Unterscheidung zwischen Laborexperiment und Produktion ist gemäß den Begriffsbestimmungen der Sicherheitsrichtlinien die 10-Liter-Grenze. Demzufolge wäre ein 11-Liter-Experiment im Labor schon als „Produktion“ einzustufen. Andererseits stellt sich die Frage, ob ein Experiment mit einer Kaskade von vielleicht zwanzig Reaktionsgefäßen à 5 Liter noch als Laborexperiment einzustufen wäre, da pro Reaktionsgefäß die 10-Liter-Grenze ja nicht überschritten wird. Das Bundesseuchengesetz wendet bei der Definition von Produktion ein ganz anderes Kriterium an. Es spricht in diesem Zusammenhang von der „gewerbsmäßigen Herstellung“ von z. B. Impfstoffen. Würde man dieses Kriterium anwenden, wäre der ganze Bereich der Hochschulen und Institute nicht erfaßt, da diese ja üblicherweise nicht gewerbsmäßig arbeiten. Eine differenziertere Definition des-

sen, was unter Produktion zu verstehen ist, wäre hier notwendig.

Die 10-Liter-Grenze erscheint auch aus anderer Sichtweise problematisch. Das Studium der Verhaltensweisen von Mikroorganismen unter Laborbedingungen bis zum 10-Liter-Maßstab bietet keine ausreichende Gewähr dafür, daß diese Erfahrungen problemlos in den 10 000-Liter-Maßstab übertragen werden können. Es ist bei der Entwicklung neuer Verfahren in der Industrie allgemein üblich, zwischen Labor- und Produktionsmaßstab zumindest eine Stufe zwischenschalten (Technikums- oder Pilotanlage). Bei der Entwicklung gentechnischer Verfahren könnte man mittels solch einer Zwischenstufe zusätzliche Erkenntnisse über das Verhalten von Mikroorganismen in der „kleinen“ Produktion erhalten. Dies scheint einerseits deshalb erforderlich, weil generell zunehmende Quantität Änderungen qualitativer Art zur Folge haben kann, und andererseits sich Produktions- von Laborbedingungen dadurch schon unterscheiden, daß aufgrund der größeren Reaktionsvolumina mit anderen Materialien und Werkstoffen für die Reaktionsgefäße und -peripherie gearbeitet werden muß, um den technischen Anforderungen, wie z. B. Druckfestigkeit, gerecht werden zu können. Die Verwendung anderer Werkstoffe in der Produktion gegenüber dem Labor kann aber auch prinzipiell neue Probleme technischer Art aufwerfen. Die in den Sicherheitsrichtlinien getroffene Unterscheidung zwischen Labor- und Produktionsmaßstab ist deshalb in den Richtlinien zu undifferenziert vorgenommen.

Es stellt sich die Frage, ob die „Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch in-vitro neukombinierte Nukleinsäuren“ hier nicht einer Ergänzung und Konkretisierung bedürfen.

2.3.2 Anpassungsprobleme sicherheitstechnischer Vorkehrungen

Grundproblem der Anpassung sicherheitstechnischer Vorkehrungen an die neuen gentechnischen Arbeitstechniken ist der Mangel an gesichertem Wissen über die biologischen Qualitäten nicht nur gentechnisch modifizierter Organismen, sondern auch isolierter biologischer Agenzien unter Laborbedingungen, wie z. B. Zellkulturen.

2.3.2.1 Sicherheitstechnische Regelungen, die über die Sicherheits-Richtlinien hinausgehen

Es ergibt sich die Frage, ob und wann welche speziellen sicherheitstechnischen Maßnahmen hinsichtlich der Labor-, Produktions- und Umweltsituation erforderlich sind, die über die Richtlinien hinausgehen oder diese ergänzen. Zunächst ist zu klären, wie die Eingruppierung der verwendeten Organismen stattzufinden hat. So wurde eine Eingruppierung von Organismen nach dem Grad ihrer Gefährlichkeit von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) vorgeschlagen und dazu eine Liste erstellt (s. Anhang 3: „Vorläufige Empfehlungen...“). Auch in einem OECD-Leitfaden wurden Kriterien

zusammengestellt, die nach Auffassung der OECD erfüllt sein müssen, um von einem „ungefährlichen“ Organismus sprechen zu können.

Die Eingruppierung von Organismen

Die Richtlinien fordern, daß als Empfängerorganismen gentechnischer Experimente und Produktion nur Organismen mit bestimmten biologischen Eigenschaften verwendet werden. Sie sollen unschädlich sein für Menschen, Tiere und Pflanzen, in natürlichen Ökosystemen praktisch nicht überleben können und dort entdeckbar bzw. rückholbar sein. [Richtlinie Nr. 9 (1)]. Ein Grundproblem der Bewertung der Gefährlichkeit von Empfängerorganismen oder Viren ist das begrenzte biologische Wissen über die potentiell verwendbaren Mikroorganismen/Viren. Für die Einstufung nach Kriterien der Human- und Tierpathogenität orientieren sich die Richtlinien an den „Vorläufigen Empfehlungen...“. Gesichtspunkte der Pflanzenpathogenität und eventuelle Umweltrisiken sind bei der danach gebildeten Klassifikation von Gefährlichkeit allerdings noch nicht berücksichtigt.

Schwierigkeiten bereitet auch die Einstufung neuer entdeckter Mikroorganismen, die wegen bestimmter stoffwechselspezifischer Eigenschaften gezielt gesucht werden, etwa Mikroorganismen, die in der Lage sind, halogenierte Kohlenwasserstoffe abzubauen oder die hitzeverträglich sind. Sie lassen sich zunächst schwer einer bestimmten Risikogruppe zuordnen, da man wenig oder nichts über ihr Interaktionsvermögen mit anderen Organismen weiß. Ihre Bewertung setzt voraus, daß man die Pathogenität und die Wechselwirkungen mit anderen Organismen austestet. Dazu müssen Kriterien für die anwendbaren Tests aufgestellt, evtl. neue Tests entwickelt werden. Diese Problematik ist nicht auf die gentechnische Modifikation solcher Organismen beschränkt. Sie stellt sich ebenso, wenn man die natürlich vorkommenden, neu isolierten Organismen einsetzen will.

Zellkulturen

Ein besonderes Problem stellt die Handhabung von Zellkulturen (insbesondere Säugerzellkulturen) dar. Es besteht die Möglichkeit, daß beim Umgang mit Säugerzellkulturen pathogene Keime (insbesondere Viren) freigesetzt werden könnten. Bestimmte Viren sind in der Lage, ihr genetisches Material in das Erbmaterial der jeweiligen Wirtszelle einzubringen.

Die Schwierigkeiten hinsichtlich der biologischen Sicherheit (einschließlich der Nachweisbarkeit) werden dann besonders groß, wenn es sich um Viren handelt, die durch Umweltgegebenheiten, Chemikalien, Strahlung, durch andere Viren oder durch Zellfusion aktiviert oder freigesetzt wurden. Die Wahrscheinlichkeit für das einmalige Eintreten eines solchen Vorgangs ist für einzelne Zellen relativ gering, steigt aber mit der Anzahl der Zellen und könnte daher zumindest in der Großproduktion zu zusätzlichen Risiken führen. Diese Überlegungen

gelten grundsätzlich für Zellkulturen aller Art, unabhängig von einer genetischen Manipulation. Es ergeben sich also prinzipiell neue Fragen hinsichtlich der potentiellen Pathogenität von Zellkulturen, u. a. hinsichtlich der Einstufung von Zellkulturen höherer eukaryotischer Organismen als anerkannte biologische Sicherheitsmaßnahme.

2.3.2.2 Vorkehrungen zur Produktionssicherheit

Geeignete Vorkehrungen im Produktionsbereich dienen dazu, daß unerwünschte Kontakte zwischen Produktionsorganismen, biotechnologischen Produkten oder Abfällen und den beschäftigten Personen vermieden werden. Dazu gehören Maßnahmen zur Abtötungssicherheit, Produktaufarbeitung, sicherheitstechnische Standards für biotechnologische Anlagen usw.

Die Frage ist, mit welchem Aufwand das physikalische Containment bei gentechnologischer Produktion eingerichtet und abgesichert werden soll. Im Zuge der allgemeinen Reduktion der Sicherheitsanforderungen mit zunehmendem Wissensstand sind die Anforderungen an das geschlossene System reduziert worden. Die ersten Versuche, im 10-Liter-Maßstab Insulin in *E. coli* produzieren zu lassen, liefen noch unter L3-Bedingungen im Unterdruckbereich ab. Gegenwärtig gelten für die Insulinproduktion mit *E. coli* lediglich LP1-Bedingungen. Das bedeutet nach den Richtlinien, eine Freisetzung lebender Organismen muß nicht mehr verhindert werden, sondern ist „auf ein Mindestmaß“ zu reduzieren. Ob die Aufbereitung der Produkte ebenfalls im geschlossenen System erfolgen muß, bzw. die verwendeten Organismen vorher abzutöten (zu inaktivieren) sind, entscheidet die Zulassungsstelle am BGA bei LP1 fallweise [Richtlinie Nr. 8 (3)]; ebenso entscheidet die Zulassungsstelle darüber, ob Abfälle vor der endgültigen Entsorgung zu inaktivieren sind. Vorgeschrieben bleibt allerdings für die Produktions-Sicherheitsmaßnahmen LP1—LP3, daß der Arbeitsbereich so zu konstruieren ist, daß bei einem Unfall, also dem Austreten des gesamten Inhalts des geschlossenen Systems, dieser Inhalt innerhalb des Arbeitsbereichs aufgefangen werden kann [Richtlinie Nr. 8 (3) 7i]. Von dieser Auflage könnte das BGA den Betreiber nur dann entlasten — d. h. eine Abstufung von LP1 nach LP0 vornehmen —, wenn er einen als biologische Sicherheitsmaßnahme zu charakterisierenden neukombinierten Organismus verwendet [Richtlinie Nr. 18 (1)].

Es könnte angebracht sein, aus Gründen der Sicherheit bei potentiellen Risiken vor der Aufarbeitung (Ernte) nicht nur lebende Organismen, sondern auch rekombinierte Nukleinsäuren zu inaktivieren oder — falls dies nicht möglich sein sollte — die Aufarbeitung unter den gleichen Sicherheitsstandards durchzuführen, wie sie auch für die Produktion (Fermentation) gelten.

Es ergeben sich auch andere Fragestellungen sicherheitstechnischer Art, z. B. wie bei Störfällen mit Leckagen größere Mengen biologischer Agenzien aufgefangen und die gesamte Anlage dekontaminiert und desinfiziert werden kann, ohne daß Orga-

nismen in die Umwelt gelangen. Hier haben die klassische Biotechnologie und verwandte Arbeitsrichtungen, wie z. B. in der Nahrungsmittelindustrie oder in der Pharmaindustrie, bereits zur Entwicklung sicherheitstechnischer Standards geführt, die auf die „neuen“ Verfahren mit gentechnisch modifizierten Organismen übertragen und weiterentwickelt werden können.

2.3.2.3 Testverfahren und Monitoringsysteme

In neuerer Zeit wird verstärkt nach bislang unbekanntem aber natürlich vorkommenden Mikroorganismen mit bestimmten stoffwechselspezifischen Eigenarten gesucht. Als Beispiel seien solche genannt, die in der Lage sind, halogenierte Kohlenwasserstoffe, insbesondere Biphenyle, abzubauen oder solche, die thermophile Eigenschaften besitzen. Diese neuentdeckten Mikroorganismen lassen sich zunächst nicht einer bestimmten Risikogruppe zuordnen (s. Anhang 3: „Vorläufige Empfehlungen...“), da man wenig oder nichts über ihr Interaktionsvermögen mit anderen Organismen weiß.

Es wäre daher angebracht, solche Mikroorganismen (und auch Viren) — bevor sie in größerem Maßstab gezüchtet, wieder freigesetzt, zur Produktion eingesetzt oder gentechnisch manipuliert werden — hinsichtlich ihrer Pathogenität und ihres Interaktionsvermögens auszutesten. Demnach wäre es erforderlich, Kriterien für solche Tests aufzustellen und bestehende Testverfahren, die diesen Kriterien genügen, einzusetzen bzw. neue Tests zu entwickeln. Die gleiche Problematik wie bei den o. a. Neu-Isolaten ergibt sich im Prinzip auch bei gentechnisch modifizierten Organismen und Viren.

Ein weiteres Problem in der Produktion ist das Erkennen und Auffinden von Undichtigkeiten und Leckagen. „Einige führende Experten sind überzeugt davon, daß es über ein bestimmtes Maß hinaus praktisch unmöglich sein wird, eine 100%ige Garantie dafür zu geben, daß während der Produktion... keine Mikroorganismen nach draußen gelangen.“⁸⁾ Demnach sind Verfahren vonnöten, derartige Leckagen rechtzeitig zu erkennen, um geeignete Maßnahmen (Dekontamination und Desinfektion) ergreifen zu können, die eine „unbeabsichtigte Freisetzung“ verhindern. Einen Schutz gegen eine solche „unbeabsichtigte Freisetzung“ bietet das technische Containment⁹⁾.

Vorhanden ist also ein Bedarf an Testverfahren und Monitoringsystemen zur Bestimmung von Pathogenität bzw. Toxizität des bearbeiteten biologischen Materials sowie Nachweisverfahren für sicherheitsrelevante Komponenten, wie Medienbestandteile, produzierte Metaboliten und Organismen auf dem Einzelzellniveau.

2.3.3 Sicherheitsfaktoren und Restrisiken

Gegenwärtig ist, verglichen mit der Anfangsperiode gentechnischen Experimentierens, unter den Wis-

⁸⁾ Bull, A. T.; OECD (Hrsg.); Biotechnology, 1984, S. 17

⁹⁾ s. Anhang 3: Richtlinien, 8. Tabelle 1, Punkt 7i) j)

senschaftlern eine weitgehende Beruhigung gegenüber den Gefahren dieser Technologie eingetreten. Diese Beruhigung betrifft auch gentechnologische Experimente im Produktionsmaßstab. Sie beruht auf einer Reihe von Umständen, die sich zu einer Kette von kumulativen Sicherheitsfaktoren addieren:

- Alle bisherigen Erfahrungen mit der Gentechnologie sprechen gegen die anfänglich vertretene Hypothese, daß mit der Neukombination von Nukleinsäuren ganz neue, bisher nicht absehbare und nicht definierbare Gefahrenpotentiale verbunden sein könnten. Die Grundlagenforschung unter vorbeugenden Sicherheitsmaßnahmen funktionierte insofern als eine Art implizite Sicherheitsforschung. Die Wahrscheinlichkeit, daß man neue, unbekannte Gefahrenpotentiale im Laufe von unzähligen Experimenten entdeckt hätte, wäre groß gewesen. Diese Erfahrungen kann man theoretisch vorsichtig extrapolieren, zumindest auf solche Stämme und Verfahren, die den in der Forschung verwendeten ähnlich sind.
- Die Forschung bietet weiterhin einen Vorlauf impliziter Sicherheitsforschung, in dem die im Prinzip bekannten und erwartbaren Gefahrenmomente von Neukombinationen (etwa Änderungen der Wirtsspezifität bei Verwendung von pathogenen Elementen, Viren in Zellkulturen, Springen von Reglern im Genom usw.) im Einzelfall aufgedeckt und bestimmt werden können. Auf die so bestimmten Gefahrenmomente kann durch entsprechende Sicherheitsvorkehrungen reagiert werden.
- Die Zulassung von Wirt-Vektor-Systemen für die gentechnische Produktion ist an die Bestimmung der biologischen Eigenschaften der verwendeten Organismen gebunden. Dabei wird insbesondere die Pathogenität der Organismen und ihre Fähigkeit, toxische Metaboliten zu produzieren, getestet.
- Das Prinzip des Arbeitens in geschlossenen Systemen schließt jeden Kontakt der Beschäftigten und der weiteren Umwelt mit den modifizierten Organismen weitgehend aus.
- Die Verwendung von Organismen/Viren, die an besondere Bedingungen im Fermenter (höhere Temperaturen, Sterilität) angepaßt sind, und daher in der natürlichen Umwelt nicht überleben können, verhindert in der Regel, daß sich die Organismen im Fall des Versagens des technischen Containments in der Umwelt ausbreiten und etablieren können.

Es besteht jedoch für die Produktion mit gentechnisch veränderten Organismen ein nicht auszuschließendes Restrisiko. Angesichts der oben dargestellten Kette von Sicherheitsfaktoren und des erwarteten Nutzens ist dieses nicht auszuschließende Restrisiko für die Kommission akzeptabel.

2.4 Bewertungen und Empfehlungen

Die technische Anwendung biotechnologischer Verfahren unter Verwendung gentechnisch veränderter Organismen bringt neue Gefahrenmomente mit sich, die einer Risikoabschätzung bedürfen, um rechtzeitig alle erforderlichen Maßnahmen ergreifen zu können, damit eine Gefährdung von Menschen innerhalb und außerhalb biotechnologischer Produktionsstätten sowie der Umwelt in ihrer Gesamtheit verhindert bzw. das Restrisiko minimiert wird.

Die *Arbeitssicherheit* bei biotechnologischen Produktionsverfahren ist im wesentlichen von folgenden Faktoren abhängig:

- von der Art der verwendeten Organismen und deren Klassifikation nach ihrem Risikopotential:
 - *biologische Sicherheit*,
- von den Sicherheitsvorkehrungen, die entsprechend dem Risikopotential der verwendeten Organismen zu treffen sind:
 - *technische Sicherheit*,
- von dem Ausbildungsstand der Arbeitnehmer, die Umgang mit diesen Organismen haben:
 - *menschliche Sicherheit*.

2.4.1 Verbindlichkeitsbereich der Sicherheits-Richtlinien¹⁰⁾

Um die Einhaltung der auf den Gebieten biologische, technische und menschliche Sicherheit zu treffenden Maßnahmen gewährleisten zu können, müssen rechtliche Rahmenbedingungen geschaffen werden.

Die derzeit gültige 5. überarbeitete Fassung der Richtlinien ist jedoch nur für die unmittelbar oder mittelbar vom Bund geförderten Forschungs- und Entwicklungsarbeiten verbindlich eingeführt worden. Im Hochschulbereich können die Richtlinien durch die Kultusminister der Länder verbindlich eingeführt werden.

Weiterhin wird seitens der Bundesregierung und des Bundesministers für Forschung und Technologie davon ausgegangen, daß „die Richtlinien im Bereich der Industrieforschung und in den sonstigen betroffenen Bereichen im Wege der erklärten freiwilligen Selbstbindung eingeführt werden“. Von seiten der Industrie erfolgte eine entsprechende Zusage.

Letztlich haben die Richtlinien jedoch derzeit keinen allgemein rechtsverbindlichen Charakter. (s. Abschnitt E 2.)

¹⁰⁾ „Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch in-vitro neukombinierte Nukleinsäuren“, Anhang 3. des Kommissionsberichts.

Die Kommission empfiehlt dem *Deutschen Bundestag*:

- 1.1 Zum Schutz von Mensch, Tier und Umwelt Sicherheits-Richtlinien für Einrichtungen der Genforschung und entsprechende Produktionsstätten allgemein rechtverbindlich zu machen. Diese Richtlinien sind wie bisher dem Stand von Wissenschaft und Technik anzupassen.
- 1.2 Die *Berufsgenossenschaften* aufzufordern, die bereits bestehenden Regelungen für den Produktionsbereich in der zur Zeit erarbeiteten Unfallverhütungsvorschrift (UVV) „Biotechnologie“ zu spezifizieren.
- 1.3 Die *Regierungen der Länder* aufzufordern, durch einen entsprechenden Beschluß die UVV „Biotechnologie“ ebenfalls für den Hochschulbereich und andere öffentliche Institutionen für rechtsverbindlich zu erklären.
- 1.4 Die *Gemeindeunfallversicherungen* (GUV bzw. BAGUV) aufzufordern, sich der Regelung der Berufsgenossenschaften anzuschließen.

2.4.2 Biologische Sicherheit

Wesentliche Grundvoraussetzung für die Klassifizierung gentechnologischer Experimente ist eine vorab zu erfolgende Klassifizierung der als Spender oder Empfänger zu verwendenden Organismen. Diese Einordnung bereitet bei Neu-Isolaten und bei unbekanntem, bislang nicht im Produktionsmaßstab verwendeten Mikroorganismen/Viren Schwierigkeiten. Ähnliche Einordnungsschwierigkeiten bestehen bei der Verwendung gentechnisch modifizierter Organismen/Viren.

Nach der Einschätzung vieler Experten birgt die Gentechnologie zwar keine neuen, sondern nur die Kombinationen bereits bekannter Gefahren; andere Sachverständige gehen allerdings nicht von einer additiven, sondern möglicherweise synergetischen Wirkung dieser Kombinationen aus, so daß für gentechnisch modifizierte Mikroorganismen besondere Sicherheitsmaßnahmen sinnvoll erscheinen.

Ebenfalls Schwierigkeiten bereitet die Einordnung von Zellkulturen, da diese in gewissem Umfang als potentiell pathogen angesehen werden müssen, weil beim Umgang mit ihnen prinzipiell die Möglichkeit besteht, daß krankheitserregende Keime (Viren) freigesetzt werden können.

Weitere Probleme ergeben sich aus dem Umstand, daß die Kriterien für *Biologische Sicherheitsmaßnahmen* in den Sicherheitsrichtlinien nicht präzisiert genug vorliegen.

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern,

die „Vorläufigen Empfehlungen für den Umgang mit pathogenen Mikroorganismen und für die Klassifikation von Mikroorganismen und Krankheitserregern nach den im Umgang mit ihnen auftretenden Gefahren“ (s. Anhang 3.)

2.1 nach einem zu regelnden Verfahren entsprechend dem wissenschaftlichen Erkenntnisstand fortzuschreiben. Derzeit kann nicht davon ausgegangen werden, daß diese Liste vollständig ist, so daß z. B. neuentdeckte Mikroorganismen in dieser Liste nicht verzeichnet sein können und daher ihr Risikopotential zunächst unbekannt ist.

2.2 im Zusammenhang mit der vorgeschlagenen Ergänzung des Bundesseuchengesetzes durch Rechtsverordnung als allgemeinvertbindlich zu erklären. (s. Abschnitt E 2.).

die Klassifizierung in der Produktion einzusetzender Organismen und Viren

2.3 hinsichtlich ihres Interaktionsvermögens mit anderen Organismen nach human-, tier- und pflanzenpathogenen sowie -toxikologischen als auch umweltrelevanten Kriterien vorzunehmen. Dazu sind die vorhandenen Testverfahren weiter zu entwickeln und vorzugeben. Diese Vorschrift soll auch gelten für gentechnisch modifizierte Organismen.

2.4 entsprechend ihrem individuellen Risikopotential auf internationaler Ebene, zumindest jedoch auf EG-Ebene, zu harmonisieren bzw. zu vereinheitlichen.

Die Bundesregierung solle weiterhin

2.5 bei der Klassifizierung von Zellkulturen (auch genetisch unmodifizierter) deren prinzipielles pathogenes Potential berücksichtigen.

2.6 die Zweckmäßigkeit der Einstufung von Zellkulturen als biologische Sicherheitsmaßnahme überprüfen.

2.7 die ZKBS und das BGA beauftragen,

- zu spezifizieren, unter welchen Voraussetzungen folgende, in den Richtlinien aufgeführte Kriterien zur Anerkennung biologischer Sicherheitsmaßnahmen als erfüllt zu betrachten sind (Ziffer 9):
 - ausreichende Kenntnis der Eigenschaften von Empfängerorganismen sowie deren Stellung im biologischen System und Verhalten in verschiedenen Ökosystemen;
 - Entdeckbarkeit und Beherrschbarkeit im Ökosystem, gezielte Vernichtung sowie Rückholbarkeit;
 - experimentielle Nachweisbarkeit, daß kein Austausch mit tier- oder pflanzenassoziierten Organismen stattfindet;
 - Vorhandensein geeigneter Maßnahmen, durch die eine Ausbreitung des Organismus außerhalb des Laboratoriums zu jedem Zeitpunkt unter Kontrolle gehalten werden kann.
- aus Gründen der Rechtsklarheit die beim Umgang mit Zellkulturen durch die Sicherheits-Richtlinien vorgeschriebenen „in der Gewebekultur üblichen Sicherheitsvorkehrungen“ aufzulisten und den Richtlinien als Anhang beizufügen.

ungen“ aufzulisten und den Richtlinien als Anhang beizufügen.

2.4.3 Technische Sicherheit

Die Anforderungen an die zu treffenden sicherheitstechnischen und arbeitsorganisatorischen Maßnahmen stehen in einem engen inhaltlichen Zusammenhang mit Fragen der biologischen Sicherheit.

Wie jahrzehntelange Erfahrungen im Umgang mit Hoch-Pathogenen — sowohl im Labor als auch in der Produktion bei der Impfstoffherstellung — zeigen, sind die für diesen Bereich entwickelten sicherheitstechnischen Standards genügend ausgereift, um als „sicher“ gelten zu können.

Diese Erfahrungen und Standards lassen sich im wesentlichen auch auf den Umgang mit gefährlichen oder potentiell gefährlichen, gentechnisch modifizierten Organismen übertragen und fortschreiben. Das wesentliche Problem besteht also nicht etwa darin, daß die technischen Möglichkeiten unzureichend wären, um vor speziellen Gefahren der Gentechnologie ausreichend Schutz bieten zu können und dementsprechend erst noch entwickelt werden müßten, sondern vielmehr ist der kritische Punkt die Entscheidung darüber, welches Risikopotential ein Organismus oder ein gentechnologisches Experiment in sich birgt und welche adäquaten sicherheitstechnischen Vorkehrungen demnach zu treffen sind.

Die 5. überarbeitete Fassung der Richtlinien beinhaltet als eine wesentliche Neuerung die Einführung von Produktionssicherheitsmaßnahmen (LP), d. h. die Auflage, bei Arbeiten mit gentechnisch veränderten Organismen in Volumina mit mehr als 10 Litern bestimmte vorgeschriebene sicherheitstechnische Vorkehrungen einzuhalten.

Die 10-Liter-Grenze ist jedoch als alleiniges Kriterium zur Unterscheidung von Labor und Produktionsmaßstab unzureichend, zumal dadurch die allgemein übliche stufenweise erfolgende Entwicklung neuer Verfahrenstechniken vom Labor zur Großproduktion unberücksichtigt bleibt.

Die Einstufung eines Produktionsverfahrens in LP1 oder gar die Abstufung nach LP0 bedeutet nach dem derzeitigen Stand der Richtlinien eine bewußte Inkaufnahme einer (bei LP1 minimierten) Freisetzung lebender gentechnisch modifizierter Organismen.

Die ZKBS übt derzeit im Geltungsbereich der Richtlinien eine gewisse Kontrollfunktion aus (s. Anhang 3.: Nr. 21e). Da andere Rechtsvorschriften — insbesondere Unfallverhütungsvorschriften — von den Richtlinien unberührt bleiben (s. Anhang 3.: A. Einführung), sind auch die Berufsgenossenschaften und Gewerbeaufsichtsämter für diesen Bereich zuständig. Daraus ergibt sich zwangsläufig die Notwendigkeit, die Aufgaben und Zuständigkeiten dieser drei Institutionen zu koordinieren (s. auch Abschnitt E 2.).

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern,

- 3.1 detaillierte Kriterien zur Definition und Abgrenzung sowie zur technischen Ausstattung der Bereiche *Labor, Technikum und Produktionsanlage* aufzustellen einschließlich der Festlegung einer jeweilig zulässigen Höchstgrenze für das einsetzbare Gesamtvolumen biologischer Agenzien.
Ebenso sind Kriterien festzulegen, welche überprüfbaren Anforderungen erfüllt sein müssen, damit eine Genehmigung zum Übergang auf die nächsthöhere Stufe erteilt werden kann.
- 3.2 rechtsverbindlich sicherzustellen, daß das duale Schutzsystem von Berufsgenossenschaften und Gewerbeaufsicht zur Genehmigung und Überprüfung vorgeschriebener betrieblicher Einrichtungen und Ausstattungen sowie arbeitsorganisatorischer Maßnahmen den Bereich aller gentechnischen Laboratorien und entsprechenden Produktionsstätten einschließt und eine Koordination der Aufgaben und Kontrollfunktionen von Gewerbeaufsicht, Berufsgenossenschaften und ZKBS erfolgt.
- 3.3 zu gewährleisten, daß auch bei der niedrigsten technischen Sicherheitsstufe (LPO) die Freisetzung weiterhin auf ein Mindestmaß reduziert wird.
- 3.4 rechtsverbindlich sicherzustellen, daß aus Gründen der Sicherheit bei potentiellen Risiken biologisch aktive, rekombinante Nukleinsäuren nach Möglichkeit vor der Aufarbeitung, auf jeden Fall aber vor der Entsorgung, inaktiviert werden müssen. Ist eine Inaktivierung vor der Aufarbeitung nicht möglich, hat diese unter den gleichen Sicherheitsmaßnahmen stattzufinden wie die Produktion (Fermentation).
- 3.5 Sicherheitsmaßnahmen zu konkretisieren, die einen weitestgehenden Schutz gegen eine unbeabsichtigte Freisetzung durch „äußere Störfälle“, wie z. B. Naturkatastrophen, Auswirkungen von Störfällen benachbarter Betriebsteile etc., gewährleisten.
- 3.6 die derzeit gültige Bestimmung, daß bei LP1-LP3 die technische Konstruktion des Arbeitsbereichs so auszulegen ist, daß auch bei Austreten des gesamten Inhalts des geschlossenen Systems dieser innerhalb des Arbeitsbereichs aufgefangen werden kann, dahingehend zu erweitern, daß auch Bestimmungen für die anschließende Dekontamination und Desinfektion festzulegen sind.
- 3.7 Maßnahmen zu fördern und zu initiieren, die eine Fortschreibung des Standes der Technik zum Schutz gegen biologische Gefahren ermöglichen, d. h. die Weiterentwicklung sicherheitstechnischer Standards insbesondere auf den Gebieten der
 - Steriltechnik von Bioreaktoren,
 - sicheren Prozeßführung in Fermentationsanlagen,

- Erkennung und Behandlung von Fremdinfektionen in Bioreaktoren,
- technischen Maßnahmen zur Vermeidung der Verbringung von Keimen in die Arbeitsbereichsatmosphäre und in die Umwelt (Abluft- und Abwasserproblematik),
- Verhinderung des Kontaktes von Mikroorganismen und Viren und deren Produkte, mit Menschen in der Produktion und Aufarbeitung,
- Behandlung und Beseitigung von Abfällen aus biotechnologischen Prozessen,
- Verfahren zur Dekontamination und Desinfektion,
- Verfahren und Monitoringsysteme zum Nachweis von Mikroorganismen/Viren, um eine ständige Kontrolle der Funktionsfähigkeit des technischen Containments zu ermöglichen (s. auch Abschnitt D 3., insbesondere Kapitel 3.4).

2.4.4 Menschliche Sicherheit

Sicherheit ist auch auf dem Gebiet der Bio- und Gentechnologie eine Frage des Ausbildungsstandes der dort Beschäftigten. Eine Unkenntnis möglicher Gefahren würde zusätzliche Risikopotentiale schaffen.

Die bisherigen Erfahrungen in der Praxis haben gezeigt, daß man den Gefahren, die beim Umgang mit pathogenen Mikroorganismen entstehen können, am sichersten dadurch begegnen kann, daß das Personal eine qualifizierte Ausbildung und ausreichend Erfahrung besitzt. Eine nur kurze Einführung und Sicherheitsbelehrung reicht hier nicht aus.

Vielmehr sollten die Sicherheits-Richtlinien jedem Mitarbeiter bekannt und Bestand der Ausbildung der betroffenen Arbeitnehmer sein. Wichtig wäre weiterhin eine detaillierte Kenntnis, wie mikro- und molekularbiologische Gefahren vermieden werden können.

Für sicheres Arbeiten mit pathogenen oder gentechnisch veränderten Mikroorganismen ist eine solche *nachweisbare* Qualifikation eine Grundvoraussetzung, ohne die selbst noch so perfekte technische Sicherheitseinrichtungen nahezu wertlos wären.

Dabei ist es nicht ausreichend, diese Qualifikationsanforderungen auf das Laborpersonal oder gar nur auf das akademische Personal zu beschränken, sondern diese Anforderungen müssen — entsprechend abgestuft — sowohl für den Leiter einer Einrichtung der Genforschung bzw. einer entsprechenden Produktionsstätte gelten als auch für das nichtfachgebundene, aber in diesem Bereich tätige Personal, wie z. B. Reinigungskräfte, Handwerker usw.

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern,

- 4.1 rechtsverbindlich sicherzustellen, daß in Einrichtungen der Genforschung oder entsprechen-

den Produktionsstätten das akademische Personal, das Laborpersonal sowie das Personal im Technikum und in der Produktion — abgestuft nach Tätigkeits- und Ausbildungsmerkmalen — *nachweislich* Qualifikationen haben muß, die es befähigt, die bisher unbekannteren Gefahren dieser neuen Techniken richtig einzuschätzen und dementsprechend zu handeln. Derartige Qualifikationsnachweise könnten durch einschlägige interdisziplinäre Grundkurse erbracht bzw. längerfristig integraler Bestandteil von Berufsbildung oder Studium werden.

- 4.2 schnellstmöglich in Zusammenarbeit von ZKBS, Berufsgenossenschaften, Industrie, Gewerkschaftsvertretern und Wissenschaftsorganisationen die Mindestanforderungen für die theoretischen und praktischen Inhalte derartiger interdisziplinärer Grundkurse festzulegen und die organisatorischen und institutionellen Voraussetzungen für die Durchführung solcher Kurse zu schaffen.

Menschliche Sicherheit heißt also einerseits, daß die allgemeinen Gefahren, die von dieser neuen Technik ausgehen können, durch eine entsprechende Ausbildung des mit ihr umgehenden Personenkreises eingegrenzt werden. Menschliche Sicherheit muß aber andererseits auch heißen, daß dieser Personenkreis vor den speziellen und individuellen Gefahren dieser neuen Technik wirksam geschützt wird.

Es ist daher angebracht, Vorkommnisse zu beobachten, die Einfluß auf die Gesundheit der beschäftigten Personen oder die Umwelt erkennen lassen und als Ursache von Berufskrankheiten in Frage kommen können. Derartige langfristige epidemiologische und mikrobiologische Erhebungen können sich z. B. auf die Häufigkeit allergischer Krank-

heitssymptome oder auf die Bildung spezifischer Antikörper beim Umgang mit biologischen Agenzien (einschließlich Viren und Zellkulturen) beziehen.

Würden in Blutproben von Beschäftigten solche spezifischen Antikörper nachgewiesen, wäre dies ein Indiz dafür, daß während der Arbeiten mit biologischen Agenzien eine Infektion stattgefunden hat. Es ist deshalb notwendig, den Gesundheitszustand der Beschäftigten auch durch arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen zu überwachen.

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag,

die *Bundesregierung* aufzufordern,

- 4.3 langfristige epidemiologische, mikrobiologische und serologische Erhebungen zu initiieren, die sich auf Arbeitsbereiche beziehen, in denen die dort Beschäftigten Umgang mit biologischen Agenzien haben.

die *Berufsgenossenschaften* aufzufordern,

- 4.4 aus Gründen der Zuständigkeit die in den Sicherheits-Richtlinien im Abschnitt I. „Gesundheitsüberwachung“ angeführten Maßnahmen der Kap. 26 bis 30 sinngemäß in der UVV „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ VBG 100 festzuschreiben und spezifische Regelungen für den vorbeugenden Gesundheitsschutz zu konkretisieren, z. B. durch eine Erweiterung des berufsgenossenschaftlichen Grundsatzes „Infektionskrankheiten“ (G 42).

- 4.5 bei den vorstehenden Empfehlungen die Besonderheiten medizinischer Forschung in der Arbeitswelt und im Bereich des Datenschutzes zu berücksichtigen (s. Abschnitt C 6.).

3. Auswirkungen der Anwendung gentechnisch veränderter Organismen in Landwirtschaft und Umwelt (Freisetzungproblematik)

Inhaltsverzeichnis	Seite
3.1 Einführung	214
3.2 Einflußgrößen	216
3.3 Eigenschaften und potentielle Auswirkungen freigesetzter Organismen	216
3.3.1 Viren, Viroide und virusassoziierte Nukleinsäuren	216
3.3.1.1 Überleben, Vermehrung und Verbreitung	216
3.3.1.2 Stabilität des Genotyps und des Phänotyps	218
3.3.1.3 Mögliche Auswirkungen	219
3.3.2 Mikroorganismen	219
3.3.2.1 Überleben	220
3.3.2.2 Verbreitungsmöglichkeiten	220

	Seite	
3.3.2.3	Genetische Stabilität	220
3.3.2.4	Mögliche Auswirkungen	222
3.3.3	Pflanzen	224
3.3.3.1	Überleben, Vermehrung und Verbreitung	224
3.3.3.2	Gentransfer	224
3.3.3.3	Mögliche Auswirkungen	225
3.3.4	Tiere	226
3.3.4.1	Überleben, Vermehrung und Verbreitung	226
3.3.4.2	Genaustausch	226
3.3.4.3	Mögliche Auswirkungen	227
3.4	Methoden zum Nachweis freigesetzter Organismen	228
3.4.1	Methoden zum Nachweis von Viren, Viroiden und virusassoziierten Nukleinsäuren	228
3.4.2	Methoden zum Nachweis von Mikroorganismen	228
3.4.3	Methoden zum Nachweis von Pflanzen	229
3.4.4	Methoden zum Nachweis von Tieren	229
3.5	Bewertung und Empfehlungen	229
3.5.1	Einleitung	229
3.5.2	Viren	229
3.5.3	Mikroorganismen	232
3.5.4	Pflanzen	235
3.5.5	Tiere	237
3.6	Literatur	238

3.1 Einführung

Bei der Freisetzung handelt es sich um das Einbringen von Lebewesen oder vermehrungsfähigen Nukleinsäuren (Viren) in die Umwelt. Das Einbringen gentechnisch veränderter Viren oder Organismen kann bewußt geschehen oder die Folge ihres unbeabsichtigten Entweichens aus Laboratorien oder Produktionsstätten sein. Bei der mit Absicht und gezielt durchgeführten Freisetzung gelangen die genetisch veränderten Organismen in großer Zahl in die Umwelt. Diese Situation wird in diesem Berichtsteil behandelt.

Freigesetzt werden können prinzipiell alle Organismen, an denen gentechnische Veränderungen vorgenommen worden sind. Die Projekte, innerhalb derer die Freisetzung solcher Organismen in Vorbereitung ist oder diskutiert wird, sind hauptsächlich in den Bereichen Pflanzen- und Tierzucht, Umweltschutz, biologische Schädlingsbekämpfung und Lebensmittelverarbeitung angesiedelt.

Für die Freisetzung in Betracht kommende Organismen gehören zu unterschiedlichen Gruppen der Viren, Mikroorganismen, Pflanzen und Tiere. Für die Feststellung der Eigenschaften eines freigesetzten Organismus sowie für die Einschätzung der von ihm ausgehenden Wirkungen auf Mensch und Umwelt ist es sinnvoll, diese Vielfalt zu untergliedern. Als Gliederungsgesichtspunkte bieten sich Größe, Vermehrungs- und Verbreitungsgeschwindigkeit,

Überlebensdauer, die Abhängigkeit bei Wachstum und Vermehrung vom Menschen sowie die „Rückholbarkeit“ des einmal in die Umwelt entlassenen biologischen Materials an. Folgendes Einteilungsschema¹⁾ bezieht sowohl diese Gesichtspunkte als auch die sehr unterschiedlichen Eigenschaften der Organismen ein:

- Viren (einschließlich Viroide und virusassoziierte Nukleinsäuren)
- Mikroorganismen (Bakterien, Pilze)
- Pflanzen
 - Wildkräuter
 - Nutzpflanzen
- Tiere
 - kleine Tiere (z. B. Insekten, Würmer)
 - größere Wildtiere, die vom Menschen unabhängig leben (z. B. Schwarz- und Rotwild, Nagetiere, Fische)
 - Nutztiere, die von der Haltung durch Menschen abhängig sind (z. B. Rinder, Schafe, Schweine, Geflügel)

Für die Bundesrepublik Deutschland existiert zur Zeit kein zusammenfassender Überblick über die Anzahl der Projekte, in deren Rahmen eine Freiset-

¹⁾ Nass, Fragenkatalog Evolution, Arbeitsunterlage A-203

zung möglich, vorgesehen oder beantragt ist. In den USA wurde Ende 1985 eine Liste mit 87 Forschungsprojekten veröffentlicht²⁾, innerhalb derer eine Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen in den nächsten Jahren beabsichtigt ist.

Tabelle 3-1 zeigt Beispiele von für die Freisetzung in Frage kommenden Organismen sowie die mit der Herstellung solcher Organismen angestrebten Ziele³⁾.

Innerhalb der wissenschaftlichen Diskussion existiert eine Reihe von unterschiedlichen Positionen bezüglich der mit der Freisetzung solcher Organismen verbundenen Risiken. Sie reichen von der Einschätzung, daß die Wahrscheinlichkeit nachteiliger Einflüsse geringfügig⁴⁾ und die Natur so flexibel sei, daß die ökologische Balance nicht so leicht

durch die Einführung gentechnisch modifizierter Organismen gestört werden könnte⁵⁾, bis zu der Auffassung, daß die Wahrscheinlichkeit des Überlebens unerwünschter Organismen zwar gering sei, die potentiellen Folgen jedoch erheblich sein könnten⁶⁾, oder daß letztlich das Ergebnis einer Freisetzung nicht vorhersagbar sei, da es keine systematische Kenntnis der Faktoren gäbe, die den Erfolg oder Mißerfolg solcher Einbürgerungen beeinflussen⁷⁾.

Bisher liegen keine Erfahrungen über die Auswirkungen des Eindringens von gentechnisch verändertem biologischem Material in die Umwelt vor. Ansatzpunkte für die Einschätzung des Verhaltens solchen Materials und der aus seiner Freisetzung potentiell sich entwickelnden Konsequenzen müssen deshalb in Bereichen gesucht werden, die Analogien zur Freisetzung gentechnisch veränderter

²⁾ Newswatch, 1985

³⁾ Beschreibung der Projekte und Nachweise in den Bereichen der einzelnen Anwendungsgebiete (s. Abschnitt C)

⁴⁾ Brill, 1985

⁵⁾ Bentley, 1984

⁶⁾ Alexander, 1983

⁷⁾ Sharples, 1983

Tabelle 3-1

Ziele und Anwendungsbereiche für die Herstellung gentechnisch veränderter Organismen

Organismen	Ziel	Anwendungsbereich
Insektenviren	Bekämpfung von Insekten	Pflanzenproduktion/Umwelt
Viroide	Erzeugung von Krankheitsresistenz in Pflanzen	Pflanzenproduktion/Umwelt
Vaccinia-Viren	Lebendimpfstoffe	Human- und Tiermedizin
Retroviren	Impfstoffe, Gentherapie	Human- und Tiermedizin
Bakterien (unterschiedliche Arten)	Abbau von Schadstoffen	Umwelt
	Bekämpfung von Insekten	Pflanzenproduktion/Umwelt
	Stickstoffbindung	Pflanzenproduktion/Umwelt
	Beeinflussung der Eigenschaften von Pansenmikroorganismen	Tierproduktion
Pilze	Bekämpfung von Insekten	Pflanzenproduktion/Umwelt
Pflanzen	Anpassung an extreme Umweltbedingungen	Pflanzenproduktion (Nahrungsmittel- und Rohstoffherzeugung)
	Beeinflussung der Qualität pflanzlicher Inhaltsstoffe	
Tiere (unterschiedliche Arten)	Resistenzen gegen Virus-erkrankungen	Tierproduktion
Kühe	Erhöhung der Milchproduktion	
Schweine	Verbesserung der Fleischqualität	
Schafe	Verbesserung der Wollqualität und Reproduktionsrate	
Geflügel	Verbesserung der Fleisch- und Eiqualität	
Fische	Erhöhung der Wachstumsrate	

Organismen in die Umwelt aufweisen. Solche Bereiche sind⁸⁾:

- Laborexperimente oder Gewächshausexperimente, innerhalb derer gentechnische Veränderungen an Organismen vorgenommen und die daraus erwachsenen biologischen Konsequenzen untersucht werden;
- landwirtschaftliche Pflanzen- und Tierzucht;
- biologische Schädlingsbekämpfung;
- gezielte oder zufällige Freisetzung von Organismen, die in den betroffenen Biotopen vorher nicht heimisch waren;
- Verbreitung von Krankheitserregern bei Menschen, Tieren und Pflanzen;
- Verhalten von in die Umwelt eingeführten chemischen Substanzen;
- Grundsätze der Ökologie und Evolutionstheorie.

Insbesondere auf die Erfahrungen mit — durch natürliche Ereignisse oder menschliche Aktivitäten — in neue Umwelten freigesetzte, nicht gentechnisch veränderte oder durch klassische Methoden gezüchtete Organismen muß zurückgegriffen werden. Hier werden zunächst anhand bekannter Beispiele die Parameter identifiziert, die die Auswirkungen der Freisetzung natürlicher Organismen beeinflussen. Im folgenden ist zu prüfen, ob und wieweit diese Einflußgrößen auf die Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen übertragen werden können und ob von ihnen zusätzliche Wirkungen ausgehen.

3.2 Einflußgrößen

Erwünschte oder unerwünschte Effekte können von freigesetzten Organismen nur dann ausgehen, wenn es ihnen gelingt, sich oder Teile ihres Erbmaterials in der Umwelt zu etablieren. Dieser Vorgang wird maßgeblich beeinflusst durch⁹⁾

- a) die Anzahl der freigesetzten, gleichartigen Organismen,
- b) ihre Überlebens- und Vermehrungsfähigkeit,
- c) Verbreitungseigenschaften, sowie
- d) die Stabilität ihres Erbmaterials und die Fähigkeit zum Gentransfer und Genaustausch mit anderen Organismen.

Will man also die Wirkungen, die von einem Organismus ausgehen können, einschätzen, müssen die unter a) bis d) genannten Einflußgrößen beschrieben und bewertet werden. Je mehr Informationen über einen Organismus, seine Eigenschaften und sein Verhalten vorliegen, desto einfacher kann es sein, die Auswirkungen seiner Freisetzung auf die Umwelt einzuschätzen. Entscheidend für diese Ein-

schätzung ist weiterhin, ob die qualitative oder quantitative Bestimmung einer Einflußgröße unsicher oder aus technischen bzw. prinzipiellen Gründen nicht möglich ist.

3.3 Eigenschaften und potentielle Auswirkungen freigesetzter Organismen

3.3.1 Viren, Viroide und virusassoziierte Nukleinsäuren

Die Erbinformation von *Viren* besteht aus DNA oder RNA. Diese Nukleinsäuren sind u. a. von Proteinen umhüllt, die sie schützen, dem Virus aber auch spezifische Eigenschaften verleihen. Viren können sich nicht selber vermehren, sondern sind darauf angewiesen, in Zellen von Wirtsorganismen einzudringen und sich deren biochemische Leistungen für die eigene Vermehrung zunutze zu machen. Einmal in die Wirtszelle eingedrungen, können Viren sich entweder gleich vermehren und/oder in ein Wartestadium eintreten. Dies geschieht entweder dadurch, daß die Erbinformation des Virus in die DNA der Zelle eingebaut wird und zunächst inaktiviert ist. Eine zweite Möglichkeit ist dadurch gegeben, daß das virale Erbmaterialelement etabliert und, ohne daß seine Information zunächst abgerufen wird, bei den Zellteilungen auf die Tochterzellen weitergegeben wird. Durch vielfältige und lange nicht vollständig bekannte Auslöser wie radioaktive Strahlung, ultraviolettes Licht, Hormone, Chemikalien oder aber auch andere Viren können sie wieder aktiviert werden.

Die bisher nur in höheren Pflanzen gefundenen *Viroide* sind die kleinsten und strukturell am besten charakterisierten Krankheitserreger. Ihre Erbsubstanz besteht aus einem kurzen (240 — 280 Nukleotide) nackten RNA-Strang. Trotz der guten Charakterisierung ihrer molekularen und strukturellen Eigenschaften ist wenig über ihre biologischen Funktionen bekannt¹⁰⁾. Sie können sich in vielen Pflanzen vermehren, sind offensichtlich aber nur für wenige Arten pathogen.

Die *virusassoziierten Nukleinsäuren*, häufig auch *Satelliten-Viren* genannt, sind dadurch definiert, daß sie selber keine Krankheiten hervorrufen. Sie entfalten ihre biologische Aktivität erst in Gegenwart eines anderen Virus, eines sogenannten Helfervirus, dessen Reproduktionsmechanismen sie für ihre eigene Vermehrung benutzen. Solche Satelliten-Viren sind sowohl bei Pflanzen¹¹⁾ (z. B. die Satelliten-Viren des Tabaknekrose Virus) als auch bei Säugern (z. B. das Hepatitis B-Virus-assoziierte delta-Virus¹²⁾) gefunden worden.

3.3.1.1 Überleben, Vermehrung und Verbreitung

Außerhalb von Zellen können sich Viren zwar nicht vermehren aber doch überleben. Dies gilt auch für

¹⁰⁾ Tabler, Sängler, 1984

¹¹⁾ Kaper, 1984

¹²⁾ Wang et al., 1986

⁸⁾ Levin and Harvell, 1985

⁹⁾ Covello and Fiksel, 1985; Alexander et al., 1986

Viroide und virusassoziierte Nukleinsäuren, die im folgenden immer eingeschlossen sind, wenn von „Viren“ die Rede ist. Die Überlebensdauer ist für jede Virusart unterschiedlich. Sie wird sowohl durch die Zusammensetzung der das Virus umgebenden Hülle bestimmt, als auch durch die physikalischen und chemischen Einflüsse (z. B. ultraviolettes Licht, Temperatur, Feuchtigkeit), die auf das Virus wirken. Die Baculo-Viren der Insekten, die zur Zeit in der biologischen Schädlingsbekämpfung eingesetzt werden und deren gentechnisch veränderte Varianten für die Freisetzung vorgesehen sind, haben beispielsweise sehr widerstandsfähige Proteinhüllen, die längeres Überleben ermöglichen. Unter anderem kann auch das Poliomyelitis-Virus des Menschen (Kinderlähmung), das über Abwässer und Abfälle in den Boden oder das Grundwasser gelangt, dort lange überleben¹³⁾. Andere Viren hingegen, z. B. die Retroviren, zu denen das Katzenleukämie-Virus gehört oder das beim Menschen das Syndrom der erworbenen Immunschwäche (AIDS) auslösende HIV-Virus, scheinen an der Luft und durch chemisch-physikalische Einflüsse leicht inaktiviert zu werden, obwohl auch hier nicht ausgeschlossen werden kann, daß sie unter ganz spezifischen Bedingungen auch sehr viel länger stabil sein können.

Verbreitet werden Viren in der Regel dadurch, daß sie von dem bereits infizierten Organismus an einen anderen weitergegeben werden. Dieses kann geschehen wie in Tabelle 3-2 dargestellt.¹⁴⁾

Je mehr Viren pro Infektionszyklus in einer Zelle gebildet werden und je weitreichender das Mittel ist, mit dessen Hilfe sie transportiert werden, desto schneller kann eine Verbreitung des entsprechenden Virus erfolgen. Zum Beispiel geschieht die Verbreitung des Influenza-Virus vorzugsweise durch

¹³⁾ Yates et al., 1985

¹⁴⁾ Fenner et al., 1974

Kontakt mit virusbeladenen Sekreten der Atmungsorgane. Seine schnelle Vermehrung und der gute Transfer zwischen den Wirten begünstigt eine rasche Ausbreitung.

Ein wichtiger Verbreitungsweg von Viren ist auch der über stechende Insekten. Viele tropische Krankheiten, besonders die durch die Togaviren hervorgerufenen Gehirn- (Dengue-Fieber) und Leberentzündungen (Gelbfieber) werden auf diese Weise übertragen. Auch bei Pflanzenviren ist dieser Übertragungsweg bekannt. Die Verbreitungswege weiterer Virusarten sind in Tabelle 3-3 dargestellt.

Auch wenn der Übertragungsweg die schnelle Verbreitung eines Virus im Prinzip einschränkt (z. B. dann, wenn er über die Geschlechtsorgane übertragen wird), kann er weiter verbreitet werden, bevor die Infektion erkannt wird. Je länger die *Latenzzeit*, also die Zeit zwischen Infektion und Ausbruch der Krankheit, wird, desto größer wird die Zahl der Individuen, die potentiell angesteckt sind und das Virus weiter verbreiten können, bevor die Krankheit erkennbar wird. Beispiele für einen solchen Übertragungs- und Verbreitungsmodus sind die Lentiviren, die bei Schafen Erkrankungen des Nervensystems auslösen und das HIV-Virus, das am Entstehen des Syndroms der erworbenen Immunschwäche (AIDS) beim Menschen beteiligt ist.

Bei den virusassoziierten Nukleinsäuren bzw. Satelliten-Viren ist die Situation komplizierter. Zwei Möglichkeiten müssen hier in Betracht gezogen werden. Im ersten Fall wird ein Organismus mit einem solchen viralen Partikel infiziert, entwickelt aber keine Krankheitssymptome. Erst wenn eine Infektion mit einem zweiten, andersgearteten Virus erfolgt, kann es sich vermehren und im betroffenen Organismus krankhafte Veränderungen hervorrufen. Im zweiten Fall wird ein Individuum infiziert, das bereits Träger eines Virus, z. B. des Hepatitis B-Virus ist. Solche Virusträger können symptomfrei

Tabelle 3-2

Übertragungswege von humanpathogenen Viren

Übertragungswege	Beispiel
a) über die Blutbahn	
— Tierbisse	Tollwut (Rabies)
— Insektenstiche	Gelbfieber (Arbovirus)
— Verletzungen, Injektionen	Gelbsucht (Hepatitis B)
— Verletzungen, u. a. beim Geschlechtsverkehr, Injektionen, Transfusionen u. a.	AIDS (HIV)
b) über die Atmungsorgane	
— Tröpfcheninfektion	Grippe-Virus (Influenza)
	Röteln (Rubella)
c) über die Verdauungsorgane	
	Kinderlähmung (Polio)
	Gelbsucht (Hepatitis A)
d) über die Haut	
	Genitalwarzen (Papilloma)

Tabelle 3-3

Verbreitungswege ausgewählter Viren (nach Andow, 1986)

Verbreitungsweg	Beispiel	
Luft	Maul- und Klauenseuche Influenza (Grippe)	
Wasser	Polio (Kinderlähmung) Hepatitis (infektiöse Gelbsucht)	
Tiere	Insekten Nematoden Insekten Vögel	verschiedene Pflanzenpathogene bodenstämmige Viren Myxomatose Maul- und Klauenseuche
über direkten Kontakt	Masern Influenza	

und gesund sein. Werden sie dann mit einem Satelliten-Virus (delta-Virus) infiziert, bricht die Krankheit wieder aus¹⁵⁾. Über die Mechanismen des Helfervirus/Satelliten-Virus-Zusammenwirkens ist relativ wenig bekannt.

3.3.1.2 Stabilität des Genotyps und des Phänotyps

Auch bei anderen als den Satelliten-Viren sind eine Reihe von natürlichen Mechanismen bekannt, durch die sie mit anderen Viren, aber auch mit dem genetischen Material ihres Wirtes interagieren und dadurch ihre Eigenschaften verändern können. Diese Mechanismen können folgendermaßen eingeteilt werden¹⁶⁾:

a) Mutationen

Mutationen sind genetische Veränderungen, die einen oder wenige Bausteine der Erbsubstanz betreffen. Abhängig davon, in welchen Bereichen des Virusgenoms sie erfolgen, können sie die unterschiedlichsten oder keine Veränderungen seiner Eigenschaften bewirken. Die Veränderung eines Bausteins in einem zur Impfung gegen Kinderlähmung benutzten, abgeschwächten Poliomyelitis-Virus verwandelte das Virus in einen Wildtyp-ähnlichen Erreger, der mit einer erhöhten Frequenz krankhafter Veränderungen des Nervensystems in Zusammenhang gebracht werden konnte¹⁷⁾. Mutationen an anderen Stellen im Genom können jedoch genau so gut zur Abschwächung oder Inaktivierung des Virus führen.

b) Rekombinationen

Bei den Rekombinationen handelt es sich einerseits um den Austausch von genetischem Material zwischen zwei Viren. Das Erbmaterial der Nachkom-

enschaft enthält dann Nukleinsäuresequenzen beider Eltern. Ein klassisches Beispiel für die Entstehung neuer Varianten durch Rekombinationen zwischen zwei verschiedenen Virusstämmen ist das Influenza-Virus, das auf diese Weise schnell evolviert und zu immer neuen Grippe-Epidemien führt.

Andererseits können Viren aber auch in das Erbmaterial der Wirtsorganismen integrieren und dessen Funktionszusammenhänge langfristig stören. Heute nimmt man an, daß daraus Veränderungen der Wachstumseigenschaften der Zellen resultieren, die wiederum zu der Entstehung von Tumoren führen können. Beispiele hierfür sind das Papillom-Virus (Warzen im Genitalbereich → Gebärmutterhalskrebs¹⁸⁾) und das Hepatitis B-Virus (infektiöse Gelbsucht → Leberkarzinom¹⁹⁾).

Diese Viren können durch Integration in das Erbmaterial der befallenen Zellen andere Gene aktivieren oder inaktivieren. So wurde beobachtet, daß durch den Einfluß der Regler-Elemente der integrierten Viren z. B. Gene aktiviert wurden, die an der Krebsentstehung beteiligt sind²⁰⁾.

Die Gruppe der Retroviren hat neben diesen beiden einen dritten Mechanismus der Veränderung ihrer Eigenschaften durch genetische Rekombination entwickelt. Sie können Stücke ihres eigenen Erbmaterials gegen zelluläre DNA-Sequenzen austauschen oder solche Sequenzen zusätzlich in ihr Genom aufnehmen. Am besten untersucht sind diese Mechanismen bei den Retroviren der Nagetiere²¹⁾.

Ein Spezialfall der Rekombination ist die *genetische Reaktivierung*. Viren, denen durch natürliche Mechanismen oder gentechnische Eingriffe für ihren eigenen Reproduktionszyklus wichtige Eigen-

¹⁵⁾ Wang et al., 1986

¹⁶⁾ Fenner et al., 1974

¹⁷⁾ Evans et al., 1985

¹⁸⁾ Crawford, 1984

¹⁹⁾ Tiollais, 1985

²⁰⁾ Canaani et al., 1983, Fung et al., 1983, Ymer et al., 1985

²¹⁾ siehe Übersichtsartikel von Famulari, 1983; Bishop, 1983; Kollek, 1986

schaften abhanden gekommen sind, können mit anderen Viren, aber auch mit zellulärem Erbmaterial rekombinieren und die Defekte auf diese Weise reparieren („marker rescue“). Dadurch können nicht-vermehrungsfähige oder solche Varianten, die die Fähigkeit zur Krankheitsauslösung verloren haben, diese Eigenschaften in alter oder veränderter Form zurückgewinnen. So ein „marker rescue“ ist u. a. bei Retroviren²²⁾ und bei Vaccinia-Viren²³⁾ beobachtet worden.

c) Komplementation

Bei der Komplementation ermöglichen Proteine, die durch das Genom eines Virus (des Helfervirus) kodiert sind, es einem anderen (defekten) Virus, sich zu vermehren. Beispiele hierfür sind u. a. die Satelliten-Viren²⁴⁾ und die defekten Retroviren²⁵⁾. Im Falle der Satelliten-Viren werden andersgeartete, im Falle der Retroviren nahe verwandte Helferviren benutzt.

d) Phänotypisches Mischen

Bei Infektion mit zwei unterschiedlichen Viren, die sich jedoch in den Eigenschaften ihrer Vermehrung ähnlich sind, können Viruspartikel beobachtet werden, deren phänotypische Eigenschaften von beiden Elternteilen stammen, wobei ihre genetische Information jedoch nicht verändert wird. Im Extremfall wird die Nukleinsäure eines Virus in die Hüllproteine verpackt, die durch das andere Virus kodiert sind. Da die Hüllproteine eines Virus seinen Wirtsbereich bestimmen, d. h. die Zellen und Organismen, die es infizieren, in denen es sich vermehren und u. U. krankhafte Veränderungen hervorrufen kann, können auf diese Weise virale Nukleinsäuren in neue, bisher nicht infizierte Wirtsorganismen gelangen.

Durch die geschilderten Mechanismen können Viren ihre Erbinformation und ihre Eigenschaften verändern. Über die Häufigkeit, mit der solche Veränderungen in der Natur auftreten, sind verlässliche Aussagen nicht möglich.

Einige Virusgruppen sind sehr variationsfähig und unterliegen mehreren der beschriebenen Veränderungsmechanismen, bei anderen wiederum werden natürliche Variationen selten beobachtet. Natürliche Varianten treten zunächst nur als einzelne oder in geringer Zahl auf. Im Falle einer Freisetzung würden viele Millionen bis Milliarden genetisch veränderter Viruspartikel gleichzeitig in die Umwelt gelangen.

3.3.1.3 Mögliche Auswirkungen

Je mehr Viren in die Umwelt gelangen, desto größer wird die Wahrscheinlichkeit, daß sich unter ihnen solche befinden, die durch die beschriebenen Me-

chanismen Veränderungen in ihrem molekularen und funktionellen Design erfahren haben. Ebenso erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, daß andere als die vorgesehenen Zielorganismen mit größeren Mengen dieser Viren in Berührung kommen. Die wiederholte oder dauerhafte Berührung eines Tieres, sei es nun der natürliche Wirt oder nicht, mit einem Virus kann sehr unterschiedliche Konsequenzen haben. So können diese Tiere (oder auch Menschen) über ihr Immunsystem sehr effektive Abwehrmechanismen entwickeln. Dieses wird beim Einsatz von Viren als Lebendimpfstoff auch angestrebt.

Andererseits finden auch mit relativ geringer Häufigkeit auftretende Mutanten in einer solchen Situation mit größerer Wahrscheinlichkeit einen Wirt, in dem sie sich vermehren, weiter anpassen und u. U. Krankheiten hervorrufen können. Diese Anpassung von Viren an neue Wirte, die mit einer Veränderung (Erhöhung oder Verringerung) ihres pathogenen Potentials einhergehen kann, ist bei natürlicherweise vorkommenden Viren zwar selten, aber doch immer wieder beobachtet und auch experimentell nachgewiesen worden. Beispiele aus der frühen Virusforschung betreffen das Poliomyelitis-Virus und das Dengue-Fieber-Virus, die beide beim Menschen entzündliche Veränderungen des Nervensystems hervorrufen. Injiziert man diese Viren in Nagetiere (Mäuse, Ratten), werden zunächst nur minimale Effekte beobachtet. Je häufiger die Viren jedoch auf neue Tiere der gleichen Art übertragen werden, desto drastischer werden die durch sie hervorgerufenen Effekte, bis sich schließlich Viren entwickeln, die langdauernde bis tödliche Krankheiten in Ratten oder Mäusen auslösen²⁶⁾. Solche Viren verlieren nach der Passage in Tieren häufig die Fähigkeit, in Menschen Krankheiten auszulösen. Sie können dann als Lebendvaccine zur Immunisierung eingesetzt werden. Rückmutationen zum pathogenen Phänotyp kommen gelegentlich vor²⁷⁾.

3.3.2 Mikroorganismen

Mikroorganismen kommen in der Umwelt in großer Vielfalt vor, allein im Boden wird die Zahl der Arten auf ca. 3 000 geschätzt. Diese sind, von einigen Ausnahmen abgesehen, genetisch kaum charakterisiert, von ihren Interaktionen untereinander sowie mit Flora und Fauna gar nicht zu reden.

Mikroorganismen, zu denen hier die Bakterien und Pilze gezählt werden, können sich im Gegensatz zu den Viren bei entsprechendem Nährstoffangebot außerhalb von Zellen eigenständig vermehren. Lediglich die Rickettsien und Mycoplasmen bilden hier eine Ausnahme, sie sind parasitische Bakterien und können sich nur mit Hilfe tierischer Zellen vermehren. Zu den Rickettsien gehört u. a. der Erreger der Papageienkrankheit, Mycoplasmen können insbesondere bei Menschen im jugendlichen Alter Lungenentzündungen verursachen.

²²⁾ Schwartzberg et al., 1985; Smith et al., 1985, Meeting report, 1986

²³⁾ Abel, 1962

²⁴⁾ Kaper, 1984

²⁵⁾ Famulari, 1983

²⁶⁾ Armstrong, 1939; Sabin, Schlesinger, 1945

²⁷⁾ Evans et al., 1985

Die Erbinformation der *Bakterien* besteht aus DNA, die als langer kreisförmiger Faden in der Zelle aufgeknäult ist, ohne wie bei den kernhaltigen Organismen (Eukaryoten = Pilze, Pflanzen und Tiere) von einer Kernmembran umgeben zu sein. Zusätzlich zu dieser *chromosomalen* DNA enthalten viele Bakterien *Plasmide*. Plasmide sind ringförmige, kleine DNA-Elemente, die in der Regel die genetische Information für zusätzliche, für das normale Überleben der Bakterien nicht unbedingt notwendige Eigenschaften tragen. *Pilze*, zu denen auch die Hefen gezählt werden, gehören zu den Eukaryoten.

3.3.2.1 Überleben

Das Überleben von Bakterien und Pilzen in der Umwelt wird durch eine große Anzahl von Faktoren beeinflusst. Dazu gehören u. a.²⁸⁾

- Verfügbarkeit von Nährstoffen,
- Konkurrenz mit anderen Organismen,
- Bildung von Dauerformen,
- toxische Chemikalien,
- physikalisch-chemische Faktoren (z. B. Temperatur, Feuchtigkeit, Säurewert, Licht, Strahlung, Sauerstoffkonzentration).

Fast jeder dieser Faktoren kann bei unterschiedlichen Mikroorganismen verschieden wirken. So können z. B. Erhöhungen der Feuchtigkeit oder des Nährstoffangebotes die Überlebens- und Vermehrungsfähigkeit eines solchen Organismus entweder positiv oder negativ beeinflussen.

Studien, innerhalb derer das Überleben ausgebrachter Bakterien in Seewasser und Boden untersucht wurde, zeigen, daß die Zahl der Bakterien zunächst — wenn auch mit unterschiedlicher Geschwindigkeit — stark absinkt. Danach stabilisiert sich die Population häufig²⁹⁾, d. h., einerseits können das Überleben und die Vermehrung von Bakterien unter bestimmten Bedingungen stark eingeschränkt werden. Andererseits können sie jedoch auch sehr widerstandsfähig gegenüber ungünstigen Bedingungen sein, und, wenn auch nur in geringer Zahl, lange überleben. Verbessern sich die äußeren Umstände, steigt die Zahl der Mikroorganismen oft sehr schnell wieder an.

Ein Beispiel für die Überlebensfähigkeit von Bakterien, die Dauerformen (Sporen) bilden können, ist der Milzbrand-Erreger *Bacillus anthracis*. Dieses Bakterium wurde 1941 im Rahmen militärischer Tests auf der schottischen Insel Gruinard freigesetzt. Es konnte sich im Boden etablieren, was zur Folge hatte, daß das Betreten der Insel für unabsehbare Zeit eine Gefahr für Menschen und Tiere darstellt³⁰⁾. Es ist davon auszugehen, daß derartige Bakterien aus der Umwelt, sind sie einmal ausgesetzt, praktisch nicht mehr zu entfernen sind. Auch

²⁸⁾ Barnthouse, Palumbo, 1985

²⁹⁾ Liang et al., 1982; Sinclair, Alexander, 1984

³⁰⁾ Schrepf, 1982

Pilze und deren Dauerformen können unter extremen Umweltbedingungen lange überleben.

3.3.2.2 Verbreitungsmöglichkeiten

Die drei Hauptwege, durch die Mikroorganismen verbreitet werden, sind *Luft*, *Wasser* und *Transportmittel* wie z. B. Tiere, Nahrungsmittel oder technische Geräte. Mikroorganismen können durch Wind- und Luftbewegungen über große Distanzen transportiert werden. Ihre Überlebenszeit kann dabei durch Anheftung an Aerosoltröpfchen oder Staub und Bodenpartikel verlängert werden³¹⁾.

Auch der Transport über Grund- und Oberflächenwasser ist möglich. Dabei spielen Fließ- oder Sickerungsgeschwindigkeit des Wassers, aber auch die Anheftung an mineralische Partikel (Erde, Sand, Staub) oder organisches Material eine Rolle. Die Fähigkeit von Lebewesen, sich an solche Partikel anzuheften, wird auch von physikalischen und chemischen Parametern beeinflusst, und variiert von Organismus zu Organismus.

Mikroorganismen werden vielfach von Tieren verschleppt und in weit entfernte Gegenden gebracht. Z. B. können Bodenbakterien von Bodeninsekten und Würmern, aber auch durch Bodenkrumen an den Hufen von Weidetieren oder Krallen von Vögeln verbreitet werden. Mit Pflanzen assoziierte Mikroorganismen wiederum werden durch Bienen und andere Insekten weitergetragen.

Aufgrund der Vielfalt der vorhandenen Transportmöglichkeiten ist es außerordentlich schwierig, allgemeine Regeln für die Verbreitungsmöglichkeiten gentechnisch veränderter Mikroorganismen aufzustellen.

In Tabelle 3-4 sind die Verbreitungswege einiger ausgewählter Mikroorganismen exemplarisch dargestellt.

3.3.2.3 Genetische Stabilität

Alle natürlicherweise vorkommenden Mechanismen, die die Genveränderung oder den Gentransfer bei Mikroorganismen fördern oder begrenzen, gelten auch für gentechnisch veränderte Mikroorganismen³²⁾.

Dazu gehören einmal die schon im Zusammenhang mit der genetischen Variabilität von Viren dargestellten *Mutationen* und *Rekombinationen*. Die spontanen Mutationsraten liegen bei Mikroorganismen für ein bestimmtes Gen zwischen 10^{-4} und 10^{-9} pro Zelle und Generation. *Rekombinationen* können zwischen extrachromosomalen Elementen und chromosomaler DNA, aber auch zwischen verschiedenen Plasmiden erfolgen. Darüber hinaus können bei Pilzen und Bakterien durch einen *Transposition* genannten Vorgang bewegliche genetische Elemente (sog. Transposone) innerhalb des Erbmaterials ihren Platz wechseln und dadurch

³¹⁾ Barnthouse, Palumbo, 1985 Alexander et al., 1986

³²⁾ Gillett, 1986, S. 488

Verbreitungswege ausgewählter Mikroorganismen (nach Andow, 1986)

a) Pilze

Verbreitungsweg	Krankheit	Überträger
Luft	Traubenschimmel Blauschimmel des Tabak Schwarzrost der Getreidearten	
Wasser	Graskrankheiten durch Netzschleimpilze Rost der Kaffeepflanze	
Tiere	Kastanienrindenkrebs Ulmenkrankheit Frucht- und Blattfäule weitere Pilzkrankheiten	Insekten, Vögel Insekten Schnecken Würmer, Gliedertiere, Wasserinsekten, Kaninchen
über direkten Kontakt	verschiedene Pilzkrankheiten, u. a. bei Porree Stachelbeer-Schimmel Roggenbrand weißer Rost	Handel mit Samen, Knollen, Zwiebeln Handel mit Pflanzen und Pflanzenteilen

b) Bakterien

Verbreitungsweg	Krankheit	Überträger
Luft	Feuerbrand der Pflanzen bakterielle Blattfleckenkrankheiten	
Wasser	Typhus und Milzbrand verschiedene Pflanzenkrankheiten	
Tiere	Feuerbrand der Pflanzen	Bienen und andere Insekten Vögel
über direkten Kontakt	Zitrusbrand Krankenhausinfektionen	Handel, Verschleppung über Pflanzen und Pflanzenteile

Genorte entweder zerstören oder die Expression der in der Nähe der Integrationsstelle liegenden Gene beeinflussen.

Die Weitergabe und die Neukombination genetischer Information erfolgt bei *Pilzen* in erster Linie innerhalb der sexuellen Vermehrung oder bei sogenannten parasexuellen Prozessen, bei denen zunächst die Zellen der Hyphen³³⁾ miteinander ver-

schmelzen und es anschließend zur Fusion der Zellkerne kommt. Sexuelle und parasexuelle Rekombination sind auf untereinander verträgliche (= kompatible) Stämme einer Art begrenzt. Als extrachromosomale Elemente kennt man bei Pilzen und Hefen nur die mitochondriale DNA. Plasmide, die übertragen werden können, sind noch nicht beobachtet worden, das gleiche gilt für die Genübertragung mit Hilfe von Viren.

³³⁾ Hyphen = fädige Vegetationsorgane, werden in ihrer Gesamtheit als Mycel bezeichnet.

Bakterien können einerseits durch die eingangs genannten Mechanismen ihr Erbmaterial verändern.

Darüber hinaus können Teile ihres Erbmaterials mit Hilfe von Bakterienviren in einem *Transduktion* genannten Vorgang auf andere Bakterien übertragen werden.

Ein weiterer bei Bakterien vorkommender Mechanismus ist die *Konjugation*. Bei diesem Vorgang werden Plasmide, Chromosomenbereiche oder auch ganze Chromosomen von einem Bakterium auf ein anderes übertragen.

Ein Bakterium kann sowohl *Spender* als auch *Empfänger* von Erbmaterial sein. Überträgt es DNA auf andere Organismen, verändert es sich selber nicht, da lediglich eine zuvor angefertigte Kopie dieser DNA aus der Zelle ausgeschleust wird. Die herausgeschleuste, u. U. gentechnisch veränderte DNA kann dann in anderen Organismen im Zusammenhang mit deren eigener genetischer Ausstattung ihre Wirkung entfalten.

Ist ein (gentechnisch verändertes) Bakterium selber Empfänger fremder Erbsubstanz, kann es ebenfalls zu Wechselwirkungen zwischen den Funktionen des sich bereits in der Zelle befindlichen und denen des neu in die Zelle eingebrachten genetischen Materials kommen.

Die Häufigkeit von Gentransferprozessen in der Natur ist nicht bekannt. Zu den Faktoren, die den natürlichen Gentransfer begrenzen, gehören u. a. die Restriktionsenzyme, die bisher in fast allen bekannten Bakterien gefunden wurden und deren biologische Funktion möglicherweise darin besteht, neu in die Zellen eingeschleuste DNA schnell zu zerstören. Die Effizienz des Gentransfers hängt von einem unmittelbaren Zell/Zell-Kontakt ab. Aus Laborversuchen ist bekannt, daß sie mit dem Quadrat der Zellkonzentration absinkt. Bei den üblichen Konzentrationen von Bakterien im Boden ist sie vermutlich verhältnismäßig gering. Bakterien kommen im Boden allerdings auch in eng assoziierten Lebensgemeinschaften vor, innerhalb derer ein Plasmidaustausch zwischen den beteiligten Mikroorganismen leicht möglich ist.

Der Plasmidtransfer von einem Bakterium auf andere wird u. a. durch Gene vermittelt, die auf den Plasmiden lokalisiert sind. Dazu gehören die Transfergene und die Mobilisierungsgene, die es anderen, in die Zelle hineinkommenden Plasmiden erlauben, das vorhandene Plasmid „ins Schlepptau“ zu nehmen und auf andere Bakterien zu übertragen.

Der Mechanismus des Gentransfers kann im Prinzip durch gentechnische Eingriffe beeinflusst werden. Zu diesem Zwecke werden in Plasmiden diejenigen Genregionen entfernt oder verändert, die sie befähigen, auf andere Bakterien übertragen zu werden.

Es hat sich jedoch gezeigt, daß die Entfernung dieser Gensequenzen nicht ausreicht, um den Gentransfer zu verhindern. In einem in diesem Zusammenhang relevanten Versuch wurden *E. coli*-Laborstämme, die die als Sicherheitsvektoren klassifizierten Plasmide pBR 322 oder pBR 325 trugen, mit anderen *E. coli*-Bakterien zusammengebracht, die

ein transferierfähiges Plasmid trugen. Dabei wurde beobachtet, daß die pBR-Plasmide mit Hilfe des Transferplasmides auf *E. coli*-Stämme übertragen werden konnten, die vorher kein Plasmid enthielten. Zu den Empfängerstämmen gehörte auch ein Isolat aus Abwässern³⁴). D. h., auch wenn Laborstämme in der Umwelt, in die sie ausgesetzt werden, schlecht überleben, können sie ihr Erbmaterial, unabhängig davon, ob es gentechnisch verändert ist oder nicht, auf die besser angepaßten Stämme weitergeben, die dann die durch das Plasmid kodierten biochemischen Reaktionen durchführen.

Das häufig im Zusammenhang mit der Untersuchung und Neukonstruktion von Eigenschaften für den Abbau von schädlichen Umweltchemikalien benutzte Plasmid pJP4 gehört z. B. zu der Verträglichkeitsgruppe P³⁵). Die Verträglichkeitsgruppen bestimmen, in welche Wirtsbakterien solche Plasmide übertragen werden können. Die Plasmide der Verträglichkeitsgruppe P können auf die Mitglieder der in Tabelle 3-5 genannten Bakteriengattungen übertragen werden. Tabelle 3-5 zeigt noch andere Beispiele übertragbarer Plasmide und deren Wirte.

Die am besten untersuchten Beispiele von Plasmidübertragungen stammen aus dem medizinischen Bereich. Dabei handelt es sich um die Ausbreitung plasmidkodierter Antibiotikaresistenzen. Beispielsweise zeigten Bakterienstämme, die zwischen 1917 und 1954, d. h. vor dem weit verbreiteten Gebrauch von Antibiotika isoliert worden waren, ein viel geringeres Vorkommen von plasmidkodierten Resistenzen als vergleichbare Isolate aus den letzten Jahren³⁷).

Die Untersuchung von Resistenzen gegenüber einem erst seit wenigen Jahren eingesetzten Antibiotikum (Gentamycin) zeigte, daß ein identisches Plasmid für die Resistenz in verschiedenen Bakterienstämmen verantwortlich war. Das Plasmid wurde in unterschiedlichen medizinischen Zentren innerhalb- und außerhalb der USA isoliert³⁸).

Vergleichbare Mechanismen werden auch im Zusammenhang mit der Evolution von Bakterienstämmen und Plasmiden diskutiert, die synthetische, erst vor wenigen Jahren oder Jahrzehnten in die Umwelt gelangte Chemikalien abbauen können³⁹).

Auf Chromosomen lokalisierte Gene werden nach heutiger Kenntnis nur mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit übertragen. Allerdings sind Bedeutung und Vorkommen der Übertragung chromosomaler Gene weit weniger untersucht als die von plasmidkodierten Genen⁴⁰).

3.3.2.4 Mögliche Auswirkungen⁴¹)

Freigesetzte Mikroorganismen können die unterschiedlichen Organisationsstufen eines Ökosy-

³⁴) Gealt et al., 1985

³⁵) Don, Pemberton, 1981

³⁷) Hughes, Datta, 1983

³⁸) O'Brien et al., 1985

³⁹) Reaney et al., 1983

⁴⁰) Alexander et al., 1986, S. 491

⁴¹) Levin, Harvell, 1986; Kowarik, Sukopp, 1986

Tabelle 3-5

Wirtsspektrum ausgewählter Plasmide³⁹⁾

Plasmid	Verträglichkeitsgruppe	Wirtsspektrum (Gattungen)
R40a	C	Erwinia Escherichia Klebsiella Providencia Pseudomonas Salmonella Serratia Vibrio
R390	N	Escherichia Klebsiella Providencia Proteus Salmonella Shigella
RPI, pIP4	P	Acinetobacter Agrobacterium Alcaligenes Bordetella Caulobacter Chromobacterium Escherichia Erwinia Klebsiella Neisseria Proteus Pseudomonas Rhizobium Rhodopseudomonas Rhodospirillum Shigella Vibrio
R330B	Q	Salmonella Escherichia Proteus Providencia Pseudomonas

stems beeinflussen, d. h. einzelne Individuen, Gruppen, Arten, bestimmte Lebensräume oder ganze Ökosysteme. Freigesetzte Mikroorganismen können in einer bestimmten Umgebung völlig fremd sein, aus vergleichbaren Bereichen in eine Umgebung gebracht worden sein, wo sie nur selten vorkommen oder sich durch genetische Veränderungen nur wenig von den einheimischen Mikroorganismen unterscheiden. In keiner der genannten Kategorien sind verallgemeinernde Aussagen über das Verhalten eines neu eingeführten Mikroorganismus möglich.

Beispiele für die ökologischen Konsequenzen neu eingeführter Mikroorganismen sind die Erreger des Kastanienrindenkrebs und des Zitrusbrandes.

Diese beiden Mikroorganismen wurden allerdings nicht gezielt freigesetzt, sondern, ohne daß ihre Existenz bekannt war, zusammen mit ihren Wirtspflanzen bei deren Import aus anderen Ländern freigesetzt.

— Der Kastanienrindenkrebs wird verursacht durch den ursprünglich aus Asien stammenden Pilz *Endothia parasitica*, der um die Jahrhundertwende nach Nordamerika eingeführt wurde. Bis 1940 hatte er praktisch alle Eßkastanienbäume ausgerottet, wodurch auch der Bestand der Lebensgemeinschaft des Eichen-Kastanienwaldes, für den die Eßkastanie eine Leitart ist, gefährdet und seine Artenzusammensetzung im Laufe der Jahre stark verändert wurde. In Asien schadet dieser parasitische Pilz seinen natürlichen Wirtskastanien wenig⁴²⁾. Ebenso beherbergte die amerikanische Kastanie zwei einheimische Arten von *Endothia*, die nicht schädlich waren. Der asiatische Pilz war jedoch für den amerikanischen Baum, der keine Resistenz ihm gegenüber hatte, tödlich. In einem mehr als 1 Mio. km² umfassenden natürlichen Areal, das die Kastanie langsam im Laufe von fast 9000 Jahren eingenommen hatte, war eine vorherrschende Baumart verschwunden⁴³⁾.

Durch das Verschwinden dieses Baumes haben sich die Lebensfunktionen des Waldes in dem betroffenen Gebiet, den Appalachen, signifikant verändert. Als Folge davon sind Rückwirkungen auf die Stoffkreisläufe der Wälder, den Gasaustausch durch die Baumschicht und die Produktionsraten des Ökosystems Wald zu erwarten. Auch sind größere Schwankungen der Biomasse beobachtet worden, was als Zeichen für eine destabilisierte Dynamik der Lebensgemeinschaft beim Fehlen der Kastanie interpretiert werden kann. Dazu kommen die Auswirkungen für das Wild und die Holzwirtschaft. Dieses Beispiel zeigt, daß die Einfuhr eines exotischen Organismus eine ökologische Störung größeren Ausmaßes bewirkt hat⁴⁴⁾.

— Der Zitrusbrand ist eine Krankheit von Zitrusbäumen, die durch das Bakterium *Xanthomonas campestris* pv. *citri* verursacht wird. Es wurde 1911 von Japan nach Texas eingeführt, wo es sich durch Wind, Regen, Vögel und Insekten bis 1914 so weit ausgebreitet hatte, daß es die gesamte Zitrusfruchternte der südwestlichen Vereinigten Staaten gefährdete⁴⁵⁾. 1943 konnte die Krankheit durch Verbrennen von 20 Millionen ausgewachsenen Bäumen und Sämlingen ausgerottet werden⁴⁶⁾. 1984 brach sie erneut aus, diesmal in Florida, in einer der größten Baumschulen des Landes. Wiederum mußten 2,5 bis 3 Millionen Sämlinge vernichtet werden. Offensichtlich unterscheidet sich das Bakterium, welches für den erneuten Ausbruch der Krankheit ver-

⁴²⁾ Elton, 1958

⁴³⁾ Davis, 1981 a. + b.

⁴⁴⁾ Gleason, Cronquist, 1964

⁴⁵⁾ Levin, Harvell, 1986

⁴⁶⁾ Sun, 1984

antwortlich ist, von den bisher bekannten anderen vier Unterarten, die eine abweichende Virulenz und andere Wirtspräferenzen zeigen⁴⁷⁾.

Viele andere Beispiele für die Einführung fremder Mikroorganismen in neue Lebensbereiche sind dokumentiert⁴⁸⁾, am bekanntesten sind natürlich die Fälle mit offensichtlichen und problematischen ökologischen und ökonomischen Konsequenzen. Ein Großteil der Einführungen anderer Mikroorganismen z. B. zur Schädlingsbekämpfung hatte keine problematischen Konsequenzen oder solche, die weniger drastisch bzw. offensichtlich waren. Eine exakte Einschätzung des Verlaufes von Freisetzungen fremder Arten im voraus ist jedoch nicht möglich.

In den beiden geschilderten Fällen hatten die Pflanzenschädlinge ein relativ enges Wirtsspektrum, d. h., sie befielen lediglich die Arten einer Pflanzengattung. Andere mikrobielle Schädlinge, wie der Fäulnispilz *Phytophthora omnivorum*, haben einen breiteren Wirtsbereich. Eine Erweiterung des Wirtsbereiches wird in einigen Fällen auch mit Hilfe gentechnischer Methoden angestrebt. Zum Beispiel soll das *Bacillus thuringiensis* (B. t.), das in der biologischen Schädlingsbekämpfung eingesetzt wird, so verändert werden, daß es auch andere als die natürlichen Zielinsekten abtötet. Ein weiteres Beispiel dieser Strategie der Erweiterung des Wirtsbereiches für eine bestimmte Eigenschaft besteht darin, daß das Gen für das von B. t. kodierte Insektengift in eine andere Bakterienart, in einen *Pseudomonas* eingepflanzt wird. Da das *Pseudomonas*-Bakterium andere Lebensräume, d. h. die Wurzelregion von Pflanzen, als das *Bacillus*-Bakterium bewohnt, kann es dort auch gegen andere Insekten und Schädlinge wirken⁴⁹⁾.

Auch sekundäre Auswirkungen müssen berücksichtigt werden. Stickstoffbindende Mikroorganismen, die in der Lage sind, das Wachstum von Nutzpflanzen zu fördern, könnten sich im Wurzelraum verwandter Arten, die zu den Un- oder Wildkräutern zählen, ansiedeln und das Gleichgewicht anderer pflanzlicher Lebensgemeinschaften beeinflussen.

Als weitere, durch die Aktivität von Mikroorganismen auftretende Sekundäreffekte kommen die Produktion giftiger Stoffwechselzwischenprodukte in Frage, aber auch die Evolution von Abbauebenen, die die betreffenden Organismen befähigen, nützliche Verbindungen anzugreifen. Wie komplex solche Vorgänge im einzelnen sein können, wird am Beispiel der schadstoffabbauenden Bakterien deutlich. Dieser Fall ist an anderer Stelle ausführlich dargestellt⁵⁰⁾.

3.3.3 Pflanzen

Pflanzen können eingeteilt werden in Wildpflanzen, die unabhängig von menschlicher Pflege wachsen,

⁴⁷⁾ Sun, 1984

⁴⁸⁾ Sharples, 1983; Kowarik, Sukopp, 1986; Levin, Harvell, 1986

⁴⁹⁾ siehe Abschnitt C 4.

⁵⁰⁾ siehe Abschnitt C 4.

und in Nutzpflanzen, deren Eigenschaften durch Züchtung so verändert wurden, daß sie in der Regel außerhalb landwirtschaftlich bearbeiteter Flächen nicht existieren können.

3.3.3.1 Überleben, Vermehrung und Verbreitung

Pflanzen haben unterschiedliche Mechanismen entwickelt, um zu überleben. Bei niedrigen pflanzlichen Lebewesen, wie Algen, Moosen oder Farnen, sind sie zum Teil anders und vielfältiger als bei den Samenpflanzen, an denen gentechnische Veränderungen hauptsächlich vorgenommen werden.

Pflanzen überleben zunächst einmal als Individuen für unterschiedlich lange Zeit. Einjährige Pflanzen überdauern nur eine Vegetationsperiode von einem Jahr, mehrjährige, wie z. B. Bäume, überdauern bis zu mehreren hundert Jahren. In vielen Fällen existieren unterirdische Pflanzenteile (Knollen, Wurzelausläufer), die selbst nach Absterben oberirdischer Pflanzenteile wieder austreiben und für das Überleben und die Vermehrung der Pflanze sorgen können. Von den vegetativen, auf ungeschlechtlichem Wege zustande kommenden Pflanzenteilen, können die Dauerformen unterschieden werden, die durch die Mechanismen der geschlechtlichen Vermehrung entstehen. Dazu gehören die von den männlichen Geschlechtsorganen gebildeten Pollen sowie die Samen der Pflanze, die nach Befruchtung der weiblichen Geschlechtsorgane gebildet werden.

Samen können u. U. relativ lange auch unter ungünstigen Bedingungen überleben und nach Eintreten günstigerer äußerer Umstände (Nährstoffangebot, Feuchtigkeit, Temperatur, etc.) anfangen zu keimen. Aber auch Pollen können zumindest im experimentellen System nach langer Zeit noch befruchtungsfähig sein.

Pollen, Samen und auf vegetativem Wege überlebens- und vermehrungsfähige Pflanzenteile können auf ähnlichen Wegen verbreitet werden wie sie für die Mikroorganismen beschrieben worden sind.

3.3.3.2 Gentransfer

Bei Pflanzen sind Viren, mit deren Hilfe Gene von einer Pflanze auf andere übertragen werden können, nicht bekannt⁵¹⁾. In den letzten Jahren mehren sich aber die Hinweise dafür, daß der Gentransfer von Bakterien auf Pflanzen und umgekehrt möglich ist. Der Transfer bakterieller Gene auf Pflanzen ist bisher nur im Zusammenhang mit Agrobakterien nachgewiesen worden⁵²⁾, ein Phänomen, das zunehmend für den experimentellen Transfer von Genen in Pflanzen ausgenutzt wird⁵²⁾. Für den natürlichen, von menschlichem Handeln unbeeinflussten Gentransfer von Eukaryoten auf Prokaryoten gibt es bisher keine direkten Belege. Allerdings wurden in Bakterien Enzyme gefunden, die ansonsten nur in Eukaryoten vorhanden sind. Hierbei handelt es

⁵¹⁾ Hauptli et al., 1985

⁵²⁾ Drummoud, 1979

⁵³⁾ siehe Abschnitt C 2.

sich um Enzyme, die am Kupfer-Zink-Stoffwechsel⁵⁴⁾ bzw. Aminosäurestoffwechsel⁵⁵⁾ beteiligt sind. Aufgrund vergleichender Untersuchungen kann nahezu ausgeschlossen werden, daß es sich hierbei um evolutionär konservierte Gene handelt. Als Erklärung für die Anwesenheit dieser Enzyme in Bakterien wurde ein Gentransfer von Pflanzen auf Bakterien vorgeschlagen.

Der Transfer von Genen zwischen Angehörigen einer Pflanzenart erfolgt auf dem Wege der sexuellen Vermehrung. Gehören die beteiligten Individuen zu unterschiedlichen Unterarten, bezeichnet man diesen Vorgang auch als *Hybridisierung* (= Bastardisierung). Auf diesem Wege können im Prinzip auch neue oder veränderte Gene ihren Weg aus gentechnisch veränderten Pflanzen in andere Pflanzen, u. U. auch Wildkräuter, finden⁵⁶⁾. Eine große Zahl von Wildkräutern ist sehr nahe mit Nutzpflanzen verwandt und hybridisiert leicht mit ihnen. Viele dieser Hybridpflanzen können sich fortpflanzen und Ausgangspunkt für die Entstehung neuer Varietäten sein⁵⁷⁾.

3.3.3.3 Mögliche Auswirkungen

Zielpflanzen für die Einführung neuer Gene sind in erster Linie Pflanzen, die in der Nahrungs- und Genußmittelproduktion eingesetzt werden⁵⁸⁾. Aufgrund des derzeitigen Forschungsstandes erscheint es jedoch möglich, daß auch das Erbmateriale von Bäumen⁵⁹⁾ oder Pflanzen zur Rohstoffproduktion⁶⁰⁾ verändert werden kann.

Für die Diskussion möglicher Auswirkungen der Einführung neuer Pflanzensorten, ob gentechnisch oder mit anderen Methoden züchterisch verändert, ist der Vergleich mit den bekannten Auswirkungen der Einführung genetisch fremder Pflanzen in ein Ökosystem naheliegend. Als Beispiele können hier zunächst im Laufe der Geschichte nach Mitteleuropa eingeführte Nutzpflanzenarten genannt werden. Dazu gehören ehemals aus Asien stammende Getreidesorten ebenso wie die aus Südamerika eingeführte Kartoffel. Diese Pflanzen bestimmen in einer Vielzahl von Ländern das Bild der Landwirtschaft und sind für die heutige Nahrungsmittelproduktion unverzichtbar.

Landwirtschaftlich genutzte Pflanzen brauchen für ihr Wachstum in der Regel bearbeiteten Boden und können sich vegetativ kaum vermehren oder verbreiten. Beide Charakteristika tragen dazu bei, daß das Wachstum solcher Pflanzen auf die landwirtschaftlich genutzten Flächen begrenzt bleibt.

Anders wird die Situation möglicherweise dann, wenn es den Pflanzen gelingt, Eigenschaften zu ent-

wickeln, die es ihnen erlauben, solche Einschränkungen zu überwinden und sich in vergleichbarer Weise wie Wildkräuter zu vermehren und auszubreiten. Welche Eigenschaften allerdings für einen wildkrautartigen Wuchs verantwortlich sind, und ob sie — gezielt oder zufällig — durch gentechnische Eingriffe verändert werden können, ist ungewiß. Es gibt sowohl Argumente, aufgrund derer das Entstehen solcher Eigenschaften in Nutzpflanzen durch gentechnische Eingriffe für äußerst unwahrscheinlich gehalten werden kann⁶¹⁾, als auch solche, aufgrund derer es nicht auszuschließen ist⁶²⁾. Für die erste Position spricht in erster Linie die Annahme, daß Wildkrauteigenschaften durch eine ganze Anzahl von Genen bedingt sind und die Veränderung nur eines Gens deshalb nicht zu solchen Eigenschaften führen kann. Die zweite Position wird damit begründet, daß die Möglichkeit, ob eine Pflanze zum „Unkraut“ wird oder nicht, entscheidend von Umweltfaktoren mitbeeinflusst wird. Als Beispiele werden in diesem Zusammenhang Futter- und Rasenpflanzen, aber auch bestimmte Kreuzblütler (Brassica) genannt, die in einigen Bundesstaaten der USA als Nutzpflanzen gelten, deren Einfuhr in andere Bundesstaaten jedoch verboten ist, weil befürchtet wird, sie könnten sich unter den dort herrschenden Bedingungen unkontrolliert verbreiten⁶³⁾.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, daß ein Transfer der eingeführten Gene auf verwandte oder andere Arten nicht auszuschließen ist. Als Mechanismen kommen potentiell der Gentransfer über Bakterien in Frage, darüber hinaus die sexuelle Vermehrung, und/oder die Hybridisierung zwischen unterschiedlichen Pflanzen.

Die einzigen Fälle, in denen Gentransfer von Bakterien auf Pflanzen bisher nachgewiesen werden konnte, betreffen Organismen aus der Gattung der Agrobakterien. Vorliegende Hinweise darauf, daß möglicherweise auch Bakterien Pflanzengene inkorporieren können (siehe Kapitel 3.3.3.2), werden als in der Evolution extrem selten vorkommende Ereignisse interpretiert, die keinen signifikanten Einfluß auf die Zusammensetzung pflanzlichen Erbmateriale ausüben⁶⁴⁾.

Pflanzliches Erbmateriale kann auf dem Wege der sexuellen Vermehrung in andere Pflanzen gelangen. Viele Nutzpflanzen haben nahe Verwandte, die zu den in der Landwirtschaft Probleme verursachenden Wildkräutern gehören und mit denen sie sich kreuzen (hybridisieren) können⁶⁵⁾. Zwei der in diesem Zusammenhang bisher am besten untersuchten Beispiele sind der Mais und die Hirse, die weltweit mit zu den wichtigsten Getreidesorten gehören. Kreuzungen zwischen landwirtschaftlich genutzten Maissorten und seinen wildwachsenden Verwandten sind in Mexiko gefunden worden, solche zwischen Hirse und unkrautartigen Wildformen

⁵⁴⁾ Martin, Fridovich, 1981; Steinman, 1982; Bannister, Parker, 1985

⁵⁵⁾ Carlson, Chelm, 1986

⁵⁶⁾ Colwell, R. K. et al., 1985

⁵⁷⁾ Colwell, R. K. et al., 1985

⁵⁸⁾ siehe Abschnitt C 2.

⁵⁹⁾ Sederoff et al., 1986

⁶⁰⁾ siehe Abschnitt C 1.

⁶¹⁾ Brill, 1985; Hauptli et al., 1985

⁶²⁾ Colwell, R. K. et al., 1985

⁶³⁾ Office of Science and Technology Policy, Fed. Reg. 49, 50903, 1984, zitiert nach Colwell, R. K. et al., 1985

⁶⁴⁾ Hauptli et al., 1985

⁶⁵⁾ Harlan, 1965

dieser Pflanze in Afrika. Besonders im letzten Fall führten diese Kreuzungen zu Problemen in der Landwirtschaft⁶⁶⁾. Über die Häufigkeit, mit der solche Hybridisierungen innerhalb einer Art stattfinden und die Bedingungen, die dazu führen, daß eine Hybridpflanze sich durchsetzt, ist keine genaue Aussage möglich. Allerdings wird geschätzt, daß sich mindestens ein Drittel der höheren Pflanzen (höherentwickelte Farne und Samenpflanzen) im Zusammenhang mit Hybridisierungsvorgängen entwickelt haben⁶⁷⁾. In der Pflanzenzucht werden Hybridisierungen bewußt durchgeführt, um z. B. beim Mais ertragsstärkere Sorten herzustellen.

Auf gentechnischem Wege sollen hauptsächlich solche Eigenschaften in Pflanzen hineingebracht werden, die ihnen dabei helfen, nachteiligen Umweltbedingungen wie Trockenheit, Hitze, hohen Salz- und Herbizidkonzentrationen sowie Pflanzenschädlingen zu widerstehen. Eine Übertragung solcher Eigenschaften auf verwandte Wildkräuter würde u. U. deren Überlebens- und Konkurrenzfähigkeit unter entsprechenden Umständen verbessern und zu Problemen im landwirtschaftlichen Pflanzenbau führen. Darüber hinaus wären sie als Wildpflanzen in der Lage, die neuen genetischen Eigenschaften aus den landwirtschaftlich genutzten Bereichen in andere Gegenden zu bringen und auf dritte Pflanzen zu übertragen.

Die Verbreitung und Etablierung von Wildpflanzen unterliegt jedoch zum Teil anderen Gesetzmäßigkeiten als die von landwirtschaftlich genutzten Zuchtformen. Zahlreiche Beispiele dafür lassen sich in unterschiedlichen Monographien zu diesem Thema finden⁶⁸⁾.

Die Übertragung von Resistenzen auf Wildkräuter ist im landwirtschaftlichen Bereich nicht neu. Sie wird durch Fruchtwechsel, bestimmte Anbautechniken und durch andere Herbizide kontrolliert.

Die direkte oder indirekte Bildung toxischer Produkte durch Pflanzen ist ein weiterer Merkpunkt bei der Untersuchung der ökologischen Auswirkungen ihrer Einführung in die Umwelt. Im Zusammenhang mit der Umwandlung von Herbiziden durch herbizidresistente Pflanzen wird diese Frage an anderer Stelle ausführlich behandelt⁶⁹⁾. Eine durch gentechnische Eingriffe zufällig herbeigeführte Bildung möglicherweise schädlicher Substanzen in Nahrungs- und Futterpflanzen kann durch Füttern von Versuchstieren getestet werden, bevor eine solche Pflanze der breiten Anwendung zugeführt wird. Dagegen ist es sehr viel schwieriger festzustellen, ob neue oder veränderte Substanzen gebildet werden, die von der Pflanze ausgeschieden werden und die Zusammensetzung der Bodenorganismen beeinflussen. Von vielen Pflanzen ist bekannt, daß sie solche ökologisch relevanten Sekundärstoffe bilden⁷⁰⁾.

⁶⁶⁾ Hauptli et al., 1985

⁶⁷⁾ Ehrendorfer, 1978

⁶⁸⁾ Für weiterführende Literatur siehe Kowarik, Sukopp, 1986

⁶⁹⁾ Fallstudie Herbizidresistenz, Abschnitt C 2.

⁷⁰⁾ Harborne, 1982

Neben den von der Pflanze oder ihrem veränderten Erbmateriale ausgehenden Wirkungen sind auch solche zu berücksichtigen, die ökologische Zusammenhänge als indirekte Folge eines breiten Einsatzes solcher Pflanzen beeinflussen. Die Nutzung extremer Standorte durch den Anbau von Pflanzen kann die Zusammensetzung der dort lebenden Flora und Fauna u. U. stark beeinflussen.

3.3.4 Tiere

Ein Ziel der genetischen Veränderung von Tieren ist, Erkenntnisse über die grundlegenden Mechanismen der Genregulation sowie der Entwicklung und des Wachstums tierischer Lebewesen zu gewinnen. Darüber hinaus werden die so gewonnenen Erkenntnisse bereits angewandt, um Nutztiere mit veränderten Eigenschaften herzustellen.

Die Zielorganismen für die Einführung neuer oder veränderter Gene können im Hinblick auf die Auswirkungen ihrer Freisetzung folgendermaßen eingeteilt werden:

- kleine Tiere (z. B. Insekten, Würmer)
- größere Wildtiere, die unabhängig vom Menschen leben (z. B. Fische, Nagetiere, Rot- oder Schwarzwild)
- größere Nutztiere, die vom Menschen abhängig leben (z. B. Geflügel, Rinder, Schweine, Schafe)

3.3.4.1 Überleben, Vermehrung und Verbreitung

Tiere haben einige Mechanismen entwickelt, um unter ungünstigen Bedingungen zu überleben. Dazu gehören z. B. die Fähigkeit einiger Arten, die Stoffwechselaktivität zu regulieren und in eine Winter- oder Trockenstarre zu verfallen, aber auch die Wanderungen in klimatisch und vom Nahrungsangebot her günstigere Gebiete. Insekteneier und Larven können unter ungünstigen Bedingungen u. U. lange überdauern. Im Bereich der genannten tierischen Lebewesen gibt es keine vegetative Vermehrung.

Tiere unterscheiden sich von anderen Lebewesen dadurch, daß sie sich aktiv fortbewegen können. Darüber hinaus sind auch Verschleppungen durch Pflanzen, Früchte und Wirtstiere möglich.

3.3.4.2 Genaustausch

Die Weitergabe von Erbmateriale zwischen Tieren erfolgt praktisch ausschließlich durch die sexuelle Vermehrung von einer Generation auf die andere. Dabei sind neben den Kreuzungen zwischen Angehörigen einer Rasse auch solche zwischen Angehörigen unterschiedlicher Rassen möglich (Bastardisierung). Die einzige Ausnahme von dieser Regel bildet die Gentransduktion durch Viren, die mit

dem Erbmateriale von Tieren rekombinieren und Teile davon auf andere Tiere übertragen können⁷¹⁾.

3.3.4.3 Mögliche Auswirkungen

Informationen über das Verhalten und die Ausbreitung neu in einen Lebensraum eingebrachter oder eindringender *Insekten* liegen im Zusammenhang mit der Einführung von Nutzinsekten und der Einwanderung von Pflanzenschädlingen vor. Ein Beispiel aus der biologischen Schädlingsbekämpfung ist der Mistkäfer (*Ontophagus gazella*). Er wurde mit gutem Erfolg aus Südafrika nach Australien importiert, um dort zur Aufarbeitung von Kuhfladen beizutragen. In Kalifornien sollte er bei der Bekämpfung der Blutsaugerfliege durch Zerstörung ihrer Brutstätte, ebenfalls Kuhfladen, helfen. Diese Fliegenbekämpfung mißlang aber, weil das Öffnen der Kuhfladen die bereits dort lebenden Vertilger der Fliegenmaden vertrieb.

Ein Beispiel für die Ausbreitung eines Pflanzenschädlings ist die Zigeunermotte (*Lymantria dispar*). Sie wurde 1869 durch den französischen Astronom Leopold Trouvelot in die USA gebracht. Er versuchte, durch Kreuzung dieses damals nicht näher identifizierten Insekts mit dem Seidenspinner eine krankheitsresistente Form des Seidenspinners zu züchten. Einige Exemplare der Motte entwichen. Daraus entwickelte sich eine der größten landwirtschaftlichen Insektenplagen der USA. 1981 wurden über 4 Millionen ha Fläche durch Blattfraß geschädigt. Ausschlaggebend für den „Erfolg“ dieses pflanzenfressenden Insekts ist einerseits, daß es mit Hilfe des Windes schnell verbreitet und relativ wenig durch insektenfressende Nützlinge (z. B. Vögel) oder Krankheitserreger dezimiert wird. Andererseits ist es in bezug auf seine Nahrungsquellen relativ wenig selektiv. Es wurde bereits an über 500 verschiedenen Pflanzen gefunden⁷²⁾.

Einmal freigesetzte Insekten können sich u. U. auch mit heimischen Rassen vermischen. Als Beispiel sei die afrikanische Honigbiene genannt. Sie wurde 1956 nach Brasilien eingeführt und mit der bereits eingebürgerten europäischen Honigbiene gekreuzt. Bald darauf entkamen 26 Kolonien, deren Nachkommen sich heute bis Costa Rica ausgebreitet haben und somit eine Fläche von der Größe der USA besiedeln. Bis 1990 rechnet man mit ihrem Eindringen in Texas. Die Nachkommenschaft ist viel aggressiver als die europäischen Bienen, darüber hinaus lagern sie weniger Honig ein. Folgen sind rascher Rückgang der Imkerei, damit des Potentials für Bestäubung und Honigernte, Gefahr für Mensch, Haus- und Wildtiere, ferner die besonders schnelle Verbreitung der die Bienen schädigenden Varroamilbe durch die wanderlustigeren Hybridbienen⁷³⁾.

Aus diesen Erfahrungen heraus wird z. B. in den USA versucht, allerdings nicht immer mit Erfolg,

eine strenge Kontrolle über die Einfuhr von Pflanzen, Tieren und Lebensmitteln auszuüben, da sie Vektoren für fremde Insekten darstellen.

Zu den *Tieren*, an denen gentechnische Experimente vorgenommen oder geplant werden, und die im Prinzip unabhängig vom Menschen leben können, gehören die Mäuse, Kaninchen, Fische (Lachs), aber auch das Wildschwein. In dem hier gesetzten Rahmen ist es lediglich möglich, einen exemplarischen Überblick über Erfahrungen oder mögliche Verlaufsformen der Freisetzung solcher Tiere zu geben. Auch kann nur zusammenfassend auf einige Probleme hingewiesen werden.

— Die Freisetzung von Kleintieren, vor allem natürlich von Mäusen, kann kaum wieder rückgängig gemacht werden. Falls sich solche Tiere unerwartet schnell vermehren oder ihre Einbürgerung nachteilige Konsequenzen hat, ist es häufig notwendig, natürliche Feinde zur Kontrolle einer solchen Population zu finden. Dieses ist bisher nicht in jedem der bekannten Fälle gelungen. Ein Beispiel dafür ist die Bisamratte, die aus Osteuropa, wo sie ein geschätzter Nützlich war, nach Mittel- und Westeuropa eingeführt wurde und hier Schäden bei Wasserschutzdämmen verursacht und schwer zu bekämpfen ist.

— Ein Beispiel für die Folgen, die fremde Fische in bestimmten Ökosystemen verursachen können, stellt das Eindringen des Nilbarsches (*Lates niloticus*) in den zentralafrikanischen Viktoria-See dar. Der Fisch wurde um 1960 in kleinere Teiche in der Nähe des Sees eingeführt und fand von dort seinen Weg in den See, in den er allerdings ohnehin freigesetzt werden sollte, um kleinere Fische zu fressen und die Fischwirtschaft zu beleben. Seither breitet sich der Nilbarsch aus und überall dort, wo er zu finden ist, sind praktisch alle für die Fischerei bis dahin wichtigen Arten ausgerottet. Darüber hinaus wurde die Vielfalt anderer Fische drastisch reduziert, für die der Viktoria-See früher ein in der Welt einmaliges Beispiel evolutionärer Entwicklungen darstellte. Es ist nicht möglich, die Nilbarsche wieder aus dem See zu entfernen. Die durch sie verursachte Reduktion der biologischen Vielfalt und Störung des ökologischen Systems ist irreversibel. Auch die Schäden für die Fischwirtschaft, die die Lebensgrundlage der dort lebenden Menschen darstellt, sind nicht mehr rückgängig zu machen⁷⁴⁾.

— Auch bei einer Freisetzung von genetisch veränderten größeren Wildtieren wie dem Wildschwein ist sorgfältig zu prüfen, in welcher Weise dadurch ökologisch relevante Einflußgrößen verändert werden. Steigerungen von Wachstumsrate oder Größe solcher Tiere können u. U. zu einem veränderten Freßverhalten führen. Darüber hinaus ist zu bedenken, daß solche Tiere gelegentlich aus eingezäunten Weidegebieten ausbrechen und sich wiederum mit den freilebenden Wildtieren vermischen können, wodurch es zu einer Einführung der neuen oder

⁷¹⁾ siehe Abschnitt D 1.

⁷²⁾ Sharples, 1983

⁷³⁾ Franz, 1985, Arbeitsunterlage A-165

⁷⁴⁾ Bard et al., 1985

veränderten Gene in natürliche Populationen kommen kann.

Entsprechendes ist im Prinzip möglich bei Einführung gentechnisch veränderter Rinder-, Schaf- oder Ziegenrassen in Länder, in denen freilebende Verwandte dieser Nutztiere heimisch sind. Die Vermischung des Gaur-Wildrindes mit Haustierrassen hat in Indien z. B. dazu geführt, daß diese Wildrinderart inzwischen gefährdet ist.

3.4. Methoden zum Nachweis freigesetzter Organismen

Eine Voraussetzung dafür, das Überleben und die Verbreitung von Organismen in der Umwelt überprüfen zu können, ist das Vorhandensein von Testmethoden, mit deren Hilfe die freigesetzten Organismen und/oder ihr eventuell auf andere Organismen übertragenes Erbmateriale nachgewiesen werden können.

Die Nachweisbarkeit bzw. Nicht-Nachweisbarkeit eines in die Umwelt freigesetzten Organismus an einem bestimmten Ort beinhaltet jedoch keine Aussage über eine mögliche Verschleppung des Organismus, seiner Nachkommenschaft oder seines Erbmaterials an andere Orte bzw. in andere Organismen. Die Nachweisbarkeit eines Organismus bedeutet also nicht gleichzeitig, daß er kontrolliert werden und/oder wieder aus der Umwelt entfernt werden kann.

3.4.1 Methoden zum Nachweis von Viren, Viroiden und virusassoziierten Nukleinsäuren

Bekannte Viren (incl. Viroide und virusassoziierte Nukleinsäuren) können mit virologischen Standardmethoden nachgewiesen werden. Der erste Schritt beim Nachweis eines Virus besteht in der Regel darin, daß man es in geeigneten Wirtszellen vermehrt und dann untersucht, ob es spezifische Veränderungen dieser Zellen verursacht. Für die weitere Charakterisierung kann u. a. seine Fähigkeit, an rote Blutkörperchen zu binden, sowie die Zusammensetzung der das Virus umgebenden Proteinhülle mit Hilfe immunologischer Tests untersucht werden. Förderung oder Hemmung der Vermehrung eines in der Zellkultur bereits vorhandenen Virus kann ein weiterer Hinweis bei der Identifizierung eines spezifischen Virus sein.

Bekannte Viren können weiterhin dadurch nachgewiesen werden, daß mit der infrage kommenden Probe Labortiere infiziert und auf charakteristische Reaktionen hin untersucht werden. Ist die Nukleinsäurezusammensetzung eines Virus bekannt, kann es auch mit Hilfe von spezifischen DNA-Sonden nachgewiesen werden.

Schwieriger wird die Situation, wenn man es mit unbekanntem oder veränderten Viren zu tun hat. Veränderungen von Viren können durch Mutationen, Rekombinationen, Komplementationen oder

phänotypisches Mischen erfolgen (siehe Kapitel 3.3.1.2). Unbekannte oder in ihren Eigenschaften veränderte Viren können in für bekannte Viren spezifischen Tests (z. B. immunologischen Tests) häufig nicht entdeckt werden. Die Existenz solcher Viren wird u. U. erst dann bemerkt, wenn sie in anderen Organismen Krankheiten auslösen. Dann können sie allerdings isoliert und ihre Eigenschaften im Labor durch Anwendung eines breiten Spektrums von Untersuchungsmethoden festgestellt und beschrieben werden.

3.4.2 Methoden zum Nachweis von Mikroorganismen

Für den Nachweis von Mikroorganismen stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Dazu gehören⁷⁵⁾

- Anreicherungskulturen und Tests auf spezifische Stoffwechselreaktionen;
- fluoreszierende Antikörper, serologische Techniken
- molekularbiologische Techniken, z. B. DNA-Sonden
- Mikroskopie

Für verschiedene Mikroorganismen müssen die jeweils optimalen Tests eingesetzt werden. Beispielsweise lassen sich Rhizobien nicht durch Anreicherungskulturen nachweisen, so daß in diesem Fall andere Nachweismethoden verwendet werden müßten. Allgemein läßt sich sagen, daß ca. 10 Mikroorganismen pro Gramm einer Bodenprobe nachweisbar sind. Im Boden befinden sich ca. 10^3 bis 10^5 Mikroorganismen pro Gramm; da diese Zahl aber die Summe aller Mikroorganismen darstellt, ist davon auszugehen, daß einzelne Spezies in viel kleineren Mengen als 10 pro Gramm vorkommen, und daher nicht nachweisbar sind. Wenn man ca. 10^{12} Mikroorganismen pro Hektar aussetzt, so entspricht das ca. 10 000 Organismen pro cm^2 . Dies liegt weit über der Nachweisgrenze. Da jedoch freigesetzte Mikroorganismen unmittelbar nach der Freisetzung in ihrer Zahl meist drastisch zurückgehen, ist auch hier die erwähnte Nachweisgrenze schnell unterschritten. Trotz der astronomischen Zahlen an freizusetzenden Bakterien oder Mikroorganismen läßt sich daher deren Zahl bzw. Vorhandensein mit heutigen Methoden oft nicht bestimmen. Im Einzelfall wären daher neue Techniken zu entwickeln, die den Nachweis der freizusetzenden Bakterien gestatten.

In letzter Zeit sind methodische Ansätze entwickelt worden, die es erlauben, Bakterien so zu markieren, daß auch weniger als zehn Keime pro Gramm Boden entdeckt werden können⁷⁶⁾. Weiterhin ist es gelungen, ein Biolumineszenz-Gen in Bakterien zu klonieren. Die dieses Gen enthaltenden Bakterien können mit Hilfe photographischer Methoden nach-

⁷⁵⁾ McCormick, 1986

⁷⁶⁾ Drahos et al., 1986

gewiesen werden⁷⁷⁾. Kürzlich entwickelte Immunofluoreszenz-Methoden erlauben es weiterhin, auch solche Mikroorganismen nachzuweisen, die mit Hilfe von Anreicherungskulturen bisher nicht entdeckt werden konnten⁷⁸⁾.

Auch wenn ein Bakterium selber nicht mehr vorhanden oder nachzuweisen ist, kann es genetische Information an andere weitergegeben haben. Weitergegebene Erbinformation kann im Prinzip mit Hilfe spezifischer DNA-Sonden oder durch Tests der durch diese DNA kodierten, spezifischen Stoffwechselreaktion entdeckt werden. Das setzt allerdings voraus, daß sich die DNA und somit die Stoffwechselreaktionen nicht durch Rekombinationsvorgänge des Erbmaterials verändert haben. Solche Veränderungen treten jedoch mit unterschiedlichen Frequenzen immer wieder auf (siehe Kapitel 3.3.2.3).

Es muß also davon ausgegangen werden, daß trotz spezifischer und empfindlicher Tests ein vollständiges „Monitoring“⁷⁹⁾ von freigesetzten Mikroorganismen bzw. ihrer Erbinformation prinzipiell nicht möglich ist.

3.4.3 Methoden zum Nachweis von Pflanzen

Pflanzen, vor allem Nutzpflanzen, sind mit bloßem Auge sichtbar und erkennbar. Schwieriger ist es allerdings, Überdauerungsformen und Samen zu entdecken und zu charakterisieren. In der Regel wird man versuchen, sie unter verschiedenen geeigneten Lebensbedingungen keimen und wachsen zu lassen, um sie dann anhand ihrer charakteristischen Vegetations- und Fortpflanzungsorgane zu identifizieren. Notfalls müssen mikroskopische und physiologische Methoden hinzugezogen werden.

3.4.4 Methoden zum Nachweis von Tieren

Auch Tiere sind mit bloßem Auge oder im Falle von sehr kleinen Tieren, wie Insekten oder Würmern, mikroskopisch nachzuweisen. Voraussetzung dafür ist allerdings in jedem Fall — das trifft auch für Pflanzen oder Mikroorganismen und Viren zu — daß bekannt ist, wo nach ihnen zu suchen ist. Ist ein tierischer Organismus erst einmal aufgefunden, ist er anhand anatomischer oder physiologischer Charakteristika in der Regel leicht zu identifizieren.

3.5 Bewertung und Empfehlungen

3.5.1 Einleitung

Gentechnische Veränderungen werden an allen Organismen, d. h. an Viren, Mikroorganismen, Pflan-

⁷⁷⁾ Shaw, Kado, 1986

⁷⁸⁾ Colwell, R. R. et al., 1985

⁷⁹⁾ der englische Ausdruck „monitoring“ bedeutet die Überprüfung und Überwachung des zeitlichen Verlaufs eines Experiments bzw. Ereignisses. Er ist in seiner Bedeutung durch ein deutsches Wort nicht direkt zu übersetzen.

zen und Tieren vorgenommen. Bislang wurde dabei in geschlossenen Räumen gearbeitet bzw. in Fermentern produziert. In einer Reihe von Anwendungsbereichen der Gentechnologie, vor allem in den Bereichen Umweltschutz, Pflanzen- und Tierzucht, biologische Schädlingsbekämpfung und Lebensmittelverarbeitung, wird aber die gezielte Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen in die Umwelt vorbereitet oder erwogen.

Der Mensch hat seit Jahrtausenden seine Umwelt gezielt beeinflußt und verändert. Er hat dabei natürliche Gleichgewichte nachhaltig, unwiderruflich und global verändert. Er hat durch Veränderungen der Umweltbedingungen in den natürlichen Evolutionsprozeß, der durch Mutation und Selektion erfolgt, eingegriffen. Durch das Aussterben von Tier- und Pflanzenarten wurde der natürliche Genpool bereits eingeschränkt. Mit der Gentechnologie verfügt der Mensch vielleicht über neue Möglichkeiten, durch gezielten Genaustausch über alle Artengrenzen hinweg die natürliche Evolution mit neuen Stufen der Geschwindigkeit und Direktheit zu beeinflussen. Damit tragen wir eine besondere Verantwortung dafür, rechtzeitig die ökologische Verträglichkeit und die toxikologischen Auswirkungen der gezielten Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen in die Umwelt abzuschätzen und zu prüfen, ob eine solche Freisetzung verantwortbar ist. Einzelne Erfahrungen mit natürlicherweise auftretenden genetischen Varianten existierender Organismen oder vom Menschen bewußt freigesetzten oder unbeabsichtigt in eine bestimmte Umwelt eingebrachten Organismen (z. B. Zitrusbrand, Nilbarsch) zeigen, daß durch deren Freisetzungen erhebliche ökologische, ökonomische oder medizinische Probleme entstehen können, die z. T. schwer oder nicht lokal begrenzt werden und z. T. auch nicht wieder rückgängig gemacht werden können.

Die Frage nach den ökologischen Folgen der gezielten Freisetzung von Organismen, nach ihrer Überlebensfähigkeit und ihrem Verhalten in der Umwelt und nach den von ihnen ausgehenden Auswirkungen auf das Ökosystem und den Menschen kann nicht global beantwortet werden. Zum einen besteht das Ökosystem aus einer Vielzahl von Einheiten unterschiedlichster Zusammensetzung. Zum anderen weisen Viren, Mikroorganismen, Pflanzen und Tiere so unterschiedliche Eigenschaften auf, daß die Bewertung der Folgen einer gezielten Freisetzung für sie getrennt vorgenommen werden muß.

3.5.2 Viren

Viren sind keine lebenden Organismen. Sie bestehen vielmehr aus von Eiweißhüllen umgebenen Nukleinsäuremolekülen, die zu ihrer Vermehrung einer lebenden Zelle bedürfen. Gemäß dem heutigen Stand des Wissens sind alle Lebewesen von Viren begleitet, d. h. Bakterien ebenso wie Pflanzen, Insekten, Säuger und auch der Mensch.

Die Verbreitung von Viren kann unmittelbar zwischen zwei Individuen (z. B. zwischen zwei Men-

schen) direkt oder aber über einen Zwischenwirt erfolgen. Masern und Pocken werden z. B. nur zwischen Menschen direkt übertragen; sie haben keinen anderen Zwischenwirt als den Menschen und können daher im Prinzip auch ausgerottet werden. Gelbfieber hingegen hat als Zwischenwirt ein Insekt (die Anophelesmücke) und läßt sich daher nur über die Eliminierung dieses Zwischenwirts, d. h. in der Praxis überhaupt nicht, ausrotten.

Die Verbreitung von Viren innerhalb einer Spezies, also z. B. von Mensch zu Mensch, kann horizontal oder vertikal erfolgen. Horizontal heißt über direkten Kontakt, vertikal über die Keimbahn, d. h. von der Mutter auf ihre Kinder. Der Fall allerdings, daß eine Mutter ihr ungeborenes Kind infiziert (was z. B. bei AIDS der Fall sein kann) wäre eine horizontale Übertragung.

Die Bekämpfung von Viruserkrankungen durch Chemotherapie ist immer nur dann möglich, wenn es gelingt, einen Prozeß bei der Virusvermehrung zu identifizieren, der nicht auch schon in der Zelle selbst vorkommt. Andernfalls würde hier die zu rettende Zelle ebenfalls durch die Chemotherapie zerstört. Da Viren definitionsgemäß die enzymatische Maschinerie der Zelle zu ihrer Vermehrung benötigen, ist dies leider der normale Zustand. Nur einige große Viren, z. B. Herpesviren, bringen einige eigene Enzyme zur Vermehrung mit, so daß sie sich von ihren zellulären Partnern genügend stark unterscheiden, um eine spezifische Behandlung zu entwickeln. So bleibt bei den meisten Viruserkrankungen nur die Vorbeugung durch Impfung.

Diese erfolgt bei aktiver Immunisierung mit infektiösen, wenn auch abgeschwächten (attenuierten) Viren. Das dadurch bedingte Problem kann durch sog. passive Immunisierung (Zuführung eines Antikörper enthaltenden Serums) oder durch Verwendung von sog. Untereinheits(Subunit)-Vakzinen, nicht vermehrungsfähigen Teilen des Erregers, umgangen werden. Im allgemeinen besteht jedoch kein Zweifel daran, daß die aktive Immunisierung den besseren Schutz gewährt.

Bei der Bewertung einer eventuellen Freisetzung von gentechnisch veränderten Viren wird man einerseits nach den Anwendungsbereichen differenzieren müssen. Hier sind die Freisetzung im Rahmen von human- oder veterinärmedizinischen Impfungen, die Freisetzung bei einer somatischen Gentherapie am Menschen und die großflächige Freisetzung von Viren durch Versprühung, etwa zur Schädlingsbekämpfung, zu unterscheiden. Andererseits werden die Eigenschaften, insbesondere die Pathogenität und Wirtsspezifität der eingesetzten Viren zu berücksichtigen sein.

Grundsätzlich ist jede gezielte Freisetzung von Viren, seien sie gentechnisch verändert oder nicht, problematisch. Da Viren mit dem gesamten Spektrum lebender Zellen und Organismen interagieren und da diese Wechselwirkungen extrem unterschiedlich sein können, ist die Ausbreitung der Viren in der Regel nicht zu kontrollieren und ihre

langfristige Wirkung kaum vorherzusagen. Im Prinzip sollten sie daher nicht freigesetzt werden dürfen. Ausnahmen wird man möglicherweise für die Impfung zulassen können (s. u.).

Im übrigen könnte man zu einer anderen Einschätzung dann kommen, wenn es gelänge, das Konzept des biologischen Containments auch beim Einsatz von Viren zu verwirklichen. Das ist im Einzelfall möglich. Ein solches Konzept beruht auf zwei Parametern, auf dem Prinzip der Wirtsspezifität und auf der Existenz sog. defekter Viren.

Manche Viren sind außerordentlich wirtsspezifisch, d. h. sie befallen immer nur denselben Wirt oder dieselbe Wirtszelle. Andere Viren können wiederum ein weites Spektrum von Organismen befallen. Man kennt die sehr unterschiedlichen molekularen Ursachen dieser Spezifität, aber man kann die Spezifität eines gegebenen Virus nicht theoretisch vorausagen.

Die Erfahrung zeigt jedoch, daß die Wirtsspezifität in bestimmten Fällen offenbar eng begrenzt und absolut stabil ist, in anderen dagegen weit und sehr variabel. Für die erstere Gruppe kann man von einem biologischen Containment sprechen: das Virus bleibt auf bekannte und identifizierbare Wirtszellen beschränkt.

Das Konzept der defekten Viren beruht auf dem Verlust der Eigenschaft, sich in einer Wirtszelle vermehren zu können. Es ist auch in der Natur weit verbreitet. So sind z. B. (mit einer einzigen Ausnahme) alle Onkogene tragenden Retroviren defekt. Das Phänomen der defekten Viren wird in allen Klassen von Viren beobachtet. Insbesondere erlaubt natürlich die Gentechnologie, den Viren gezielt die Gene zu entfernen, die sie zu ihrer eigenen Vermehrung oder zur Ausbildung eines bestimmten Phänotyps benötigen. Derartige Viren können daher immer nur in Gegenwart kompetenter Helferviren repliziert werden. Die Wahrscheinlichkeit für eine gegebene Zelle, gleichzeitig von zwei Viren infiziert zu werden, nämlich vom defekten Virus und vom Helfervirus, ist das Produkt der Einzelwahrscheinlichkeit und daher immer sehr viel niedriger als bei Einzelinfektionen. Dies hat selbstverständlich epidemiologische Konsequenzen, indem es etwa die Ausbreitungsgeschwindigkeiten bestimmter Virusepidemien herabsetzt.

Die beiden genannten Parameter des biologischen Containment erfahren in zwei Bereichen eine Einschränkung. Trotz Wirtsspezifität kann das Containment durch Viruspersistenz eingeschränkt sein. Viren können, wenn nicht schon in ihren ureigenen Wirtsorganismen, so vielleicht in anderen Organismen überdauern. Beispielsweise überdauern Herpesviren in Nervenbahnen, um daraus gelegentlich freigesetzt zu werden. Andere Viren interagieren mit dem Genom einer befallenen Zelle und können diese dabei z. B. in eine Tumorzelle verwandeln. Im Einzelfall ist daher bei der Freisetzung von Viren zu prüfen, ob *andere* als die Zielorganismen auf die eine oder andere Weise von dem Problem der Persistenz betroffen sein könnten.

Auch wenn das biologische Containment gewährleistet ist, kann im Einzelfall doch die Anwendung der Viren sinnlos sein, weil Resistenz gegen das Virus im Wirtsorganismus auftritt. Resistenz gegen Viren manifestiert sich auf zwei Wegen; einmal kann sich das Virus selbst in seinem pathogenen Verhalten ändern, oder aber es kann der Wirt eine Resistenz ausbilden.

In der Praxis der Freisetzung von Viren muß man gezielte und ungezielte, unerwartete Freisetzung unterscheiden. Das Thema der unerwarteten, ungewollten Freisetzung wird in Abschnitt D 1. behandelt. Gezielte Freisetzung könnte in drei Bereichen erfolgen:

- a) bei Impfungen,
- b) in der somatischen Gentherapie, sowie
- c) in der Schädlingsbekämpfung und im Pflanzenschutz.

a) Impfungen

Das Problem der Freisetzung von Viren bei Impfungen ist nicht neu. Wir gehen seit über 150 Jahren damit um. Das Verfahren ist nicht risikolos, insbesondere da humanpathogene Viren dabei verwendet werden müssen. Spätfolgen bei dem Geimpften, etwa die Aktivierung anderer pathogener Viren, sind theoretisch nicht auszuschließen und in Einzelfällen aufgetreten, so vermutlich auch bei der Polioimpfung. Insgesamt erscheint jedoch die Übernahme derartiger Risiken durch den hohen medizinischen Nutzen einer solchen Impfung gerechtfertigt.

Bei der möglichen Verwendung gentechnisch veränderter Virusimpfstoffe stehen wir im Prinzip vor derselben Risiko-Nutzenabwägung. Dabei geht es im wesentlichen um die sog. Vakziniestrategie. Bei dieser werden dem in der Pockenschutzimpfung verwendeten Virus gentechnisch andere Segmente, gegen welche die Immunisierung erreicht werden soll, eingebaut. Grundsätzlich sollte eine Impfung mit intakten Viren (gentechnisch verändert oder nicht) beim Menschen nur erfolgen, wenn es keine Alternativen gibt. Insbesondere ist der Verwendung von Untereinheits-Vakzinen der Vorzug zu geben. Deren Entwicklung sollte daher mit Nachdruck betrieben werden. Solange sie nicht zur Verfügung stehen, sollte der Einsatz ganzer Viren, auch gentechnisch veränderter, im Einzelfall zulässig sein, wenn er aufgrund einer Abwägung der Risiken und des Nutzens vertretbar erscheint. Das gilt insbesondere für den veterinärmedizinischen Einsatz.

b) Somatische Gentherapie

Im Zuge der somatischen Gentherapie am Menschen ergibt sich ein Freisetzungproblem insofern, als nach den bisherigen Versuchsplanungen der Einsatz von Retroviren vorgesehen ist.

Diese Viren sollen das zu ersetzende Gen in Knochenmarkszellen einbringen und in diesen den genetischen Defekt korrigieren. Da es trotz jahrelan-

ger Suche nicht gelungen ist, menschliche Retroviren zu finden (außer den hier nicht geeigneten T-Zellviren), müssen für derartige Versuche sog. amphotrope Retroviren eingesetzt werden. Diese stammen meist aus Nagern (Maus, Ratte) und besitzen eine so breite Wirtsspezifität, daß sie auch menschliche Zellen infizieren können. Im Einsatz in der somatischen Gentherapie werden diese amphotropen Viren allerdings so verändert, daß sie sich nach der Integration nicht mehr vermehren und daher nicht als infektiöse Partikel freigesetzt werden können. Es besteht jedoch hier die Gefahr, daß durch Rekombinationsereignisse mit anderen im Erbmateriale bereits vorhandenen Retroviruskopien dennoch infektiöse Partikel gebildet werden. Diese könnten eventuell nicht nur Keimbahnzellen, sondern auch andere Individuen infizieren. Zum einen läßt sich dies — zumindest in der Phase der Zellkultur vor der Transplantation — experimentell leicht nachprüfen; zum anderen stellt sich in der Frühphase einer solchen extremen Therapie die Frage, ob dieses Risiko angesichts der Heilung von einer tödlichen Erbkrankheit in Kauf genommen werden kann. In jedem Falle sind Arbeiten mit gentechnisch veränderten amphotropen Retroviren auf der Sicherheitsstufe L3 durchzuführen.

Vergleichbare Probleme würden sich auch bei Eingriffen in die Keimbahn des Menschen stellen, die von der Enquete-Kommission abgelehnt werden (s. Abschnitt C 6).

c) Biologische Schädlingsbekämpfung

In der biologischen Schädlingsbekämpfung werden heute unter anderem Baculo-Viren eingesetzt. Baculo-Viren sind schon über längere Zeit in verschiedenen Regionen der Erde als Pflanzenschutzmittel eingesetzt worden. Bisher wurden bei dem Einsatz keine negativen Erfahrungen gemacht. Darüber hinaus sind Baculo-Viren die bisher einzige bekannte Virenart, in der keine pflanzen- und tierpathogenen Varietäten bekannt sind. Baculo-Viren wirken ausschließlich auf Insekten.

Wichtig sind hier die Fragen, ob und wieweit sie tatsächlich die gewünschte Spezifität aufweisen und ob ihr Genom im Zuge der Sprühaktion etwa mit dem des Menschen oder anderer, evtl. betroffener Organismen verknüpft wird. Die Spezifität für Schmetterlingsflügler (Lepidopteren) scheint in der Tat absolut; dadurch werden allerdings auch nicht zu den Schädlingen gehörende Schmetterlingsflügler-Arten vernichtet.

Theoretisch könnte sich eine gentechnische Veränderung von Baculo-Viren auch auf ihre Wirtsspezifität und ihre Wechselwirkung mit den Genomen anderer Organismen auswirken. Hierfür gibt es aber keinerlei Hinweise. Besonderer Prüfung bedarf diese Frage sicher in den Fällen, in denen die Änderung der Spezifität, etwa die Ausweitung auf weitere Schädlinge, gerade das Ziel des gentechnischen Eingriffs ist. Es ist zur Zeit nicht klar, warum die Baculo-Viren diese außerordentliche, möglicherweise absolute Wirtsspezifität aufweisen. In England sind zur Zeit Freisetzungsexperimente mit Ba-

culo-Viren, denen ein besonders leicht erkennbares Stück DNA eingesetzt worden ist, geplant, um die Spezifität und die möglichen Wechselwirkungen dieser Viren mit anderen Organismen zu untersuchen. Diese Fragen bedürfen der Klärung. Aber die entsprechenden Experimente sollten zumindest bei Verwendung gentechnisch veränderter Viren zunächst in geschlossenen Systemen (Gewächshäusern) ablaufen. Bevor diese Forschungsmöglichkeiten nicht ausgeschöpft und ausgewertet sind, sollte eine Freisetzung nicht in Betracht gezogen werden.

Viren werden auch im Pflanzenschutz zur Bekämpfung von Pflanzenviruserkrankungen eingesetzt. Ein Beispiel hierfür ist z. B. das „Cucumber-Mosaic-Virus“ (CMV), das vielerlei Gemüse befällt und daher einen wichtigen Faktor in der Gemüsezüchtung darstellt. Für die Bekämpfung dieser und ähnlicher Krankheiten gibt es neben der Vernichtung der Kulturen verschiedene Konzepte. Eines davon ist die vorbeugende Infektion mit abgeschwächten (attenuierten) Stämmen. Diese „Präimmunisierung“ soll die spätere Infektion mit den pathogenen Stämmen verhindern.

Die Gentechnologie kann zur Reduzierung des Problems virusinduzierter Pflanzenkrankheiten mit der Bereitstellung geeigneter Sonden zur Verbesserung der Diagnostik beitragen. Zum anderen wird erwartet, daß durch gentechnische Verfahren die Gefahr einer Umwandlung von attenuierten zu pathogenen Stämmen reduziert werden kann. Zu diesem Zweck müssen gezielt bestimmte DNA-Segmente, die für die Pathogenität verantwortlich sind, gentechnisch entfernt oder ausgeschaltet werden.

Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die Bundesregierung aufzufordern,

1. die Freisetzung von gentechnisch veränderten Viren in den Sicherheits-Richtlinien grundsätzlich zu untersagen.
2. Ausnahmen von diesem Verbot für die Anwendung von Viren als Impfstoffe in der Human- und Veterinärmedizin vorzusehen. Die Regelung der somatischen Gentherapie beim Menschen bleibt unberührt.
3. die Möglichkeiten des Einsatzes von Baculo-Viren zur Schädlingsbekämpfung und im Pflanzenschutz verstärkt untersuchen zu lassen. Dazu sollen möglichst bald Experimente mit gentechnisch veränderten Viren unter Bedingungen des physikalischen Containment unternommen werden (z. B. im Gewächshaus). Nach Auswertung dieser Experimente kann das Bundesgesundheitsamt nach Anhörung der ZKBS und im Einvernehmen mit der Biologischen Bundesanstalt für die Freisetzung gentechnisch veränderter Baculo-Viren Ausnahmen vom grundsätzlichen Freisetzungsverbot für Viren zulassen. Dies gilt nicht für Baculo-Viren mit gezielt veränderter Wirtsspezifität. Entsprechend ist mit pflanzlichen Viren vom Typ des CMV zu verfahren. Eine Veränderung des Verbots der Freisetzung von

gentechnisch veränderten Viren in den Sicherheits-Richtlinien soll nach dem gleichen Verfahren erfolgen, wie dies für die Überprüfung des von der Kommission vorgeschlagenen Moratoriums für die Freisetzung gentechnisch veränderter Mikroorganismen vorgesehen ist. (s. Kapitel 3.5.3, Empfehlung 1.)

4. die Entwicklung neuer, sicherer Impfstoffe mit Verfahren der Gentechnologie zu fördern, die eine Alternative zur Verwendung kompletter Viren bieten können (sog. Untereinheits-Vakzine).

3.5.3 Mikroorganismen

Die bisherige Sicherheitsstrategie für die Gentechnologie war auf den Umgang mit Mikroorganismen in geschlossenen Systemen bezogen. Um der Gefahr einer ungewollten Freisetzung vorzubeugen, wurde neben physikalischen Sicherheitsmaßnahmen das Konzept des biologischen Containment als zusätzliches Sicherheitssystem entwickelt. Bekannte, nicht pathogene Mikroorganismen wurden durch geeignete Mutationen so verändert, daß sie außerhalb spezieller, nur im Labor oder in einem Fermenter gegebener Wachstumsbedingungen mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zum Überleben und zur Vermehrung fähig sind. Dieses sinnvolle Prinzip läßt sich bei mit Absicht in die Umwelt freigesetzten Mikroorganismen in dieser Form nicht anwenden, da hier natürlich gerade das Überleben in der Umwelt Voraussetzung für ihren erfolgreichen Einsatz ist.

Präzise Angaben über das Verhalten freigesetzter Mikroorganismen und die Auswirkungen möglicher Veränderungen der ökologischen Situation auf dieses Verhalten lassen sich heute nicht treffen, da Mikroorganismen, gentechnisch verändert oder nicht, eine Reihe von Eigenschaften aufweisen, die besondere Probleme bei der Freisetzung mit sich bringen. Diese Eigenschaften sind: ihre Überlebensfähigkeit, ihre Vermehrungs- und Verbreitungsgeschwindigkeit und ihre genetische Variabilität, bedingt durch Genveränderungen und Genaustausch, z. B. über Plasmide.

Natürlich entstehende genetische Varianten treten in der Natur in der Regel als *einzelne* auf. Sie müssen versuchen, sich in Auseinandersetzung mit anderen Organismen und Faktoren in das Ökosystem zu integrieren, um so zu überleben. Demgegenüber werden mit konventionellen mikrobiologischen Methoden oder gentechnisch gezüchteten Varianten in der Regel *große Mengen* identische Kopien in die Umwelt entlassen. Die „Starterpopulation“ für die Etablierung eines veränderten Organismus ist also groß. Damit vergrößert sich auch die Eintrittswahrscheinlichkeit für ein dauerhaftes Überleben dieses Organismus, für eine Interaktion mit anderen Organismen und damit für unerwünschte Folgen für das Ökosystem. Grundsätzlich kann es also bei der Freisetzung großer Mengen gleichartiger Mikroorganismen zu ökologischen und toxikologischen Problemen kommen.

Dennoch werden seit langer Zeit von Menschen Mikroorganismen als Hilfsmittel in der Landwirtschaft und zur Bewältigung anderer Aufgaben in Umwelt und Technik in großen Mengen eingesetzt, seit einiger Zeit auch konventionell erzeugte genetische Varianten von Mikroorganismen.

Wir verfügen heute schon über wichtige Anhaltspunkte für die Beurteilung des Verhaltens von Mikroorganismen in einem Ökosystem, die allerdings nicht ausreichen, um den Verlauf eines Freisetzungsexperimentes mit ausreichender Sicherheit vorhersagen zu können. So muß es die Aufgabe verstärkter Sicherheits- und ökologischer Wirkungsforschung sein, analog zum biologischen Containment in der Laborforschung Elemente eines biologischen Containment auch für die gezielte Freisetzung gentechnisch veränderter Mikroorganismen zu entwickeln, die uns einen verbesserten Nachweis, eine verbesserte Beeinflussung der Überlebensfähigkeit sowie der Eignung potentiell freizusetzender Mikroorganismen zur Bildung toxischer oder pathogener Stoffe erlauben.

a) Nachweis von Mikroorganismen in der Umwelt

Eine Voraussetzung für die Freisetzung von Mikroorganismen ist die Möglichkeit, die mikrobielle Flora am Ort des Geschehens zu analysieren und die Entwicklungsdynamik der freigesetzten Organismen zu verfolgen.

Es sind daher zuverlässige und empfindliche Techniken zu entwickeln, die den Nachweis der freizusetzenden Bakterien sowie der verwandten Flora gestatten. Neue, schnelle Entwicklungen auf diesem Gebiet lassen in absehbarer Zeit wichtige Fortschritte erwarten. Inwieweit allerdings wirklich die Möglichkeit besteht, künftig die Vielzahl verschiedener Mikroorganismen und den zwischen ihnen in Einzelfällen erfolgenden Genaustausch oder wechselseitigen Verdrängungsprozeß vollständig beobachten und nachweisen zu können, und inwieweit dies letztlich notwendig sein wird, ist heute noch nicht absehbar.

b) Überleben und Wachstum von Mikroorganismen

Freigesetzte Mikroorganismen haben nicht nur zu überleben, sondern sollten sich im allgemeinen auch an ihrem Wirkort vermehren. Dies ist abhängig von ihrem eigenen Aufbau, ihrer genetischen Konstitution sowie der chemischen, physikalischen und biologischen Natur der Umwelt. Mikroorganismen sind immer an ganz bestimmte charakteristische Umgebungen (Habitat) angepaßt. Da natürliche Bedingungen im Labor nicht immer exakt zu kopieren sind, kommt es unmittelbar nach der Freisetzung meistens zu einem starken Abfall der Zahl lebender Zellen, der um so größer ist, je weniger der Organismus an die neue Umwelt angepaßt ist. Eine wichtige Rolle spielt dabei die am Ort schon vorhandene mikrobielle Flora. In sterilen Böden sind die Halbwertszeiten daher immer sehr viel größer als in normalen Böden. Ein besonderes Hemmnis

sind vor allem die nahverwandten Organismen, die besser angepaßt und daher schwer zu verdrängen sind. In allen bekannten Beispielen, z. B. bei Rhizobien oder „Eis-Minus“-Bakterien, verhindert eine existierende Flora, daß sich die künstlich eingeführten Bakterien länger als für einige Wochen, wenn überhaupt, halten. Andere sog. biotische Faktoren, die das Überleben von Mikroorganismen beeinflussen, sind z. B.

- Einzeller (Protozoen), die Bakterien fressen,
- Bakterienviren,
- Bakteriozine, d. h. Bakteriengifte, die von anderen Bakterien produziert werden sowie
- schließlich die eigene Physiologie des Organismus.

Selbst gut charakterisierte Mikroorganismen geben gelegentlich zu Überraschungen Anlaß, indem sie plötzlich ganz neue, aber an sich schon vorhandene Stoffwechselwege zu ihrer Ernährung aktivieren können.

Sehr lange Halbwerts- und Überlebenszeiten werden immer für Organismen beobachtet, die in besonderen Dauerformen, sog. Sporen oder Conidien, existieren können. Diese erlauben oft das Überleben auch unter extremen Umweltbedingungen; es ist sogar davon auszugehen, daß derartige Bakterien aus der Umwelt praktisch nicht (mehr) zu entfernen sind (z. B. *Bacillus anthracis*, der Milzbranderreger). Die Bildung der Sporen ist immer genetisch kontrolliert, so daß eine detaillierte genetische Analyse der betreffenden Organismen letztlich auch eine Entfernung dieser Eigenschaften erlaubt und damit zu Organismen führt, die keine Sporen mehr bilden können. In denjenigen Fällen, in welchen dieser Ansatz in der Vergangenheit experimentell beschränkt wurde, hat er zum Erfolg geführt. Damit kann die Überlebensfähigkeit dieser Gruppe langlebiger Mikroorganismen durch gentechnische Eingriffe entscheidend geschwächt werden. Darüber hinaus beeinflussen klimatische und physikalische Faktoren (z. B. Bodenbeschaffenheit) das Überleben von Mikroorganismen.

c) Genetische Stabilität

Auch die genetische Stabilität von Mikroorganismen läßt sich differenziert abschätzen und in Einzelfällen stärken. Damit Plasmide zwischen zwei Bakterienzellen übertragen werden können, müssen sie bestimmte Eigenschaften aufweisen, d. h. sogenannte Transferfunktionen besitzen. Diese Transferfunktionen lassen sich entfernen und damit die Mobilisierung des Plasmids verringern. An der Möglichkeit, den Gentransfer zu minimieren oder grundsätzlich zu verhindern, wird intensiv gearbeitet.

d) Ausbreitung von Mikroorganismen

Für die Ausbreitung von Mikroorganismen gibt es viele Möglichkeiten. Sie können über die Menschen, über Pflanzen und Tiere, aber auch durch Wind

über große Distanzen hinweg transportiert werden. Auch aus Kläranlagen dringen Restkeime über Abwasser und Klärschlamm in die Umwelt. Auch auf diese Weise ist es zu einer weiteren Verbreitung von Antibiotika-Resistenzen gekommen.

Mit einer solchen Verbreitung kann — muß aber nicht zwangsläufig — eine Störung ökologischer Gleichgewichte oder eine Gefahr für die Gesundheit des Menschen verbunden sein. Die vorhandene Vielfalt der mikrobiellen Fauna zeigt, daß die Evolution ein stabiles System geschaffen hat, und daß die technisch denkbare, wahllose Vermischung genetischen Materials in der Umwelt nicht stattfindet. Es wird erheblicher Forschungsanstrengungen bedürfen, um, wenn überhaupt, ansatzweise das Ausbreitungsverhalten gentechnisch veränderter Mikroorganismen abschätzen zu können.

e) Toxizität und Pathogenität

Die meisten Mikroorganismen sind für Menschen, Tiere und Pflanzen unschädlich. Einzelne Spezies können jedoch außerordentlich pathogen sein. Beispielsweise führt der Milzbranderreger *Bacillus anthracis* beim Menschen bei einer Infektion mit nur 22 Keimen zu einer Sterblichkeit von 100%. Es ist offensichtlich, daß derartige Erreger, die ihre tödliche Wirkung oft durch Bildung bestimmter Toxine ausüben, von allen Versuchen der Freisetzung ausgenommen werden müssen. Die Ausbildung der Pathogenität bedarf in allen bekannten Fällen der Interaktion mehrerer Gene, wenn man von bestimmten Manipulationen, wie z. B. der Einführung von Toxingenen absieht. Dennoch bleibt die Frage offen, ob nicht doch einmal durch das Einfügen eines unbekanntem Gens ein nicht-pathogener zu einem pathogenen Organismus werden könnte. Alle Erfahrungen, beispielsweise aus 50 Jahren wissenschaftlicher Versuche mit *E. coli* sprechen gegen diese Möglichkeit.

Mikroorganismen können Produkte produzieren, die für die Umgebung toxisch sind. Dies müßte und könnte im konkreten Fall getestet werden. Nicht getestet werden kann in jedem Einzelfall, ob ein solcher Mikroorganismus oder andere, in die er sein Erbmaterial übertragen hat, beim Abbau von Stoffen außerhalb des Laboratoriums toxische Substanzen produziert.

f) Weitere Parameter

Die Entwicklung eines biologischen Containments für die Freisetzung von Mikroorganismen bedarf einer Reihe weiterer Voraussetzungen und Parameter:

- Es ist zu untersuchen, inwieweit die im Einzelfall erzielten Forschungsergebnisse aus Arbeiten unter simulierten Bedingungen auf den großflächigen Einsatz im Freiland übertragbar sind.
- Eine wesentliche Rolle wird im Einzelfall die Menge der freigesetzten Organismen spielen. In diesem Zusammenhang wären auch die Folgen

der in der Vergangenheit oft bedenkenlos erfolgte Freisetzung von nicht-rekombinanten Mikroorganismen zu überdenken und gegebenenfalls zu regeln.

- Ein wichtiger Parameter wird die Art der genetischen Veränderung sein. In diesem Zusammenhang sind die Deletion (Ausschaltung oder Entfernung) eines Gens oder die erhöhte Expression eines bereits vorhandenen Gens anders zu bewerten als die Einführung von Genen, die die Organismen zu Leistungen befähigen, zu denen sie normalerweise niemals gekommen wären. Insbesondere entfällt in diesem Fall die Möglichkeit des Transfers von Genen auf andere Mikroorganismen. Ein Beispiel dafür wären durch gentechnische Eingriffe hergestellte „Eis-Minus“-Bakterien, wenn sie sich von den als Wildtyp betrachteten „Eis-Plus“-Bakterien durch eine bloße Deletion des Gens für das an der Eiskristallbildung beteiligte Protein unterscheiden und darüber hinaus als solche auch in der Natur vorkämen. Deren Freisetzung müßte analog zur Freisetzung konventionell veränderter Mikroorganismen bewertet werden. Die Notwendigkeit, eventuelle toxikologische Auswirkungen einer Deletion zu testen, bleibt dabei unberührt. Im Augenblick ist allerdings nicht bekannt, ob das natürlicherweise vorkommende „Eis-Minus“-Bakterium den gentechnisch hergestellten Deletionsmutanten entspricht. Im Gegensatz zu diesem Fall wären *Pseudomonas*-Bakterien, denen man das Bt-Toxin aus *B. thuringiensis* eingesetzt hat, eine echte Neukonstruktion im Sinne der Gentechnologie und müßten daher sicher anders behandelt werden als Deletionsmutanten.
- Schließlich ist immer zu bedenken, welchen „natürlichen“ Zustand man durch ein eventuelles Verbot einer Freisetzung zu schützen versucht. Eine Sache ist nicht deshalb schon gut, nur weil sie schon immer so gehandhabt wurde. So wäre möglicherweise eine Freisetzung in einem von Menschenhand unberührten Feuchtbiotop anders zu bewerten als in einem von intensiver Landwirtschaft geprägten Bereich, wenn die Freisetzung auf diesen Bereich begrenzt ist.

Eine Intensivierung von Sicherheitsforschung und ökologischer Forschung im Zusammenhang mit der gezielten Freisetzung großer Mengen einheitlicher Mikroorganismen in die Umwelt wird zu einer verbesserten Abschätzung der Folgen für die Umwelt und den Menschen führen können, vielleicht auch die Wahrscheinlichkeit des Eintretens unerwünschter Folgen verringern. Es ist aber noch nicht erkennbar, daß ein in der Laborforschung erreichter Sicherheitsstandard auch hier erreichbar sein wird. Die Überlebensfähigkeit gentechnisch veränderter Mikroorganismen in der Umwelt, die Übertragung neuer Gene in benachbarte Mikroorganismen, sowie ihre Ausbreitung ist nicht völlig kontrollierbar, allerdings in der Wahrscheinlichkeit ihres Eintretens beeinflussbar.

Technisch wird Risiko definiert als das Produkt von Schadensausmaß und Eintrittswahrscheinlichkeit.

Beide Faktoren können nicht pauschal bestimmt werden. Es ist daher nicht sinnvoll, die Freisetzung von Mikroorganismen rundweg und ohne Ausnahme zu verbieten oder sie ohne Einschränkungen und Vorbehalte zuzulassen.

Empfehlungen

Die Enquete-Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die Bundesregierung aufzufordern, durch geeignete Maßnahmen die folgenden Vorschläge zu verwirklichen:

1. Die gezielte Freisetzung von Mikroorganismen, in die gentechnisch fremde Gene eingefügt worden sind, ist in den Sicherheits-Richtlinien weiterhin zu untersagen. Nach einem Zeitraum von 5 Jahren muß unter Beteiligung des Bundestages entschieden werden, ob neue Erkenntnisse eine angemessene Abschätzung möglicher Folgen solcher Experimente ermöglichen und die Aufhebung dieses Verbots rechtfertigen.
2. Inzwischen muß durch das BMFT ein mittelfristig angelegtes Programm der Sicherheitsforschung durchgeführt werden, um systematisch die Grundlagen und Kriterien zu erarbeiten, die eine Einschätzung des Risikopotentials gentechnisch veränderter Mikroorganismen und ihrer Wechselwirkungen mit einem Ökosystem erlauben. Die Erarbeitung eines solchen interdisziplinären Forschungsprogrammes muß transparent erfolgen. Die ZKBS, die Wissenschaftsorganisationen, die wissenschaftliche Öffentlichkeit, die Industrie, Gewerkschaften und Umweltschutzverbände sind in die Bewertung der Ergebnisse einzubeziehen.
3. Die gezielte Freisetzung großer Mengen identischer, gezielt gezüchteter Mikroorganismen muß einem Anmelde- und Genehmigungsverfahren unterliegen, das in den Sicherheits-Richtlinien festzulegen ist. Die Anmelde- und Genehmigungspflicht gilt für Experimente mit Mikroorganismen, die überhaupt nicht oder nur durch klassische Techniken verändert wurden, ebenso wie für gentechnisch veränderte Mikroorganismen, bei denen einzelne Gene beseitigt wurden. Das soll nicht gelten für eingeführte biotechnologische Verfahren mit gezüchteten Mikroorganismen im Bereich der Nahrungs- und Genußmittelproduktion (z. B. Bierbrauen), der Landwirtschaft (z. B. Silierung) und der Kläranlagen.
4. Die Entscheidung über einen Antrag auf Freisetzung wird vom Bundesgesundheitsamt auf Empfehlung der ZKBS getroffen. Das Umweltbundesamt ist in geeigneter Weise an der Entscheidung zu beteiligen. Diesem Genehmigungsverfahren werden sowohl experimentelle Freilandtests (small scale field tests) wie auch anwendungsbezogene Experimente im Freiland (large scale field tests) unterworfen.
5. Mikroorganismen, die für Mensch und Nutztiere pathogen sind oder auf sie wirkende Toxine bilden, sind von der gezielten Freisetzung grundsätzlich auszuschließen.

6. Für die Freisetzung sind geeignete Testverfahren vorzusehen, die auch die Prüfung der Pathogenität und Toxizität für Pflanzen und Tiere ermöglichen. Der Antragsteller muß eine Risikoabschätzung und eine Risikobewertung vorlegen. Der Kriterienkatalog muß umfassend und der jeweiligen Situation angepaßt sein. Die Gewichtung der oben angegebenen Kriterien wird dabei von Fall zu Fall verschieden sein. Von der ZKBS sind Kriterien dafür zu entwickeln, aufgrund welcher Voraussetzungen die Tests vom experimentellen Bereich schrittweise ins Freiland hin übertragen werden können.

Nach Ansicht der Kommission sind folgende Kriterien für die Risikobewertung besonders zu beachten:

- a) Wirksamkeit und Notwendigkeit der Maßnahme;
- b) Existenz alternativer Methoden (z. B. chemischer Methoden, Unterstützung des Wachstums am Wirkort vorhandener Mikroorganismen mit gewünschter Abbauleistung);
- c) Sicherheit und Umweltverträglichkeit der Maßnahme. Hier sollte etwa der Verwendung von natürlicherweise vorkommenden Mikroorganismen, die in einem dem Freisetzungsort vergleichbaren Bereich isoliert wurden, Vorrang eingeräumt werden.

7. Die Bundesregierung wird aufgefordert, sich dafür einzusetzen, daß alle Maßnahmen für die gezielte Freisetzung von Mikroorganismen und Viren grenzüberschreitend (möglichst weltweit) harmonisiert und koordiniert werden. Die Bundesregierung sollte ihre Bemühungen auf der Grundlage der hier unterbreiteten Vorschläge verstärken. Weltweit sollten alle Erfahrungen auf diesem Gebiet gesammelt, koordiniert und publiziert werden, etwa bei der WHO.

3.5.4 Pflanzen

Zur Erzeugung neuer, verbesserter Pflanzenvarianten stehen die verschiedensten Methoden zur Verfügung. Seit Menschengedenken werden pflanzliche Gene durch klassische Kreuzung zwischen verwandten Nutzpflanzen ausgetauscht. Seit Anfang unseres Jahrhunderts versucht man, das Spektrum der Gene durch Einkreuzen von Genen aus verwandten Wildpflanzen zu erweitern. Dabei gelingt durch wiederholte Rückkreuzungen auch die Einkreuzung einer nur vergleichsweise geringen Anzahl von Genen (Introgression). Dies führte zu bedeutenden Erfolgen in der Bekämpfung von Pflanzenkrankheiten, zuletzt beispielsweise bei der Maisepidemie von 1970 in den USA durch den Pilz *Helminthosporium maydis*, der 15% der Maisernte zerstörte. Durch Rückgriff auf Wildsorten kam es hier schnell (1—2 Jahre) zu einer Entwicklung resistenter Pflanzen. Die Entwicklung neuer Kreuzungsmethoden versucht die Möglichkeiten der Gewebekultur von Pflanzenzellen und der Zellfusion zu nutzen. Durch Zellfusionen von Pflanzenzellen können nicht nur Pflanzen derselben Spezies, son-

dern auch sexuell inkompatible Spezies bei anschließender Regeneration der Pflanzen gekreuzt und dadurch Artenbarrieren übersprungen werden. Ein neuartiges Prinzip der Züchtung ist darüber hinaus die somaklonale Variation. Danach entstehen genetisch leicht veränderte Pflanzen, wenn diese aus einzelnen genetisch identischen Protoplasten regeneriert werden.

Angesichts dieser Vielfalt züchterischer Methoden fällt es nicht leicht, die gezielte Einführung einzelner Gene durch rekombinante DNA-Techniken regulatorisch anders zu behandeln als die durch andere klassischen Verfahren. Dennoch sei hier auf einige Kriterien aufmerksam gemacht, die für die Freisetzung gentechnisch veränderter Pflanzen wichtig sein könnten.

a) Toxizität

Es gibt Beispiele in der Literatur, wonach die Erreichung eines besonderen Zuchtziels zu einer Veränderung einiger biochemischer Schritte mit bestimmten toxischen Konsequenzen führt. Eine Hirsesorte, die z. B. für Resistenz gegen Vogelfraß selektioniert wurde, produzierte einen Farbstoff (ein Gerbsäurederivat), der zwar die Vögel abschreckte, aber auch die Hirse für Nutztiere weniger schmackhaft machte. Diese und andere Veränderungen waren wohl nicht voraussehbar und konnten erst nach dem Auftreten der toxischen Effekte getestet werden. In einzelnen Fällen, aber wohl nicht immer, wird dies bei gentechnisch veränderten Pflanzen in Zukunft im voraus möglich sein. Dabei wird weniger die Unterscheidung zwischen dem Gentransfer für Produkte, die in Pflanzen ohnehin vorkommen und solchen, die niemals auf klassischem Wege in die Pflanzen eingeführt werden könnten, Bedeutung haben. Wesentlicher ist vielmehr die Frage — unabhängig von der ursprünglichen Herkunft des Gens —, ob durch das gentechnisch veränderte Genprodukt eine mögliche toxische Wirkung für Mensch oder Nutztier zu erwarten ist. Ein weiterer Aspekt, der bei der Prüfung für die Freisetzung zu berücksichtigen sein wird, um unerwartete Stoffwechselschritte und -produkte zu vermeiden, betrifft die weitere Funktion des gentechnisch veränderten Genprodukts im Stoffwechselgeschehen. Es wäre also beispielsweise zu unterscheiden, ob es sich um den Transfer von Genen für Strukturproteine oder Enzyme handelt.

Bei herbizidresistenten Pflanzen wird man selbstverständlich die Abbauprodukte des Herbizids kennenlernen und auf ihre Toxizität prüfen müssen.

b) Vermehrungsfähigkeit und genetische Stabilität

Pflanzen vermehren sich entweder vegetativ oder sexuell. Im letzteren Falle kommt es durch Fusion von Pollen mit Samenzellen zur Ausbildung eines Keimlings. Pollen wie auch Samen können und werden leicht von einem zum anderen Ort auch über große Distanzen hinweg transportiert. Samen können selbstverständlich überall dort keimen, wo

sie die geeigneten Voraussetzungen finden. Allerdings ist die Keimfähigkeit von Samen bei den verschiedenen Pflanzen extrem unterschiedlich und beispielsweise auch von klimatischen Voraussetzungen abhängig, so daß die pflanzenspezifische z. B. vom Menschen abhängige Keimfähigkeit als Indikator für die jeweilige eigenständige Verbreitungsmöglichkeit der Nutzpflanze dienen kann.

Pollen befruchten ausschließlich Samenzellen identischer oder nahverwandter Spezies; selbst dies läßt sich durch Verwendung steriler Pollen noch verhindern.

Ein horizontaler Transfer von Genen bei Pflanzen durch Viren oder bakterielle Plasmide ist nicht beobachtet worden. Allenfalls das Agrobakterien-System wäre hierzu grundsätzlich in der Lage. Es gibt jedoch keinerlei Hinweise, daß das pflanzenpathogene Agrobacterium jemals pflanzliche Gene aufgenommen und von einer zur anderen Pflanze übertragen hätte. Natürlich ist nicht auszuschließen, daß so etwas nicht doch einmal stattgefunden hat; in jedem Falle scheint dieser Effekt aber keine entscheidende Rolle für die genetische Variabilität von Pflanzen zu spielen. Sollte er überhaupt eine Rolle spielen, dann ist jedenfalls kein Unterschied zwischen klassisch genetisch und gentechnisch veränderten Organismen zu erkennen, so daß prinzipiell die gleichen Prüfkriterien anzulegen wären.

Es bleibt daher die sexuelle Übertragung von Genen zwischen verwandten Spezies, d. h. z. B. von Nutzpflanzen auf verwandte Wildarten. Ein Risiko entsteht dabei auch hier nicht durch die Anwendung gentechnischer Methoden an sich, sondern allein durch die Natur des eingeführten Gens. Praktische Bedeutungen könnten hier als erstes Gene für Herbizidresistenzen und Gene zur Verbesserung der photosynthetischen Effizienz der Pflanzen erlangen. Die Effizienz, mit welcher ein solcher Transfer stattfindet, hängt von der Kompatibilität der beiden Spezies, Nutzpflanze und Wildart, sowie von deren geographischer Entfernung ab. Gerade der erste Parameter ist oft bekannt oder er läßt sich im Gewächshaus durch Experimente bestimmen. Von dem zweiten Parameter ist bekannt oder läßt sich bestimmen ob eine Nutzpflanze oder die kreuzungsverträgliche Wildpflanze in verhältnismäßiger Nähe vorkommen. Da unsere Nutzpflanzen fast ausschließlich aus anderen Kontinenten stammen, finden sich hier ihre Wildformen, bzw. verwandte, kreuzungsverträgliche Wildpflanzen sehr selten, so daß dieser vertikale Weg der unerwünschten Genübertragung sehr wahrscheinlich geringe Bedeutung haben wird. Dennoch ist er für die verschiedenen Pflanzen, beispielsweise anhand der Erfahrungen, die hierzu in der Landwirtschaft vorliegen, zu überprüfen.

Bei der Prüfung zur Freisetzung gentechnisch veränderter Pflanzen wird zu beachten sein, ob es sich um einjährige oder mehrjährige Pflanzen handelt, da mehrjährige generell bessere Verbreitungs- und Überlebenschancen besitzen.

Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern, folgende Regelungen zu treffen:

1. Alle Experimente zur Erzeugung und zur Freisetzung gentechnisch veränderter Pflanzen müssen der ZKBS gemeldet werden. Experimente im Gewächshaus sowie experimentelle Anwendungen im Freiland (small and large scale field tests) bedürfen der Sicherheitsüberprüfung und Zustimmung der ZKBS. In der Anfangsphase ist darauf zu achten, daß die verwendeten Vektoren keine Fähigkeit zur autonomen Replikation besitzen; außerdem muß sichergestellt sein, daß die neu eingeführten Gene auch wirklich in das Erbmateriale der Pflanze integriert sind.
2. Anwendungen im Freiland setzen eine Genehmigung des Bundesgesundheitsamtes nach Anhörung der ZKBS und im Einvernehmen mit der zuständigen Biologischen Bundesanstalt voraus.
3. Der Genehmigung für die Anwendung im Freiland muß eine Risikobewertung des Anwenders (z. B. des Züchters) insbesondere hinsichtlich Umweltverträglichkeit und Toxizität zugrunde liegen. Bezüglich der Toxizität sind die geltenden Vorschriften über Pestizide und Insektizide sinngemäß anzuwenden.

Weiterhin soll die *Bundesregierung* aufgefordert werden,

4. darauf hinzuwirken, daß alle Maßnahmen zur Freisetzung gentechnisch veränderter Pflanzen grenzüberschreitend (möglichst weltweit) harmonisiert und koordiniert werden und daß ein weltweites Informationssystem zur Freisetzung gentechnisch veränderter Pflanzen, z. B. bei der FAO, geschaffen wird.
5. im Rahmen der Förderung von Risiko- und Sicherheitsforschungen auch Projekte zu initiieren bzw. zu fördern, die das Ausmaß der horizontalen und vertikalen Genübertragung durch gentechnisch veränderte Pflanzen untersuchen.

3.5.5 Tiere

Die Probleme der Freisetzung von gentechnisch veränderten Tieren sind in einer wesentlichen Hinsicht unterschieden von den Problemen der Freisetzung gentechnisch veränderter Mikroorganismen oder Viren: Fremde Gene, die in tierische Organismen eingeführt werden, bleiben grundsätzlich an diese gebunden. Man kann davon ausgehen, daß sie nicht auf dem Wege des horizontalen Gentransfers auf andere Organismen übertragen werden. Sie können sich also lediglich durch die Vermehrung der Tiere selbst in der Umwelt ausbreiten. Werden Viren für die Transformation der Tiere als Vektoren verwendet, so besteht eine theoretische Möglichkeit, daß diese Viren freigesetzt werden können. Die Wahrscheinlichkeit ist jedoch verschwindend gering.

Die Gefahren der Freisetzung gentechnisch veränderter Tiere liegen daher in erster Linie in den

möglichen ökologischen Auswirkungen. Diese können, wie die bisherigen Erfahrungen mit der Einführung „neuer“, aus entfernten Biotopen stammender Tiere gezeigt haben, in Einzelfällen erheblich sein und zu tiefgreifenden Veränderungen der Artenzusammensetzung und der Stabilität bestehender Ökosysteme führen. Eine Freisetzung gentechnisch veränderter Tiere ist daher nur zu verantworten, wenn die Ausbreitung der Tiere kontrollierbar bleibt, diese also gleichsam „rückholbar“ bleiben. Die Rückholbarkeit wird unterschiedlich zu bewerten sein für:

- kleine Tiere (z. B. Insekten oder Würmer)
- größere Tiere, wenn sie unabhängig vom Menschen leben (z. B. Wildtiere oder Fische)
- Nutztiere, die in Abhängigkeit vom Menschen leben.

Tiere der ersten Kategorie sind nach einer Freisetzung nicht mehr rückholbar und können sich relativ leicht über weite geographische Räume verbreiten. In dieser Beziehung ähneln sie den Mikroorganismen. Sie sind ferner ebenso wie die Mikroorganismen an den Infektionsketten für Krankheiten von Menschen, Tieren und Pflanzen beteiligt. Die Freisetzung gentechnisch veränderter vermehrungsfähiger Insekten, Würmer oder entsprechender Kleinlebewesen in die Umwelt ist ein irreversibler Schritt mit nicht vorhersagbaren ökologischen und möglicherweise auch toxikologischen Folgewirkungen. Sie ist nach Auffassung der Kommission nicht zu verantworten. Ähnlichen Bedenken begegnet allerdings auch die massive Freisetzung von nicht gentechnisch veränderten „neuen“ Insekten, etwa gezüchteten oder aus entfernten Biotopen übertragenen Insekten. Unbedenklich unter dem Gesichtspunkt ihrer Rückholbarkeit sind dagegen Insekten, die mittels gentechnischer Eingriffe vermehrungsunfähig gemacht worden sind. Die Freisetzung derartiger Insekten könnte für die Schädlingsbekämpfung Bedeutung bekommen.

Bei größeren Tieren, die vom Menschen unabhängig leben und sich vermehren, ist es vermutlich in einigen Fällen möglich, sie „zurückzuholen“, wenn sich ihre Freisetzung in die Umwelt als schädlich herausstellen sollte. Auch sind die möglichen Auswirkungen einer Freisetzung in manchen Fällen testbar und vorhersagbar. In anderen Fällen jedoch, etwa bei Fischen, wenn sie nicht in abgeschlossenen Wasserbecken leben, oder kleinen Nagetieren, dürfte die Situation kaum weniger problematisch sein als bei Tieren der ersten Kategorie. Eine Freisetzung gentechnisch veränderter Tiere dieser Gruppe sollte von einer Risiko-Nutzen-Abwägung abhängig gemacht werden und nur zulässig sein, wenn der Nutzen im Einzelfall stark überwiegt. Die Risiko-Nutzen-Abwägung sollte interdisziplinär erfolgen und Grundlage für eine Entscheidung der ZKBS sein.

Einer Freisetzung gentechnisch veränderter Nutztiere, die in ihrer Lebensweise vom Menschen abhängig sind, d. h. beispielsweise in geschlossenen Räumen leben, steht nichts entgegen. Eine solche

Freisetzung wird im wesentlichen darauf hinauslaufen, die Tiere in einem kontrollierten Bereich im Freien leben zu lassen. Eine unkontrollierte Ausbreitung dieser Tiere ist nicht zu erwarten.

Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die Bundesregierung aufzufordern,

1. an den bestehenden Beschränkungen für die Freisetzung vermehrungsfähiger, gentechnisch veränderter Kleinlebewesen (Insekten, Würmer usw.) in den Sicherheits-Richtlinien festzuhalten.
2. die Freisetzung gentechnisch veränderter größerer Wildtiere, die vom Menschen unabhängig leben, von einer Zustimmung durch die ZKBS abhängig zu machen. Der Entscheidung der ZKBS hat eine Risiko-Nutzen-Abwägung durch ein von der ZKBS unabhängiges interdisziplinär besetztes Gremium, dem Ökologen, Toxikologen, medizinische Hygieniker und Evolutionsbiologen angehören sollen, vorauszugehen.

3.6 Literatur

Abel, P.: Multiplicity reactivation and marker rescue with vaccinia virus, in: *Virology*, **17**, 1962, 511

Alexander, M.: Testimony before U. S. House Committee on Science and Technology, Hearing on Environmental Implications of Genetic Engineering, 1983

Alexander, M. et al.: Fate and movement of microorganisms in the environment, in: *Environmental Management*, **10**, 1986, 463—493

Andow, D. A.: Dispersal of microorganisms with emphasis on bacteria, in: *Environmental Management*, **10**, 1986, 470—487

Armstrong, C.: The experimental transmission of poliomyelitis to the eastern cotton rat, in: *Public Health Rept., USA*, **54**, 1939, 1719

Bannister, J. V., Parker, M. W.: The presence of a copper/zinc superoxide dismutase in the bacterium *Photobacterium leiognathi*: A likely case of gene transfer from eukaryotes to prokaryotes, in: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**, 1985, 149—152

Bard, C. D. N. et al.: Destruction of fisheries in Africa's lakes, in: *Nature*, **315**, 1985, 19—20

Barnthouse, L. W., Palumbo, A. V.: Assessing the transport and fate of bioengineered microorganisms in the environment, in: Covello, V. T.; Fiksel, J. R. (Hrsg.), 1985, siehe dort

Bentley, O. G.: U. S. Department of Agriculture, Statement before U. S. House Committee on Energy and Commerce, Subcommittee on Oversight and Investigations, 1984

Bishop, J. M.: Cellular oncogenes and retroviruses, in: *Ann. Rev. Biochem.* **52**, 1983, 301—354

Brill, W. J.: Safety concerns and genetic engineering in agriculture, in: *Science*, **227**, 381—384

Canaani, E. et al.: Activation of the c-mos oncogene in a mouse plasmacytoma by insertion of an endogenous intracisternal A-particle genome, in: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **80**, 1983, 7118—7122

Carlson, T. A., Chelm, B. K.: Apparent eukaryotic origin of glutamine synthetase II from the bacterium *Bradyrhizobium japonicum*, in: *Nature*, **322**, 1986, 568—570

Colwell, R. K. et al.: Genetic engineering in agriculture, in: *Science*, **229**, 1985, 111—112

Colwell, R. R. et al.: Viable but non-culturable *Vibrio cholerae* and related pathogens in the environment: Implications for release of genetically engineering microorganisms, in: *Bio/technology*, **3**, 1985, 817—820

Covello, V. T., Fiksel, J. R. (Hrsg.): The suitability and applicability of risk assessment methods for environmental applications of biotechnology — Final report to the Office of Science and Technology Policy, Executive Office of the President, National Science Foundation, Washington D. C., August 1985

Crawford, L.: Papilloma viruses and cervical tumors, in: *Nature*, **310**, 1984, 16

Davis, M. B.: Outbreak of forest pathogens in quarternary history, in: *Proc. IV. Int. Polynol. Conf.*, Lucknow, 1976—1977, **3**, 1981 a, 216—228

Davis, M. B.: Quarternary history and the stability of forest communities, in: West, D. C.; Shugart, H. H. et al., *Forest Succession-Concepts and Application*, New York, Heidelberg, Berlin, 1981 b, 132—153

Don, R. H., Pemberton, J. M.: Properties of six pesticide degradation plasmids isolated from *Alcaligenes paradoxus* and *Alcaligenes eutrophus*, in: *J. Bacteriol.*, **145**, 1981, 681—686

Drahos, D. J. et al.: Tracking recombinant organisms in the environment: beta-galactosidase as a selectable non-antibiotic marker for fluorescent pseudomonads, in: *Bio/technology*, **4**, 1986, 439—444

Drummond, M.: Crown gall disease, in: *Nature*, **281**, 1979, 343—347

Ehrendorfer, F.: *Evolution und Systematik*, in: Strasburger, Noll, Schenck, Schimper: *Lehrbuch der Botanik*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1978, 519 ff.

Elton, Ch. S.: *The ecology of invasions by animals and plants*, London 1958

Evans, D. M. A. et al.: Increased neurovirulence associated with a single nucleotide change in a non-coding region of the Sabin type 3 poliovaccine genome, in: *Nature*, **314**, 1985, 548—550

Famulari, N. G.: Murine leukemia viruses with recombinant env-genes: A discussion of their role in leukemogenesis, *Current Topics of Microbiology and Immunology*, **102**, 1983, 75—108

Fenner, F. et al.: *The biology of animal viruses*, in: Academic Press, New York, 1974, 587—617

Fung, T. Y. K. et al.: Activation of cellular oncogene c-erb by LTR insertion: molecular basis for introduction of erythroblastosis by avian leukosis virus, in: *Cell*, **33**, 1983, 357—368

Gealt, M. A. et al.: Transfer of plasmids pBR 322 and pBR 325 in wastewater from laboratory strains of *E. coli* to bac-

- teria indigenous to the waste disposal system, in: *Appl. Environ. Microbiol.*, **49**, 1985, 836—841
- Gillett, J. W.: Genetic stability of engineered microorganisms, in: *Environmental Management*, **10**, 1986, 488—493
- Gleason, H. A., Cronquist, A.: *The natural geography of plants*. New York, London, 1964
- Harborne, J. B.: *Introduction to ecological biochemistry*, in: Academic Press, New York, 1982
- Harlan, J. R.: The possible role of weed races in the evolution of cultivated plants, in: *Euphytica*, **14**, 1965, 173—176
- Hauptli, H. et al.: Genetically engineered plants: Environmental issues, in: *Bio/technology*, **3**, 1985, 437—442
- Hughes, V. M., Datta, N.: Conjugative plasmids in bacteria of the „pre-antibiotic“ era, in: *Nature*, **302**, 1983, 725
- Kaper, J. M., Tousignant, M. E.: Viral satellites: parasitic nucleic acids capable of modulating disease expression, in: *Endeavour, New Series*, **8**, 1984, 194—200
- Kollek, R.: Sicherheitsaspekte der experimentellen Arbeit mit Retroviren, in: *Die ungeklärten Gefahrenpotentiale der Gentechnologie*. Hrsg.: Kollek, Tappeser, Altner, J. Schweitzer Verlag, München 1986, 49—69
- Kowarik, I., Sukopp, H.: Ökologische Folgen der Einführung neuer Pflanzenarten. In: *Die ungeklärten Gefahrenpotentiale der Gentechnologie*. Hrsg.: Kollek, Tappeser, Altner, J. Schweitzer Verlag, München, 1986, 111—135
- Levin, S. A., Harvell, M. A.: Potential ecological consequences of genetically engineered organisms, in: *Environmental management*, **10**, 1986, 495—513
- Levin, S. A., Harvell, M. A.: Environmental risks associated with the release of genetically engineered organisms, in: *geneWATCH*, **2**, 1, 1985, 14—16
- Liang, L. N. et al.: Fate in model ecosystems of microbial species of potential use in genetic engineering, in: *Appl. Environ. Microbiol.*, **31**, 1982, 700—704
- Martin, J. P., Fridovich, I.: Evidence for a natural gene transfer from the ponyfish to its bioluminescent bacterial symbiont *Photobacter leiognathi*, in: *J. Biol. Chem.*, **256**, 1981, 6080—6089
- McCormick, D.: Detection technology: the key to environmental biotechnology, in: *Bio/technology*, **4**, 1986, 419—422
- Meeting report: Viral caveat for gene therapy, in: *Bio/technology*, **4**, 1986, 9
- Newswatch, From apple to zein — environmental releases in the offing, 2. Dez. 1985, 7—8
- O'Brien, T. F. et al.: Intercontinental spread of a new antibiotic resistance gene on an epidemic plasmid, in: *Science*, **230**, 1985, 87—88
- Reanney, D. C. et al.: Genetic interactions among microbial communities, in: J. H. Slater, R. Whittenbury, J. W. T. Wimpenny (Hrsg.): *Microbes in their natural environment*. Cambridge, University Press. 1983, 379—421
- Sabin, A. B., Schlesinger, R. W.: Production of immunity to dengue with virus modified by propagation in mice, in: *Science*, **101**, 1945, 640
- Schrempf, A.: Chemische und biologische Waffen. In: Brauch, H. G. und Schrempf, A.: *Giftgas in der Bundesrepublik*. Fischer Taschenbuch Verlag, Stuttgart, 1982, 115—128
- Schwartzberg, P. et al.: Recombination between a defective retrovirus and homologous sequences in host DNA: reversions by patch repair, in: *J. Virol.*, **53**, 1985, 719—726
- Sederoff, R. et al.: Gene transfer into loblolly pine by *Agrobacterium tumefaciens*, in: *Bio/technology*, **4**, 1986, 647—649
- Sharples, F. E.: Testimony before U.S. House Committee on Science and Technology, Hearing on Environmental Implications of Genetic Engineering, 1983
- Shaw, J. J., Kado, C. I.: Development of a *Vibrio* bioluminescence gene-set to monitor phytopathogenic bacteria during the ongoing disease process in a non disruptive manner, in: *Bio/technology*, **4**, 1986, 560—564
- Sinclair, J. M., Alexander, M.: Role of resistance to starvation in bacterial survival in sewage and lake water, in: *Appl. Environ. Microbiol.*, **48**, 1984, 410—415
- Smith, D. R. et al.: Nucleotide sequence of HB 1, a novel recombinant MC 29 derivative with altered pathogenic properties, in: *J. Virol.*, **56**, 1985, 969—977
- Steinman, H. M.: Copper-Zinc superoxide dismutase from *Caulobacter crescentus* CB15, in: *J. Biol. Chem.*, **257**, 1982, 10283—10293
- Sun, M.: The mystery of Floridas citrus Canker, in: *Science*, **226**, 1984, 322—323
- Tabler, M., Sängler, H. L.: Cloned single- and double-stranded DNA copies of potato spindle tuber viroid (PSTV) RNA and co-inoculated subgenomic DNA fragments are infectious, in: *EMBO-Journal*, **3**, 1984, 3055—3062
- Tiollais, P. et al.: The hepatitis B virus, in: *Nature*, **317**, 1985, 489—495
- Wang, D. S. et al.: Structure, sequence and expression of the hepatitis delta viral genome, in: *Nature*, **323**, 1986, 508—514
- Yates, M. V. et al.: Virus persistence in groundwater, in: *Appl. Environ. Microbiol.*, **49**, 1985, 778—781
- Ymer, S. et al.: Constitutive synthesis of interleukin-3 by leukemia cell line WEHI-3B is due to retroviral insertion near the gene, in: *Nature*, **317**, 1985, 255—258

4. Auswirkungen gentechnischer Verfahren und Produkte auf Arbeitsplätze, Qualifikationsanforderungen, Produktionsstruktur und Markt

— Zusammenfassung der Ergebnisse von zwei im Auftrage der Enquete-Kommission erstellten Studien

Inhaltsverzeichnis	Seite
4.1 Problemstellung und Studienvergabe	240
4.2 Einschätzung der internationalen Entwicklung des Marktes für biotechnische Produkte	241
4.3 Entwicklung der Branchenstrukturen in ausgewählten Volkswirtschaften: USA und Bundesrepublik Deutschland	242
4.3.1 Entwicklungstendenzen in den USA	242
4.3.2 Entwicklungstendenzen in der Bundesrepublik Deutschland	242
4.4 Auswirkungen auf Produktionsstruktur und -prozeß	243
4.4.1 Einschätzung der amerikanischen Produktion	243
4.4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse der Fallstudien in der Bundesrepublik Deutschland	244
4.5 Auswirkungen auf die Qualifikationsanforderungen	245
4.5.1 Einschätzung in den USA	245
4.5.2 Einschätzung in der Bundesrepublik	245
4.6 Auswirkungen auf den quantitativen Parameter des Arbeitskräftebedarfs	246
4.6.1 Einschätzung in den USA	246
4.6.2 Einschätzung für die Bundesrepublik	246
4.7 Bewertung	246
4.8 Empfehlungen	247
4.9 Literatur	247

4.1 Problemstellung und Studienvergabe

Im Bereich der industriellen Produktion wird die Gentechnologie als Methode zur Verbesserung der praktizierten biotechnologischen Produktionsweise angesehen. Von ihr wird erwartet, daß sie den Zugang zu neuen Produkten und Herstellungsverfahren eröffnet. Um den Effekt der Gentechnologie auf die ökonomische Entwicklung, Arbeitsplatz- und Produktionsstruktur einschätzen zu können, muß daher die gentechnologische Produktionsweise mit ihren Vorläufertechnologien verglichen werden. Dabei werden die Unterschiede von Branche zu Branche, von Land zu Land, von Firma zu Firma berücksichtigt werden müssen, um voreilige generelle Schlußfolgerungen zu vermeiden.

Zur Durchführung der Aufgabe der Einschätzung der ökonomischen Auswirkung der Gentechnologie hat die Enquete-Kommission zwei Studienaufträge vergeben, von denen der eine sich auf die wenigen bisher bekannten konkreten Anwendungsfälle in der Bundesrepublik bezieht (Sozialforschungsstelle Dortmund) und der andere Bericht (Battelle-Insti-

tut, Frankfurt) auf Tendenzen, die sich in den USA abzeichnen, wo eine weit größere Zahl der neu gegründeten und der traditionellen Unternehmen eine Vielzahl von Projekten verfolgt und teilweise auch schon in die Produktionsphase überführt hat.

Beide Institute haben — soweit sinnvoll — ihre Fragestellungen aufeinander abgestimmt, um somit eine Grundlage für einen integrierten Abschlußbericht zu schaffen. Beide Studien beziehen sich fast ausschließlich auf den chemisch-pharmazeutischen Bereich, da — wenn überhaupt — nur hier gegenwärtig Informationen zu erhalten sind.

Im folgenden sollen die wichtigsten Ergebnisse der Studien als Grundlage für eine Bewertung zusammenfassend dargestellt werden. Die Darstellung folgt den Größenordnungen der ökonomischen und industriellen Organisationen, wie Weltmarkt, Volkswirtschaft, Branche, Betrieb, Arbeitsplatz, und versucht die durch die Gentechnologie auftretenden Veränderungen in der biotechnischen Produktion zu identifizieren. Der folgende Abschnitt 4.2 ist als Vorbemerkung der Zusammenfassung der Studienergebnisse vorangestellt.

Tabelle 4-1

Industrielle Nutzung biotechnischer Verfahren und ihr Weltmarktwert

Branche	Beispiele	Weltmarktwert*)
Lebens- und Genußmittel	Backwarenzusätze, Fisch- und Fleischprodukte, Getränke u. a. Bier, Wein, Lebensmittelzusätze (Antioxidantien, Farb- und Geschmacksstoffe), Vitamine, Stärkeprodukte, modifizierte Proteine, Gemüsekonservierung, Krautbereitung u. a.	220 000
Pharmaka	Antibiotika, Diagnostika (Enzyme, Antikörper), Vakzine, Steroide, Vitamine, Alkaloide	15 000
Chemische Produkte		
Grundchemikalien/ Massenprodukte	Äthanol, Aceton, Butanol, Glukose, Fruktosesyrup, organ. Säuren, Biopolymere, Waschmittelenzyme	
Feinchemikalien	Enzyme, Polysaccharide, Duftstoffe, Aminosäuren	
Anorganische Produkte	Metallgewinnung durch Erzlaugung und Anreicherung (Kupfer, Uran)	5 000
Landwirtschaft	Viehfutter, Viehfutterzusätze, Veterinärvakzine, Silierung, Kompostierung, Biopestizide, Bioinsektizide, stickstofffixierende Mikroorganismen, Pflanzenveredelung, Pflanzenwuchsstoffe	2 000
Energiestoffe	Äthanol, Methan, Biomasse als Ausgangsstoffe	1 500

Quelle: K. Kieslich, GBF

*) in Millionen US \$

Zum Größenordnungsvergleich: Im Umweltschutz, der ein Anwendungsfall der Biotechnologie darstellt, werden allein in der Bundesrepublik 10—13 Milliarden DM für die Abwasserreinigung aufgewendet.

4.2 Einschätzung der internationalen Entwicklung des Marktes für biotechnische Produkte

Gentechnische Verfahren und Produkte sind angesiedelt in verschiedenen Branchen oder Wirtschaftszweigen der biotechnologischen Produktion. Das wirtschaftliche Potential *biotechnischer* Verfahren liegt heute noch überwiegend bei der Nahrungs- und Genußmittelherstellung. Der Anteil neuer Produkte wie Pharmaka und Chemikalien wächst aber kontinuierlich. Der Weltmarktwert, inklusive semibiotechnischer Verfahren (insbesondere einschließlich Getränkealkoholherstellung), wird auf ca. 250 Milliarden US \$ geschätzt (Tabelle 4-1). In einer anderen Zusammenstellung von Marktdaten „echter“ Biotechnologieprodukte wird ein Umsatz von 60 Mrd. DM entsprechend 7,5 % des Chemie- und Pharmamarktes von 800 Mrd. DM genannt¹⁾. Dabei erreichen Biotechnologieprodukte im Pharma- und Veterinärmarkt sogar über 25 % Marktanteil. Für die Bundesrepublik Deutschland gibt Tabelle 4-2 detailliert den Wert ausgewählter Produkte des Nicht-Nahrungsmittelbereichs für 1985 an.

Die Vorhersagen für das Weltpotential im Jahr 2000 bei ausschließlicher Betrachtung von Prozessen, die

im Bioreaktor durchgeführt werden, schwanken zwischen 25 und 200 Mrd. US \$.

Tabelle 4-2

Produktionswert teilweise oder vollständig biotechnisch hergestellter Produkte

Produkte	Wert in Mio. DM
Human-Pharmazeutika	15 798
Öle, Fette, Fettsäuren	1 107
Vitamine	761
Hormone	416
Drogen und Extrakte	356
Veterinär-Pharmazeutika	324
Glykoside und Alkaloide	271
Desinfektionsmittel	231
Gelatine	210
Antibiotika	205
Sera und Impfstoffe	188
Pflanzliche Klebstoffe	179
Enzyme	52

Quelle: Statistisches Bundesamt, 1986

1) Truscheit, 1986

Marktpotentiale für die *Gentechnik* festzustellen oder vorherzusagen ist schwierig, da in den statistischen und wissenschaftlich-technischen Quellen und Firmeninformationen häufig keine Unterscheidung zwischen konventioneller Biotechnik, Zellkulturtechnik und Gentechnik erfolgt, zumal gentechnische Methoden zunehmend in alle anderen Bereiche der Biotechnik übergreifen.

Ende 1982 wurde Humaninsulin als erstes gentechnologisches Produkt vom Pharmakonzern Eli Lilly industriell hergestellt und auf den Markt gebracht. Inzwischen sind in den USA, Japan und einigen Ländern Europas mehrere Produkte auf dem Markt wie Interferone, menschliches Wachstumshormon und Aminosäuren. Außerdem werden „Monoklonale Antikörper“ bereits routinemäßig in der Diagnostik angewendet. In der Bundesrepublik Deutschland befassen sich vor allem nachfolgende Firmen mit gentechnologischer Produktentwicklung:

Bayer AG (Blutgerinnungsfaktoren); Bioferon (Gamma-Interferon); Biotest (Lymphokine); Boehringer, Mannheim (Monoklonale Antikörper); Hoechst AG (Insulin, Interferone, Interleukine); Boehringer Ingelheim (TPA); BASF AG (TNF).

Gegenüber den teilweise sehr optimistischen Prognosen (Biotechnology News hatte 1982 für gentechnisch hergestellte Produkte für 1985 bereits einen Marktwert von 3,7 Mrd. \$ vorhergesagt) erfolgte die Markteinführung jedoch deutlich langsamer, auch wenn das Marktpotential weiterhin als außerordentlich hoch eingeschätzt wird. Das weltweite Engagement der Pharma- und Lebensmittelindustrie, von Chemie- und finanzstarken Mischkonzernen und zunehmend auch der Saatgutindustrie, nimmt kontinuierlich zu.

4.3 Entwicklung der Branchenstrukturen in ausgewählten Volkswirtschaften: USA und Bundesrepublik Deutschland

4.3.1 Entwicklungstendenzen in den USA

In den USA zeichnet sich in den letzten Jahren aufgrund der gentechnologischen Innovationen eine branchenübergreifende Strukturveränderung in der biotechnischen Produktion ab. Zur schnellen Übertragung der Forschungsergebnisse in den Produktionssektor wurden in dem Zeitraum von 1976 bis 1983 mehr als hundert kleine „Neue Biotechnologie-Firmen“ (NBF) gegründet, davon sechs im Jahr 1979, 26 im Jahr 1980, 43 im Jahr 1981, 22 im Jahr 1982 und drei im Jahr 1983²⁾. Daraus kann geschlossen werden, daß die Dynamik der Neugründungen möglicherweise im Abklingen begriffen ist. Diese Firmen entwickeln zum Teil in Personalunion mit universitären Forschungsprojekten biotechnologische Pilotprojekte auf gentechnischer Basis. Ein wichtiger Motor dieser Entwicklung ist der in den USA mögliche Finanzierungsmodus mit

Hilfe von Risiko-Kapital (venture capital), welches im Verlustfall steuergünstig abgeschrieben werden kann. Die amerikanischen Großunternehmen der Pharma- und chemischen Industrie haben sich teilweise an den venture capital-Firmen beteiligt, haben Kooperationsverträge abgeschlossen und eigene Forschungs- und Entwicklungskapazitäten aufgebaut. Nach Expertenmeinung besitzen die traditionellen Großunternehmen Vorteile durch ausreichendes Kapital, große Erfahrung im Aufbau von Produktionsverfahren und Beherrschung der Marketingseite. So wird auch in den USA erwartet, daß aufgrund dieser Vorteile der Großunternehmen ein großer Teil der neuen Biotechnologie-Firmen durch Aufgabe, Fusion oder Aufkauf verschwinden werden. Bei den im Moment für erfolgversprechend gehaltenen Pharmaka (Interferonen, Interleukin-2, Tissue Plasminogen Activator [TPA]), die sich in der klinischen Testphase befinden, werden Großunternehmen die wesentliche Rolle bei Produktion und Vermarktung spielen.

Den neuen Biotechnologie-Firmen werden Überlebenschancen eingeräumt, wenn sie

- auf dem Markt aussichtsreiche Produkte entwickeln,
- Erfolg in der Lizenzierung haben,
- selbst zur Produktion übergehen können,
- ein markterfolgsorientiertes Management etablieren.

In der Pharmabranche war das erste gentechnologisch hergestellte und für den Markt zugelassene Produkt Humaninsulin (E-Lilly 1983). Ein weiteres zugelassenes Produkt ist das menschliche Wachstumshormon. Besonderes Interesse gilt der Entwicklung und klinischen Testung von Interferonen, Interleukinen, TPA, Faktor VIII, körpereigenen Wirkstoffen, sowie Impfstoffen und Diagnostika.

In der Pflanzenproduktion liegen die vorrangigen Entwicklungsziele in der Verbesserung der Erträge, in der Qualitätsverbesserung der Produkte, in der Erhöhung der Klimaresistenz sowie der Erzeugung von Herbizidresistenzen bei Nutzpflanzen. Viele Saatgutlieferanten sind inzwischen von Großunternehmen aufgekauft worden, die Interessen in diesem Bereich haben und teilweise Kombinationen von Herbiziden und Saatgut entwickeln.

In der Tierproduktion wird die nächste Zukunft gentechnologischer Produkte vor allem bei Wachstumspromotoren (z. B. Rinderwachstumshormon) als auch in tierischen Gesundheitsprodukten wie Tierimpfstoffen und Diagnostika gesehen³⁾.

4.3.2 Entwicklungstendenzen in der Bundesrepublik Deutschland

Die Dynamik der Neugründung von neuen Biotechnologie-Firmen in der Bundesrepublik Deutschland

²⁾ U.S. Congress Office of Technology Assessment, 1984, S. 93

³⁾ Zu den Marktanteilen und Entwicklungstendenzen einzelner Branchen und Produktklassen vgl. Congress Office of Technology Assessment, 1984, Teil 3

ist mit der Entwicklung in den USA nicht vergleichbar: Seit 1981 ist es zu etwa 20 Neugründungen von Kleinunternehmen gekommen. Auch die Großunternehmen der Chemie- und Pharmabranche haben im Vergleich zu den Vereinigten Staaten relativ spät angefangen, eigene Forschungs- und Entwicklungskapazitäten in der Biotechnologie und Gentechnologie aufzubauen. Es wird von einem späten Start der deutschen Industrie gesprochen⁴⁾. Ein Grund für das zögernde Entstehen dieser neuen Firmen wird im Fehlen von Wagnis-Finanzierungsgesellschaften in der Bundesrepublik Deutschland gesehen. Um neue Finanzierungswege für die Gründung neuer Firmen zu eröffnen, haben 1975 29 deutsche Banken eine Wagnis-Finanzierungsgesellschaft gegründet und mit einem Kapital von 60 Mio. DM ausgestattet, welches allerdings zu 75 % vom Forschungsministerium (BMFT) gesichert wurde. Im Rahmen des Programms der Bundesregierung „Angewandte Biologie und Biotechnologie“⁵⁾ ist eine 80%ige Risikobeteiligung des BMFT bei „Technologie-orientierten Unternehmensgründungen (TOU)“ in der biotechnologischen Produktion vorgesehen. Bisher wurden zwei kleine neue Biotechnologie-Firmen mit gentechnologischer Zielsetzung unterstützt.

Bundes- und Länderregierung fördern durch Bereitstellung von finanziellen Mitteln, Infrastrukturen und Vermittlung von Verbundprojekten zwischen Universitäten, Forschungsinstituten und Industrie die Gründung neuer biotechnologischer Unternehmen sowie den Aufbau bzw. Ausbau von biotechnologischen Entwicklungs- und Produktionsstätten in bestehenden Unternehmen. Die großen deutschen Chemie- und Pharmaunternehmen sind seit einigen Jahren dazu übergegangen, eigene gentechnologische Forschungs- und Entwicklungskapazitäten aufzubauen. Einige dieser Unternehmen, z. B. Hoechst und BASF, haben mit ausländischen und inländischen neuen Biotechnologie-Firmen Zusammenarbeitsvereinbarungen für Forschung, Entwicklung und Vermarktung gentechnischer Verfahren und Produkte abgeschlossen.

Eine Umfrage der Kommission Ende 1984 ergab, daß in der Bundesrepublik Deutschland etwa 30 Firmen an gentechnischen Verfahren und Produkten arbeiten. Sie beschäftigten damals über 500 Mitarbeiter mit gentechnologischen Arbeiten.

4.4 Auswirkungen auf Produktionsstruktur und -prozeß

4.4.1 Einschätzung der amerikanischen Produktion

Unter Produktionsstruktur kann das jeweilige Teilsystem von Rohstoffen, Materialien, Vorprodukten, ihre Verarbeitung in verschiedenen Stufen unter

Einsatz von Energie, Maschinen, Apparaturen, Arbeitskräften bis zur Entstehung der Endprodukte und ihrer Distribution auf die Märkte verstanden werden.

Die Festlegung auf ein bestimmtes *Produktprogramm* bedeutet zugleich eine Vorentscheidung über die Produktionsstruktur. Dabei unterscheidet sich die Ausgangssituation für alteingesessene Großunternehmen und neue Biotechnologie-Firmen wesentlich. Während die großen Unternehmen aufgrund langer Erfahrung Marketing-Vorteile besitzen, besteht bei den neuen Biotechnologie-Firmen die Gefahr von Marktunsicherheiten vor allen Dingen dann, wenn sie sich nicht auf bestimmte Marktsegmente spezialisieren. Für die Zukunft wird daher eine klare Produkt- und Prozeßzielsetzung bei den neuen Biotechnologie-Firmen erwartet. Die Bereinigung des Produktprogramms würde ihnen die Chance geben, sich auf spezielle Märkte zu konzentrieren und damit die Wahrscheinlichkeit, daß sie den Übergang zur Produktion und Vermarktung schaffen, erhöhen.

Demgegenüber werden Großunternehmen aus der chemischen Industrie auch in Zukunft die ganze Breite der Technik und Märkte mit Aktivitäten in ihren entsprechenden Abteilungen abdecken. Die Verbreiterung des Produktprogramms durch gentechnologische Produkte in allen möglichen Sparten wird die Ausgangsposition dieser Unternehmen im Wettbewerb mit den neuen Biotechnologie-Firmen und ausländischen Firmen aufgrund ihrer Kapitalstärke und Vermarktungsqualitäten nicht verschlechtern, sondern eher verbessern.

Für den Produktionsprozeß wird durch die Auswahl der gentechnischen Vektor-Wirt-Systeme eine wichtige Vorentscheidung getroffen. Sie bedingen recht unterschiedliche Anforderungen an die notwendige Meß-, Steuer- und Regeltechnik sowie an die Auswahl geeigneter Trenn- und Reinigungsverfahren. In den meisten Fällen der biotechnischen Produktion können gentechnische Verfahren neben und zusammen mit den herkömmlichen Verfahren eingesetzt werden; sie werden die herkömmlichen Verfahren auf absehbare Zeit nicht vollständig ersetzen. In den meisten Anwendungsbereichen von gentechnischer und biotechnischer Produktion ist ihre Integration in herkömmlichen Verfahren zu erwarten.

Die Aufnahme biotechnischer Produktionsverfahren stellt besondere Anforderungen an die Reaktortechnik, Meß- und Regeltechnik sowie Aufarbeitungs- und Reinigungstechniken. Die Optimierung des Fermentationsprozesses erfolgt im allgemeinen in Pilotanlagen der Chemie- bzw. neuen Biotechnologie-Firmen. Generell wird eine höhere Automatisierung über die Meß- und Regeltechnik in Verbindung mit Computersteuerung erwartet.

Die Auswirkungen auf den Kosten- und Investitionsbedarf werden im Bereich der pharmazeutischen Industrie so eingeschätzt, daß sie im wesentlichen gleich hoch sind wie bei anderen Produktionsverfahren. Angesichts der Hochwertigkeit der hergestellten Produkte wird diese Investitionshöhe

⁴⁾ von Eichborn, 1985, S. 23

⁵⁾ BT-Drucksache 10/3724, 14. August 1985

als sehr günstig angesehen. Ein zusätzlicher Bedarf an höherqualifiziertem und damit auch besser bezahltem Personal wird in der Anfangsphase gegeben sein, so daß der Personalkostenanteil insgesamt anwachsen dürfte (bei gleichbleibender Beschäftigtenzahl) oder nur durch Reduzierung der Beschäftigtenzahl auf derselben Höhe gehalten werden könnte.

4.4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse der Fallstudien in der Bundesrepublik Deutschland

Die Veränderung der Produktionsstruktur durch die industrielle Nutzung der Gentechnik in der Humaninsulinproduktion und in der Interferonproduktion wird unter vier verschiedenen Aspekten dargestellt:

- der verfahrenstechnischen Struktur
- der Automatisierungstechnik
- der Sicherheitstechnik
- der betriebsorganisatorischen Struktur.

Die Umstellung der Produktion auf gentechnische und fermentationstechnische Verfahren zur Herstellung von Humaninsulin findet in einem Großunternehmen der chemischen Industrie statt, der Firma Hoechst, während verschiedene Verfahren der Interferonproduktion in der Firma Bioferon in Laupheim durchgeführt werden, welche eher der Gruppe der neuen Biotechnologie-Firmen zugerechnet werden kann.

Veränderungen des Produktionsprozesses und der Verfahrenstechnik

Bei der Insulinproduktion können drei Produktionssysteme miteinander verglichen werden:

- die Herstellung von Humaninsulin nach dem Extraktionsverfahren;
- die Herstellung von Humaninsulin auf gen- und fermentationstechnischer Grundlage in der Pilotanlage;
- die geplante Herstellung von Humaninsulin auf gen- und fermentationstechnischer Grundlage in der Großanlage.

Bei der Aufnahme der Produktion von Humaninsulin durch gentechnisch veränderte Mikroorganismen wird die Insulinproduktion gleichzeitig auf die Fermentationstechnik umgestellt. Es muß also versucht werden, die Effekte, die durch Anwendung der Fermentationstechnik „an sich“ ausgelöst werden, von denen zu unterscheiden, die durch die kombinierte Anwendung von Gentechnik und Fermentationstechnik entstehen. In einer vergleichenden Betrachtung zeigt sich, daß die Komplexität — verstanden als Anzahl der Stufen und Einheiten und der Koppelung zwischen ihnen — der Produktionssysteme sowie die Zahl der Verfahrenszwischenschritte beim Übergang vom Extraktionsver-

fahren zur Großfermentation wächst. Die kombinierte Anwendung von Gen- und Fermentationstechnik führt zu einer nochmaligen Verfahrensdifferenzierung, wenn man in Rechnung stellt, daß die die Insulinvorstufe produzierenden Bakterien wegen der Kurzzeitigkeit des Prozesses und einem vergleichsweise sehr hohen Energie- und Stoffumsatz den Einsatz von Hochleistungsfermentern erforderlich machen. Auch die Reinigungsverfahren werden komplizierter.

In der Interferonproduktion bei Bioferon werden zwei Methoden eingesetzt:

- Zur Herstellung von Beta-Interferon wird die bisherige Zellkulturtechnik durch die Fermentationstechnik ersetzt. Gleichzeitig werden gentechnisch veränderte Säugerzellkulturen verwendet.
- Die Herstellung von Gamma-Interferon erfolgt mit Hilfe gentechnisch veränderter Bakterien im Fermenter.

Auch wenn die traditionelle Zellkulturtechnik mit einem hohen manuellen Arbeitsaufwand mit vielen Zwischenschritten verbunden ist, bedeutet der Übergang zur Fermentationstechnik bei Säugerzellen einen Zuwachs an Meß- und Regelanforderungen.

Automatisierung des Produktionssystems

Die Entwicklung der Automatisierungstechnik (meist als Meß-, Steuer- und Regel-Technik [MSR-Technik] bezeichnet) geht dahin, immer mehr Prozeßparameter meßtechnisch zu erfassen, zu regeln und zu steuern. Der Erleichterung der Prozeßüberwachung und -führung dient die Zusammenfassung der MSR-Technik in zentralen Leitwarten. Seit Ende der 70er Jahre stehen preisgünstige und leistungsfähige Systeme auf Basis des Mikroprozessors zur Verfügung, wie z. B. Speicherprogrammierbare Steuerungen (SPS) und Mikrorechner, die bei größeren Anlagen als Elemente von verteilt oder hierarchisch aufgebauten Prozeßleitsystemen eingesetzt werden können. Die Pilotanlage der Firma Hoechst weist eine automatisierungstechnische Struktur auf, die für viele neuere Fermentationsbetriebe typisch ist:

- Alle An- und Abfahrvorgänge wie auch das Einstellen neuer Prozeßzustände erfolgen durch den Operator von der Leitwarte aus.
- Der Prozeß wird dann nach den vorgegebenen Parametern elektronisch geregelt.
- Ein redundantes Prozeßrechnersystem dient der Prozeßdatenerfassung und -darstellung sowie dem Aufzeigen von Störfällen.

Insgesamt kann hier von einer Teilautomatisierung gesprochen werden. Für die Großanlage bei Hoechst ist ein signifikant höheres Automatisierungsniveau eingeplant. Hier soll nach der Inbetriebnahme schrittweise ein Zustand erreicht werden, den man als weitgehende Vollautomatisierung bezeichnen kann. Die Ablaufsteuerung der Fermen-

tation soll von einer Speicherprogrammierbaren Steuerung (SPS) übernommen werden, die selbst von einem Prozeßleitsystem überwacht und gesteuert wird.

Die von „Bioferon“ installierte Verbindung von „mittlerer Automatisierungstechnik“ und Prozeßrechen-technik demonstriert die Möglichkeit, auch diskontinuierliche Prozesse mit so empfindlichen Produzenten wie Säugerzellen im Rahmen eines Prozeßleitsystems zu führen. Die Produktionsstätte, die einen biologischen Sicherheitsbereich bildet, muß nur noch in Sonderfällen betreten werden, die Überwachung und Modifizierung des Prozesses kann von der getrennten Leitwarte aus geschehen. Für die im Aufbau befindliche Gamma-Interferon-Produktion bestehen analoge Automatisierungsziele. Ihre Realisierung wird in der Produktion zu einer deutlichen Reduzierung manueller Tätigkeiten führen.

Veränderung im Bereich der Sicherheitstechnik

In der Insulinproduktion gelten für das Extraktionsverfahren sowie für den Fermentationsprozeß seit längerer Zeit die GMP-Richtlinien („Good manufacturing practices“), die durch die Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer 1985 geltendes deutsches Recht wurden. Bei der gentechnischen Herstellung von Humaninsulin wurde für die Fermentation in der Pilotanlage ein biologischer Sicherheitsbereich entsprechend der Klassifikation L 2/B 1 gemäß der 4. Fassung der Sicherheitsrichtlinien eingerichtet. Durch weitgehende Entkoppelung von menschlicher und maschineller Arbeit kann die potentielle Kontaminierungs- und Infektionsgefahr für den Menschen reduziert werden. Insofern würden erhöhte Sicherheitsanforderungen als Verstärkungsmoment für den Einsatz der Automatisierungstechnik in Produktion und Labor wirken.

Veränderungen in der betriebsorganisatorischen Struktur

Die betriebliche Aufbauorganisation bei dem Extraktionsverfahren der Insulingewinnung zeichnet sich durch Trennung der Betriebs- und Verantwortungsbereiche Produktion und Labor sowie durch eine Doppelbesetzung der mittleren Führungsebene im Betrieb aus. Hier bestehen zwei Positionen, die des Meisters und des Betriebstechnikers, nebeneinander. Die aus dem Zuwachs von verfahrens- und sicherheitstechnischen Anforderungen eingeführte Fachkompetenz wird in der geplanten Aufbauorganisation für die Großfermentation in Gestalt eines Chemieingenieurs an die obere betriebliche Führungsebene und in der des Schichttechnikers an die untere betriebliche Führungsebene „angelagert“. Insgesamt läßt sich hier eine Tendenz zur Differenzierung betrieblicher Funktionen auf der mittleren Führungsebene beobachten. Eine vergleichbare Tendenz ist auch in der Interferonproduktion beim Übergang zum Arbeiten mit gentechnisch veränderten Säugerzellen in der Fermentationstechnik sowie bei Einführung der bakteriellen Fermentationsanlagen zur Produktion von Gamma-Interferon festzustellen.

4.5 Auswirkungen auf die Qualifikationsanforderungen

4.5.1 Einschätzung in den USA

Gegenüber der herkömmlichen pharmazeutischen Herstellung auf chemischem Wege wird bei biotechnologischen Produktionsverfahren mit lebendigen Organismen gearbeitet, deren optimale Lebensbedingungen streng eingehalten werden müssen. Die zunehmende Komplexität des Produktionsprozesses, Überwachung und Kontrolle der Fermentation unter sterilen Bedingungen, Aufarbeitung, Qualitätskontrolle und Einhaltung bestimmter Sicherheitsauflagen (GMP, Richtlinien) führen zu einer Erhöhung der Qualifikationsanforderungen. Wenn generelle Regelungen für die Fermentationstechnik und ein koordiniertes Vorgehen der Aufsichtsbehörden durchgesetzt werden, würden diese auch über den Bereich der pharmazeutischen Industrie hinaus gelten. Dies hätte Einfluß auf formale Qualifikationserfordernisse der dort Beschäftigten, d. h., daß eine entsprechende Höherqualifikation durch die chemischen Unternehmen nachgewiesen werden müßte.

In der Pflanzenproduktion führt die teilweise Ablösung der traditionellen Pflanzenzucht mit Versuchs-anbau durch Zellkulturtechniken und Gewächshausexperimenten zur Änderung oder Erhöhung der Qualifikationsanforderungen. Es werden auf Botanik spezialisierte Molekulargenetiker benötigt. Auf der mittleren technischen Ebene fallen stärker biologisch-technische Labortätigkeiten an, während der Bereich der einfachen Tätigkeiten, der für den Versuchs-anbau noch stärker vertreten war, eher zurückgehen dürfte.

Die Unternehmen sehen es als ihre Aufgaben an, die Aus- und Weiterbildung auf der Ebene einfacher Tätigkeiten selbst vorzunehmen und sie ab der Ebene von Labortätigkeiten zumindest durch Zuschüsse oder gemeinsame Ausbildungsprogramme mit Colleges und Universitäten zu unterstützen. In vielen Fällen gibt es eine Zusammenarbeit zwischen Firmen und Colleges über das Angebot und die inhaltliche Ausgestaltung der Kurse.

4.5.2 Einschätzung in der Bundesrepublik

Mit zunehmender Durchdringung der Produktionssysteme mit Fermentations- und Gentechnik steigt das allgemeine Anforderungsniveau und der Anteil von in Forschung und Entwicklung Beschäftigten. Dies zeigt sich auch in der betriebsorganisatorischen Struktur, wo beispielsweise beim Übergang zur Großfermentation von Insulin die Funktion des Betriebstechnikers durch die beiden neuen Funktionen des Chemieingenieurs und des Sicherheitstechnikers ersetzt werden soll.

Bei Bioferon setzen sich die heute knapp 60 Mitarbeiter zu etwa 25% aus Akademikern und Fachhochschulabsolventen, zu 46% aus Technikern — technischen Assistenten/innen, Laboranten und Verwaltungsfachkräften sowie 29% aus andern

Kräften in der Produktion und andern betrieblichen Einrichtungen zusammen. Dieser erstaunlich hohe Anteil an besonders qualifiziertem Personal ist auch ein Resultat der Bedeutung, die die Forschungs- und Entwicklungsaufgaben für die Firma haben.

Die Umstellung auf biotechnologische Produktion unter Einsatz gentechnischer Verfahren führt zu einer Reduktion des Umfangs an einfacheren und manuellen Tätigkeiten. Bedeutend ist die Zunahme der Positionen, die einen mittleren (Techniker-Fachschule, Fachhochschule) und hohen (naturwissenschaftliches, Technik- und Informatikstudium) Ausbildungsabschluß als formelle Qualifikationsvoraussetzung erforderlich machen. In diesen Bereichen wächst die Zahl an spezialisierten Biochemikern, Molekularbiologen, Verfahrenstechnikern, Informatikern usw.

4.6 Auswirkungen auf den quantitativen Parameter des Arbeitskräftebedarfs

4.6.1 Einschätzung in den USA

Für die *chemische Industrie* werden die Auswirkungen der Einführung von gen- und biotechnischen Verfahren auf die Beschäftigungsentwicklung als unerheblich angesehen. Es wird von einem Andauern des hohen Rationalisierungstempos in dieser Branche ausgegangen. Durch Umsatzsteigerung kann die Zahl der Arbeitsplätze erhalten werden.

Für die *pharmazeutische Industrie* ergibt sich ein gewisses Maß an Veränderung, wenn mit einem Anteil von 5 bis 10 % an dem Umsatz dieser Industrie für gen- und biotechnologische Produkte gerechnet wird. Davon könnten bis 1990 etwa 10 000 bis 20 000 Arbeitsplätze in der pharmazeutischen Industrie der USA betroffen sein. In den neuen Biotechnologie-Firmen sind bisher ca. 10 000 neue Arbeitsplätze entstanden.

4.6.2 Einschätzung für die Bundesrepublik

Mit der Inbetriebnahme der Großanlage für gentechnisch hergestelltes Humaninsulin ist zunächst ein personeller Zusatzbedarf von 30 bis 40 % zu erwarten, da auch die Insulinproduktion nach dem alten Verfahren weiterlaufen wird. Es ist allerdings noch offen, ob nach Erfolg der Inbetriebnahme der Großanlage und Stilllegung der Insulinproduktion nach den alten Verfahren der bis dahin gewachsene Personalbestand gehalten oder soweit wieder reduziert werden kann, daß entsprechend den betrieblichen Planungszielen „personelle Kostenneutralität“ erreicht wird. Die längerfristige Personalentwicklung wird nicht nur vom Humaninsulinmarkt abhängen, sondern auch von den mit der Großanlage prinzipiell gegebenen Möglichkeiten, neue Pharmaka auf gentechnischer Basis herzustellen und zu vermarkten. Eine Prognose ist hier zur Zeit noch nicht möglich.

Betrachtet man die Beschäftigungsentwicklung differenziert nach den verschiedenen Beschäftigungsgruppen, dann zeigt sich im Vergleich zum derzeitigen Beschäftigungs-Ist-Zustand:

- ein Bilanzverlust bei Un- und Angelernten;
- ein Bilanzgewinn bei Angestellten, bei Facharbeitern (z. B. Chemiefacharbeitern) und Auszubildenden;
- keine quantitative Veränderung bei den leitenden Angestellten.

Bei Bioferon hat sich der heutige Personalbestand in den letzten vier Jahren verdoppelt und soll bei Realisierung der Entwicklungs- und Produktionsziele von Bioferon in den nächsten 3 bis 5 Jahren weiter anwachsen. Der mit der Gentechnik verbundene Rationalisierungseffekt wirkt sich hier beschäftigungssteigernd aus, da für die Umrüstung auf neue Produktionen sowie für die Forschung und Entwicklung verstärkt qualifiziertes Personal eingestellt wird.

In der Pflanzenzuchtbranche werden vermehrt qualifizierte Arbeitnehmer benötigt, verbunden mit einem Rückgang der Arbeitskräfte in der traditionellen Züchtung. Der Anteil an wissenschaftlich ausgebildetem Personal wird zunehmen. Eine durch die Gentechnik geförderte Konzentration der Zuchtbetriebe könnte kleinere und mittlere Zuchtbetriebe vom Markt drängen und zu negativen Beschäftigungseffekten führen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß sich der mit der Gentechnik verbundene Rationalisierungseffekt zunächst und auf mittlere Sicht nicht in Form eines Beschäftigungsabbaus, sondern eher beschäftigungssteigernd auswirkt. Eine Reduktion des Personals bzw. dessen Rückführung auf den Ausgangszustand ist dann nicht zu erwarten, wenn durch den Einsatz gentechnischer Verfahren die Absatzmengen gesteigert werden können und das Produktionsprogramm ausgeweitet wird.

4.7 Bewertung

Für die Folgen einer Einführung gentechnischer Verfahren in verschiedenen Bereichen der Industrie auf Produktionsstruktur, Qualifikationsanforderungen und Arbeitsplätze lassen sich bisher nur grobe Anhaltspunkte erkennen. Die großtechnische Produktion mit gentechnisch veränderten Mikroorganismen im Bereich der pharmazeutischen Industrie befindet sich in der Bundesrepublik Deutschland derzeit erst bei wenigen Firmen im Aufbau. Auch die Entwicklung in den USA und in Japan ist nicht so weit fortgeschritten, daß daraus detaillierter die in der Bundesrepublik Deutschland zu erwartende Entwicklung abgeschätzt werden könnte. Über die Auswirkungen einer künftigen Nutzung der Gentechnologie in anderen Sektoren der Volkswirtschaft lassen sich heute nur Vermutungen anstellen.

Die Kommission stellt fest, daß in der pharmazeutischen Industrie die Gentechnologie zunächst im wesentlichen die vorhandenen biotechnische Verfahren optimieren und damit einen Innovations-schub innerhalb schon vorhandener Produktionsbereiche auslösen wird. In einem relativ schmalen Segment kommt es zur Gründung hochinnovativer kleiner Firmen, die sich auf die Entwicklung, in einigen Fällen auch auf die Produktion hochwertiger Diagnostika und Pharmazeutika spezialisieren werden.

Bei der Einführung der Gentechnik in den Produktionsprozeß im Bereich der pharmazeutisch-chemischen Industrie wird es zunächst und auf mittlere Sicht trotz vorhandener Automatisierungsbestrebungen nicht zu einem Beschäftigungsabbau, sondern zu einer Beschäftigungssteigerung kommen. Dies erklärt sich aus der Allmählichkeit des Übergangs von der „alten“ zur „neuen“ Produktion (Koexistenz für eine gewisse Zeit), wie auch aus neuen Arbeitsfunktionen und -stellen in der Forschung und Entwicklung, in der Meß-, Steuer- und Regeltechnik, im Anlagenbau und in der Instandhaltung.

Eine Reduktion des zunächst erhöhten Personalbedarfs bzw. eine Rückführung auf den Ausgangszustand am Ende dieses Überführungsprozesses ist nur dann nicht zu erwarten, wenn durch die Etablierung gentechnischer Produktionsweisen die Absatzmengen gesteigert werden können, und es zu einer Ausweitung des Produktionsprogramms kommt. Ein verstärkter Bedarf an qualifizierten Fachkräften in den Bereichen Forschung und Entwicklung, Prozeßsteuerung und Qualitätskontrolle wird erwartet. Der Umfang des Beschäftigungseffekts durch den Einsatz von Gentechnologie ist aber selbst im Bereich der chemischen Industrie sehr schwer abzuschätzen.

Dieser Übergang von der „alten“ zur „neuen“ Produktion ist dann mit einer Änderung der Qualifikationsanforderungen verbunden, wenn ein Übergang von einer chemischen zu einer biotechnologischen Produktionsweise erfolgt.

Gleichzeitig stellt die Einführung der Gentechnik in den Produktionsprozeß erhöhte Anforderungen an den sicheren Umgang mit biologischem Material. Es wird geschätzt, daß bis zum Jahre 1990 etwa 10 000—20 000 Arbeitsplätze in der U. S.-Pharmaindustrie von einem solchen Qualifikationswandel betroffen sein könnten. Durch diesen Umstrukturierungsprozeß ergeben sich neue Aufgaben für Berufsausbildung, Weiterbildung und Umschulung in diesem Sektor.

Unmittelbare strukturelle Effekte der Gentechnologie in verschiedenen Sektoren der Volkswirtschaft sind jedoch nicht nur von Betriebs-, Markt- und Branchenbedingungen abhängig, sondern werden auch durch politische und rechtliche Rahmenbedingungen überlagert. Veränderungen in den ange-

sprochenen Bereichen sind daher auch bei der Gentechnologie nicht das zwangsläufige, unbeeinflussbare Resultat einer neuen Technik, sondern oft das Ergebnis vielfältiger und vielstufiger Prozesse, die heute nicht vollständig und abschließend analysierbar oder prognostizierbar sind.

Die Förderung der Gentechnologie kann nicht auf einen kurzfristig eintretenden nennenswerten Effekt für den Arbeitsmarkt abzielen. Mittel- und längerfristig kann es mehr oder weniger starke unmittelbare und mittelbare Auswirkungen auf den Arbeitsmarkt geben, etwa im Bereich der chemisch-pharmazeutischen Industrie, der Landwirtschaft und der Nahrungsmittelindustrie. Daher gilt es, die Folgen rechtzeitig abzuschätzen, um dort politisch handeln zu können, wo ein verstärkter Bedarf an neuen Qualifikationen entsteht oder Arbeitsmarktveränderungen im großen Umfang anstehen.

4.8 Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern,

- die weitere Förderung der industriellen Nutzung der Gentechnologie in verschiedenen Bereichen der Volkswirtschaft mit begleitenden Untersuchungen über die Folgen für Produktionsstruktur, Qualifikationsanforderungen und Arbeitsplätze zu verbinden.
- zu prüfen, inwieweit die industrielle Nutzung der Gentechnologie neue Qualifikationen der Beschäftigten erfordert.
- zu prüfen, inwieweit dem Qualifikationswandel durch Möglichkeiten der Fortbildung und Umschulung Rechnung getragen werden kann und inwieweit dies bei der Festlegung neuer Ausbildungsinhalte*) und der Ausbildungsordnungen berücksichtigt werden muß.

4.9 Literatur

von Eichborn, J. F.: Der wirtschaftliche Nutzen der Biotechnologie, in: Hans-Böckler-Stiftung (Hrsg.): Biotechnologie, München, Schweitzer Verlag 1985, 19-24

Truscheit, E.: Die Bedeutung der Biotechnologie für die pharmazeutische Industrie, in: Pharm. Ind. 48, 1986, 741—749

U. S. Congress Office of Technology Assessment: Commercial Biotechnology; An International Analysis, OTA-BA-218, Washington 1984

*) Vgl. Empfehlungen zur Ausbildung in den Abschnitten D 1. und 2.

5. Gentechnologie und Länder der Dritten Welt

Inhaltsverzeichnis	Seite
5.1 Gentechnologische Forschung und Entwicklung in Ländern der Dritten Welt	248
5.1.1 Bedingungen für die Durchführung von Forschung und Entwicklung in Ländern der Dritten Welt	248
5.1.2 Aktivitäten einzelner Länder der Dritten Welt	249
5.1.3 Internationale Zusammenarbeit	251
5.2 Auswirkungen gentechnologischer Forschung und Entwicklung auf Länder der Dritten Welt	253
5.2.1 Auswirkungen auf die Ernährungssituation	254
5.2.2 Auswirkungen auf die Gesundheit	255
5.2.3 Auswirkungen auf die Energieversorgung	256
5.2.4 Auswirkungen auf die Zahlungsbilanz	257
5.3 Bewertungen und Empfehlungen	257
5.3.1 Bewertungen	257
5.3.2 Empfehlungen	259
5.4 Literatur	259

Die Länder der Dritten Welt weisen nicht nur im Verhältnis zu den Industriestaaten, sondern auch untereinander erhebliche Unterschiede auf. Ein üblicher, wenn auch nur bedingt aussagekräftiger Indikator dieser Unterschiede ist die Höhe des Brutto-sozialprodukts pro Einwohner¹⁾. Eine genaue Analyse der Entwicklung der Länder der Dritten Welt muß die jeweiligen geographischen und klimatischen, sozioökonomischen, kulturellen und politischen Bedingungen in Rechnung stellen²⁾. Das gilt auch für jede Aussage über die mögliche Bedeutung gentechnologischer Forschung und Entwicklung für die Dritte Welt. Eine Untersuchung auf einer Land-für-Land-Basis würde jedoch den Rahmen dieses Berichts sprengen. Daher sollen im folgenden nur einige grundsätzliche Aspekte erläutert werden. Behandelt werden zunächst die Bedingungen für die Durchführung gentechnologischer Forschung und Entwicklung und daran anschließend einige der Auswirkungen auf die Entwicklung der Länder der Dritten Welt.

5.1 Gentechnologische Forschung und Entwicklung in Ländern der Dritten Welt

5.1.1 Bedingungen für die Durchführung von Forschung und Entwicklung in Ländern der Dritten Welt

Die rasche Ausbreitung der Gentechnologie in den industrialisierten Staaten muß vor dem Hintergrund einer Reihe von Bedingungen für wissenschaftlich-technische Entwicklungen im allgemeinen gesehen werden: ein hoher Grad elementarer Bildung in der Gesamtbevölkerung, eine gewisse Mindestgröße des sekundären Bildungsbereichs, die einen stabilen Zustrom qualifizierten technischen und wissenschaftlichen Personals garantiert, die Einbettung in ein nationales Forschungssystem mit entsprechender Infrastruktur und finanzieller Ausstattung und das Bestehen eines Unterbaus wirtschaftlicher Produktion, in dem die technischen Resultate der Forschung nachgefragt und angewandt werden. Da diese Bedingungen in vielen Ländern der Dritten Welt nicht oder nur teilweise realisiert sind (Tabelle 5-1), stößt die Etablierung gentechnologischer Forschung oder der Transfer in diese Länder auf erhebliche Hindernisse.

Der in vielen Ländern der Dritten Welt chronische Mangel an qualifiziertem Personal für die Ausbildung und die Forschung wird nach wie vor durch den „brain drain“ in die Industriestaaten ver-

¹⁾ Die Weltbank teilt sie ein in Länder, deren Brutto-sozialprodukt (BSP) 1984 weniger als 400 US \$/Einwohner betrug, und Länder, deren BSP 1984 400 und mehr US \$/Einwohner erreichte. In der Bundesrepublik Deutschland betrug das BSP 1984 11 130 US \$/Einwohner. Weltbank, 1986. Das größte Entwicklungspotential haben Schwellenländer, u. a. Argentinien, Brasilien, Mexiko, Ägypten, einige arabische Ölförderländer (speziell Saudi-Arabien), Indien, Indonesien, China.

²⁾ CIP, 1984 und Kamel, 1986

Tabelle 5-1

Kennzahlen für Ausbildung und Forschung einiger ausgewählter Länder

	Bruttosozialprodukt 1984/Einwohner (\$ *)	Anteil der Ausgaben für Ausbildung am nationalen Haushalt 1983 (%) *)	Anteil derjenigen des entsprechenden Alters, die eine weiterführende Schule besuchen (%) *)		Anteil von Forschung und Entwicklung am Bruttosozialprodukt (%) **)
			12—17	20—24	
Äthiopien	110	—	13	1	
Nepal	160	9,9***)	22	5	
Indien	260	1,9	34	9	0,2
China	310	—	35	1	
Indonesien	540	9,4	37	4	
Philippinen	660	25,6	63	26	0,2
Ägypten	720	10,7	58	16	
Thailand	860	20,7	29	22	
Türkei	1 160	12,5	38	7	
Kuba	—	—	74	20	
Brasilien	1 720	3,7	42	11	
Mexiko	2 040	11,0	55	15	
Singapur	7 260	21,6	69	12	
Saudi-Arabien	10 530	—	36	9	
Bundesrepublik Deutschland	11 130	0,8	50	30	2,4
USA	15 390	1,9	—	56	2,5
DDR	—	—	88	30	
Sowjetunion	—	—	99	21	

*) Weltbank, 1986

**) Rao, 1986

***) 1982

schärft³⁾. Wissenschaftler, die als Studenten in die Industriestaaten gegangen sind, kehren häufig nicht in ihre Heimatländer zurück. Spitzenwissenschaftler verlassen ihre Länder, um attraktiven Arbeitsmöglichkeiten in den Zentren der Forschung in den Industriestaaten nachzugehen. In vielen Ländern erreicht die Zahl der in den jeweiligen Fachgebieten tätigen Wissenschaftler nicht jene „Kritische Masse“, die als Bedingung für einen fruchtbaren Austausch von Ideen und für Kooperationen angesehen wird⁴⁾. Der anhaltende „brain drain“ erschwert die Überwindung dieser Situation.

3) Wu, 1986; Kenney und Buttler, 1985

4) Sinskey, 1984; Kenney und Buttler, 1985; Riazuddin, 1986

Im Rahmen der niedrigen Forschungsaufwendungen in den Ländern der Dritten Welt spielt die Grundlagenforschung in der Regel eine untergeordnete Rolle. In vielen Ländern ist moderne biologische Grundlagenforschung nicht vorhanden. Die Unterausstattung an technischer Infrastruktur erschwert zusätzlich, den Anschluß an aktuelle Entwicklungen zu halten. Das geht so weit, daß in vielen Universitäten und Laboratorien z. B. die Mittel fehlen, um die relevanten internationalen Zeitschriften des einschlägigen Fachgebiets zu halten⁵⁾. Apparate und Instrumente können oft nicht gekauft werden; für ihre Wartung und Reparatur fehlt es an qualifiziertem technischen Personal.

Unter diesen Bedingungen lassen sich auch gewisse „Standortvorteile“, die für die Gentechnologie in der Dritten Welt bestehen, nur schwer nutzen, etwa die Verfügbarkeit gewisser Rohstoffe oder der leichte Zugang zu bestimmten Forschungsfeldern, beispielsweise bei Projekten zur Krankheitsbekämpfung⁶⁾.

5.1.2 Aktivitäten einzelner Länder der Dritten Welt

In vielen Ländern der Dritten Welt besteht Interesse an den modernen biotechnologischen Entwicklungen. Eine Reihe von Staaten kooperiert mit Industrieländern, und einige haben mit gezielten Programmen begonnen, eigenständige bio- und gentechnologische Forschung zu betreiben (Indien, Malaysia, China, Thailand, Singapur, Argentinien, Brasilien, Kolumbien, Kuba, Mexiko und Venezuela). Nachfolgend werden einige beispielhaft vorgestellt.

Singapur⁷⁾

Singapur fördert die Entwicklung der Biotechnologie durch gezielte finanzielle Anreize:

- 5 bis 10 Jahre Steuerfreiheit für Unternehmen, die biotechnische Produkte herstellen.
- Hilfsprogramme für Forschung und Entwicklung.

Durch die Einrichtung eines Wissenschaftsparks soll der Technologietransfer erleichtert werden. Dies soll auch eine der Aufgaben eines neuen Instituts für Molekular- und Zellbiologie sein, neben eigener Forschung und der Fortbildung von jungen Wissenschaftlern.

Da sowohl die personellen als auch finanziellen Mittel nicht unerschöpflich sind, sollen sie nicht durch die Verfolgung zu vieler Projekte verschwendet werden. Man ist bestrebt, diejenigen auszuwählen, in denen Singapur schon gewisse Vorteile hat, sei es durch besonderen Sachverstand, Vorhandensein von Absatzmärkten usw. Deshalb erfolgt u. a. eine Konzentration der Forschung im Bereich der

5) Riazuddin, 1986

6) Swaminathan, 1983; Newmark, 1986

7) Botschaft von Singapur: Antwort auf eine Anfrage. 27. Dezember 1985.

Genetik tropischer Pflanzen und Tiere (z. B. Orchideen, Fische), der asiatischen Nahrungsmittel und Brauerzeugnisse und bestimmter regionaler Gesundheitsprobleme (z. B. Lebererkrankungen).

China⁸⁾

1975 wurde die Biotechnologie in China als eines der acht „Nationalen Projekte mit Priorität“ eingestuft. Wegen der schwachen Basis hinsichtlich der Zahl der Wissenschaftler und der Infrastruktur waren die Fortschritte in der Forschung jedoch ziemlich langsam. 1980 wurde ein Entwicklungsprogramm ausgearbeitet. Gleichzeitig verbesserte sich das Potential an Wissenschaftlern, weil viele von Auslandsaufenthalten zurückkehrten. Seit 1982 machte die Anwendung der Gentechnologie große Fortschritte in China: Erfolge zeigen sich bei Arbeiten zu Impfstoffen gegen Hepatitis B und einer Diarrhoe bei Ferkeln sowie bei der Produktion von α -Interferon und der Penicillinacylase. Die Prioritäten in den nächsten zehn Jahren sollen Arzneimittel, Landwirtschaft, Nahrungsmittel und Feinchemikalien sein. Dabei werden diejenigen Projekte bevorzugt, die volkswirtschaftlichen Nutzen in kurzer Zeit versprechen. Angestrebt wird die Produktion tierischer Wachstumshormone, von Enzymen und Aminosäuren und von Impfstoffen gegen virale und bakterielle Krankheiten. Für die Anwendung der Gentechnologie in der Pflanzenzüchtung hat China eine gute Grundlage durch die Erfolge in der Zellkulturtechnik, speziell der Antherenkultur, seit Anfang der 70er Jahre. Hier ist China führend in der Welt. Angestrebt werden eine Veränderung bei den Speicherproteinen von Soja, die Einführung von Herbizid- und Krankheitsresistenz, bei Baumwolle beispielsweise, sowie eine Anpassung an spezifische Umweltbedingungen.

Brasilien

Brasilien ist ein Beispiel dafür, wie weit fortgeschritten Biotechnologie auch in einem Land der Dritten Welt sein kann. Seit 1975 wird durch das Proalcool-Programm die Vergärung von Zuckerrohr zu Alkohol gefördert. Die Umwandlung erfolgt mit traditionellen Verfahren (zu den Auswirkungen der Alkoholproduktion s. Abschnitt C 1.). Dabei erlangt eine große Anzahl von Mitarbeitern Fermentationserfahrungen, die auch bei anderen Prozessen, unter Umständen mit gentechnisch veränderten Organismen, verwertet werden könnten. In diesem Bereich ist Brasilien auf keinen Fall als Entwicklungsland einzustufen.

Da ein großer Teil des brasilianischen Bruttosozialprodukts von der Landwirtschaft abhängt, investierte die Regierung große Summen in ein neues Zentrum in Brasilia, das Nationale Zentrum für genetisches Material (CENARGEN), in dem vorwiegend Agrarforschung betrieben wird. Neben gentechnologischer Forschung sind weitere Aufgabenschwerpunkte die biologische Schädlingsbekämpfung und die Stammsammlung traditioneller landwirtschaftlicher und gefährdeter Pflanzen.

⁸⁾ Mang und Liu, 1986

Durch Gründung von Firmen wie beispielsweise „Biomatrix“ und „Bioplanta“ soll der Technologietransfer erleichtert und die Einsparung von Devise durch eigene Entwicklungen ermöglicht werden⁹⁾.

Kuba

Im Februar 1986 hatte Kuba 900 Delegierte aus 41 Ländern zu Gast, die am 2. Kubanischen Interferon-Kongreß teilnahmen. Dort wurde ihnen die erfolgreiche Klonierung und Expression von α -Interferon in Hefe vorgestellt¹⁰⁾. Dieses Projekt wurde eigenständig entwickelt, ohne Technologietransfer beispielsweise von Seiten der USA.

Die besondere Unterstützung der Biowissenschaften in Kuba begann 1981¹¹⁾, trotz der wirtschaftlichen Probleme des Landes und des relativen Mangels an Forschung allgemein. Da Kuba wenig eigene Mineralvorkommen hat und in der Landwirtschaft einseitig von Zuckerrohr abhängt, werden in die Biowissenschaften große Erwartungen für das nächste Jahrhundert gesetzt¹²⁾. Interferon dient bei dieser Entwicklung als Modell, durch das Kapazitäten in Gentechnologie und Immunologie und bei der Produktion beispielsweise von monoklonalen Antikörpern geschaffen werden können¹³⁾. Gleichzeitig kann die Durchführung klinischer Tests studiert werden¹⁴⁾. Die bio- und gentechnologische Forschung in Kuba findet im wesentlichen in vier Einrichtungen statt:

- in einem im Juli 1986 in Havanna eröffneten neuen Zentrum mit fünf Gewächshäusern und großer Feldfläche¹⁵⁾. In Zusammenarbeit mit dem Nationalen Zentrum für Tier- und Pflanzengesundheit soll im Sicherheitslabor¹⁶⁾¹⁷⁾ ein Impfstoff gegen eine endemische hämorrhagische Rinderkrankheit entwickelt werden. Außerdem sollen im neuen Zentrum die Genexpression bei Säugetieren, Pflanzengenetik und Möglichkeiten der Energieumwandlung aus Biomasse untersucht werden;
- im CIB, dem bisher hauptsächlich Gentechnologie-Zentrum, in dem die Produktion von Interferonen, Interleukin-2 und anderer für die Gesundheit wirksamer Substanzen untersucht wird;
- im CNIC, dem Nationalen Zentrum für wissenschaftliche Forschung, in dem zum einen Projekte zur pränatalen Diagnostik durchgeführt werden und zum anderen Forschung rund um das Zuckerrohr stattfindet. Diese reicht von der Züchtung produktiverer Varietäten bis zur ef-

⁹⁾ Kenney, 1985

¹⁰⁾ Beardsley, 1986

¹¹⁾ Miller, 1986

¹²⁾ Beardsley, 1986

¹³⁾ Miller, 1986

¹⁴⁾ Bialy, 1986

¹⁵⁾ Miller, 1986

¹⁶⁾ P3 nach Angabe von Miller, 1986, und P4 nach Beardsley, 1986

¹⁷⁾ In Kuba orientieren sich die Richtlinien an denen der US NIH. Miller, 1986

fektiven Nutzung von Abfallstoffen bei der Zuckerrohrverarbeitung;

- im ICIDCA, dem Institut zur Erforschung von Zuckerrohrnebenprodukten. Hier wird beispielsweise die Umwandlung der Nebenprodukte zu proteinreichem Futtermittel durch die Hefe *Torula* erforscht, sowie die Nutzung von wertvollen Inhaltsstoffen¹⁸⁾.

5.1.3 Internationale Zusammenarbeit

Bilaterale Zusammenarbeit

Die entwicklungspolitische Zusammenarbeit staatlicher Stellen der Bundesrepublik konzentriert sich in erster Linie auf Schwellenländer, weil nur dort die Anforderungen an das wissenschaftlich-technische Potential erfüllt werden. Schwerpunkte der Kooperation sind¹⁹⁾:

- Parasitologie
- Screening für Arzneimittel und Schädlingsbekämpfungsmittel
- Abwasser- und Abfallaufbereitung
- Pflanzenzüchtung und Nachwachsende Rohstoffe
- Lebensmitteltechnologie
- Einzellerprotein
- Einsatz von Biomasse für die Energie- und Rohstoffnutzung.

Nachfolgend werden einige Beispiele für die Zusammenarbeit aufgeführt.

Die Max-Planck-Gesellschaft unterstützt hauptsächlich Projekte in Ländern der Dritten Welt auf der Ebene von Wissenschaftler-Wissenschaftler-Kontakten. Daneben hat sie einen Kooperationsvertrag mit der Academia Sinica in China geschlossen, der zunächst die Aus- und Fortbildung chinesischer Wissenschaftler in der Bundesrepublik Deutschland förderte und allmählich eine Zusammenarbeit wie mit westlichen Industriestaaten ermöglicht. Von besonderem Interesse ist dabei ein zellbiologisches Institut in Shanghai, in dem deutsche und chinesische Fachleute gemeinsam forschen²⁰⁾.

Die Gesellschaft für technische Zusammenarbeit (GTZ) ist beteiligt an²¹⁾:

- einem Projekt, in dem gentechnische Methoden zur Bekämpfung der Kräuselkrankheit der Erdnuß entwickelt werden sollen. Das methodische Know-how soll später nach Nigeria transferiert werden;
- der Herstellung von monoklonalen Antikörpern für den Pathogennachweis bei Nutzpflanzen;

¹⁸⁾ Miller, 1986

¹⁹⁾ BMFT, 1985

²⁰⁾ Nickel, 1986: persönliche Mitteilung (Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften)

²¹⁾ BMZ, 1986

- der Einführung von in vitro-Verfahren zur Vermehrung virusfreien Kartoffelpflanzgutes, zusammen mit den Philippinen.

Das Bernhard-Nocht-Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg²²⁾:

- unterhält eine Außenstelle in Liberia, wo Untersuchungen zu Filarien- und Lungenegeleinfectionen und zur Schlafkrankheit durchgeführt werden;
- betreut (aber finanziert nicht) ein Forschungslabor im Albert-Schweitzer-Hospital in Lambarene;
- baute zusammen mit dem BMZ eine komplette Abteilung Protozoologie für das Institut Oswaldo Cruz in Rio de Janeiro auf.

Auch private Pharmafirmen unterhalten spezielle Forschungslaboratorien in Ländern der Dritten Welt mit einheimischen Mitarbeitern, die zum Teil in Europa oder USA ausgebildet werden²³⁾. In einigen Staaten (z. B. in Indien; in Brasilien gehen Bestrebungen dahin) besteht die Verpflichtung, einen Teil der Entwicklung und die Produktion von Arzneimitteln im Land zu betreiben, um auf diese Weise einheimische Kapazitäten zu schaffen.

Multilaterale Zusammenarbeit

1983 wurde durch ein Abkommen zwischen zunächst 26 Staaten, denen 12 weitere folgten²⁴⁾, das Internationale Zentrum für Gen- und Biotechnologie (ICGEB) gegründet. Vorangegangen waren gründliche Vorbereitungen durch die UNIDO (United Nations Industrial Development Organization), bei denen unter anderem die Ziele abgesteckt und mögliche Orte für das Zentrum gesucht wurden. Schließlich einigte man sich auf zwei Städte, Neu Delhi in Indien und Triest in Italien.

Zu den Aufgaben des ICGEB sollen gehören²⁵⁾

- zielorientierte, hochqualifizierte Forschung und Entwicklung in Projekten mit hoher Priorität für Länder der Dritten Welt durchzuführen;
- Wissenschaftler und Techniker auszubilden, vorzugsweise diejenigen, die innovative Gruppen in ihren Heimatländern gründen können;
- Hilfestellung zu geben beim Aufbau angeschlossener Zentren, in denen Forschung und Entwicklung mit Bedeutung für die Region oder die betreffende Nation und Ausbildungsprogramme durchgeführt werden können;
- ein Kommunikationsnetzwerk aufzubauen, das das ICGEB mit angeschlossenen nationalen und

²²⁾ Bücken, 1986

²³⁾ Bundesverband der pharmazeutischen Industrie; 1984

²⁴⁾ Drei Staaten der Europäischen Gemeinschaft sind dem Abkommen bisher beigetreten: Griechenland, Italien und Spanien. Wichtige Industrieländer beteiligten sich nicht: USA, Japan, Bundesrepublik Deutschland, UdSSR.

²⁵⁾ Kamel, 1986

regionalen Zentren der Entwicklungsländer verbindet, aber auch Kontakt zu den Industriestaaten hält, und einen regen Informationsfluß ermöglicht.

Die Aufgabenteilung zwischen den beiden Komponenten des ICGEB sieht vor, daß in Neu Delhi Projekte der menschlichen Gesundheit und der Landwirtschaft (Pflanzen und Tiere) bearbeitet werden und in Triest Biomassenutzung, Protein Engineering, Pilotanlagen für den Großmaßstab und Mikrobiologie im Zusammenhang mit Kohlenwasserstoffen²⁶⁾. Das Budget für die ersten 5 Jahre beträgt rund 47 Mio. \$ für beide zusammen. Nach dem Ende der Aufbauphase werden sowohl in Neu Delhi als auch in Triest je 7 ältere (senior), 24 jüngere (junior) und 20 frisch promovierte (postdoc) Wissenschaftler arbeiten²⁷⁾. Gemessen an diesen Zahlen ist das ICGEB klein, wenn es mit den meisten Industrielaboratorien und selbst mit vielen Universitätsprogrammen verglichen wird. Seine Rolle wird daher auch eher als Katalysator angesehen, durch den nationale Programme in Entwicklungsländern gestärkt werden²⁸⁾. Besondere Bedeutung wird dabei den etwa 18 Wissenschaftlern zugemessen, die in jedem Jahr sowohl von Triest als auch Neu Delhi in Gen- und Biotechnologie ausgebildet werden sollen²⁹⁾.

Internationale landwirtschaftliche Zentren

Die CGIAR (Consultative Group on International Agricultural Research) geht zurück auf eine Initiative der Weltbank, der FAO (Food and Agriculture Organization) und der UNDP (United Nations Development Program). Von dieser Gruppe werden 13 internationale landwirtschaftliche Zentren (Tabelle 5-2) mit etwa 600 Wissenschaftlern und einem Jahresbudget von 180 Mio. US \$ gefördert³⁰⁾.

Tabelle 5-2:

Zusammenstellung der 13 Internationalen landwirtschaftlichen Zentren der CGIAR (Gentechnologie in CIP und CIMMYT³¹⁾ und ILRAD³²⁾)

Centro Internacional de Agricultura Tropical (CIAT), Cali, Kolumbien

Centro Internacional de la Papa (CIP), Lima, Peru

Centro Internacional de Mejoramiento de Maiz y Trigo (CIMMYT), Mexiko-Stadt, Mexiko

International Board for Plant Genetic Resources (IBPGR), Rom, Italien

International Center for Agricultural Research in the Dry Areas (ICARDA), Beirut, Libanon

International Crops Research Institute for the Semi-Arid Tropics (ICRISAT), Andhra Pradesh, Indien

International Food Policy Research Institute (IFPRI), Washington, DC, USA

International Institute for Tropical Agriculture (IITA), Ibadan, Nigeria

International Laboratory for Research on Animal Diseases (ILRAD), Nairobi, Kenia

International Livestock Centre for Africa (ILCA), Addis Abeba, Äthiopien

International Rice Research Institute (IRRI), Manila, Philippinen

International Service for National Agricultural Research (ISNAR), Den Haag, Niederlande

West Africa Rice Development Association (WARDA), Monrovia, Liberia

Einzelne Zentren gehen auf gemeinsame Projekte verschiedener Regierungen mit der Rockefeller Foundation (CIMMYT und IRRI) oder anderen Organisationen zurück, z. B. CIP auf USAID (United States Agency for International Development).

Die Arbeit der Zentren folgt fünf grundlegenden Prinzipien³³⁾:

1. Eine erhöhte Nahrungsmittelproduktion und verbesserte Lebensqualität in Ländern der Dritten Welt verlangt eine eigene Forschung und nicht einfach nur einen Technologietransfer von den Industrienationen.
2. Gesucht wird nach generellen Lösungen für landwirtschaftliche Probleme und nicht nach nur ortsspezifischen.
3. Die Zentren befinden sich in Ländern der Dritten Welt, sind unabhängig, autonom und haben einen internationalen Charakter. Sie sind einem Ausschuß von Sachverständigen verantwortlich, der zusammengesetzt ist aus führenden Agrarwissenschaftlern und Politikern, die weltweit ausgewählt werden.
4. Langfristige Unterstützung von Projekten erlaubt stabile Beschäftigungsverhältnisse und die Verfolgung länger dauernder Forschungsziele mit minimalen Einschränkungen und politischem Druck.
5. In den Zentren bilden sich quer durch alle akademischen Fächer multidisziplinäre, problemorientierte Forschungsteams.

Die Abstimmung des Programms der Internationalen Zentren auf die Bedürfnisse der Länder der Dritten Welt wird am Beispiel des *Internationalen Kartoffelforschungsinstituts (CIP)* in Lima/Peru³⁴⁾

²⁶⁾ ICGEB, 1985

²⁷⁾ Kamel, 1986

²⁸⁾ Zimmerman, 1985

²⁹⁾ Kamel, 1986

³⁰⁾ CIP, 1984

³¹⁾ BMZ, 1986

³²⁾ Eichmann, 1986

³³⁾ CIP, 1984

³⁴⁾ CIP, 1984

deutlich. Gehandelt wird aus der Erkenntnis heraus, daß andauernde Produktionsverbesserungen in einer Region von der detaillierten Kenntnis des einzelnen Landes abhängen, die nur langfristig eingesetztes Personal vor Ort haben kann. Deshalb werden rund 40% der Mittel (1984 betrug das Budget etwa 10 Mio. \$) für insgesamt sieben regionale Außenstellen verwendet, deren Mitarbeiter mit nationalen Wissenschaftlern zusammenarbeiten. Sie sind verantwortlich für das Erkennen von Schlüsselproblemen, das Testen von Neuentwicklungen, die Anpassung der Forschung, die Vermehrung und Verteilung von genetischem Material und die Aus- und Fortbildung und damit zusammenhängende institutionsbildende Aktivitäten. Eine begleitende sozioökonomische Forschung versucht, Einblicke in häusliche Entscheidungen, bäuerliche Systeme und Institutionen zu bekommen, um zu verstehen, wo, wie und wann Kartoffeln angepflanzt, vermarktet und konsumiert werden. Wichtig sind auch Informationen über neue Entwicklungen bei Produktion und Verbrauch, die Hauptprobleme der Bauern und den Gesamtprozeß technologischen Wandels.

Neben den Forschungsaktivitäten (Züchtung, Entwicklung von Diagnostika, schnelle Vermehrung durch Zellkulturen, Lagertechniken) und dem Unterhalt der regionalen Büros fördert das CIP ebenso wie die anderen CGIAR-Zentren Netzwerke zusammenarbeitender Forschungseinrichtungen verschiedener Länder. Außerdem streben die internationalen landwirtschaftlichen Zentren möglichst vollständige Sammlungen der genetischen Varietäten der von ihnen bearbeiteten Pflanzenarten an. Die Kartoffelsammlung des CIP enthält beispielsweise Proben von etwa 5 000 kultivierten und 1 500 Wildtypen³⁵⁾.

Mikrobiologische Aufbewahrungs- und Verteilungszentren

Das von der UNESCO (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization) unterstützte MIRCEN (Microbiological Resource Centers)-System ist zwar nicht für die Durchführung von Forschung speziell für Länder der Dritten Welt vorgesehen³⁶⁾; es bietet jedoch eine Basis in Mikrobiologie und Biotechnologie, deren Wissen und Material auch von diesen Ländern zur Unterstützung der neuen Biotechnologie-Industrien genutzt werden können³⁷⁾.

Andere multilaterale Aktivitäten

Neben dem Aufbau des ICGEB ist die UNIDO noch in anderer Weise aktiv bei der Entwicklung der Biotechnologie in Ländern der Dritten Welt³⁸⁾. Sie hilft dabei, *Konferenzen, Seminare oder Arbeitstreffen* durchzuführen, um damit Entscheidungsträger und Wissenschaftler auf die Biotechnologie aufmerksam zu machen und eine Basis für die Programm-

planung zu schaffen. So hatten beispielsweise die Vorbereitungen zur Errichtung des ICGEB einen großen Einfluß darauf, die Aktivitäten der Länder der Dritten Welt zu stimulieren³⁹⁾. Die UNIDO vermittelt außerdem *Kooperationsprojekte* zwischen Forschungseinrichtungen in Industrie- und Entwicklungsländern.

Durch *Regionale Netzwerke* soll existierende Biotechnologie in Ländern der Dritten Welt koordiniert und die Ausbildung verbessert werden. Von den Zentralen der Netzwerke sollen Informationen gesammelt und an die nationalen Zentren weitergeleitet werden. Das erste Netzwerk soll ab 1986 in Südamerika arbeiten, ein anderes ist in Afrika geplant.

Zusammen mit der WHO (World Health Organization) und dem UNED (United Nations Environment Programme) hat die UNIDO eine Arbeitsgruppe gebildet, die sich mit allen Aspekten mikrobiologischer *Sicherheit* in Forschungseinrichtungen und der Industrie beschäftigen wird⁴⁰⁾.

Das UNDP, die *Weltbank* und die WHO unterstützen ein „Special Program for Research and Training in Tropical Diseases“. Mit dessen Arbeitsgruppen arbeitet die deutsche pharmazeutische Industrie eng zusammen⁴¹⁾.

Neben diesen hauptsächlich von Sonderorganisationen der UNO durchgeführten Aktivitäten werden gerade im Bereich der Ausbildung auch noch andere Hilfen angeboten. Beispielsweise werden von COGENE (Committee on Genetic Experimentation, gehört zu ICSU = International Council of Scientific Unions) intensive Lehrgänge durchgeführt. Biotechnologie-Zentren in der Bundesrepublik Deutschland, Kanada, Frankreich, Italien, Japan und Großbritannien beteiligten sich am *International Training Network of Biotechnology*, das eine Basisausbildung in Techniken, die wichtig für die Biotechnologie sind, für Studenten der Dritten Welt anbietet⁴²⁾.

5.2 Auswirkungen gentechnologischer Forschung und Entwicklung auf Länder der Dritten Welt

Die Gentechnologie hat auf Länder der Dritten Welt unterschiedliche Auswirkungen:

1. Gentechnologische Forschung und Entwicklung wird in ihnen selbst durchgeführt.
2. Gentechnologische Forschung und Entwicklung wird in den industrialisierten Ländern durchgeführt,
 - die die Produkte und/oder Verfahren in die Länder der Dritten Welt exportieren,

³⁵⁾ CIP, 1984

³⁶⁾ Kenney und Buttel, 1985

³⁷⁾ Colwell, 1986

³⁸⁾ Kamel, 1986

³⁹⁾ McConnell, 1986; Riazuddin, 1986, UNIDO, 1984

⁴⁰⁾ Kamel, 1986

⁴¹⁾ Bundesverband der pharmazeutischen Industrie, 1984

⁴²⁾ Kamel, 1986

- wodurch Rohstoffe substituiert werden, die bisher aus den Ländern der Dritten Welt importiert wurden.

Zum Einfluß der Gentechnologie auf die Entwicklung von Ländern der Dritten Welt wird von mehreren Autoren⁴³⁾ hervorgehoben, daß die Forschung der Industriestaaten, vor allem die bisherige der kommerziellen Unternehmen, in den meisten Fällen geringe direkte Auswirkungen haben werde, weil sie nicht an die Bedürfnisse und Gegebenheiten der Entwicklungsländer angepaßt sei. Die Rockefeller Foundation hat ein erstes Forschungsprogramm initiiert, durch das die sozioökonomischen Voraussetzungen und die Konsequenzen moderner biotechnologischer Verfahren in Ländern der Dritten Welt abgeschätzt werden sollen. Die Untersuchungen werden in Afrika anhand von Impfungen von Rindern gegen die Rinderpest durchgeführt⁴⁴⁾, eine Aktion, die aufgrund der zentralen Rolle, die diese Tiere dort spielen, vielfältige Konsequenzen erwarten läßt.

Für diesen Bericht ist es zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich, die Auswirkungen aller Anwendungen der Gentechnologie in Ländern der Dritten Welt umfassend zu betrachten. Deshalb beschränkt sich die Diskussion im folgenden auf vier Bereiche, die im Brennpunkt des Interesses bezüglich dieser Länder stehen:

- Ernährungssituation
- Gesundheit
- Energieversorgung
- Zahlungsbilanz.

5.2.1 Auswirkungen auf die Ernährungssituation

In vielen Ländern der Dritten Welt sind Menschen mangelernährt, hungern und verhungern. Dies geschieht, obwohl es rein rechnerisch genügend Nahrungsmittel auf der Erde gibt, um alle Menschen ausreichend zu versorgen. Die Weltnahrungsproduktion ist in den letzten 30 Jahren auf Grund umfangreicher agrartechnischer Fortschritte auf das 2,2-fache gestiegen, was einer durchschnittlichen statistischen Mehr-Versorgung pro Kopf von 25% entspricht. Die Zunahme der landwirtschaftlichen Produktion erfolgte jedoch nicht in allen Regionen gleichmäßig, sondern hauptsächlich dort, wo nur ein kleiner Teil der Weltbevölkerung lebt. 1980 lebten 73% aller Menschen in Entwicklungsländern, dort wurde aber nur 44% des Weltgetreides produziert. In den Industriestaaten nimmt jeder Einwohner statistisch über ein Drittel mehr an Nahrungsenergie zu sich als in den Ländern der Dritten Welt⁴⁵⁾. Doch selbst wenn genügend Nahrungsmittel in Entwicklungsländern produziert würden, wäre das keine Garantie für eine ausreichende Er-

⁴³⁾ z. B. Kamel, 1986 und Goodman, 1985

⁴⁴⁾ Eichmann, 1986

⁴⁵⁾ BML, 1983, 63 ff.

nährung der gesamten Bevölkerung. Beispielsweise dürfte es rein rechnerisch in manchen Ländern, wie Brasilien oder Mexiko, keine Unterernährung, geschweige denn Hunger geben⁴⁶⁾.

Eine ganze Reihe von Faktoren ist für auftretenden Mangel verantwortlich. Sie sind hauptsächlich auf die besonderen Bedingungen in Entwicklungsländern zurückzuführen, die bereits in der Einleitung angesprochen wurden. Auf einige Gegebenheiten wie Klima, topographische Lage und Bodenbeschaffenheit haben Menschen, wenn überhaupt, nur geringen Einfluß. Andere Faktoren unterschiedlichster Art, wie Export von landwirtschaftlichen Erzeugnissen zum Ausgleich der Zahlungsbilanz⁴⁷⁾, ineffektive landwirtschaftliche Techniken, Verschuldung der Bauern, fehlende Transportmittel, Bürgerkriege, Arbeitslosigkeit usw. könnten durch sozioökonomische und strukturpolitische Entscheidungen gelöst werden. Sie sollen an dieser Stelle nicht weiter diskutiert werden⁴⁸⁾.

Die Rolle, die gentechnologische Projekte (Tabelle 5-3) bei einer allgemeinen Verbesserung der Ernährungssituationen in Entwicklungsländern spielen können, ist noch nicht vollständig abzusehen. Gerechnet wird beim Anbau von Pflanzen mit kurz- und mittelfristigen Verbesserungen durch die Verminderung von Input-Kosten (weniger Dünger und Schädlingsbekämpfungsmittel), Risiken, Verlusten nach dem Auspflanzen und der Ernte und durch eine Erhöhung der Qualität und des Marktwertes⁴⁹⁾.

Tabelle 5-3

Auswahl geplanter und begonnener Projekte gentechnologischer Forschung und Entwicklung zur Ernährungssicherung

- Umwandlung in hochwertige Nahrungsmittel durch Mikroorganismen (BMZ, 1986)
- Umwandlung in Futtermittel durch Mikroorganismen
 - Erhöhung der Effizienz bei der Umwandlung von Abfallstoffen (BMZ, 1986)
 - Verbesserung der Aminosäurezusammensetzung von auf Zuckerrohr-Abfällen wachsenden Hefen (Beardsley, 1986)
- Erhöhung des Ligninaufschlußvermögens von Mikroorganismen, die im Pansen leben (BMZ, 1986)
- Toleranz von Pflanzen gegen Trockenheit, Salz und Aluminium (Zehni, 1986)

⁴⁶⁾ Datta, 1985

⁴⁷⁾ Boehnke, 1985; Datta, 1985; Schmid, 1985

⁴⁸⁾ Maßnahmen gegen Hunger werden beispielsweise im Katalog politischer Forderungen der bundesdeutschen Hilfsorganisationen (u. a. Brot für die Welt, Miserior, Deutsche Welthungerhilfe) genannt. Abgedruckt in: Geld allein keine Lösung, epd-Entwicklungspolitik 10, 1985, k.

⁴⁹⁾ Goodman, 1985

- Resistenz von Pflanzen gegen Krankheiten und Schädlinge (Zehni, 1986 und BMZ, 1986)
Resistenz gegen Helminthosporium sacchari (Beardsley, 1986)
- Impfstoffe für Tiere gegen Viren, Bakterien und Parasiten (BMZ, 1986, Eichmann, 1986 und UNIDO, 1984)
- Pathogennachweis (BMZ, 1986)
Nachweis von Spindle Tuber Viroid (BMZ, 1986)
Diagnostika parasitärer Rinderkrankheiten (Eichmann, 1986)
- Beeinflussung der Proteinzusammensetzung von Pflanzen (BMZ, 1986)
- Erhöhung der Effizienz der Stickstoff-Fixierung (Zehni, 1986 und BMZ, 1986)
- Transfer von DNA in Mais (BMZ, 1986)
- Medikamente für Tiere (BMZ, 1986)

Es ist jedoch noch völlig offen, in welchem Maß die Produzenten, d. h. die Bauern, die neuen Produkte und Techniken übernehmen. Programme, die von Industriestaaten finanziert werden, sind oft unangemessen, um örtliche Probleme unter den bestehenden institutionellen Gegebenheiten zu lösen, und mißlingen deshalb häufig⁵⁰). Um dies zu vermeiden, wurden die Internationalen landwirtschaftlichen Zentren und das ICGEB gegründet. Es ist nicht abzusehen, inwieweit die Fortschritte in der Produktion letztendlich den Verbrauchern, vor allem den Armen, zugute kommen werden, um ihre Ernährungssituation zu verbessern. Dies ist auch von Faktoren abhängig, auf die die Gentechnologie keinen Einfluß hat.

5.2.2 Auswirkungen auf die Gesundheit

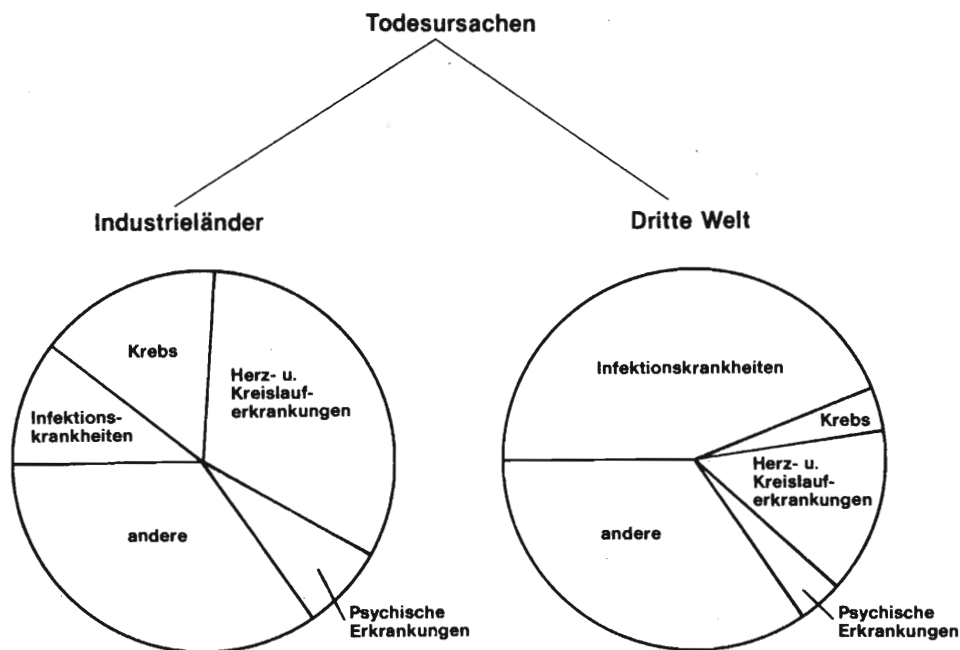
Während Infektionskrankheiten in den Industriestaaten im Vergleich mit anderen Erkrankungen eine weniger bedeutende Rolle spielen, sind sie doch in den Entwicklungsländern die häufigste Todesursache (Abbildung 5-1).

Bei der Aufzucht von Tieren wird mit Fortschritten durch bessere Zuchtmöglichkeiten und die Verminderung der Verluste durch Krankheiten gerechnet (s. a. Abschnitt C 3.).

⁵⁰) CIP, 1984

Abbildung 5-1

Todesursachen in Industrie und Entwicklungsländern⁵¹)



⁵¹) aus: Bundesverband der pharmazeutischen Industrie, 1984 (Quelle: nach Schätzungen des Office of Health Economics, London).

Eine Impfung stellt die wirkungsvollste Maßnahme gegen diese Krankheiten dar. Bisher bereitete es jedoch große Schwierigkeiten, *Impfstoffe* gerade gegen die Tropenkrankheiten (Tabelle 5-4) zu entwickeln, die bis auf die Lepra von Parasiten verursacht werden.

Tabelle 5-4

Von der WHO als Tropenkrankheiten bezeichnete Infektionen⁵²⁾

Malaria
Schistosomiasis (oder Bilharziose)
Filariose (z. B. Elephantiasis) einschließlich Onchocerkose (Flußblindheit)
Trypanosomiasis (T. africana: Schlafkrankheit und T. americana [cruzi]: Chagaskrankheit)
Leishmaniose (Orientbeule oder Kala Azar/schwarzes Fieber)
Lepra

Durch die Anwendung der Gentechnologie gibt es Fortschritte bei der Entwicklung von Impfstoffen beispielsweise gegen Malaria (s. Abschnitt C 5.). Ob mit diesen Impfstoffen jedoch alle gefährdeten Personen erreicht werden können, hängt sehr stark davon ab, ob das betreffende Land ein ausreichendes Einkommen hat, um ein funktionierendes Gesundheitswesen unterhalten zu können. In vielen Ländern der Dritten Welt ist die für eine breit angelegte Impfkation notwendige Aufklärung und Infrastruktur sehr mangelhaft. Vor allem fehlt es an Devisen, Fachpersonal (Tabelle 5-5) und an sachgemäß gehandhabten Kühlketten für die hitzeempfindlichen Impfstoffe. Die weltweite Impfkation, die nach Angaben der WHO zur Ausrottung der Pocken führte, wurde unter massiver Hilfe der Weltgesundheitsorganisation durchgeführt⁵³⁾.

Die Auswirkungen gentechnisch erzeugter *Medikamente* auf die allgemeine Gesundheit können von denen herkömmlicher Arzneimittel abgeleitet werden. So ist in vielen Fällen der erhoffte therapeutische Erfolg nicht eingetreten, weil das Angebot bei weitem nicht ausgenutzt wird. Beispielsweise ist nicht genügend Geld vorhanden, um ein bereits 1979 von zwei deutschen Herstellern entwickeltes, hochwirksames Medikament gegen die vor allem am Nil vorkommende Bilharziose einzusetzen, das etwa 8 DM/Patient kostet. Von dieser Krankheit sind rund 200 Mio. Menschen betroffen und 600 Mio. bedroht⁵⁵⁾.

Tabelle 5-5

Kennzahlen des Gesundheitswesens in Entwicklungsländern und Industriestaaten⁵⁴⁾

	Ärmste Entwicklungsländer	Andere Entwicklungsländer	Industriestädter
Zahl der Länder	31	89	37
Bevölkerung (in Millionen)	283	3 001	1 131
Kindersterblichkeit (pro 1 000 Geburten) ..	160	94	19
Lebenserwartung (Jahre)	45	60	72
Anteil der Neugeborenen mit mindestens 2 500 g Gewicht an der Gesamtzahl der Geburten (in %)	70	83	93
Menschen mit einwandfreier Wasserversorgung (Anteil an der Gesamtbevölkerung in %)	31	41	100
Einwohner pro Arzt ..	17 000	2 700	520
Einwohner pro Krankenschwester	6 500	1 500	220
Einwohner pro in der Gesundheitsfürsorge Tätigen (incl. traditionelle Geburtshelfer) ..	2 400	500	130

Berechnungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO); die Angaben sind Durchschnittswerte und basieren auf Schätzungen für 1980 oder das nächstverfügbare Jahr.

5.2.3 Auswirkungen auf die Energieversorgung

Für viele Menschen in Ländern der Dritten Welt ist die einzige Brennstoffquelle das Holz. Durch den immer größer werdenden Bedarf infolge der Bevölkerungszunahme ist es in einigen Regionen bereits zu einer Mangelware geworden. In anderen Regionen stellt getrockneter Dung das wichtigste Brennmaterial dar und steht auf diese Weise nicht mehr als Dünger für die Felder zur Verfügung. Um speziell dieses Problem zu lösen, werden besonders im ländlichen Indien sowohl Einzel- als auch Gemeindefürsorgebetriebe (s. Abschnitt C 5.), in denen aus Dung Methan gewonnen wird. Die Restbestandteile sind wertvoller Dünger. Neben Dung können noch viele andere Materialien in Biogasanlagen eingesetzt werden, beispielsweise alle organischen landwirtschaftlichen, industriellen und häuslichen Ab-

⁵²⁾ Bundesverband der pharmazeutischen Industrie, 1984

⁵³⁾ WHO, 1980

⁵⁵⁾ Bundesverband der pharmazeutischen Industrie, 1984

⁵⁴⁾ aus: Bundesverband der pharmazeutischen Industrie, 1984 (Quelle: Weltgesundheitsorganisation [WHO], 1981)

⁵⁶⁾ Rao, 1985

fälle. Mit nennenswerten Auswirkungen auf diese Systeme durch die Gentechnologie ist bisher nicht zu rechnen (s. Abschnitt C 1.).

Während Biogas hauptsächlich als Energieträger für kleine Einheiten (bäuerliche Anwesen, Dörfer) und für den Eigenbedarf von z. B. Zuckerfabriken in Frage kommt, wird *Ethanol* produziert als Treibstoff mit überregionaler Bedeutung. Innerhalb des gesamten Systems starker staatlicher Förderung, mit dem beispielsweise in Brasilien⁵⁷⁾ versucht wird, diesen Energieträger konkurrenzfähig gegenüber Benzin zu machen, ist zwar mit Produktivitätsverbesserungen durch Züchtung ertragreicherer Zuckerrohrsorten und Steigerung der Effektivität der Gärung zu rechnen, insgesamt jedoch sind keine durchgreifenden Auswirkungen der Gentechnologie zu erwarten (s. a. Abschnitt C 1.).

Sofern im jeweiligen Land Stickstoffdünger hergestellt wird, könnte eine Verbesserung der biologischen Stickstoff-Fixierung durch die Gentechnologie (s. Abschnitt C 2.) großen Einfluß auf seine Energieversorgung haben. Für jede Tonne Stickstoffdünger, die weniger verbraucht würde, könnten je nach Verfahren etwa 1 000 l (6,3 Barrel) Rohöl eingespart werden, die zu seiner Synthese benötigt werden.

5.2.4 Auswirkungen auf die Zahlungsbilanz

Die Auswirkungen der Gentechnologie auf die Zahlungsbilanzen von Entwicklungsländern können sehr vielfältig sein und hängen davon ab, ob importierte oder exportierte Waren betroffen sind und in welchem Maße das jeweilige Land von diesen abhängig ist. Positiv könnten sich die Projekte auswirken, durch die eine Importabhängigkeit verringert bzw. beseitigt wird, wie die Einführung von Resistenzen bei Pflanzen (Einsparung von importierten Schädlingsbekämpfungsmitteln) und eine Erhöhung der Produktivität bei der Nahrungsmittelproduktion und der biologischen Stickstoff-Fixierung (Einsparung von importiertem Dünger). Beispielsweise hat Brasilien 1980 allein für den Import von Schädlingsbekämpfungsmitteln und Kunstdünger 1,4 Mrd. US \$ aufgewendet, was der Hälfte der brasilianischen Auslandsschuld im 1. Quartal jenes Jahres entspricht⁵⁸⁾. Sofern das entsprechende Saatgut jedoch nicht im Land selbst entwickelt wird, bleibt die Abhängigkeit von importierten Produkten, die z. B. im Fall von instabilen Hybriden immer wieder neu gekauft werden müssen.

Wenn es den Industriestaaten gelingt, durch die Anwendung der Gentechnologie ihre Agrarüberschüsse abzubauen (s. Abschnitt C 1.), so daß sie nicht mehr mit hohen Subventionen auf dem Weltmarkt abgesetzt werden, wird das auf Entwicklungsländer zwei Effekte haben:

- a) Diejenigen Länder der Dritten Welt, die stärke- und zuckerhaltige Agrarprodukte bisher ver-

kauften und in den letzten Jahren erheblich verschlechterte Preis-Kosten-Relationen aufgrund sinkender Weltmarktpreise⁵⁹⁾ hinnehmen mußten, werden einen positiven Effekt auf ihre Zahlungsbilanzen spüren, denn es ist zu erwarten, daß die Preise unter den neuen Bedingungen steigen werden.

- b) Bei einem hohen Preisniveau werden andere Entwicklungsländer, die auf Nahrungsmittelimporte angewiesen sind, eine Verschlechterung ihrer Zahlungsbilanzen hinnehmen müssen.

Negative Auswirkungen auf Zahlungsbilanzen werden auch Erfolge bei Projekten der Industriestaaten haben, Produkte, die bisher aus Entwicklungsländern importiert wurden, im eigenen Land herzustellen. Ein eindrucksvolles Beispiel ist die Entwicklung des Weltzuckermarkts, nachdem zuerst in Europa einheimischer Rübenzucker den aus Entwicklungsländern importierten Rohrzucker verdrängte und später, in den 70er Jahren, in den USA damit begonnen wurde, Isoglucose aus Maisstärke herzustellen, als Substitut für bisher eingeführten Zucker (s. a. Abschnitt C 1.). Ähnlich könnte es sich auch verhalten, wenn Industriestaaten keine pflanzlichen Öle und Fette aus Entwicklungsländern kauften, als Folge der Entwicklung entsprechender einheimischer Pflanzen.

5.3 Bewertungen und Empfehlungen

5.3.1 Bewertungen

Die großen Probleme der Länder der Dritten Welt, auch die im Bereich der Gesundheit und Ernährung, sind vorwiegend politischer, sozialer und ökonomischer Natur. Dennoch besteht kein Zweifel daran, daß die Gentechnologie auch in diesen Ländern die Situation der dortigen Bevölkerung verändern wird. Dabei werden sich die Schwerpunkte dieser Veränderungen auf den Gebieten der Gesundheit, Ernährung, Rohstoffe und der Energieversorgung nicht nur von denen der Industrieländer, sondern auch untereinander stark unterscheiden. Die Beiträge der Gentechnologie werden dabei nicht nur zu quantitativen, sondern auch zu grundsätzlichen, qualitativen Neuerungen führen.

Gesundheit

Die Gentechnologie wird auch den Ländern der Dritten Welt die neuen Stoffe und Arzneimittel zur Verfügung stellen, an deren Entwicklung und Anwendung zur Zeit in den Industrieländern gearbeitet wird. Über den Sinn einer solchen Schwerpunktbildung in den Ländern der Dritten Welt selbst ließe sich sicher im Hinblick auf die Schwierigkeiten der Anwendung dieser Verbindungen einerseits und auf die Verfügbarkeit von Ressourcen in diesen Ländern andererseits streiten. Immerhin wird diese Entwicklung an Ort und Stelle damit verteidigt, daß

⁵⁷⁾ Krätzig, 1986 und Conrad, 1986

⁵⁸⁾ Außenhandelsabteilung der Banco do Brasil, zitiert in: Paschoal, 1985

⁵⁹⁾ BML, 1983

sie erlaubt, das notwendige technische Know-how zu erwerben.

Darüber hinaus hofft man, mit Hilfe der Gentechnologie in absehbarer Zeit bislang nahezu unbehandelbare Krankheiten zu behandeln bzw. ihnen durch Impfung vorzubeugen. Dabei ist allerdings bis heute nicht abzusehen, wie schnell die neuen Arbeiten zur Bekämpfung der parasitären Erkrankungen, wie Malaria oder der afrikanischen Schlafkrankheit, zu praktischen Konsequenzen führen. Angesichts der Bedeutung dieser Erkrankungen sind jedoch alle Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet nachdrücklich zu unterstützen. Sie sollten allerdings in allgemeine Strategien der Gesundheitsversorgung für Länder der Dritten Welt eingebaut werden.

Ernährung

Die Gentechnologie läßt auch wichtige Beiträge zur Verbesserung der Ernährungssituation in Ländern der Dritten Welt erwarten. Während es auf diesem Gebiet in den Industrieländern in erster Linie um Qualitäts- und nicht um Quantitätsfragen geht, sind die Länder der Dritten Welt auch und vor allem an einer Steigerung der verfügbaren Nahrungsmengen interessiert. Dazu könnten gentechnische Verfahren in der Pflanzen- wie auch der Tierproduktion beitragen.

Im Bereich der Pflanzenproduktion könnte dies einerseits durch Resistenzentwicklungen gegen Krankheiten, andererseits durch verbesserte Anpassung an schwierige Umweltbedingungen geschehen. Schließlich wird es ganz besonders für die Länder der Dritten Welt von Bedeutung sein, wenn es gelänge, die Mengen an chemisch hergestellten Düngemitteln durch geeignete gentechnische Maßnahmen zu reduzieren. Bei den hohen Devisenkosten der zur Herstellung der Düngemittel benötigten Energie würden auch kleinste Verbesserungen der biologischen Stickstoffbindung im Boden hier zu großen Erfolgen führen.

Rohstoffe und Energieversorgung

Viele Länder der Dritten Welt sind klimatisch meist für die Versorgung mit nachwachsenden Rohstoffen prädestiniert und gegenüber den Industrieländern in diesem Punkte bevorzugt. Ob sich die Energieversorgung, abgesehen von der Versorgung mit Brennholz, auf nachwachsende Rohstoffe umstellen läßt, wird auch von der verfügbaren landwirtschaftlichen Nutzfläche abhängen. Selbstverständlich muß die Nahrungsmittelversorgung bei der Verwertung und Ausweitung vorhandener Nutzflächen absoluten Vorrang haben. Brasilien nutzt in großem Umfang Flächen für die Gewinnung von Bioalkohol aus Zuckerrohr, vor allem zur Produktion von Treibstoff. Diese Flächennutzung steht wegen der unterschiedlichen Bodenansforderungen nicht in Konkurrenz zur Nahrungsmittelproduktion. Das Bioalkoholprogramm entlastet nicht nur die Devisenbilanz des Landes, es hat auch viele Arbeitsplätze geschaffen. Die dadurch ent-

standenen Umweltprobleme sind allerdings erheblich, wobei von der Gentechnologie gewisse Beiträge zur Lösung dieser Probleme erwartet werden.

Mit nachwachsenden Rohstoffen werden z. Z. auch die Industrieländer in großem Stile aus den Ländern der Dritten Welt versorgt, z. B. im Falle von pflanzlichen Ölen und Fetten. Diese Versorgung ist bislang außerordentlich großen Schwankungen unterworfen, die meist auf klimatische Schwierigkeiten, Krankheitsbefall der Pflanzen etc. zurückzuführen sind. Die Gentechnologie bietet im Prinzip die Möglichkeit, hochwertige Rohstoffe langfristig auf biotechnologischer Basis in den Industrieländern selbst zu produzieren. Dies müßte sich auf solche Länder der dritten Welt, für die pflanzliche Rohstoffe die wichtigsten Ausfuhrprodukte darstellen, negativ auswirken. Es ist daher Sorge zu tragen, daß solche Entwicklungsarbeiten in den Industrieländern nicht nur zu Lasten der Länder der Dritten Welt aufgenommen werden.

Möglichkeiten der Länder der Dritten Welt zu gentechnologischen Arbeiten

Der Einsatz von Hochtechnologien von der Art der Gentechnologie bedarf eines großen Aufwandes an Forschung und Lehre sowie einer gut ausgebauten Infrastruktur. Diese Voraussetzungen sind z. Z. in vielen Ländern der Dritten Welt nicht gegeben. Ohne entsprechende Maßnahmen ist daher zu erwarten, daß der jetzt schon existierende Abstand zu den Industrieländern immer größer wird. Es wird von großer Bedeutung sein, Forschungsmöglichkeiten zu schaffen, da viele Probleme aus Gesundheit und Ernährung der Dritten Welt in den Industrieländern nicht bearbeitet werden. Dies hat wirtschaftliche Gründe, wenn die zu entwickelnden Produkte, z. B. ein Malariaimpfstoff, nicht mit Gewinn verkauft werden können; viele Krankheitserreger lassen sich auch nur unter den lokalen Bedingungen züchten.

Den Ländern der Dritten Welt ist diese Problematik im allgemeinen bewußt. Es gibt daher sehr viele bilaterale Kooperationen, die oft über UNO-Organisationen (FAO, UNIDO, Weltbank etc.) initiiert, koordiniert und verwaltet werden. Schließlich hat die UNIDO die Gründung eines Internationalen Zentrums für Gentechnologie und Biotechnologie initiiert, das seit Mitte des Jahres an zwei Standorten seine Arbeit aufgenommen hat. In einer Reihe von Ländern der Dritten Welt, vorzugsweise in Schwellenländern, sind in den letzten Jahren bio- und gentechnologische Forschungseinrichtungen aufgebaut worden. Insgesamt ist es sicher nicht unproblematisch, daß bei all diesen Projekten auch ein gewisses Prestigedenken unverkennbar ist. Hier wird es insgesamt die Politik der Industrieländer und Finanzorganisationen sein müssen, den Ländern der Dritten Welt dabei zu helfen, für sie wichtige Fragen zu definieren und dabei keineswegs den Lösungsweg, auch was die Techniken angeht, vorzuschreiben.

In Fragen des Risikos und der Risikobewertung ist die Übertragung der in den Industriestaaten gülti-

gen Sicherheitsstandards nicht immer möglich, weil in Ländern der Dritten Welt häufig abgewogen werden muß zwischen erkennbaren Risiken und der unmittelbaren Not, die durch entsprechende Projekte gelindert werden könnte.

Die Kenntnisse über die möglichen Auswirkungen der Anwendung der Gentechnologie in der Dritten Welt und über die komplexen Themen, die damit verbunden sind, sind derzeit noch sehr gering.

5.3.2 Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern,

1. Projekte der Technologiefolgenabschätzung für den Transfer der Gentechnologie in die Länder der Dritten Welt und ihre Anwendung in diesen Ländern verstärkt zu fördern — vor allem auch bei internationalen Organisationen.
2. bilaterale Forschungsprogramme im Bereich der Gentechnologie als Bestandteil des Wissenschaftsaustausches mit Ländern der Dritten Welt verstärkt zu fördern.
3. das Internationale Zentrum für Gentechnologie und Biotechnologie (ICGEB), eine gemeinsame Gründung der Länder der Dritten Welt, durch eine Mitgliedschaft der Bundesrepublik Deutschland zu unterstützen. Darüber hinaus sollte die Bundesregierung darauf hinwirken, daß auch andere Industrieländer Mitglied des ICGEB werden.
4. Forschungsprojekte auf dem Gebiet der Parasitologie zu unterstützen, die für die Länder der Dritten Welt von besonderer Bedeutung sind.

Die *Regierungen von Bund und Ländern* sollten aufgefordert werden,

5. Partnerschaften zwischen gentechnologisch arbeitenden Hochschulinstituten und entsprechenden Instituten in den Ländern der Dritten Welt zu fördern. Ein Partnerschaftsprogramm sollte ausgeschrieben und aufgrund wissenschaftlicher Begutachtung vom Bund und den Ländern finanziert werden.

5.4 Literatur

Beardsley, T.: Cuban biotechnology: Progress despite isolation. *Nature*, 320, 1986, 8.

Bialy, H.: Cuban Biotechnology: Interferon as a Model. *Biotechnology* 4, 1986, 265—266.

BMFT — Bundesministerium für Forschung und Technologie: Neue Technik für die Dritte Welt — Konzeption und Beispiele. Bonn, 1985.

BML — Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten: Gesamtkonzeption Nachwachsende Rohstoffe. Schriftenreihe A. Angewandte Wissenschaft, Sonderheft. Landwirtschaftsverlag Münster-Hiltrup, 1983.

BMZ — Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit: Antwort auf eine Umfrage der Enquete-Kommission, 1986. Drs. 153.

Boehneke, E.: Auch unsere Landwirtschaft ist gefährdet. *epd-Entwicklungsdienst* 10, 1985, 15—18.

Bücken, H.: Das Bernhard Nocht-Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten Hamburg. *Umschau* 1, 1986, 8—13.

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.: Arzneimittel und Dritte Welt. Frankfurt. 4. Aufl., 1984.

CIP — International Potato Center: Potatoes for the Developing World. Lima, Peru, 1984.

Colwell, R.R.: Microbiological Resource Centers. *Science* 233, 4762, 1986, 401.

Conrad, K.: Brasiliens Alkohol-Probleme. *Spektrum der Wissenschaft*, September, 1986, 16—18.

Datta, A.: Machtlose Spielfiguren auf dem Weltmarkt. *epd-Entwicklungspolitik* 10, 1985, a—d.

Eichmann, K.: Antwort auf eine Umfrage der Enquete-Kommission. 1986. A-323.

Goodman, R.M.: Bringing new technology to old world agriculture. *Biotechnology* 3, 1985, 708—709.

ICGEB: Report of the Meeting of the Panel of Scientific Advisers. ICGEB/Prep. Comm./6/9. 1985.

Kamel, W.: Antwort der UNIDO auf eine Umfrage der Enquete-Kommission, 1986. Drs. 148.

Kenney, M.: Reflections on a visit to latin-american biotechnology research institutes. *GeneWatch* Sept./Okt., 1985, 4—5.

Kenney, M.; Buttel, F.: Biotechnology: Prospects and Dilemmas for Third World Development. In: de Boer, S. et al. (Hrsg.): *Development and Chance* 16, 1985, 61—91.

Krätzig, T.: Bioalkohol für Autos. Schnapsidee oder Schuldenbremse? *Bild der Wissenschaft* 2, 1986, 68—72.

Mang Ke-qiang; Liu Yong-hui: Biotechnology in China: Walking on two legs. *Biotechnology* 4, 1986, 285—290.

McConnell, D.J.: Basic ingredients required for capability building in genetic engineering and biotechnology in developing countries: some objectives for the International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology. In: UNIDO: *Capability Building in Biotechnology and Genetic Engineering in Developing Countries*. UNIDO/IS. 608, 1986, 1—42.

Miller, J.A.: Cuba's Commitment to Genetic Engineering Grows in Size and Scope. *Genetic Engineering News*, 22. 5. 1986.

Newmark, P.: More Plans for malaria vaccine. *Nature* 321, 1986, 721.

Paschoal, A.D.: Die Bürde der Agrartechnologie für Brasilien. *epd-Entwicklungspolitik* 10, 1985, 1.

Rao, J.S.: Science and technology in India. *Science* 229, 1985, 130—134.

Rao, R.: Indian science. Making the numbers count. *Nature* 322, 1986, 98.

Riazuddin, S.: Capability Building in Biotechnology and Genetic Engineering by Developing Countries. In: UNIDO: *Capability Building in Biotechnology and Genetic Engineering in Developing Countries*. UNIDO/IS. 608, 1986, 443—59.

Schmid, R.: Nur wenig im Bewußtsein haften geblieben. epd-Entwicklungspolitik 10, 1985, 9—10.

Sinskey, A.J.: The effects of development in biotechnology on the Third World: Current status, transfer of technology, future of biotechnology. UNIDO 1D/WG. 412/4, 6. 1. 1984.

Swaminathan, M.S.: Introduction to: v. Weizsäcker, E. U. et al. (Hrsg.): New Frontiers in Technology Application. Proceedings of the ad hoc panel of specialists of the United Nations Advisory Committee on Science and Technology for Development on „Integrated Application of Emerging and Traditional Technologies for Development“, held at the IRRI, Los Banos, Laguna, Philippinen. 13.—16. 12. 1982. Tycooly International Publishing Ltd. Dublin 1983.

UNIDO: The promise of biotechnology and genetic engineering for Africa. Prepared for the OAU/ECA Expert Group Meeting on the Implications of New Technologies

for the Implementation of the Lagos Plan of Action. Mbabane, Swasiland, 22.—26. 10. 1984.

Weltbank: World Development Report 1986. Oxford University Press, New York, 1986.

WHO: Global Eradication of Smallpox. Bulletin of the World Health Organization 58, 2, 1980, 161—163.

Wu, R.: Building Biotechnology Research and Development Capability in Developing Countries. In: UNIDO: Capability Building in Biotechnology and Genetic Engineering in Developing Countries. UNIDO/IS. 608, 1986, 61 bis 75.

Zehni, M.S.: Antwort der FAO auf eine Umfrage der Enquete-Kommission, 1986. A-317.

Zimmermann, B.K.: The United Nations ICGB. Biotechnology 3, 1985, 710.

6. Anwendung der Gentechnologie zu militärischen Zwecken

Inhaltsverzeichnis	Seite
6.1 Einleitung	260
6.2 Biologische Waffen	261
6.2.1 Definition	261
6.2.2 Mögliche Abwehrmaßnahmen gegen B-Waffen	263
6.2.3 Bedingungen des Einsatzes biologischer Kampfstoffe	263
6.3 Derzeitiger Umfang der Forschung und der Herstellung biologischer Waffen	264
6.3.1 Rechtliche Rahmenbedingungen	264
6.3.1.1 WEU-Vertrag	264
6.3.1.2 B-Waffen-Übereinkommen	264
6.3.2 Umfang der B-Waffen-Forschung und -Entwicklung	265
6.4 Perspektiven der Anwendung gentechnologischer Methoden	265
6.5 Bewertung und Empfehlungen	266
6.6 Literatur	267

6.1 Einleitung

Schon seit der Antike sind Vorfälle biologischer Kriegsführung bekannt, z. B. das Vergiften von Brunnen mit Leichen. Vor allem aber seit der Entdeckung von Mikroorganismen als Erreger bestimmter Krankheiten gegen Ende des 19. Jahrhunderts wurde auch der konkrete militärische Einsatz von Krankheitserregern in Betracht gezogen. Nachdem 1925 durch das Genfer Protokoll der (erfolglose) Versuch gemacht wurde, die Verwendung bakteriologischer Kriegsmittel zu verbieten, begann in den 30er Jahren und während des 2. Weltkriegs die Erforschung der Möglichkeiten einer biologischen Kriegsführung. Überbleibsel der damaligen Forschungsarbeiten ist die immer noch verseuchte

schottische Insel Gruinard, auf der Großbritannien 1942 die Wirkungen einer Bombe mit Milzbrandernregern testete. Ein tatsächlicher Kriegseinsatz biologischer Kampfstoffe läßt sich weder für die Zeit des 2. Weltkriegs noch in späteren Auseinandersetzungen beweisen.

Wegen der Möglichkeiten der Gentechnologie, bestimmte (Mikro-)Organismen mit neuen Eigenschaften auszustatten, die Massenproduktion bestimmter Stoffe zu erleichtern sowie wegen der an diese Technik geknüpften Erwartungen hinsichtlich der Herstellung von Therapeutika, Diagnostika und Impfstoffen besteht die Möglichkeit, daß die Gentechnologie auch im militärischen Bereich Anwendung finden könnte.

6.2 Biologische Waffen

6.2.1 Definition

Eine Definition des Begriffs der biologischen Waffe stößt auf Schwierigkeiten, insbesondere in seiner Abgrenzung zu den chemischen Waffen. Die Bezeichnung als biologische Waffe bezieht sich auf die Verwendung von biologischem Material, um einen Feind zu vernichten oder kampfunfähig zu machen, wobei die Waffenqualität dieses Materials in seinen pathogenen Eigenschaften und/oder seinen giftigen Ausscheidungsprodukten begründet ist. Ihr Einsatz kann entweder direkt gegen Personen oder auch gegen deren Umwelt — Vieh, Ernte oder das Ökosystem, in dem sie leben — erfolgen. Zu den biologischen Waffen werden zum einen Infektionskrankheiten hervorrufoende Bakterien, Protozoen, Viren und Pilze¹⁾ gezählt, zum anderen nach überwiegen-

der Ansicht auch Toxine, die von Bakterien oder Pilzen produziert werden²⁾. Schließlich werden mitunter auch Insekten und andere Tiere zu den biologischen Waffen gezählt, sofern sie als Überträger von Krankheitserregern fungieren.

Von einer entsprechenden Definition geht auch das „Protokoll Nr. III über die Rüstungskontrolle“ des WEU-Vertrages aus, das aber zusätzlich die zur militärischen Verwendung dieser Stoffe bestimmten Einrichtungen und Geräte einbezieht³⁾.

Der Generalsekretär der Vereinten Nationen nannte 1969 Beispiele für Stoffe, die als biologische Kampfstoffe Anwendung finden könnten⁴⁾. Diese in der Tabelle 6-1 aufgeführten Stoffe sind auch zu zivilen Zwecken in der Impfstoffherstellung verwendbar. In der Regel können die genannten Stoffe durch Zwischenwirte übertragen werden.

¹⁾ Antwort der Bundesregierung, BT-Drucksache 10/3365, S. 5

²⁾ Rosebury, Kabat, 1947

³⁾ Anlage II, Nr. III. a; BGBl. II (1955), S. 266

⁴⁾ Chemische und bakteriologische Waffen, 1969

Tabelle 6-1

Biologische Kampfstoffe

Krankheit	Infektionsfähigkeit ¹⁾	Übertragbarkeit ²⁾	Inkubationszeit ³⁾	Krankheitsdauer ³⁾	Sterblichkeitsziffer ³⁾	Therapie mit Antibiotika
<i>Verursacht durch Viren:</i>						
Chikungunya-Fieber	wahrscheinlich	keine	2 bis 6 Tage	2 Wochen bis einige Monate	sehr niedrig (< 1 %)	keine
Dengue-Fieber	hoch	keine	5 bis 8 Tage	einige Tage bis mehrere Wochen	sehr niedrig (< 1 %)	keine
Östliche Enzephalitis der Pferde	hoch	keine	5 bis 15 Tage	1 bis 3 Wochen	hoch (60 %)	keine
durch Zecken übertragene Enzephalitis	hoch	keine	1 bis 2 Wochen	1 Woche bis einige Monate	variabel bis zu 30 %	keine
Venezolanische Enzephalitis der Pferde	hoch	keine	2 bis 5 Tage	3 bis 10 Tage	niedrig (< 1 %)	keine
Influenza	hoch	hoch	1 bis 3 Tage	3 bis 10 Tage	gewöhnlich niedrig, außer bei Komplikationen	keine
Gelbfieber	hoch	keine	3 bis 6 Tage	1 bis 2 Wochen	hoch (bis zu 40 %)	keine
Pocken	hoch	hoch	7 bis 16 Tage	12 bis 14 Tage	variabel, doch im allgemeinen hoch (bis zu 30 %)	keine

Krankheit	Infektionsfähigkeit ¹⁾	Übertragbarkeit ²⁾	Inkubationszeit ³⁾	Krankheitsdauer ³⁾	Sterblichkeitsziffer ³⁾	Therapie mit Antibiotika
<i>Verursacht durch Rickettsien:</i>						
Q-Fieber	hoch	keine bzw. unerheblich	10 bis 21 Tage (manchmal weniger)	1 bis 3 Wochen	niedrig (gewöhnlich < 1%)	wirksam
Psittakose	hoch	ziemlich hoch	4 bis 15 Tage	1 bis mehrere Wochen	ziemlich hoch	wirksam
Rocky-Mountains-Fleckfieber	hoch	keine	3 bis 10 Tage	2 Wochen bis mehrere Monate	meist hoch (bis zu 80 %)	wirksam
Fleckfieber	hoch	keine	6 bis 15 Tage	einige Wochen bis mehrere Monate	variabel, doch meist hoch (bis zu 70 %)	wirksam
<i>Verursacht durch Bakterien:</i>						
Milzbrand (Lungenmilzbrand)	ziemlich hoch	unerheblich	1 bis 5 Tage	3 bis 5 Tage	fast immer tödlich	wirksam bei sehr frühzeitiger Behandlung
Brucellose	hoch	keine	1 bis 3 Wochen	einige Wochen bis mehrere Monate	niedrig (< 25 %)	ziemlich wirksam
Cholera	gering	hoch	1 bis 5 Tage	einige bis mehrere Wochen	meist hoch (bis zu 80 %)	ziemlich wirksam
Rotz	hoch	keine	2 bis 14 Tage	4 bis 6 Wochen	fast immer tödlich	wenig wirksam
Malioidosis	hoch	keine	1 bis 5 Tage	4 bis 20 Tage	nahezu 100 %	ziemlich wirksam
Pest (Lungenpest)	hoch	hoch	2 bis 5 Tage	1 bis 2 Tage	nahezu 100 %	mäßig wirksam bei frühzeitiger Anwendung
Tularämie	hoch	unerheblich	1 bis 10 Tage	2 bis mehrere Wochen	meist niedrig, manchmal jedoch bis 60 %	wirksam
Typhus	ziemlich hoch	ziemlich hoch	1 bis 3 Wochen	wenige bis mehrere Wochen	ziemlich hoch (bis zu 10 %)	ziemlich wirksam
Dysenterie	hoch	hoch	1 bis 3 Tage	einige Tage oder Wochen	niedrig bis ziemlich hoch, je nach Bakterienstamm	wirksam

Krankheit	Infektionsfähigkeit ¹⁾	Übertragbarkeit ²⁾	Inkubationszeit ³⁾	Krankheitsdauer ³⁾	Sterblichkeitsziffer ³⁾	Therapie mit Antibiotika
<i>Verursacht durch Pilze:</i>						
Coccidioidomykose	hoch	keine	1 bis 3 Wochen	einige Wochen oder Monate	niedrig	keine

- 1) Infektionsfähigkeit bedeutet das Vermögen des Parasiten, in den Wirtorganismus einzudringen und sich dort zu vermehren; dabei bleibt das klinische Erscheinungsbild der Krankheit außer Betracht. Es gibt nämlich mehrere Erreger, die bei der Mehrheit der ihnen ausgesetzten Personen zwar eine Infektion verursachen, aber keine klinischen Symptome hervorrufen.
- 2) Übertragbarkeit: Dieser Begriff bezieht sich auf die unmittelbare Übertragung von Mensch zu Menschen ohne Zwischenschaltung eines Arthropoden als Überträger.
- 3) Die unter Inkubationszeit, Krankheitsdauer und Sterblichkeitsziffer genannten Zahlen beruhen auf epidemiologischen Daten. Sie schwanken je nach Virulenz und Dosis des Erregers, Widerstandsfähigkeit des Wirtorganismus sowie vielen anderen Faktoren. Bei absichtlicher Verbreitung massiver Konzentrationen des Erregers als Kriegsmittel könnten die Inkubationszeit kürzer und die Symptome schwerer sein. Die Sterblichkeitsziffer bezeichnet das Verhältnis zwischen der Zahl der Todesfälle und der Zahl der erkrankten (nicht der infizierten) Personen bei fehlender Behandlung.

Von den verschiedenen verwendbaren — in der vorstehenden Übersicht nicht aufgeführten — Toxinen sind vor allem die von Bakterien gebildeten Botulinus- und Tetanustoxine sowie Mykotoxine als Stoffwechselprodukte von Pilzen zu nennen. Diese gehören zu den giftigsten Substanzen überhaupt, so wird etwa beim Botulinustoxin A die für den Menschen tödliche Dosis zwischen 0,0004 mg und 0,07 mg angegeben⁵⁾. Zum Vergleich: Der giftigste chemische Kampfstoff, das Nervengas VX, wirkt ab einer Dosis von 0,5 mg tödlich⁶⁾.

6.2.2 Mögliche Abwehrmaßnahmen gegen B-Waffen

Gegen eine Infektion mit Krankheitserregern stehen einmal physikalische Schutzmaßnahmen — Schutzkleidung, ABC-Schutzmasken — zur Verfügung. Diese sind aber nur in geringem Umfang und bei einer begrenzten Personenzahl wirksam, da ihr Einsatz nur erfolgen kann, sofern ein Vorhandensein biologischer Kampfstoffe bereits erkannt wurde. Diese sind aber in der Regel erst durch ihre Wirkungen zu bemerken, die häufig erst nach einer Inkubationszeit von mehreren Tagen auftreten⁷⁾. Eine allgemeine prophylaktische Immunisierung der Bevölkerung scheidet, sofern sie medizinisch überhaupt möglich sein sollte, wegen der Vielzahl unterschiedlicher Infektionserreger aus. Wenn eine Infektion bereits erfolgt ist, werden medizinische Gegenmaßnahmen dadurch erschwert, daß eine Identifizierung der eingesetzten Mikroorganismen oder Toxine häufig auf Schwierigkeiten stößt und einen längeren Zeitraum beansprucht⁸⁾. Bis dahin kann sich aber eine bestimmte Infektionskrankheit epidemieartig ausgebreitet haben. Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß derzeit ein umfassender wirksamer Schutz gegen B-Waffen nicht möglich ist.

6.2.3 Bedingungen des Einsatzes biologischer Kampfstoffe

Die Verwendung von Mikroorganismen, Viren oder Toxinen als Kampfstoff kann z. B. erfolgen durch Versprühen als Aerosol⁹⁾ oder durch die direkte Einbringung in andere Überträgermedien, wie z. B. Trinkwasser oder Nahrungsmittel.

Theoretisch lassen sich alle pathogenen Mikroorganismen, Viren und Toxine als biologische Waffen einsetzen. Um allerdings militärisch verwendbar zu sein, müssen sie bestimmte Anforderungen erfüllen¹⁰⁾:

- stark schädigende Wirkung
- Möglichkeit effizienter Verbreitung
- Eingeschränkte Abwehrmöglichkeiten
- Herstellbarkeit in großen Mengen

Der Einsatz von B-Kampfstoffen stößt auf bestimmte technische Schranken: Da die Waffenwirkung erst eintritt, wenn die pathogenen Stoffe vom Menschen aufgenommen werden, ist es erforderlich, daß diese in der Lage sind, aus dem Übertragungsmedium (Luft, Wasser, Nahrungsmittel) in den menschlichen Organismus einzudringen und dabei möglichst lange ihre schädigenden Eigenschaften zu erhalten. Obwohl insbesondere einige pathogene Mikroorganismen (in Form von Sporen) außerordentlich langlebig sind, man denke an die oben erwähnte seit dem 2. Weltkrieg andauernde Verseuchung der Insel Gruinard, ist die Mehrzahl natürlicher, pathogener Mikroorganismen sehr empfindlich gegen Umwelteinflüsse wie UV-Strahlen, Eintrocknen oder Sauerstoffzufuhr. Außerhalb des Wirts verlieren die meisten Erreger ihre Infektiosität relativ schnell¹¹⁾. Das führt dazu, daß diese als biologische Waffe ungeeignet sind.

⁵⁾ Janssen, 1985, S. 64

⁶⁾ Chemische und bakteriologische Waffen, 1969, Anhang II

⁷⁾ vgl. die vorstehende Übersicht

⁸⁾ Chemische und bakteriologische Waffen, 1969, S. 18ff.

⁹⁾ in einem Gas verteilte feinste Flüssigkeitströpfchen

¹⁰⁾ US Departments of Army and Air Force manual TM 3-216/ATM 355-56, 1964

¹¹⁾ Chemische und bakteriologische Waffen, 1969, S. 6

Eine weitere Schwierigkeit ergibt sich aus der häufig nicht kontrollierbaren Verbreitung bestimmter B-Agenzien. Daher ist neben einer beabsichtigten Schädigung des Gegners in der Regel auch eine Beeinträchtigung der eigenen Bevölkerung und Soldaten zu befürchten. Aufgrund der nicht zielgerichteten und vor allem kaum steuerbaren Verbreitung biologischer Kampfstoffe lassen sich die Auswirkungen eines B-Waffen-Einsatzes nicht auf das angestrebte Ziel beschränken. Diese Tatsache begrenzt bisher den militärischen Wert biologischer Waffen¹²⁾ und wird als mitentscheidender Grund für die bisherige Zurückhaltung bei einer kriegerischen Verwendung gesehen¹³⁾. Theoretisch könnte bei einigen B-Kampfstoffen eine Schädigung der eigenen Bevölkerung und Soldaten durch vorhergehende Impfung vermieden werden. Derartige Massenimpfungen dürften aber einem potentiellen Gegner nur schwer zu verbergen sein und ihm damit Hinweise liefern, sich selbst entsprechend zu schützen.

6.3 Derzeitiger Umfang der Forschung und der Herstellung biologischer Waffen

6.3.1 Rechtliche Rahmenbedingungen

6.3.1.1 WEU-Vertrag

Im *Protokoll Nr. III über die Rüstungskontrolle*¹⁴⁾ zur Ergänzung des WEU-Vertrages hat sich die Bundesrepublik Deutschland im Jahre 1955 verpflichtet, in ihrem Gebiet keine biologischen Waffen herzustellen. Die Kontrolle der Einhaltung dieser Vorschrift obliegt dem Amt für Rüstungskontrolle der WEU. Zu dessen Aufgaben gehört auch die Durchführung von Stichproben und Inspektionen in Produktionsanlagen, Depots und bei den Streitkräften. Diese erfolgen in der Regel lediglich durch Informationsanfragen, um insbesondere Unfälle und Schäden, etwa in der Impfstoffproduktion, zu vermeiden, da es diesbezüglich an einer zwischenstaatlichen Vereinbarung über die Leistung von Schadensersatz fehlt.

6.3.1.2 B-Waffen-Übereinkommen

Am 7. April 1983 ist die Bundesrepublik Deutschland dem *Übereinkommen über das Verbot der Entwicklung, Herstellung und Lagerung bakteriologischer (biologischer) Waffen und von Toxinwaffen sowie über die Vernichtung solcher Waffen vom 10. April 1972* beigetreten. Das Übereinkommen ist durch Gesetz vom 21. Februar 1983¹⁵⁾ verbindliches Recht der Bundesrepublik Deutschland geworden. Ebenfalls dem Übereinkommen beigetreten sind die übrigen NATO-Staaten wie auch die Länder des Warschauer Pakts.

In dem Übereinkommen verpflichten sich die Vertragsstaaten keine biologischen Kampfstoffe — ungeachtet ihrer Herstellungsmethode — zu entwickeln oder herzustellen. Das gleiche gilt für Waffen und Ausrüstungsgegenstände, die für die Verwendung solcher Kampfstoffe zu feindseligen Zwecken oder bewaffneten Konflikten bestimmt sind¹⁶⁾. Desweiteren verpflichtet sich jeder Vertragsstaat derartige Kampfstoffe und Waffen, die sich bereits in seinem Besitz befinden, zu vernichten¹⁷⁾. Ausgenommen von dem Entwicklungs- und Herstellungsverbot sind die Arten und Mengen von Mikroorganismen, Viren und Toxinen, die durch Vorbeugungs-, Schutz- oder sonstige friedliche Zwecke gerechtfertigt sind.

Das Übereinkommen enthält keine Definition biologischer Waffen, vielmehr wird allgemein von mikrobiologischen und anderen biologischen Agenzien und Toxinen gesprochen¹⁸⁾. Wie von der ersten Überprüfungskonferenz 1980 entschieden¹⁹⁾ und durch die zweite Überprüfungskonferenz 1986 bekräftigt²⁰⁾, fallen darunter auch alle Stoffe, die durch die Anwendung von DNA-Rekombinationstechniken entstehen könnten²¹⁾.

Seit Abschluß bzw. Ratifizierung des Übereinkommens durch die Unterzeichnerstaaten, ist die Herstellung biologischer Kampfstoffe über das nach dem Übereinkommen zulässige Maß hinaus nicht nachgewiesen worden. Ob dieses eher auf das Übereinkommen oder auf den begrenzten militärischen Wert biologischer Waffen zurückzuführen ist, kann nicht eindeutig festgestellt werden. Der Vertrag weist mehrere Schwachstellen auf:

Kein generelles Verbot

Der Vertrag erlaubt Entwicklung, Herstellung und Lagerung mikrobiologischen Materials und von Toxinen zu defensiven und sonstigen friedlichen Zwecken. Es stößt auf Schwierigkeiten, die Grenze zu bestimmen, wann eine Rechtfertigung durch friedliche Zwecke nicht mehr gegeben ist. Ein Beispiel dafür ist die Herstellung von Impfstoffen. Maßnahmen zum Schutz gegen B-Agenzien sind häufig identisch mit denen zum Schutz vor Infektionserregern und mikrobakteriellen Toxinen des zivilen Gesundheitswesens²²⁾. Zur Herstellung von Impf- und anderen Abwehrstoffen ist es in der Regel erforderlich, die entsprechenden Agenzien zu produzieren, um mit ihnen die geplanten Schutzmaßnahmen zu testen. Hier besteht das Problem, daß zwischen Stoffen und Verfahren zu Schutzzwecken und solchen zu aggressiven Zwecken nur sehr schwer zu unterscheiden ist²³⁾. Dabei handelt es sich insbesondere um ein Mengenproblem. Wegen der hohen Giftigkeit vieler Toxine sind diese

¹⁶⁾ Artikel I des Übereinkommens

¹⁷⁾ Artikel II

¹⁸⁾ Artikel I

¹⁹⁾ Finder, 1956, S. 7

²⁰⁾ Dokument BWC/CONF. II/11, S. 8

²¹⁾ Finder, 1986, S. 7

²²⁾ Antwort der BReg, BT-Drucksache 10/3365, S. 5

²³⁾ Bothe, 24/64

¹²⁾ Meselson, 1970, S. 15

¹³⁾ Tucker, 1984—1985, S. 61 f.

¹⁴⁾ v. 25. März 1955, BGBl. II, S. 266

¹⁵⁾ BGBl. II S. 132

auch schon in geringen Mengen zu aggressiven Zwecken zu nutzen. Bei vermehrungsfähigen Agenden, Mikroorganismen und Viren, ist die Frage der vorhandenen Mengen ohnehin ohne Bedeutung.

Beschränkung auf Entwicklung und Herstellung

Nicht verboten wird durch das Übereinkommen jede Art von Forschung zu Zwecken biologischer Kriegführung. Das gilt jedenfalls dann, wenn man unter Forschung etwas versteht, was der Entwicklung vorgeschaltet ist. Auch hier ist es kaum möglich, eine Grenze zu ziehen, wo die bereits verbotene Entwicklungsphase beginnt.

Fehlen von Verifikationsmöglichkeiten

Als entscheidender Schwachpunkt des Übereinkommens wird das Fehlen jeglicher Verifikationsmöglichkeiten gesehen. Der Vertrag sieht kein Instrumentarium vor, mit dem überprüft werden kann, ob die Vertragsstaaten die Vereinbarungen befolgen. Um diesem Mißstand abzuwehren, hat Schweden auf der 1. Überprüfungskonferenz des Übereinkommens im Jahr 1980 eine Verifikationsregelung vorgeschlagen, nach der ein aus Experten der Vertragsstaaten zusammengesetztes Gremium die Einhaltung des Übereinkommens hätte überprüfen können. Eine solche Vereinbarung scheiterte am Widerstand der Staaten des Warschauer Pakts. Im Jahr 1982 haben Schweden und 1984 Großbritannien unterstützt durch die Bundesrepublik Deutschland bei den Vereinten Nationen Resolutionen mit dem Ziel eingebracht, eine Kontrollbestimmung zur Einhaltung des Übereinkommens einzuführen. Sie sind jeweils am Widerstand der Sowjetunion gescheitert, die schon die Diskussion solcher Resolutionsentwürfe abgelehnt hat.

Auch die 2. Überprüfungskonferenz im September 1986 konnte eine Verifikationsregelung nicht vereinbaren, da sie dazu nicht beauftragt war. Zur Vermeidung von Unklarheiten, Zweifeln und gegenseitigen Verdächtigungen wurden aber eine Reihe von vertrauensbildenden Maßnahmen vereinbart, die einen Informationsaustausch über biologische Forschungsprojekte in dem durch das Übereinkommen erlaubten Rahmen gewährleisten sollen. Im einzelnen wurde folgendes vereinbart²⁴⁾:

- Datenaustausch über Forschungszentren und Laboratorien mit höchstem Sicherheitsstandard und Einrichtungen zum erlaubten Umgang mit biologischen Materialien, die ein hohes persönliches oder allgemeines Risiko mit sich bringen. Der Datenaustausch soll den Namen, den Ort sowie Umfang und allgemeine Beschreibung der Aktivitäten der Forschungseinrichtung umfassen.
- Austausch von Informationen über das Auftreten ansteckender Krankheiten und ähnlicher durch Toxine verursachter Erscheinungen, die nach Typ, Entwicklung, Ort und Zeit des Auftretens vom normalen Muster abweichen.

- Unterstützung der Publikation von Ergebnissen biologischer Forschung, die direkt mit der Konvention in Verbindung stehen, in wissenschaftlichen Zeitschriften, die für alle Staaten zugänglich sind.

- Aktive Förderung von Kontakten zwischen Wissenschaftlern, die biologische Forschung in direktem Zusammenhang mit der Konvention betreiben, einschließlich gemeinsamer Forschungen auf gegenseitig vereinbarter Basis.

6.3.2 Umfang der B-Waffen-Forschung und -Entwicklung

In welchem Umfang zur Zeit in der Welt Forschung im Zusammenhang mit der Entwicklung biologischer Kampfstoffe betrieben wird, läßt sich nicht feststellen. Das hängt nicht zuletzt mit den oben beschriebenen Definitionsproblemen und den häufigen Überschneidungen zivil und militärisch nutzbarer Forschungsprojekte zusammen. Seit einiger Zeit besteht die Vermutung, daß die Sowjetunion intensive B-Kampfstoffforschung betreibt²⁵⁾. In den USA führt das U.S. Army Research Institute for Infectious Diseases (USAMRIID) Forschungen im Bereich der biologischen Verteidigung durch²⁶⁾. Zu beachten ist hierbei, daß keine Anhaltspunkte bestehen, daß diese Forschungen über das nach dem B-Waffen-Übereinkommen erlaubte Maß hinausgehen.

In der Bundesrepublik Deutschland werden keine Arbeiten durchgeführt, die gegen das Übereinkommen von 1972 verstoßen²⁷⁾. Soweit biologische Forschungsarbeiten im Bereich des BMVg durchgeführt werden, geschieht dies im Rahmen der wehrmedizinischen Forschung, deren Einzelprojekte dem Haushaltsausschuß des Deutschen Bundestages vorliegen²⁸⁾. Dieses Forschungsgebiet umfaßt den medizinischen ABC-Schutz, wozu u. a. Strahlen- und Immunbiologie gehören, die allgemeine Wehrmedizin, d. h. Kriegschirurgie, Seuchenhygiene, Physiologie etc., sowie die Wehrpsychologie. Dabei sind die Einzelvorhaben öffentlich und werden heute von privaten oder Universitätsinstituten durchgeführt. Dabei sehen die jeweiligen Verträge die Möglichkeit der Publizierung der Forschungsergebnisse ausdrücklich vor.

6.4 Perspektiven der Anwendung gentechnologischer Methoden

Welche Anwendungsmöglichkeiten sich der Gentechnologie im militärischen Bereich bieten, ist unstritten. Teilweise wird die Annahme geäußert, es könne mittels gentechnischer Methoden in Zukunft möglich sein, neuartige, gefährlichere Mikroorga-

²⁵⁾ Tucker, 1984—85, S. 59 f.; Finder, 1986, S. 8 ff.

²⁶⁾ Tucker, 1984—85, S. 68

²⁷⁾ Antwort der BReg., BT-Drucksache 10/3365, S. 4

²⁸⁾ Haushaltsplan Kapitel 14 20 Titel 551 02 und 551 12

²⁴⁾ Dokument BWC/CONF. II/11

nismen oder Viren herzustellen, z. B. durch Übertragung von Resistenzgenen, von pathogenen Eigenschaften oder durch Änderung der Wirtsspezifität²⁹⁾. Daß diese Annahmen von einer realistischen Einschätzung der Möglichkeiten der Gentechnologie ausgehen, wird vielfach bezweifelt³⁰⁾. Auch wenn die Gentechnologie in diesem Bereich Anwendung fände, so sei derzeit nicht erkennbar, daß dadurch Mikroorganismen und Viren herstellbar sind, die das Gefahrenpotential bereits vorhandener B-Kampfstoffe übersteigen könnten³¹⁾. Ähnliches gelte für Toxine, deren militärische Effektivität nicht an die der chemischen Nervengase heranreicht³²⁾. Bedeutung könnte die Gentechnologie insbesondere erlangen bei der Entwicklung von Impfstoffen sowie bei der Entwicklung diagnostischer Verfahren zur Identifizierung von B-Kampfstoffen.

In welchem Umfang die Gentechnologie Gegenstand militärischen Interesses sein wird bzw. schon ist, kann wegen der in diesem Bereich außerhalb der Bundesrepublik Deutschland üblichen Geheimhaltungspraxis nicht eindeutig geklärt werden. Da aber der Abschlußbericht der 2. Überprüfungs-konferenz des B-Waffen-Übereinkommens die Gentechnologie ausdrücklich erwähnt³³⁾, ist anzunehmen, daß diese in Zukunft bedeutsam sein wird. In den USA stieg die Zahl der militärischen Forschungsprojekte, die gentechnische Methoden verwenden, von 0 im Jahre 1980 auf über 40 1984³⁴⁾. Forschungsschwerpunkt ist dabei die Entwicklung von Impfstoffen³⁵⁾. Eine Liste von 59 im Auftrag oder unter Förderung des Department of Defense laufenden Forschungsprojekte wurde im April 1985 veröffentlicht³⁶⁾. Bezüglich der Anwendung gentechnischer Methoden zur Herstellung biologischer Kampfstoffe in der Sowjetunion liegen keine verifizierbaren Angaben vor. In der Bundesrepublik Deutschland ist bisher eine militärische Nutzung gentechnischer Methoden nicht bekannt, für die Zukunft wird diese aber zur Entwicklung verbesserter diagnostischer Verfahren zur Identifizierung von B-Kampfstoffen und zur Impfstoffherstellung in Erwägung gezogen³⁷⁾. Derzeit führt die Tierärztliche Hochschule Hannover im Auftrag des BMVg ein Forschungsprojekt durch, das dazu dient, mit nicht krankmachenden Vertretern der Gruppe der Alphaviren³⁸⁾ Methoden zu entwickeln, die zu einer verbesserten Früherkennung und im weiteren zu wirksameren Impfmaßnahmen für möglichst alle Gruppen der Alphaviren führen sollen. Dazu werden in der Zellkultur monoklonale Antikörper und mit gentechnologischen Methoden herstellbare Schutzstoffe (Oligopeptide) entwickelt. Das Forschungs-

²⁹⁾ Sindheimer, Wright, 1983, S. 20; Feith, 1986

³⁰⁾ vgl. Hilts, 1986; Tucker, 1984—85

³¹⁾ Tucker, 1984—85, S. 67

³²⁾ Tucker, 1984—85, S. 67

³³⁾ Dokument BWC/CONF. II/11

³⁴⁾ Wright 1985; Tucker 1984—85, S. 69; vgl. auch Budianski 1984; Smith, 1984.

³⁵⁾ Finder 1986; Tucker 1984—85

³⁶⁾ abgedruckt in Gene Watch, May-August 1985, S. 14 und 15

³⁷⁾ Sailer, Stenographisches Protokoll 24, S. 44

³⁸⁾ Eine Art dieser Virusgruppe verursacht die sog. Zeckenzephalitis

projekt ist bei der ZKBS angemeldet und genehmigt worden. Die für das Projekt insgesamt bereitgestellten Mittel betragen etwa 900 000 DM.

Auch soweit gentechnologische Forschungsprojekte durchgeführt werden, unterfallen sie dem durch die 2. Überprüfungs-konferenz des B-Waffen-Übereinkommens vereinbarten Informationsaustausch. Ob sich diese Vereinbarung auch hinsichtlich gentechnologischer Projekte bewähren wird, ist noch nicht absehbar.

6.5 Bewertung und Empfehlungen

Die Gentechnologie kann künftig auch zu militärischen Zwecken eingesetzt werden. Es ist noch strittig, ob dadurch im Bereich der B-Waffen eine neue Qualität erreicht werden kann.

Von militärischer Seite betriebene oder aus dem Verteidigungshaushalt finanzierte gentechnische Forschung bringt zugleich das Problem, daß gentechnologische Forschung geheim betrieben oder zumindest Einschränkungen im Austausch ihrer Ergebnisse unterworfen werden könnte.

Die Entwicklung und Produktion biologischer Waffen findet in der Bundesrepublik Deutschland nicht statt. Die Gentechnologie läßt sich künftig aber auch für die Entwicklung von Impfstoffen gegen denkbare biologische Waffen nutzen. Einem möglichen Gewinn an Sicherheit steht dabei aber in mindestens gleicher Weise die Gefahr gegenüber, daß der Besitz wirksamer Gegenmittel gegen einzelne biologische Waffen den Einsatz solcher Waffen erst denkbar und kalkulierbar macht. Der Einstieg in eine vom Militär finanzierte oder betriebene gentechnologische Forschung wirft auch hier das Problem auf, daß auf Dauer Forschung geheim betrieben und ihre Ergebnisse nicht mehr ungehindert publiziert werden könnten.

Daher ist die Vereinbarung der 2. Überprüfungs-konferenz des B-Waffen-Übereinkommens, einen gegenseitigen Informationsaustausch durchzuführen, zu begrüßen. Ob diese Regelung dazu beitragen wird, auch in Zukunft eine Nutzung der Gentechnologie zur Entwicklung biologischer Kampfstoffe zu verhindern, bleibt abzuwarten.

Die Kommission empfiehlt dem Deutschen Bundestag,

1. die *Bundesregierung* aufzufordern, im Rahmen der UNO durch geeignete Maßnahmen darauf hinzuwirken, daß das Verbot der Entwicklung, Produktion und des Einsatzes biologischer Waffen weltweit auch angesichts neuer technischer Möglichkeiten durch die Gentechnologie eingehalten und darüber hinaus ein Verbot der B-Waffen-Forschung sowie eine Verifikationsregelung vereinbart wird.
2. die *Bundesregierung* aufzufordern, wie bisher über das B-Waffen-Übereinkommen von 1972 hinaus auf die B-Waffen-Forschung zu verzichten.

3. gemeinsam mit der *Bundesregierung* sicherzustellen, daß gentechnologische Forschungsprojekte in der Bundesrepublik Deutschland nicht in militärischen Einrichtungen betrieben oder aus Mitteln des Verteidigungshaushalts finanziert werden. Davon ausgenommen sind Projekte, die der Sache nach der Wehrmedizin zugehörig sind. Diese sind für die Öffentlichkeit transparent zu machen.
4. die *Bundesregierung* aufzufordern, die Richtlinien der ZKBS daraufhin zu überprüfen, ob zusätzliche Regelungen erforderlich sind, um die Forschung und Entwicklung biologischer Waffen unter Nutzung der Gentechnologie auszuschließen und ggf. die Richtlinien entsprechend zu ergänzen.

Finder, J., Biological Warfare, Genetic Engineering, and the Treaty That Failed,
The Washington Quarterly 2, 1986, S. 5—14

Hilts, P. J., Biological Weapons Reweighed,
The Washington Post v. 17. August 1986

Jannsen, S., Biologische Kampfstoffe,
in: Butte (Hrsg.), Militarisierte Wissenschaft, Rowohlt, Reinbeck 1985

Lochmann, E.-R.; Käufer, N., Biologische Waffen durch Gentechnologie?
in: Butte, W. (Hrsg.), Militarisierte Wissenschaft, Rowohlt, Reinbek 1985, S. 81—91

Meselson, M., Chemical and biological weapons,
Scientific American, 222, 1970, S. 15

Rosebury, T., Kabat, E. A., Bacterial warfare,
Journal of Immunology 56, 1947 S. 7—96

Sinsheimer, R. L. Wright, S., Recombinant DNA and biological warfare,
Bulletin of the Atomic Scientists., November 1983,
S. 22—26

Smith, R. J., New Army Biowarfare Lab Raises Concerns,
Science 226, 1984, S. 1176

Tucker, J. B., Gene Wars,
Foreign Policy, Nr. 57, 1984—85, S. 58—79

Wright, S., The military and the new biology,
Bulletin of the Atomic Scientists, May 1985, S. 10—16

6.6 Literatur

Budianski, S., US Army's, plan blocked,
Nature 312, 1984, S. 189

Chemische und bakteriologische (biologische) Waffen und die Wirkungen ihrer möglichen Anwendung. Der Bericht des Generalsekretärs der Vereinten Nationen vom 1. Juli 1969, Siegler & Co., Bonn, Wien, Zürich, 1970

Feith, D. J., Statement to the United States Congress on Chemical and Biological Weapons Issues v. 8. August 1986, Drs. 195

7. Übersicht über gentechnologische Forschung und Entwicklungen — Stand, Förderung und internationaler Vergleich

Inhaltsverzeichnis

	Seite
7.1 Marktpotential der Bio- und Gentechnologie	268
7.2 Förderung von Forschung und Entwicklung der Gentechnologie in der Bundesrepublik Deutschland	269
7.2.1 Übersicht Industrie- und Hochschulforschung	269
7.2.2 Fördermaßnahmen des BMFT	269
7.2.2.1 Förderung der themenbezogenen Verbundforschung und Projektförderung	269
7.2.2.2 Förderung von zentralen Schwerpunktprojekten („Genzentren“) .	270
7.2.2.3 Indirekte Maßnahmen	272
7.2.2.3.1 Förderung der biotechnologischen Industrie	272
7.2.2.3.2 Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses	272
7.3 Forschung und Entwicklung der Gentechnologie in anderen Ländern	273
7.3.1 Vereinigte Staaten von Amerika	273
7.3.2 Japan	273
7.3.3 Großbritannien	275
7.3.4 Frankreich	275

	Seite	
7.3.5	Übrige Länder	276
7.3.6	Europäische Gemeinschaft	276
7.4	Bewertung und Empfehlungen	276
7.5	Literatur	277
	1. Zusatzvotum	278
	2. Zusatzvotum	281

Die im folgenden wiedergegebenen Sachverhalte wurden auf der Basis von Informationen aus dem Bundesministerium für Forschung und Technologie (BMFT) zusammengestellt, die dort im Auftrag der Enquete-Kommission erarbeitet wurden.

Die Bundesregierung sieht in der Biotechnologie eine wichtige Zukunftstechnologie mit einem großen Entwicklungspotential vergleichbar mit den Informations- und Kommunikationstechnologien, den neuen Fertigungstechniken sowie der Entwicklung neuer Materialien. Sie schätzt den Beitrag von Gentechnologie und Zellbiologie zur Biotechnologie als sehr hoch ein. Mit diesen modernen Zweigen der Biotechnologie konnten die Kenntnisse über grundlegende Lebensvorgänge sprunghaft vermehrt werden. Damit eröffnen sich Entwicklungsrichtungen und Möglichkeiten, die zu Anfang der 70er Jahre kaum für möglich gehalten wurden. Wegen des erwarteten großen Innovationspotentials für die Entwicklung breiter Bereiche der Volkswirtschaft wird der Biotechnologie eine Schlüsselfunktion zugeschrieben. Als moderne Methodenentwicklung in der Biotechnologie wird der Gentechnologie ein hoher Stellenwert im Programm der Bundesregierung¹⁾ zuerkannt.

Finanzielle Zuwendungen durch das BMFT sollen insbesondere Spitzenleistungen von Personen und Einrichtungen fördern, das Innovationstempo der deutschen Wirtschaft auf diesem Gebiet beschleunigen, die Wettbewerbsfähigkeit der deutschen Wirtschaft stärken und zur Bewältigung öffentlicher Aufgaben, beispielsweise in der Gesundheit, Ernährung und Umwelt beitragen. Außerdem sollen Risikofragen, die sich im Zusammenhang mit der Entwicklung und Einführung neuer gen- und biotechnologischer Verfahren stellen, untersucht und Beiträge zur Lösung von besonderen Problemen in Ländern der Dritten Welt geleistet werden.

7.1 Marktpotential der Bio- und Gentechnologie

Ende 1982 wurde Humaninsulin als erstes gentechnologisches Produkt vom Pharmakonzern Eli Lilly industriell hergestellt und auf den Markt gebracht. Inzwischen sind in USA, Japan und einigen Ländern Europas mehrere Produkte auf dem Markt wie Interferone, menschliches Wachstumshormon und Aminosäuren. Außerdem werden monoklonale Antikörper bereits routinemäßig in der Diagnostik angewendet.

¹⁾ BMFT, 1985

Marktpotentiale für die *Gentechnik* festzustellen oder vorherzusagen ist schwierig, weil in den statistischen und wissenschaftlich-technischen Quellen und Firmeninformationen häufig keine Unterscheidung zwischen konventioneller Biotechnik, Zellkulturtechnik und Gentechnik erfolgt, zumal gentechnische Methoden zunehmend in alle anderen Bereiche der Biotechnik übergreifen.

Gegenüber den teilweise sehr optimistischen früheren Prognosen erfolgt die Markteinführung jedoch deutlich langsamer, auch wenn das Marktpotential weiterhin als außerordentlich hoch eingeschätzt wird. Das weltweite Engagement der Pharma- und Lebensmittelindustrie, von Chemie- und finanzstarken Mischkonzernen und zunehmend auch der Saatgutindustrie nimmt kontinuierlich zu.

Das wirtschaftliche Potential *biotechnischer* Verfahren liegt heute noch überwiegend bei der Nahrungs- und Genußmittelherstellung. Der Anteil neuer Produkte wie Arzneimittel und Chemikalien wächst aber kontinuierlich. In einer Zusammenstellung von Marktdaten „echter“ Biotechnologieprodukte wird ein Umsatz von 60 Mrd. DM, entsprechend 7,5% des Chemie- und Pharmamarktes von 800 Mrd. DM, benannt²⁾. Dabei erreichen Biotech-

Tabelle 7-1

Produktionswert von Produkten, die bereits teilweise oder vollständig biotechnisch hergestellt werden bzw. hergestellt werden könnten⁴⁾

Produkte	Wert in Mio. DM
Arzneimittel	15 798
Öle, Fette, Fettsäuren	1 107
Vitamine	761
Hormone	416
Drogen und Extrakte	356
Tier-Arzneimittel	324
Glykoside und Alkaloide	271
Desinfektionsmittel	231
Gelatine	210
Antibiotika	205
Sera und Impfstoffe	188
Pflanzliche Klebstoffe	179
Enzyme	52

²⁾ Truscheit, 1986

³⁾ Angaben verschiedener deutscher und amerikanischer Firmen und Beratungsunternehmen

⁴⁾ Statistisches Bundesamt, 1985

nologieprodukte im Pharma- und Veterinärmarkt sogar über 25% Marktanteil. Die Vorhersagen für das Weltpotential im Jahr 2 000 bei ausschließlicher Betrachtung von Prozessen, die im Bioreaktor durchgeführt werden, schwanken zwischen 25 und 200 Mrd. US \$³⁾. Für die Bundesrepublik Deutschland gibt Tabelle 7-1 detailliert den Wert ausgewählter Produkte des Nicht-Nahrungsmittelbereichs für 1985 an.

7.2 Förderung von Forschung und Entwicklung der Gentechnologie in der Bundesrepublik Deutschland

Im Unterschied zu beispielsweise Japan wurde in der Bundesrepublik kein speziell zur Förderung der Gentechnologie ausgerichtetes Regierungsprogramm entwickelt. Vielmehr hat die Bundesregierung eine weitaus umfassendere Initiative zur Förderung der „Angewandten Biologie und Biotechnologie“ ergriffen, um insgesamt einen Anreiz für die Entwicklung moderner biologischer Methoden in unterschiedlichen Wissenschaftszweigen zu geben.

In der unter 7.2.1 gegebenen Übersicht über Umfang und Inhalte der gentechnologischen Forschung in der Bundesrepublik können daher kaum vergleichbare detaillierte Angaben gemacht werden, wie das im Rahmen eines Regierungsprogramms in Japan möglich erscheint. Auch über die Zahl der in der Bundesrepublik mit gentechnischen Methoden arbeitenden Wissenschaftler kann mit ca. 1 250 nur näherungsweise eine Größenordnung angegeben werden. Hierbei ist davon auszugehen, daß sie sich auch mit anderen modernen biotechnischen Methoden befassen. Dennoch gibt diese Angabe im Vergleich mit Schätzungen für Japan (ca. 2 500) und den USA (ca. 12 000) einen nützlichen Hinweis über die Einschätzung der Forschungskapazitäten in den genannten Industrieländern.

7.2.1 Übersicht Industrie- und Hochschulforschung

In der Bundesrepublik Deutschland wurden bei der Zentralen Kommission für Biologische Sicherheit (ZKBS) im Zeitraum von 1978 bis 1986 (Juni) 1271 gentechnische Forschungsvorhaben registriert. Eine Aufschlüsselung der Experimente nach Institutionen ist aus Tabelle 7-2 zu ersehen.

Insgesamt liegen die Aufwendungen der deutschen Industrie für gentechnologische Forschungsarbeiten bei einer Größenordnung von 200 Mio. DM pro Jahr. In der Bundesrepublik Deutschland arbeiten u. a. die Firmen Bayer AG, Bioferon, Biotest, Boehringer Ingelheim, Boehringer Mannheim, Hoechst AG und BASF AG u. a. an folgenden gentechnologischen Entwicklungen: Blutgerinnungsfaktoren, Interferone, Lymphokine, Monoklonale Antikörper, Insulin, TPA und TNF. Auf dem Markt sind bereits Human-Insulin, menschliches α -Interferon, Katzenleukämieimpfstoff „Leukocell“ und 12 verschiedene E. coli-Impfstoffe für Rinder und Schweine; alle

Tabelle 7-2

Aufschlüsselung der in der Bundesrepublik Deutschland durchgeführten Forschungsvorhaben (Stand Juni 1986)

	Einrichtungen	gentechnologische Projekte
Universitäten	38	697
MPG-Institute	15	200
GFE (DKFZ, GBF, KfK, KFA, GSF)	5	128
Industrie-Unternehmen .	18	135
Sonstige (Bundesanstalten, FhG, EMBL, DPZ, u. a.)	9	111

Impfstoffe inaktiviert⁵⁾. Dieses sind jedoch Produkte, die nicht in der Bundesrepublik Deutschland hergestellt werden.

Die Zusammenarbeit zwischen Industrie und Hochschulen, der MPG, FhG und den Großforschungseinrichtungen ist in den letzten Jahren verstärkt worden.

Neben 38 Universitäten und 15 Max-Planck-Instituten besitzen folgende Großforschungseinrichtungen gentechnologische Arbeitsgruppen:

- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg,
- Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF), Braunschweig.

In geringerem Umfang finden gentechnologische Methoden auch Anwendung in biomedizinischen Forschungsinstituten folgender Großforschungseinrichtungen:

- Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung (GSF), Neuherberg,
- Kernforschungszentrum Karlsruhe (KfK),
- Kernforschungsanlage Jülich (KFA).

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) fördert (Stand: 1985) 214 gentechnologisch orientierte Vorhaben der Grundlagenforschung (Normalverfahren, Schwerpunktprogramme, Forschergruppen) an den Universitäten und Max-Planck-Instituten mit ca. 89 Mio. DM und 117 Teilprojekten innerhalb von 31 Sonderforschungsbereichen mit ca. 15 Mio. DM, wobei der auf die gentechnologischen Experimente entfallende Anteil der Ausgaben nicht anzugeben ist. Speziell zur Gentechnologie wurde das Schwerpunktprogramm „Experimentelle Neukombination von Nukleinsäuren“ eingerichtet. Zusätzlich finanziert der BMFT ein 6jähriges Sonderprogramm zur Genomorganisation und Genexpression.

⁵⁾ Bundesministerium für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit, 21. 4. 1986

7.2.2 Fördermaßnahmen des BMFT

7.2.2.1 Förderung der themenbezogenen Verbundforschung und Projektförderung

Die direkte Förderung von Forschungsvorhaben in der Gentechnologie konzentriert sich darauf, die Methode der Neukombination von Genen in den Hochschulen, der Industrie und den öffentlichen Forschungseinrichtungen zu etablieren und für spezielle Problemlösungen einzusetzen. Die Zahl der direkt geförderten Vorhaben zeigt steigende Tendenz und betrug am 30. Mai 1986 36 laufende Vorhaben im Rahmen der Verbundforschung.

Die geförderten Themen konzentrieren sich u. a. auf die Klonierung von bestimmten Lymphokinen, auf die Bearbeitung von Influenza- sowie von human- und tierpathogenen Herpes-Viren, auf die Gewinnung von Impfstoffen gegen das AIDS-Virus, gegen parasitäre Erkrankungen, wie z. B. Malaria, auf die Verbesserung der Proteinqualität beim Mais, auf Fragestellungen des biologischen Pflanzenschutzes, wie z. B. *Bacillus thuringiensis*-Toxine, auf die Stickstoff-Fixierung und auf die Risikobewertung von künstlich erzeugter Herbizidresistenz bei Nutzpflanzen.

Die Vorhaben verteilen sich nach Thema, Zahl und Fördersummen wie folgt (ohne institutionelle Förderung und Genzentren):

Tabelle 7-3

Aufschlüsselung der vom BMFT im Rahmen des Biotechnologieprogramms geförderten gentechnologischen Vorhaben nach Themen (direkte Projektförderung/Stand Juni 1986)

Thema	Zahl der laufenden Vorhaben	Mittel in Mio. DM (1986)
Landwirtschaft	9	0,932
Medizin, Pharma ...	16	6,202
Energie, Rohstoffe ..	3	2,012
Umweltschutz	1	0,125
Sicherheitsfragen ...	4	0,561
sonstige	3	0,392
	36	10,2

7.2.2.2 Förderung von zentralen Schwerpunktprojekten („Genzentren“)

Forschungsarbeiten der seit 1982/83 zunächst in Köln, Heidelberg und München, künftig auch in Berlin und Hamburg tätigen molekularbiologischen und biomedizinischen Arbeitsgruppen in zentralen Schwerpunktprojekten dienen der Erschließung wissenschaftlich attraktiver und technologisch aussichtsreicher Forschungsgebiete in der Biotechnologie.

Die Konzentration von Fördermitteln auf Zentren, in denen Hochschulen, Industrie und Wissen-

schaftsorganisationen zu einem gemeinsamen Engagement in der bio- und gentechnologischen Forschung zusammengefunden haben, vermittelt neue Impulse in der biomedizinischen Grundlagenforschung und in einer konzentrierten Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses.

Die Anzahl von wissenschaftlichen Nachwuchskräften hat allein in den drei Genzentren Köln, Heidelberg und München 1986 eine Größenordnung von über 300 erreicht, überwiegend Diplomanden und Doktoranden.

Die Ausbauphase der Zentren ist weitgehend abgeschlossen. Die jährlichen Förderbeiträge des BMFT haben insgesamt etwa 18 Mio. DM erreicht. Die Industrie beteiligt sich mit insgesamt 3 Mio. DM pro Jahr. Hinzu kommen unterschiedliche Leistungen der jeweils betroffenen Landesregierung.

Finanzierungsmodelle und Finanzvolumina

Die Finanzierung der Genzentren beruht im Prinzip auf drei Säulen:

- Initialzündung durch die Industriegelder (Personalmittel für Spitzenkräfte, Infrastrukturmaßnahmen etc.).
- Investitionsmittel für Baumaßnahmen seitens des Landes bzw. Mittel für Infrastruktur seitens der Universität/MPG und des Landes.
- Projektförderungsmittel seitens des BMFT (Personal-, Sach- und Gerätemittel) und anderer Drittmittelgeber (z. B. DFG).

Genzentrum Köln

Max-Planck-Institut für Züchtungsforschung (10 Teilprojekte), Universitätsinstitut für Gentechnik (6 Teilprojekte)

Industriebeteiligung:

Bayer AG mit jährlich 1 Mio. DM (Vertrag MPG/Bayer AG)

BMFT-Projektförderung:

insgesamt 21,8 Mio. DM für die Jahre 1982—1986, davon ca. die Hälfte an das Universitätsinstitut

Landesbeteiligung:

10 Mio. DM für den Aufbau eines Nachwuchsgruppenlabors auf dem Gelände des MPI.

Es wird eine Bewilligung an das MPI ausgestellt, die Mittel für die Universitätsprojekte werden im Unterauftrag an die Universität weitergegeben.

Nach Fertigstellung des Nachwuchsgruppenlabors 1988 erfolgt die Finanzierung der dort tätigen Arbeitsgruppen für ca. 10 Jahre im Rahmen der Projektförderung des BMFT. Die Grundfinanzierung muß über Industriegelder erfolgen.

Genzentrum Heidelberg

Zentrum für Molekulare Biologie Heidelberg (9 Nachwuchsarbeitsgruppen, 9 AG)

Industriebeteiligung:

BASF AG mit jährlich 1 Mio. DM (Vertrag Universität/BASF)

Merck AG mit jährlich 0,1 Mio. DM

BMFT-Projektförderung:

insgesamt 46,4 Mio. DM für die Jahre 1982—1989

Landesbeteiligung:

15 Mio. DM für Baumaßnahme nach HBF⁶⁾
Finanzierung der Infrastruktur (30 Stellen, laufende Kosten)

Drittmittel:

DFG-Sonderforschungsbereiche (ca. 3,5 Mio. DM/Jahr).

Ca. 75% der Personal- und Sachmittel werden aus Drittmitteln bestritten.

Genzentrum München

Universität München (6 Nachwuchsarbeitsgruppen, 5 AG), Max-Planck-Institut für Biochemie (3 Nachwuchsarbeitsgruppen, 2 AG)

Industriebeteiligung:

Hoechst AG mit jährlich 1 Mio. DM
Wacker Chemie mit jährl. 0,2 Mio. DM (Vertrag Industrie mit Förderverein)

BMFT-Projektförderung:

Universität München insgesamt 18 Mio. DM für 1984—1987

MPI insgesamt 9,1 Mio. DM für 1984—1987

Landesbeteiligung:

3 Infrastrukturstellen, weitere 15 Stellen sind vorgesehen

Das Genzentrum ist mit den 9 Nachwuchsarbeitsgruppen im MPI untergebracht. Eine Neubaumaßnahme wird z. Z. erörtert.

Zentrum für Molekularbiologie Hamburg

Mit den Teilprojekten „Molekulare Neurobiologie“ und „Angewandte Molekularbiologie der Pflanzen“ (8, später 10 Nachwuchsgruppen, 7 AG, 3 Projektgruppen)

Industriebeteiligung:

noch nicht endgültig geregelt

BMFT-Projektförderung⁷⁾:

14,7 Mio. DM einmalige Sachmittel
2,6 Mio. DM/Jahr laufende Sachmittel
6,6 Mio. DM/Jahr Personalkosten

Landesbeteiligung⁸⁾:

51,3 Mio. DM Bau und andere Investitionskosten
2,8 Mio. DM/Jahr Betriebskosten
4 Mio. DM/Jahr Personalkosten

⁶⁾ HBF⁶⁾: Hochschulbauförderungsgesetz

⁷⁾ Begutachtung noch nicht abgeschlossen

⁸⁾ vorläufige Angaben

Genzentrum Berlin

Institut für Genbiologische Forschung (12 AG)

Landes-/Industriebeteiligung:

je zur Hälfte das Land Berlin und Schering AG

2,2 Mio. DM/Jahr Personalkosten

1,9 Mio. DM/Jahr Sachkosten

5,5 Mio. DM/Jahr Investitionen

(Zahlen für 1986)

Baukosten 18,4 Mio. DM, je zur Hälfte vom Land Berlin und Schering sowie durch ERP-Kredit finanziert

BMFT-Projektförderung:

6 AG für zunächst 5 Jahre

Kosten: ca. 3—4 Mio. DM/Jahr

Beispiele aus der Forschungstätigkeit der Genzentren

Arbeiten zur Pflanzenmolekular- und Zellbiologie, wie sie am *Genzentrum Köln* betrieben werden, zeigen die verschiedenen Möglichkeiten auf, mit der Gentechnik zu Fortschritten in der Pflanzenzüchtung beitragen kann. Ziele sind beispielsweise, Kulturpflanzen nach Krankheitsresistenz oder Salztoleranz zu selektionieren.

Den Wissenschaftlern des Kölner Genzentrums ist es gelungen, Erfolge bei der Regeneration von Pflanzen, auch von Getreidepflanzen zu erzielen. Zur direkten Genübertragung in Getreide konnten zwei neue Methoden erfolgreich entwickelt werden. Damit soll die unmittelbare Übertragung fremder Gene in die gewünschte Pflanzenzelle möglich werden. Die für erfolgreiche Züchtungen entscheidende zeitliche Dimension kann somit erheblich verkürzt werden. Schließlich arbeiten die Wissenschaftler in Köln an der Erzeugung von Virusresistenzen in Pflanzen. Einen erfolgreichen Verlauf und für die Praxis große Bedeutung versprechen auch die Forschungsarbeiten zur Klärung der molekularen Grundlagen der Resistenz von Kartoffeln gegen einen Pilz zu sein, der die gefürchtete Kraut- und Knollenfäule verursacht.

Von besonderem Interesse am *Genzentrum in Heidelberg* sind die molekularen Wechselwirkungen und Signalübertragungsmechanismen zwischen den Zellen eines Organs oder eines Organismus. So befassen sich die Wissenschaftler mit der Erforschung von sog. Neurotransmitter-Rezeptoren. Hierbei geht es um die Aufklärung der Funktion von „Empfängermolekülen“ in der Membran von Nervenzellen.

Die Kenntnis der Signalübertragungsmechanismen zwischen Nervenzellen gilt als Schlüssel zum Verständnis von Lähmungen und Krampfszuständen auf molekularer Ebene. Erkenntnisfortschritte werden entscheidend sein für eine erfolgreiche Therapie-Entwicklung, z. B. mit Neuropharmaka.

Aus der großen Zahl interessanter Forschungsansätze am Genzentrum sind die erfolgreichen Arbei-

ten zur Bekämpfung des Hepatitis-B-Virus von weltweitem Interesse. Zusammen mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen ist es den Heidelberger Wissenschaftlern gelungen, einen Impfstoff mit gentechnologischen Methoden herzustellen. Er ist bereits von der Firma Merck (USA) auf dem Markt eingeführt.

Am *Genzentrum in München* wird über immunbiologische Fragen auf molekularer Ebene gearbeitet, hier jedoch über Fragen der Struktur von Zellen des Immunsystems und ihrer Wechselwirkungen sowie über die Strukturaufklärung von Antikörpergenen des Menschen. Bestimmte Konstellationen dieser Antikörpergene gelten als Risikofaktoren für besondere rheumatische Erkrankungen.

Von großem Anwendungsinteresse sind darüber hinaus die Forschungsarbeiten des Münchner Genzentrums zur gentechnischen Produktion von Proteinen, wie Hormonen, in Bakterien und Hefen. Ein wichtiges Forschungsziel ist die Klärung, wie ein menschliches Gen auch in Hefezellen korrekt übersetzt und in ein Protein übertragen werden kann. Die Bedeutung dieser Resultate für die medizinische Anwendung ist offensichtlich.

Schließlich geht es am Münchner Genzentrum um das Thema Protein Engineering. Mit einer Kombination von biochemischen, physikalischen und mathematischen Methoden sollen die Probleme der Struktur und Funktion von Proteinen angegangen werden. Dieses Arbeitsgebiet könnte zur Konstruktion neuer Enzyme führen.

Am *Berliner Genzentrum* werden künftig folgende Themen bearbeitet:

- molekularbiologische Untersuchungen an höheren Pflanzen (züchterische Verbesserung von Kulturpflanzen, z. B. Erhöhung des Eiweißgehaltes in Kartoffeln, Resistenz gegenüber Nematoden),
- molekularbiologische Untersuchungen an Mikroorganismen, die mit höheren Pflanzen in Wechselwirkungen stehen (Parasiten/Wirtspflanzen).

Im *Zentrum für Molekularbiologie in Hamburg* soll im Rahmen des Forschungsprojekts auf den Gebieten „Molekulare Neurobiologie“ und „Angewandte Molekularbiologie der Pflanzen“ gearbeitet werden.

Das Forschungsprogramm liegt erst im Konzept vor. Schwerpunkte werden einmal Untersuchungen der molekularen Vorgänge im Nervensystem sein. Mit Hilfe gentechnischer Methoden sollen wichtige Substanzen, die im Nervensystem nur in äußerst geringen Spuren vorkommen, in solchen Mengen hergestellt werden, daß ihre biomedizinischen Funktionen untersucht werden können. Auf dem Sektor Pflanzenmolekularbiologie sollen mit Hilfe gentechnischer Methoden u. a. Eigenschaften von Kulturpflanzen hinsichtlich ihrer Schädlingsresistenz oder Kältetoleranz verbessert sowie durch verbesserte Nährstoffausnutzung eine Reduktion der Umweltbelastung durch Agrochemikalien erreicht werden.

7.2.2.3 Indirekte Maßnahmen

7.2.2.3.1 Förderung der biotechnologischen Industrie

Das Programm der Bundesregierung „Angewandte Biologie und Biotechnologie“ sieht unter anderem für die indirekt-spezifische Förderung der biotechnologischen Produktentwicklung etwa 100 Mio. DM vor, die in einem 4jährigen Förderzeitraum (1986 bis 1989) bereitgestellt werden.

Das Programm ist im April 1986 angelaufen. In Zusammenarbeit mit regionalen Industrie- und Handelskammern finden Veranstaltungen zur Vorstellung des Förderprogramms statt, um gezielt kleine und mittlere Unternehmen anzusprechen.

Bis zum Stichtag 1. September 1986 wurden 14 Bewilligungen mit ca. 4,1 Mio. DM ausgesprochen. Vier Unternehmen, die sich erstmals mit biotechnologischen Fragestellungen befassen, erhalten Fördermittel für Realisierbarkeitsuntersuchungen in der Vorphase. In neun Projekten werden die eigentlichen Entwicklungsphasen mit Beträgen bis zu maximal 600 000 DM gefördert. Es werden Arbeiten zur Entwicklung biotechnologischer Produkte, Verfahren und Geräte im eigenen Unternehmen unterstützt.

Biotechnologische Arbeiten mit gentechnologischer Zielsetzung fanden bisher nur bei zwei Firmen Unterstützung im Rahmen des Modellversuchs „Förderung technologieorientierter Unternehmensgründungen“.

7.2.2.3.2 Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses

Neben den Genzentren sind vor allem nachfolgende Instrumente der Nachwuchsförderung zu nennen:

- „Forschungsstipendien Biotechnologie“ über die Deutsche Gesellschaft für chemisches Apparatewesen (DECHEMA);
- Stipendienprogramm „Gentechnologie“ in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Akademischen Austauschdienst (DAAD);
- Mitfinanzierung eines Fonds „Biologische Chemie“ des Verbandes der Chemischen Industrie (VCI) zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses.

Die Nachwuchsförderung „Forschungsstipendien Biotechnologie“, die von der DECHEMA in Frankfurt durchgeführt wird, stellt die jüngste Maßnahme des BMFT dar. Das Programm wurde erst im Januar 1986 wirksam. Die DECHEMA meldet, daß in den wenigen Monaten seit Förderungsbeginn bereits 60 Stipendien vergeben werden konnten.

Neben diesem Stipendienprogramm im Inland werden auch Auslandsstipendien in Zusammenarbeit mit dem DAAD vergeben, insbesondere auf den Gebieten Gentechnologie und Zellbiologie. Das Sonderprogramm Gentechnologie wurde 1983 aufgenommen und hat bisher zu 289 Stipendien geführt.

Eine bedeutend stärkere Inanspruchnahme des Stipendienangebotes kann in 1985 und 1986 beobachtet werden. Allein im Jahr 1986 sind bis zum Frühjahr 92 Stipendien vom DAAD vergeben worden.

Die Maßnahmen des BMFT zur Nachwuchsförderung in der Biotechnologie werden ergänzt durch die Beteiligung des BMFT am „Fonds für Biologische Chemie“ des Verbandes der Chemischen Industrie. Unterstützt werden hochqualifizierte Wissenschaftler durch Ausbildungs-, Sach- und Gerätebeihilfen, insbesondere an Hochschulen und anderen öffentlichen Institutionen.

7.3 Forschung und Entwicklung der Gentechnologie in anderen Ländern

Wie in 7.1 erwähnt, ist eine Analyse der mit gentechnischen Methoden erzeugten Produkte, ihrer Marktwerte und Anwendungsbereiche oft nicht eindeutig durchzuführen und abzugrenzen gegenüber biotechnisch oder zellkulturtechnisch ausgerichteten Forschungsanstrengungen. Dies gilt auch für die Bestandsaufnahme⁹⁾ der im folgenden genannten Länder. Es wurde jedoch versucht, möglichst nur gentechnische Aktivitäten und Forschungsarbeiten im direkten Umfeld zu erfassen.

7.3.1 Vereinigte Staaten von Amerika

Die USA sind immer noch führend in der kommerziellen Nutzung der Gentechnologie. Die amerikanische Spitzenposition beruht auf dem hohen Stand der Grundlagenforschung und der Risikobereitschaft, technisch zwar noch nicht ausgereifte, aber potentiell marktfähige Entwicklungen in Produkte und Verfahren umzusetzen. Projekte werden schnell abgeschlossen und zur Marktreife gebracht. Tabelle 7-4 gibt einen Überblick über gentechnisch erzeugte Produkte für die Humanmedizin.

Besonders günstig wirkt sich die unternehmerische Einstellung junger amerikanischer Wissenschaftler aus, die mit Risikokapital kleine spezialisierte und hochinnovative Firmen gründen und auch mit Hilfe etablierter finanzstarker Gesellschaften und Unternehmen Produkte entwickeln.

Allerdings sind in der letzten Zeit mehrere prosperierende kleine Gentechnikfirmen von kapitalkräftigen Unternehmen aufgekauft worden, die damit beabsichtigen, risikoreiche Vorlauf-Forschung abzukürzen, die eigene F- und E-Basis zu stärken und marktfähige Produkte selbst weiter zu entwickeln und mit Gewinn zu verkaufen. Dieser Trend setzt sich fort, da viele kleine Firmen an die Grenze der Finanzkraft stoßen und Kapital für risikoreiche strategische Entwicklungen fehlt.

Beispielhaft sollen einige statistische Angaben zitiert werden:

Die staatliche Förderung der Biotechnologie betrug 1983 insgesamt 511 Mio. US \$ für die Bereiche Gen-

technik, Hybridomatechnik und Naturstoffscreening. Die National Institutes of Health förderten 1982 rund 3 500 Vorhaben auf dem Gebiet Gentechnik, Hybridomatechnik und monoklonale Antikörper mit 378 Mio. US \$.

Von der Industrie wurde die Bedeutung eines guten Kontakts zwischen Industrie und Hochschulen und dem damit verbundenen schnellen Technologietransfer erkannt. Die Industrie hat im Jahre 1981 die Grundlagenforschung an Hochschulen mit rund 300 Mio. US \$ gefördert.

Im Sommer 1986 hat die US-Regierung ein umfassendes Paket von Vorschriften, Richtlinien und Definitionen für den gentechnologischen Bereich vorgelegt, womit für die zuständigen Behörden das Verfahren festgelegt wird, wie bei Produktion und Forschung in der Gentechnologie Risiken und Nutzen abzuwägen sind. Ziel ist u. a., ein einheitliches Genehmigungsverfahren festzulegen. Das Richtlinienwerk geht davon aus, daß geeignete Durchführungsbestimmungen zu den vorhandenen Gesetzen (z. B. Federal Plant Pest Act, Plant Quarantine Act, Toxic Substances Control Act, Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act) ausreichen, um dem Risikopotential der Materie Rechnung zu tragen. Für jeden Anwendungsbereich wird die zuständige Behörde bestimmt (FDA, EPA, USDA, OSHA, NSF, NIH).

Bei der gentechnologischen Forschung obliegt die Zustimmung zu den entsprechenden Vorhaben im Regelfall der geldgebenden Behörde. Bewertungsgrundlagen sind die neuesten NIH-Sicherheitsrichtlinien. Bei eigenfinanzierter Industrieforschung wird eine freiwillige Beachtung dieser Richtlinien vorausgesetzt. Die Hoffnung, daß die Industrie sich tatsächlich entsprechende Beschränkungen auferlegen läßt, gründet sich nicht zuletzt auf die nach amerikanischem Recht im Schadensfall extrem hohen Haftungskosten.

7.3.2 Japan

Japanische Unternehmen und Universitäten haben — verglichen mit Unternehmen und Forschungseinrichtungen in USA und Europa — recht spät die wirtschaftliche und die wissenschaftliche Bedeutung der Gentechnik erkannt. Erst ab 1979 wurden in größerem Umfang gentechnische Forschungskapazitäten aufgebaut. Das Ministerium für Industrie und Handel (MITI) finanziert seit 1981 ein 10-Jahres-Programm zur Förderung von Schlüsseltechnologien mit insgesamt ca. 1,24 Mrd. DM, davon für die Gentechnologie ca. 20 Mio. DM. Die jährliche Steigerungsrate für die Gentechnologie beträgt etwa 20 bis 40%.

Inzwischen hat Japan den Rückstand gegenüber anderen Staaten mit Hilfe eines umfassenden staatlichen Programms, verschiedenen Förderprogrammen, Einrichtung von F- und E-Zentren, gezielter Etablierung von größeren F- und E-Gruppen in Unternehmen und umfangreichen Firmenkooperationen aufgeholt. Dieser forcierte Aufbau hat sich ausgedehnt. Japanische Unternehmen haben bereits

⁹⁾ u. a. Regierungsamtliche Angaben, Botschaftsberichte

Tabelle 7-4

**Gentechnische Produkte in der Humanmedizin
(nur USA)¹⁰⁾¹¹⁾**

Marktnähe	Produkt	Unternehmen (Kooperationspartner)
Auf dem Markt	Human-Insulin menschliches Wachstumshormon	Eli Lilly (Genentech) Genentech
Zulassung beantragt	α -Interferon	Roche (Genentech) Schering-Plough (Biogen)
Klinische Versuche Phase 3	α -Interferon Hepatitis B-Impfstoff	Eovir Merck (Chiron)
Klinische Versuche Phase 2	α -Interferon β -Interferon γ -Interferon Hepatitis B-Impfstoff Immunotoxin-Melanoma Interleukin-2 Proinsulin Retrovirus-Impfstoff TPA	Enzo Biochem Shell Oil (Cetus) Shionogi (Biogen) Boehringer Ingelheim (Genentech) SmithKline Beckman Xoma Cetus Shionogi (Biogen) Eli Lilly SmithKline Beckman Boehringer Ingelheim (Genentech)
Klinische Versuche Phase 1	Krebsheilmittel (Pankreas, Darm) EGF γ -Interferon Immunoagenzien (Lungen-, Hautkrebs) Immunoagenzien (Knochenmarkkrebs) Immunoradiotherapeutikum (Leberkrebs) Interleukin-2 Malaria-Impfstoff TNF	Centocor (Roche) Chiron Amgen, Schering-Plough (Suntory) Damon Biotech (Scripps) Hybritech Hybritech Roche (Immunex) SmithKline Beckman Genentech

¹⁰⁾ Webber, 1985.

¹¹⁾ Für folgende Produkte ist mittlerweile (Dezember 1986) die Zulassung erteilt worden: Humulin (Human-Insulin von Eli Lilly), Protropin (menschliches Wachstumshormon von Genentech), Roferon A (α -Interferon von Roche), Intron A (α -Interferon von Schering-Plough), OKT 3 (Immunsuppressivum von Ortho) und Hepatitis B-Impfstoff (Merck).

gentechnisch hergestellte Produkte auf den Pharma- und Medizinmarkt (Impfstoffe, Interferone) gebracht. Die Zunahme japanischer Patente für gentechnische und biotechnische Verfahren in den Jahren 1984/85 um 50 % gegenüber den Vorjahren zeigt, daß Japan auch in der Grundlagenforschung zunehmend unabhängiger vom Ausland wird. 129 Unternehmen (Stand: 1985) führten 84 gentechnische Vorhaben durch.

Das Ministerium für Wirtschaft und Handel sieht in der Gentechnik eine Schlüsseltechnologie für viele Branchen und eine Chance zur Umstrukturierung der japanischen Wirtschaft, um Wettbewerbsvorteile gegenüber anderen Ländern zu erreichen. Insgesamt wurden 1985 ca. 296,4 Mio. DM für gentechnische Projekte ausgegeben, davon an private Unternehmen ca. 164,4 Mio. DM, F- und E-Institute ca. 54 Mio. DM und Universitäten ca. 78 Mio. DM. Das Ministerium für Erziehung und Wissenschaft gab 1983 ca. 14,4 Mio. DM für 221 neue gentechnische Vorhaben aus. Das gesamte japanische Forschungspersonal im Bereich Gentechnik wird auf insgesamt 23 000 Personen, davon 2 500 Akademiker geschätzt. Die jährliche Steigerungsrate seit 1982 beträgt 50 %.

Produktentwicklungen

1984 wurden folgende gentechnisch erzeugte Produkte auf den Markt gebracht: menschliches Insulin, Wachstumsfaktoren für menschliche Zellen, Aminosäuren (Tryptophan). Zur Zulassung in diesem Jahr bzw. zur klinischen Prüfung wurden eingereicht: Interferone, Interleukine, Immunostimulanzien, Impfstoffe (Hepatitis), Krebs- und Virusdiagnostika, Antitumorwirkstoffe, Bioinsektizide. Etwa 20 japanische Firmen entwickeln Interferone, 5 arbeiten an gentechnisch verbesserten Mikroorganismenstämmen zur Aminosäuresynthese. Die meisten Aktivitäten japanischer Firmen entfallen auf den Pharma- und Medizinbereich. Zu erwähnen ist, daß mit Hilfe lebender Seidenraupen, in die die entsprechenden Gene über Virusvektoren eingeschleust worden sind, die Produktion von Interferon und Hepatitis-Impfstoff beabsichtigt ist.

7.3.3 Großbritannien

In England wurde eine große Produktionsanlage für monoklonale Antikörper eingerichtet sowie mehrere Produkte erfolgreich kloniert — so das Enzym Eminase, Faktor VIII, das entzündungshemmende Lipocortin, ein Keuchhusten-Impfstoff und menschliches Albumin mit Hilfe von Hefezellen. In Zusammenarbeit mit amerikanischen Firmen ist 1986 das menschliche Wachstumshormon auf den Markt gebracht worden.

Trotz erheblicher Kürzungen der allgemeinen staatlichen Forschungsförderung wurden in den letzten Jahren in England für die Biotechnologie Mittel in Höhe von ca. 25 Mio. Pfund/Jahr bereitgestellt.

Zur Manipulation von Getreide-Genen wurde 1978 ein nationales Programm ins Leben gerufen, an dem inzwischen 55 Wissenschaftler an verschiedenen Instituten und Universitäten arbeiten. Im gesamten staatlich geförderten landwirtschaftlich orientierten Biotechnologie-Programm standen für 1981/1982 2,11 Mio. Pfund zur Verfügung. 1983 wurde ein neues Direktorat Biotechnologie eingerichtet und mit einem Jahresbudget von 3,5 Mio. Pfund ausgestattet.

Die Investitionen der Regierung und der Industrie für Biotechnologie werden auf 25 bis 30 Mio. Pfund für Forschung und auf mehr als das Doppelte für Wissenschaft und Technologie über einen Zeitraum von fünf Jahren (ab 1983/84) geschätzt. Genauere Angaben sind nicht erhältlich; doch läßt sich vergleichsweise feststellen, daß die von Großbritannien aufgewendeten Fördermittel geringer sind als die der Bundesrepublik Deutschland und hinsichtlich der Prioritätensetzung in Großbritannien ein etwas stärkeres Gewicht auf die Förderung der verfahrenstechnischen Seite der Biotechnologie gelegt wird.

Private Risikokapitalgesellschaften stellen mindestens 55 Mio. US \$ sowohl für amerikanische als auch englische Genfirmen zur Verfügung; weitere 21 Mio. US \$ für biotechnologische Projekte wurden aus öffentlichem Risikokapital zur Verfügung gestellt. Daneben fördert das Industrieministerium ein Programm „Biotechnologie in der Industrie“ mit 30 Mio. US \$ für drei Jahre. In England sind in den letzten Jahren über 20 neue Genfirmen gegründet worden, einige davon von Universitäten oder vom Staat. Damit besitzt England nach den USA die meisten mit Risikokapital arbeitenden Genfirmen. Insgesamt beschäftigen sich ca. 50 Firmen mit Gentechnologie.

7.3.4 Frankreich

Gentechnologie ist für Frankreich nur zusammen mit der gesamten Biotechnologie zu erfassen. Dieser wird seitens des Staates, der Universitäten und der Privatindustrie eine besondere Bedeutung beigemessen. Die französische Regierung wollte für die Zeit von 1982 bis 1985 600 Mio. FF für die Biotechnologie-Förderung aufwenden (ursprünglich waren über 1 Mrd. FF für ein Programm „Mobilisateur Biotechnologies“ geplant). Für 1986 betragen diese Aufwendungen allerdings nur noch 50 Mio. FF.

In der gentechnologischen Forschung spielt das Pasteur-Institut eine herausragende Rolle. Ferner setzt sich die Regierung für die Bildung eines internationalen Zentrums für biotechnologische Forschung ein, in dem neben europäischen Partnern auch die USA und Japan vertreten sein sollen. Darüber hinaus strebt sie eine Intensivierung der europäischen Zusammenarbeit in der Biotechnologie an.

Die nationalen Aktivitäten sind über zahlreiche Kommissionen und staatliche Forschungseinrich-

tungen gut koordiniert. Andererseits fehlt Frankreich in vielen wichtigen Bereichen die kritische Masse an eigenem wissenschaftlich qualifiziertem Personal, das zur breiten Nutzung der Biotechnologie notwendig ist, so daß die Durchsetzung der hochgesteckten Ziele nicht leicht zu erreichen sein wird.

Aus Frankreich wurde schon 1977 die Klonierung des Hepatitis-B-Virus gemeldet. In letzter Zeit konnte die Produktion eines Lignin-spaltenden Enzyms wesentlich verbessert werden.

7.3.5 Übrige Länder

Eine Analyse der in diesen Ländern durchgeführten Arbeiten zeigt, daß sich alle Industrienationen zunehmend mit der Gentechnologie befassen.

Bedeutende Aktivitäten in der Grundlagen- und Industrieforschung gibt es in der Schweiz, Dänemark, Schweden und den Niederlanden. Außerdem wird Gentechnologie zunehmend betrieben in: Österreich, Belgien, Italien, Spanien, Jugoslawien, Australien, Kanada, Israel, Ungarn, DDR und UdSSR.

7.3.6 Europäische Gemeinschaft

Die EG fördert im Rahmen eines Forschungsaktionsprogramms Biotechnologie die Gentechnologie in drei Teilprogrammen

- Molekularbiologische Technik 1982 bis 1986, 15 Mio. ECU, 106 Vorhaben, davon Gentechnik ca. 50%
- Forschung und Ausbildung auf dem Gebiet der Biotechnologie 1985 bis 1989, 55 Mio. ECU, derzeit 160 Vorhaben, davon Gentechnik ca. 15%
- Konzertierte Aktionen

In dem Programm Molekularbiologische Technik wird schwerpunktmäßig die Gentechnik für die Produktion neuer tierischer Impfstoffe, für die Umwandlung von Lignocellulose und für die Pflanzenzüchtung eingesetzt.

7.4 Bewertung und Empfehlungen

Seit Mitte der 70er Jahre wird durch die Bundesregierung die Bio- und Gentechnologie zunehmend gezielt gefördert, zunächst durch Stärkung der Grundlagenforschung, dann immer mehr durch Stärkung der anwendungsbezogenen Forschung und Entwicklung. Die seitdem eingeleiteten Maßnahmen haben dazu beigetragen, gentechnische Verfahren schneller in der biologischen und biomedizinischen Grundlagenforschung zu etablieren. Durch Konzentrationsmaßnahmen wird die für die gentechnische Forschung unerläßliche interdisziplinäre Zusammenarbeit gefördert. Personelle Engpässe werden durch Nachwuchsförderung abge-

baut. Der chemischen und pharmazeutischen Industrie wird ein beschleunigter Erwerb von gentechnischem Know-how für die Entwicklung von Verfahren und Produkten erleichtert.

Die Förderung der Gentechnologie durch den Bund umfaßt mittlerweile den vollen Umfang des zur Verfügung stehenden Instrumentariums: direkte Projektförderung, indirekt-spezifische Fördermaßnahmen, institutionelle Förderung, Verbundforschungsförderung, Einbeziehung von Genfirmen in das Programm für technologieorientierte Unternehmensgründungen, Programme zur Förderung wissenschaftlichen Nachwuchses. Dabei wurde in den letzten Jahren ein besonderer Schwerpunkt auf die Förderung der anwendungsorientierten Grundlagenforschung gelegt. Dies erfolgt im Bereich der Gentechnologie durch die Förderung einer institutionalisierten Zusammenarbeit zwischen Einrichtungen der Grundlagenforschung und der Industrie mit dem Ziel eines beschleunigten Technologietransfers aus der Forschung in die Anwendung.

Die bisherige Förderpolitik hat dazu beigetragen, daß die gentechnische Forschung heute in der Bundesrepublik Deutschland in einer Breite betrieben wird, wie sie sonst nur in den USA und in Japan zu verzeichnen ist. Nach wie vor organisieren allerdings vor allem große deutsche Unternehmen der chemischen und pharmazeutischen Industrie in vielfältiger Weise einen direkten Know-how-Transfer im Bereich der Gentechnologie aus den USA, etwa durch Lizenzverträge mit nordamerikanischen Genfirmen und durch Aktivitäten in den USA tätiger Tochtergesellschaften. Es bleibt abzuwarten, in welchem Ausmaß auf der einen Seite der Auf- und Ausbau von Forschungskapazitäten in der Bundesrepublik Deutschland und der aus ihnen erfolgende Technologie-Transfer und auf der anderen Seite der Technologie-Transfer aus den USA bei der industriellen Nutzung der Gentechnologie zur Verbesserung der Wettbewerbsfähigkeit der deutschen Volkswirtschaft beitragen wird.

Es ist Aufgabe staatlicher Forschungs- und Technologiepolitik, zur Steigerung der wirtschaftlichen Leistungs- und Wettbewerbsfähigkeit der deutschen Volkswirtschaft beizutragen. Außerdem soll sie der staatlichen Daseins- und Zukunftsvorsorge, wie etwa der Ressourcen- und Umweltschonung, der Verbesserung der Lebens- und Arbeitsbedingungen sowie der Verbesserung der Gesundheit der Bevölkerung dienen. Hier sind die im Programm „Angewandte Biologie und Biotechnologie“ der Bundesregierung 1985 aufgezeigten Ziele und Aufgaben konsequent zu verfolgen.

Staatliche Forschungs- und Technologiepolitik hat auch die Aufgabe, die Wissenschaft zu ermuntern, rechtzeitig Orientierungshilfe zu erarbeiten, um unser Wissen im Umgang mit dem absehbaren technisch-wissenschaftlichen Innovationspotential der Gentechnologie und ihren Folgen zu verbessern. Erst 1982 wurde ein erstes Projekt zur Technikbewertung im Bereich der Bio- und Gentechnologie vergeben. Bis heute fehlt ein Programm für Projekte der Technikfolgenabschätzung und -bewertung.

Dies liegt auch an der bisher fehlenden wissenschaftlich-organisatorischen Struktur in diesem Bereich.

Die Kommission hat in ihren Empfehlungen zu den Anwendungsfeldern der Gentechnologie und zu Querschnittsfragen eine Reihe von Vorschlägen für Schwerpunkte, Themen und Strategien der Forschungsförderung im Bereich der Gentechnologie vorgelegt. Sie beziehen sich insbesondere auf:

- Risiko- und Sicherheitsforschung, z. B. Grundlagenforschung auf dem Gebiete der Freisetzung gentechnisch veränderter Mikroorganismen und Viren sowie die Entwicklung von Elementen eines „Biologischen Containment“ für freigesetzte Mikroorganismen und Viren.
- Forschung zur Entwicklung gentechnischer Verfahren zum gezielten Abbau von umweltbelastenden Stoffen.
- Anwendung gentechnischer Verfahren zur Herstellung und Nutzung nachwachsender Rohstoffe.
- Immunologische Aspekte, beispielsweise Autoimmunerkrankungen.
- Virusforschung unter besonderer Berücksichtigung der AIDS-Forschung.
- Klinische Forschung mit neuen gentechnisch entwickelten Arzneimitteln, speziell bei Langzeittherapie durch stärkere Berücksichtigung der klinischen Pharmakologie.

Die Kommission empfiehlt darüber hinaus dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern,

1. bei der Förderung der anwendungsorientierten Forschung neben der Konzentration auf Projekte der Pharmaforschung die ganze Breite der Anwendungsmöglichkeiten der Gentechnologie stärker zu berücksichtigen.
2. öffentliche Fördermaßnahmen so zu gestalten, daß stärker als bisher auch kleine und mittlere Unternehmen in verschiedenen Branchen Zugang zu gentechnischem Know-how erhalten, z. B. durch Verbundforschungsprojekte und indirekt spezifische Förderung. Entsprechende Erleichterungsmöglichkeiten sind auch für die Beteiligungsmöglichkeiten aus der Wirtschaft an den Genzentren zu schaffen.
3. die in den letzten Jahren verstärkte „Anwendungsorientierung der Grundlagenforschung“ in

der Gentechnologie nicht zum durchgängigen Prinzip staatlicher Forschungsförderung zu machen. Es muß der notwendige Freiraum für langfristig angelegte und nicht auf definierte Nutzanwendung orientierte Grundlagenforschung erhalten bleiben.

4. im Rahmen der Forschungsförderung verstärkt Aufgaben zu definieren, wie die Nutzung der Gentechnologie im Gesundheitswesen, z. B. zur Diagnose und Therapie von Krebserkrankungen, Herz-Kreislaufkrankungen und Infektionskrankheiten, sowie zur Ressourcen- und Umweltschonung in Produktion und Entsorgung.
5. die Vergabe von Forschungsstipendien, durch die wissenschaftlicher Nachwuchs an geeigneten Forschungsstellen im In- und Ausland im Bereich der Gentechnologie qualifiziert ausgebildet werden kann, zu verstärken.
6. die Förderung der Gentechnologie auch künftig im Rahmen übergreifender Forschungsprogramme wie dem Programm „Angewandte Biologie und Biotechnologie“ oder dem Programm Gesundheitsforschung durchzuführen, um die Gentechnik im Kontext der Biotechnologie und Lebenswissenschaften (life sciences) zu belassen. Damit soll der Erkenntnis Rechnung getragen werden, daß die Gentechnologie keineswegs ein völlig abgegrenzter Bereich ist. Die Förderung kann sich daher nicht auf das aktuelle Gebiet der Gentechnologie beschränken. Andere Bereiche der biologischen und biomedizinischen Wissenschaften müssen fächerübergreifend in die Forschungsförderung einbezogen bleiben.

7.5 Literatur

Bundesministerium für Forschung und Technologie (BMFT): Angewandte Biologie und Biotechnologie-Programm der Bundesregierung 1985 bis 1988. Neue Presse Coburg, Bonn 1985.

Statistisches Bundesamt: Fachserie 4: Produzierendes Gewerbe, Reihe 3.1: Produktion des produzierenden Gewerbes des In- und Auslandes. Jahreshaft 1985. Bestell-Nr. 2040310/85700. Kohlhammer, Mainz 1985.

Truscheit, E.: Die Bedeutung der Biotechnologie für die pharmazeutische Industrie, in: Pharm. Ind. 48, 7, 1986, 741—749.

Webber, D.: Consolidation Begins for Biotechnology Firms, in: Chemical and Engineering News 63, 46, 1985, 25.

1. Zusatzvotum zu

Abschnitt D 7. Übersicht über gentechnologische Forschung und Entwicklung — Stand, Förderung und internationaler Vergleich

von Wolf-Michael Catenhusen, MdB (SPD)
Wolfgang van den Daele
Michael Müller, MdB (SPD)
Ludwig Stiegler, MdB (SPD)
Jürgen Walter

Gen-Technik, Wissenschaftssystem und gesellschaftliche Verantwortung

1. Technik — auch Gen-Technik — ist keine autonome Größe. Diese Technik schafft zwar Zwänge, aber ihre Entwicklung und Anwendung ist nicht mit unabwendbaren Folgewirkungen und Abhängigkeiten, z. B. für die Organisation der Arbeit, die Entwicklung der Umwelt sowie die soziale und regionale Verteilung der Lebenschancen verbunden. Die Entwicklung und Anwendung von Technik müssen sich daran messen lassen, ob und inwieweit sie in gesellschaftlicher Verantwortung stehen.

Technik ist ein wesentlich sozial bestimmter Prozeß. In ihn gehen ökonomische und soziale Interessen sowie politische und kulturelle Wertvorstellungen unterschiedlicher Gruppen ein.

2. Von besonderer Bedeutung für die Entwicklung und den Einsatz neuer Technologien sind insbesondere die gesellschaftlichen Rahmenbedingungen. Dazu zählen vor allem:
 - a) die wirtschaftliche Entwicklung, speziell die Wettbewerbsbedingungen der Industrie auf den internationalen Märkten und die Konkurrenzsituationen im Kampf um neue „Spitztechnologien“;
 - b) die Art und Struktur der Organisation des öffentlichen Wissenschaftsapparates und des Wissenschaftstransfers zur industriellen Nutzung und die sich daraus ergebenden Zwänge und Abhängigkeiten;
 - c) die speziellen Branchenstrukturen (inkl. der Industrieforschung) und jeweiligen Betriebsverfassungen;
 - d) die politische Konzeption bei der Förderung neuer Technologien (einschließlich der gesetzlichen Rahmgebung);
 - e) das Maß der gesellschaftlichen Zustimmung beziehungsweise Ablehnung gegenüber neuen Technologien.
3. Ebenso wie ökonomische Verwertungsinteressen die Entwicklung und Anwendung von Gen-Technik vorantreiben, setzen ihre gesellschaftliche Zustimmung, moralisch-ethische Wertvorstellungen und die Begrenztheit unseres Wissenstandes über die Folgen der Gen-Technik

Grenzen. All diese Aspekte unterliegen einer längeren Entwicklung im Rahmen einer öffentlichen Diskussion; es ändern sich also nicht nur die Möglichkeiten, sondern auch die Grenzen, die einer Technik gesellschaftlich und politisch gesetzt werden. Auch und gerade deshalb ist bei der Gen-Technik eine ständige Bewertung der konkreten Ziele, Resultate und Folgen dieser Technik erforderlich. Dazu ist eine systematische und kontinuierliche Technikbewertung und Technikfolgenabschätzung notwendig.

4. Auch wenn in der Zwischenzeit ein gewisses Maß an Ernüchterung über die kurzfristige wirtschaftliche Bedeutung der Gen-Technik eingetreten ist, wird sie weiterhin von der Forschungs-, Technologie- und Wirtschaftspolitik mit hohen Zukunftserwartungen verknüpft, was ihren Beitrag zum zukünftigen Wirtschaftswachstum und zur Stärkung der internationalen Konkurrenzfähigkeit angeht. Ihr Anteil am Bruttosozialprodukt wird bis zum Jahrtausendwechsel zwar nur relativ gering sein und auch die Beschäftigungseffekte sind nicht hoch einzuschätzen, trotzdem hat diese Technologie vor allem eine strategische Bedeutung. Mit der Bio- und Gen-Technologie ist die Hoffnung verbunden, einen Produktivitätsschub in Richtung auf eine „synthetische Biologie“ für großindustrielle Produktionsprozesse auszulösen.
 5. Weite Bereiche der molekularbiologischen und gentechnologischen Forschung, die mit öffentlichen Mitteln gefördert werden, streben nicht mehr nach neuen Entdeckungen, Erkenntnissen oder grundlegenden Theorien. Als genetische Ingenieurkunst verfolgt die Forschung Konstruktionsziele, sie erfindet neue Verfahren, Produkte und Organismen, die technisch verwertbar sind.
 6. Im Bereich der Mikrobiologie/Gen-Technik sind in den letzten Jahren beträchtliche Veränderungen in der Organisation von Wissenschaft und Forschung und ihrer industriellen Anwendung entstanden. Ziele, Tempo und Transfer der wissenschaftlichen Entwicklung werden maßgeblich von den betreffenden Industriezweigen in Zusammenarbeit mit der Wissenschaft und staatlicher Forschungsplanung gesteuert.
- Unter dem Motto „Sicherung der Wettbewerbsfähigkeit auf den internationalen Märkten“ ist zielgerichtet eine „produktionsorientierte Grundlagenforschung“ aufgebaut worden. Diese Zielbindung widerspricht aber gerade dem definitiven Kern von „Interessensfreiheit“ der klassischen Grundlagenforschung; sie droht darüber hinaus die Pluralität der Forschungsan-

sätze durch eine Verengung auf ökonomische Verwertbarkeitskriterien zu beseitigen. Die eigenständige kognitive und soziale Verantwortung für den wissenschaftlichen Umgang mit Naturprozessen verliert in der grundagentheoretischen Arbeit weiter an Bedeutung, die Erkenntnis der Komplexität von Naturvorgängen wird nachrangig gegenüber der Konstruierbarkeit der erkannten Fragmente der Natur; Wechselbeziehungen auf einer höheren Organisationsebene der Natur fallen bei dieser isolierten Betrachtung der untersten molekularen Ebene aus der Betrachtung.

Weitergehende neuartige Institutionalisierungsprozesse zwischen Wissenschaft und Industrie zeigen sich insbesondere in den neuen Gen-Forschungszentren Berlin, Köln, Heidelberg und München, auf die die großen Chemie- und Pharmakonzerne Einfluß nehmen. Damit werden industriepolitische Weichenstellungen direkt in die Methodenausbildung des Forschungsprozesses eingebunden und schnellere und flexiblere Transferprozesse zwischen Wissenschaft und Industrie erreicht. Die Grenzen zwischen Grundlagenforschung und angewandter industrieller Nutzung werden weiter verwischt.

7. Ausgangspunkt für diese forschungspolitischen Konstellationen in der Bundesrepublik waren Veränderungen im Wissenschaftsbetrieb der USA bei der Entwicklung der Mikroelektronik in forschungsnahen Hochleistungstechnologie-Kleinfirmen, die sich in den letzten Jahren durch Erfolge auf dem Weltmarkt empfohlen hatten. Außerdem zeigten sich seit Mitte der 70er Jahre Engpässe in der universitären Grundlagenforschung, die auf knapper werdende öffentliche Forschungsmittel zurückzuführen waren. Heute wird in diesem Bereich die Forschung noch stärker bereits in die Grundlagenforschung auf die industriellen Produktionsprozesse ausgerichtet. Die institutionelle Distanz zwischen Grundlagenforschung und ihrer industriellen Anwendung wird weiter verringert.

An diesem Punkt wird deutlich, daß nicht nur die Anwendung einer Technik gesellschaftlichen Rahmenbedingungen unterliegt, sondern auch die Entwicklung ihrer wissenschaftlichen Grundlagen. Deshalb müssen Forschungsziele, Konzepte und wissenschaftliche Organisationsformen einer sozialen Verpflichtung und gesellschaftlichen Verantwortung unterworfen werden.

Dazu gehört es auch, die Mitbestimmungs- und Mitgestaltungsmöglichkeiten für Arbeitnehmer und ihrer Gewerkschaften zu erweitern und betriebliche Entscheidungsstrukturen transparent zu machen und zu demokratisieren.

8. Das Fehlen einer sozialen Verpflichtung von Forschung und Wissenschaft und einer sozialverträglichen Anwendung von Technik ist ein entscheidendes Kennzeichen der wissenschaftlich-technischen Entwicklung. Besonders im Bereich der „Spitzentechnologie“ ist die Wissen-

schaft intensiv in den Prozeß der industriellen Umsetzung eingebunden.

Die Wissenschaft darf nicht als „wertfreier Raum“ gesehen werden, die in erster Linie der „Naturgesetzlichkeit“ des Marktes unterworfen ist. Wissenschaft und Forschung müssen einer gesellschaftlichen Rechenschaftslegung unterliegen. Dazu ist vor allem die Pluralität der Forschungsansätze zu sichern.

Die Forschungsfreiheit, die selbstverständlich auch für die technologische Forschung gilt, muß deshalb ergänzt werden durch eine „Sozialbindung“ von Wissenschaft. Nur so kann der Pluralismus der Forschungsansätze als ein Wesensmerkmal öffentlicher Forschungseinrichtungen und öffentlicher Forschungsförderung sichergestellt werden.

9. Die Gen-Technik kann eine interessante Methode sein, um zu sinnvollen Problemlösungen zu kommen. Diese möglichen Chancen werden aber von einer einseitigen, auf den Weltmarkt gerichteten Industrieausrichtung und die spezifischen Institutionalisierungsformen von Wissenschaft und Forschung gefährdet. Dies widerspricht darüber hinaus dem Organisationsmodell und dem Fortschrittsverständnis einer modernen Industriegesellschaft.

Angesichts dieser Wissenschafts- und Industrieentwicklung kann es kein überzeugendes Gegenkonzept sein, mit derselben Wissenschaftsgläubigkeit eine Gegenkonzeption aufzubauen, um industrielle Entwicklungen verhindern und gesellschaftlichen Widerstand steuern zu wollen. Vielmehr müssen die wissenschaftlichen Einrichtungen größere Freiräume für die Reflexion ihrer Arbeit und für die Diskussion über ihre soziale Verpflichtung erhalten und andererseits muß die Pluralität für andere wissenschaftliche Entwicklungslinien gesichert werden.

10. Ebenso wie ökonomische Verwertungsinteressen die Entwicklung und Anwendung von Gen-Technik vorantreiben, setzen ihr gesellschaftliche Zustimmung, moralisch-ethische Wertvorstellungen und die Begrenztheit unseres Wissenstandes über die Folgen der Gen-Technik Grenzen. All diese Aspekte unterliegen einer längeren Entwicklung im Rahmen einer öffentlichen Diskussion; es ändern sich also nicht nur die Möglichkeiten, sondern auch die Grenzen, die einer Technik gesellschaftlich und politisch gesetzt werden. Auch und gerade deshalb ist bei der Gen-Technik eine ständige Bewertung der konkreten Ziele, Resultate und Folgen dieser Technik erforderlich. Dazu ist eine systematische und kontinuierliche Technikbewertung und Technikfolgenabschätzung notwendig, auch um die Entwicklung von Alternativen außerhalb der Gen-Technik zu ermöglichen und die Gen-Technik ihrer scheinbaren Naturwüchsigkeit zu entkleiden.

Die Forschungsfreiheit, die selbstverständlich auch für die technologische Forschung gilt, muß deshalb ergänzt werden durch eine „Sozialbin-

„von Wissenschaft. Nur so kann der Pluralismus der Forschungsansätze als ein Wesensmerkmal öffentlicher Forschungseinrichtungen und öffentlicher Forschungsförderung sichergestellt werden.

Dazu gehören folgende Grundpositionen:

- Die Förderung von Wissenschaft und Forschung ist eine Gemeinschaftsaufgabe von Bund und Ländern. Diese Gemeinschaftsaufgabe bedarf einer einheitlichen rechtlichen Grundlage auf Bundesebene; ein Bundesforschungsförderungsgesetz ist notwendig. Darin ist zu regeln, daß mit öffentlichen Mitteln geförderte Wissenschaft und Forschung der öffentlichen Kontrolle der Parlamente und öffentlicher Transparenz unterworfen sein muß.
- Die Mitbestimmung der Arbeitnehmer und ihrer Gewerkschaften in der Wissenschafts- und Forschungspolitik muß sichergestellt sein und erheblich ausgeweitet werden.
- Der Ausbau der betrieblichen, unternehmensbezogenen und branchenbezogenen Mitbestimmungsregelungen in Technologie-Fragen ist dringend erforderlich.
- In den Selbstverwaltungseinrichtungen (z. B. im Gesundheitswesen) muß der Auf- und Ausbau von Kapazitäten zur Abschätzung und Bewältigung der gesundheitlichen und sozialen Fragen neuer Technologien vorangetrieben werden.
- Zu fördern ist die Schaffung von gesellschaftlichen Dialogmöglichkeiten über Maßnahmen und Möglichkeiten einer sozialverträglichen Technik-Entwicklung und Technik-Gestaltung schon im Rahmen laufender Förderprogramme.
- Es sind von der Administration unabhängige institutionalisierte Gesprächszusammenhänge nach dem Vorbild der „Arbeitsgemeinschaft für Umweltfragen“ zu organisieren. Dazu wird die Einrichtung einer „Arbeitsge-

meinschaft für gen-technische Fragen“ gefordert, an der Vertreter von Kirchen, Wissenschaft, Wirtschaft, Gewerkschaften, Umwelt- und Verbraucherinitiativen sowie Juristen, Politiker und interessierte Einzelpersonlichkeiten mitwirken (siehe auch Abschnitt E5).

- Kooperationen öffentlich geförderter Forschungseinrichtungen mit Industrie-Instituten und -Forschern sind zu registrieren; die Publikationsrechte der Forscher in diesem Bereich sicherzustellen, um Transparenz in den Entscheidungsstrukturen und Finanzierungsformen der staatlichen Forschungs-, Technologie- und Wissenschaftspolitik herzustellen.
 - Einrichtungen der Technologiefolgenabschätzung und Technikbilanzierung sind zu institutionalisieren und ihre Ergebnisse öffentlich verfügbar zu machen.
 - Chancen und Risiken der Gen-Technik sind grenzübergreifend wirksam. Deshalb ist die Umsetzung der genannten Forderungen im europäischen Rahmen anzustreben.
11. Um ausgehend von der *Gestaltungswürdigkeit* einer Technologie zu ihrer *Gestaltungsfähigkeit* zu gelangen, brauchen wir unter anderem ein Wissenschaftssystem, das Gestaltungsalternativen entwickelt und ihre Bewertung möglich macht. Diese Chance wird verspielt, wenn bereits die Entwicklung wissenschaftlicher und technischer Kenntnisse durch eine angestrebte Verwertungsform einseitig vorbestimmt wird. Die Verengung wissenschaftlicher Forschungsansätze nach ökonomischen Verwertbarkeitskriterien schränkt die Pluralität der Forschung derart ein, daß Alternativmodelle nicht mehr entworfen werden und somit auch der politischen Steuerung nicht mehr zur Verfügung stehen. Die so entstehenden Sachzwänge können zur Unfähigkeit bei der Gestaltung in Umwelt-, Wirtschafts-, Arbeitsmarkt-, Forschungs- und Technologiepolitik beitragen.

2. Zusatzvotum zu

Abschnitt D 7. Übersicht über gentechnologische Forschung und Entwicklung — Stand, Förderung und internationaler Vergleich

von Prof. Dr. Ernst-Ludwig Winnacker
 Prof. Dr. Hans-Jürgen Quadbeck-Seeger
 Dr. med. Erwin Odenbach
 Hermann Fellner, MdB (CDU/CSU)
 Hanna Neumeister, MdB (CDU/CSU)
 Heinrich Seesing, MdB (CDU/CSU)
 Hans-Peter Voigt, MdB (CDU/CSU)

Wissenschaft und Suche nach Erkenntnis sind Teil der kulturellen Leistung der Menschheit. Jedes Land und jedes Volk können dazu beitragen. Es ist Aufgabe der jeweiligen Politiker und Regierungen, Bedingungen zu schaffen, unter denen sich dieser Prozeß frei entfalten kann. In der Bundesrepublik Deutschland setzt das Grundgesetz hierfür einen freiheitlichen Rahmen, in dem es in Artikel 5, Abs. 3 die Forschungsfreiheit garantiert. Selbstverständlich ist diese Freiheit nicht absolut; für Wissenschaftler gelten die gleichen ethischen Normen wie für jeden anderen Bürger, so daß im Einzelfall durchaus auch Einschränkungen der Forschungsfreiheit gerechtfertigt sein können.

In diesem Zusammenhang haben in der Vergangenheit gerade auch Wissenschaftler verschiedenster Disziplinen immer wieder auf diese Grenzen hingewiesen. So gehen auch die Sicherheits-Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch in-vitro neukombinierte Nukleinsäuren auf eine solche Initiative zurück, der sich auch die beteiligte Industrie angeschlossen hat.

Diese Richtlinien sollen nun gesetzlich verankert werden. Wir betrachten dies als ein wesentliches Resultat der Arbeit der Enquete-Kommission und

hoffen, daß diese Entwicklung auch Vorbild für die Zukunft sein kann. Der umgekehrte Weg, daß nämlich politische und gesellschaftspolitische Vorgaben den Rahmen der Forschungsfreiheit setzen, wird dem Problem nicht gerecht und führt zu schwerwiegenden Konsequenzen.

Bei allem Verständnis für allgemeine Sorgen machen wir an dieser Stelle darauf aufmerksam, daß die rechtliche Verankerung der Richtlinien zwar wirksam vor Gefahren schützen, andererseits aber die Chancen dieser außerordentlichen Entwicklung nicht unterdrücken soll.

Wir treten daher dafür ein, daß die vorgeschlagene gesetzliche Regelung, wie vorgesehen, nur den Rahmen setzt. Fachspezifische Maßnahmen in diesem sich schnell entwickelnden Gebiet, wie z. B. die inhaltliche Ausgestaltung von Labor- und Produktionssicherheitsmaßnahmen, die Klassifizierung der Experimente sowie die Festlegung der Verantwortlichkeiten sollten ständig dem Erkenntnisstand von Wissenschaft und Technik angepaßt werden können.

Sollten die Chancen der Gentechnologie durch allzu umfassende Regelungen und schwerfällige, sachfremd bestimmte Entscheidungsabläufe eingeschränkt werden, so kann dies schwerwiegende Konsequenzen für die zukünftige Entwicklung dieses Wissensgebietes in unserem Lande haben. Die Bundesrepublik Deutschland wird dann in die Rolle eines Zuschauers versetzt, der von den Chancen nur noch indirekt profitiert. Sie wird aber keinen Einfluß mehr darauf haben können, daß die Entwicklung in dem von ihr gewünschten Sinne verläuft.

Abschnitt E: Rechtsfragen der Gentechnologie

1. Verfassungsrechtlicher Rahmen und politischer Handlungsspielraum für die Regelung der Gentechnologie

Inhaltsverzeichnis	Seite
1.1 Ist ein generelles Verbot der Gentechnologie verfassungsrechtlich geboten?	282
1.2 Grundrechtsschranken für eine Regelung der Gentechnologie ...	283
1.2.1 Berufsfreiheit	283
1.2.2 Forschungsfreiheit (Wissenschaftsfreiheit)	284

In der politischen Diskussion wird auf die Dynamik der Gentechnologie in der Wissenschaft und auf die Perspektiven ihrer Anwendung in der Produktion, der Umwelt und der Medizin mit unterschiedlichen Regelungsinitiativen reagiert. Dabei stehen je nach Wertung die möglichen Gefahren der neuen Technologie im Vordergrund oder der mögliche Nutzen, der mit ihrer Hilfe verwirklicht werden könnte. Dementsprechend reicht das Spektrum der erörterten Regelungsinitiativen von einem generellen präventiven Verbot der Forschung und des Einsatzes der Gentechnologie bis zu ihrer uneingeschränkten Förderung und Anwendung. Für den politischen Handlungsspielraum zur Regelung der Gentechnologie gibt es verfassungsrechtliche Vorgaben. Im folgenden sollen die äußersten Positionen, die sich aus diesen Vorgaben ergeben, umschrieben werden. Wir beschränken uns dabei auf zwei Fragen:

1. Ist der Gesetzgeber kraft Verfassung *verpflichtet*, den Einsatz der Gentechnologie grundsätzlich zu verbieten, weil er nur so seiner Schutzpflicht zugunsten seiner Bürger Genüge tun kann?
2. Inwieweit ist der Gesetzgeber kraft Verfassung *gehindert*, den Einsatz der Gentechnologie einzuschränken, weil damit in unzulässiger Weise in durch das Grundgesetz garantierte Freiheiten derjenigen, die eine solche Anwendung wollen, eingegriffen würde?

1.1 Ist ein generelles Verbot der Gentechnologie verfassungsrechtlich geboten?

Der Gesetzgeber ist kraft Verfassung gehalten, die Grundrechte seiner Bürger zu schützen (Art. 1, Abs. 1, Satz 2 GG). Aus dieser Schutzpflicht kann die Verpflichtung folgen, geeignete gesetzliche Vorkehrungen gegen Gefahren zu treffen. Im äußersten Fall kann der Gesetzgeber sogar gehalten sein, Verhalten, das Grundrechtspositionen seiner Bür-

ger gefährdet oder verletzt, unter Strafe zu stellen.¹⁾ Nach diesen Grundsätzen erscheint es durchaus denkbar, daß der Gesetzgeber in einzelnen Bereichen zu einschränkenden Regelungen der Anwendung der Gentechnologie verpflichtet ist, etwa im Bereich der Genomanalyse, um den einzelnen Bürger vor Eingriffen anderer in sein Persönlichkeitsrecht zu schützen.²⁾ Eine Verpflichtung des Gesetzgebers, ein generelles Verbot der Gentechnologie auszusprechen, könnte jedoch nur dann bestehen, wenn jede Anwendung dieser Technik eine erhebliche Gefährdung der durch das Grundgesetz geschützten Rechtspositionen der Bürger bedeuten würde und daher als offensichtlich sozialschädlich einzustufen wäre. Das ist jedoch nach der Einschätzung der Kommission nicht der Fall.

Die Kommission geht davon aus, daß bei der Bewertung der möglichen Gefahren der Gentechnologie nach den jeweiligen Anwendungsfeldern, den benutzten Methoden und den eingesetzten Organismen zu unterscheiden ist. Die gentechnische Veränderung von Viren verursacht andere Probleme als die von Bakterien, Eingriffe in das menschliche Genom andere als Eingriffe in das Genom von Tieren. Pathogene und nicht pathogene Organismen verlangen unterschiedliche Maßnahmen der Gefahrenabwehr, ebenso der Einsatz gentechnisch veränderter Organismen in geschlossenen Produktionsanlagen oder ihre Freisetzung in die Umwelt.

Allerdings gibt es bei einigen Anwendungen der Gentechnologie das Problem, daß unsere Kenntnis der möglicherweise von ihnen ausgehenden Gefahren begrenzt bleibt, und wir insoweit in einer Situation von Unsicherheit und Ungewißheit operieren. Im Prinzip kann man Risiken für durch das Grundgesetz geschützte Rechtsgüter (etwa Leben und Gesundheit) selbst dann nicht vollständig ausschließen, wenn man auf alle bekanntgewordenen Gefah-

1) Bundesverfassungsgericht, Amtliche Sammlung Bd. 39, S. 1

2) v. Mangoldt-Klein-Starck, 1985, Art. 2 Abs. 1 Rdnr. 115

ren durch entsprechende Abwehrmaßnahmen reagiert hat. Dieses Problem stellt sich nicht nur für die Gentechnologie, sondern ebenso für jede andere Technik. Aber es ist angesichts der grundlegenden Erweiterung unserer technischen Möglichkeiten, die mit der Gentechnologie erreicht wurde und angesichts der Dynamik der Anwendung, die zu erwarten ist, sicher besonders ernst zu nehmen.

Die Frage, wie auf die Ungewißheiten hinsichtlich der Risiken und möglichen noch unerkannten Gefahren der Technikanwendung politisch und gesetzgeberisch zu reagieren sei, ist jedoch nicht durch das Grundgesetz vorentschieden. Das Bundesverfassungsgericht hat in seiner Kalkar-Entscheidung dazu ausgeführt, daß vom Gesetzgeber nicht verlangt werden könne, daß er Regelungen treffe, die Grundrechtsgefährdungen mit absoluter Sicherheit ausschließen. Vielmehr dürfe er sich bei Abschätzungen der Gefahren neuer Technologien nach Maßstäben der praktischen Vernunft richten, läge die Alternative doch allein in der Verbannung der Nutzung jeglicher technischer Verfahren.³⁾ Das Gericht hat nicht zu der Frage Stellung genommen, ob der Gesetzgeber angesichts der Unsicherheit über mögliche Risiken die Nutzung einer Technik einschränken darf, sondern allein, ob er es muß. Eine solche Verpflichtung besteht grundsätzlich nicht. Insoweit liegt die Reaktion des Gesetzgebers in seiner politischen Verantwortung und bleibt der richterlichen Kontrolle entzogen.

1.2 Grundrechtsschranken für eine Regelung der Gentechnologie

Die staatliche Regelung der Entwicklung und Anwendung von Gentechnologie unterliegt besonderen verfassungsrechtlichen Bedingungen, sofern dabei zugleich in die Grundrechte der Betroffenen eingegriffen wird. Der mögliche politische Handlungsspielraum ist vor allem im Hinblick auf die im Grundgesetz garantierten Freiheiten des Berufs und der Forschung (Art. 12 und Art. 5 Abs. 3 GG) zu prüfen.

1.2.1 Berufsfreiheit

Unter „Beruf“ wird verfassungsrechtlich jede auf Dauer berechnete und nicht nur vorübergehende, der Schaffung und Erhaltung einer Lebensgrundlage dienende Betätigung verstanden.⁴⁾ Den Schutz der Berufsfreiheit genießen nach dieser Definition auch die gewerbliche und unternehmerische Produktion, auch die von juristischen Personen (Art. 19 Abs. 3 GG). Aus dieser Fassung des Schutzgutes der Berufsfreiheit folgt zwangsläufig, daß jede bisher in der politischen Diskussion erwogene Regelung der Anwendung der Gentechnologie zugleich ein Grundrechtseingriff ist. Das gilt etwa für die Festle-

gung von Sicherheitsstandards für die Forschung und die Produktion oder von Qualifikationsanforderungen für den Umgang mit gentechnisch veränderten Organismen, sowie für die Verpflichtung, Genlaboratorien registrieren zu lassen. Es gilt ebenso für eventuelle Verbote der Produktion oder Freisetzung bestimmter Organismen, für die Erweiterung der Mitwirkung des Betriebsrates bei der Überwachung von Produktionssicherheit, für die Beschränkung der Nutzung genetischer Analysen durch Arbeitgeber, Versicherer oder Ärzte.

Allerdings bedeutet die Tatsache, daß eine Regelung in die Berufsfreiheit eingreift, noch nicht, daß sie unzulässig ist. Das Grundgesetz räumt dem Gesetzgeber in Art. 12 Abs. 1 GG eine Kompetenz zur Regelung ein, die sich sowohl auf die Berufsausübung, wie auf die Berufswahl bezieht. Dabei sind dem Gesetzgeber umso engere Grenzen gezogen, je stärker die Freiheit der Berufswahl eingeschränkt wird.⁵⁾ Die Berufsausübung kann stets dann beschränkt werden, wenn vernünftige Erwägungen des Allgemeinwohls diese zweckmäßig erscheinen lassen, die Berufswahl dagegen nur dann, wenn dies zum Schutz überragend wichtiger Gemeinschaftsgüter zwingend erforderlich ist.

Die meisten der oben erwähnten Regelungsvorschläge für die Gentechnologie dürften auf eine Regelung der Berufsausübung abzielen. Die Anforderung einer besonderen Qualifikation für gentechnisches Arbeiten und Produzieren und die Registrierungspflicht für Genlaboratorien beschränken die Freiheit der Berufswahl. Sie würden aber durch den Zweck, Gesundheitsgefahren vorzubeugen und die Sicherheit des Betriebes zu gewährleisten, gerechtfertigt sein. Den schärfsten Eingriff würden zweifellos Verbote darstellen, bestimmte Gentransferexperimente zu machen oder beispielsweise gentechnisch veränderte Mikroorganismen freizusetzen. Solche Verbote sind zum Teil in der bisherigen Fassung der Sicherheits-Richtlinien enthalten. Die Frage ist, ob solche Verbote auch dann mit Art. 12 GG vereinbar wären, wenn sie lediglich mit der Ungewißheit und Unabschätzbarkeit der möglichen Risiken der verbotenen Tätigkeit begründet werden.

Zum Teil handelt es sich bei den als Beispiel genannten Verboten ebenfalls lediglich um Regelungen der Berufsausübung, nicht der Berufswahl. Bestimmte Formen des Gentransfers durchzuführen oder genetisch veränderte Mikroorganismen beispielsweise in der Landwirtschaft zur Schädlingsbekämpfung zu nutzen, sind nicht Tätigkeiten, die eigene Berufe darstellen, sie sind Teile, Strategien, Geschäftsbereiche innerhalb von Berufen des Forschers, des Landwirts oder des „Schädlingsbekämpfers“. In derartigen Fällen räumt das Bundesverfassungsgericht dem Gesetzgeber einen breiten Beurteilungsspielraum bei der Einschätzung der für die Allgemeinheit drohenden Gefahren ein. „Auch wenn im Augenblick des gesetzgeberischen Tätigwerdens die Möglichkeit des Eintritts von Gefahren für ein Gemeinschaftsgut als fernliegend erscheint, ist es dem Gesetzgeber nicht verwehrt, rechtzeitig

³⁾ Bundesverfassungsgericht, Amtliche Sammlung Bd. 49, S. 89 (130)

⁴⁾ Maunz-Dürig-Herzog-Scholz, 1986, Art. 12 Rdnr. 17; v. Münch, 1985, Art. 12 Rdnr. 8 ff.

⁵⁾ Bundesverfassungsgericht, Amtliche Sammlung Bd. 7, S. 377

vorbeugende Maßnahmen zu ergreifen.“ Er überschreitet seinen Beurteilungsspielraum nur dann, „wenn seine Erwägungen so offensichtlich fehlsam sind, daß sie vernünftigerweise keine Grundlage für gesetzgeberische Maßnahmen abgeben können.“⁶⁾

In Einzelfällen können jedoch die genannten Verbote in die Nähe einer Berufswahlregelung geraten, etwa wenn sie die Aufnahme eines Gewerbes mit gentechnischer Produktion verhindern oder seine Schließung erzwingen. In solchen Fällen verlangt das Bundesverfassungsgericht grundsätzlich den Nachweis einer ernsthaften Gefährdung wichtiger Gemeinschaftsgüter⁷⁾. Aber es räumt auch hier dem Gesetzgeber einen Einschätzungsspielraum ein. So hat das Gericht auch bei der Bewertung von Regelungen der Berufswahl die Vorstellungen des Gesetzgebers von möglichen gefahrbringenden Entwicklungen akzeptiert, sofern sie „nicht in dem Maße wirtschaftlichen Gesetzen oder praktischer Erfahrung (widersprechen), daß sie vernünftigerweise keine Grundlage für gesetzgeberische Maßnahmen abgeben könnten“.

Ausdrücklich wird hinzugefügt, daß es dem Gesetzgeber nicht verwehrt sein könne, „auch zukünftigen, nicht auszuschließenden Gefahrenlagen rechtzeitig vorzubeugen.“⁸⁾ Nach dieser Auslegung wäre auch ein Verbot der Freisetzung bestimmten gentechnisch modifizierten Materials, das zur Abwehr bloß befürchteter Risiken für die Gesundheit und die ökologischen Lebensgrundlagen des Menschen erlassen wird, jedenfalls nicht als unzulässiger Eingriff in die Berufsfreiheit verfassungsrechtlich zu verwerfen.

1.2.2 Forschungsfreiheit (Wissenschaftsfreiheit)

Das Grundrecht der Freiheit der Forschung wird dem Wortlaut des Art. 5 Abs. 3 GG nach schrankenlos gewährt. Es unterliegt jedoch immanenten Schranken, die sich aus dem Prinzip der Einheit der Verfassung und der Gleichrangigkeit aller Verfassungsnormen ergeben. Eingriffe in die Forschungsfreiheit sind in einer Abwägung verfassungsrechtlich geschützter Rechtswerte etwa dann möglich, wenn die Forschung zu unverhältnismäßiger Gefährdung der Grundrechte anderer führen, den Bestand der Bundesrepublik Deutschland bedrohen oder gegen das Sittengesetz oder die Würde des Menschen verstoßen würde.⁹⁾

Diesem hohen verfassungsmäßigen Rang der Forschung entspricht am ehesten das Leitbild der Wissenschaft als Aufklärung und Wahrheitssuche. Dazu paßt, daß die Freiheit der Forschung systema-

tisch in den Zusammenhang von Meinungs- und Glaubensfreiheit eingeordnet wird. Sie ist Teil der geistigen Freiheit, die als Bedingung einer funktionierenden Demokratie anzusehen ist. Nach herrschender Auffassung sollen jedoch Unterschiede in der Forschung, wie die zwischen Grundlagenforschung und angewandter Forschung, bei der Festlegung des Schutzbereichs der Art. 5 Abs. 3 GG außer Betracht bleiben.¹⁰⁾ Als durch das Grundrecht geschützte Forschung gilt jede methodisch kontrollierte Verfolgung von Erkenntnisinteressen.¹¹⁾ Unter diesen Forschungsbegriff fällt der Test eines Flugzeugtyps im Windkanal ebenso wie die Suche nach den allgemeinen Gesetzen der Aerodynamik, der Feldversuch eines Züchters mit einer neuen Sorte ebenso wie Experimente zur Aufklärung der Mechanismen der Zellregulierung. Formal fallen daher unter den Forschungsbegriff auch Tätigkeiten, die eng an die Entwicklung der Einführung von Techniken anschließen, sogar Produkttests und Marktstudien, deren Regelung man der Sache nach eher unter dem Gesichtspunkt der Berufs- oder Gewerbefreiheit (Art. 12, Art. 2 GG) erwarten würde.

Diese Auslegung entspricht der Tendenz im Verfassungsrecht, den Schutzbereich der Grundrechte weit zu fassen, um staatliche Regelung überhaupt als Eingriff nachprüfbar zu machen. Den sachlichen Unterschieden zwischen den einzelnen Typen von Forschung wird man dann bei der verfassungsmäßigen Abwägung, welche Einschränkungen zugunsten einzelner Rechtsgüter als zulässig erscheinen, Rechnung tragen müssen.

Ausgeschlossen wäre nach Art. 5 Abs. 3 GG ein Moratorium für gentechnische Grundlagenforschung, das nicht an den *Verfahren*, sondern an den *Inhalten* der Forschung ansetzt. Art. 5 Abs. 3 GG schließt aus, daß man Erkenntnisse verhindert, weil sie mit unserem Weltbild unvereinbar sind oder die Grundlage für neue Technologien abgeben können, auf deren Gebrauch oder Kontrolle wir nicht vorbereitet sind. Die Aufklärung des menschlichen Genoms, die Bestimmung möglicher genetischer Bedingungen für Verhalten, Persönlichkeit und soziale Institutionen, oder die Entschlüsselung der Mechanismen des Alterns mögen die Gesellschaft mit schwerwiegenden Anpassungsproblemen und Risiken des Mißbauchs konfrontieren. Aber „Wissensverbote“, der erzwungene Verzicht auf Erkenntnis, sind nach der Grundentscheidung der Verfassung keine mögliche Reaktion. Zulässig sind allein Kontrollen der gesellschaftlichen Auswirkungen der Erkenntnis.

Zwar ist Erkenntnis oder Wahrheit keineswegs der höchste Verfassungswert. Aber Erkenntnisinhalte könnten allenfalls dann durch statlichen Eingriff eingeschränkt werden, wenn von ihnen selbst erhebliche Risiken für Verfassungsrechtsgüter ausgehen, die anders nicht zu bewältigen sind. Dieser Nachweis mag im Einzelfall, etwa für technologie-

⁶⁾ Bundesverfassungsgericht, Amtliche Sammlung Bd. 38, S. 61 (87) und Bd. 39, S. 210 (226)

⁷⁾ Bundesverfassungsgericht, Amtliche Sammlung Bd. 25, S. 1 (16)

⁸⁾ Bundesverfassungsgericht, Amtliche Sammlung Bd. 25, S. 1 (17)

⁹⁾ Bundesverfassungsgericht, Amtliche Sammlung Bd. 30, S. 173 (193); v. Münch, 1985, Art. 5 Rdnr. 64; vgl. speziell zum Bereich der Gentechnologie: Turner, 1986, S. 172; Hofmann, 1986, S. 253

¹⁰⁾ Maunz-Dürig-Herzog-Scholz, 1986, Art. 5 Abs. 3 Rdnr. 98

¹¹⁾ Maunz-Dürig-Herzog-Scholz, 1986, Art. 5 Abs. 3 Rdnr. 91 m. w. N.

nahe Entwicklungsforschung durchaus gelingen. Für gentechnische Grundlagenforschung ist er nicht zu führen. Im Prinzip könnte sich eine Gesellschaft auch gegen die Fortsetzung wissenschaftlicher Aufklärung in bestimmten Bereichen entscheiden. Aber für unsere Gesellschaft würde diese Entscheidung einen Konsens zu einer tiefgreifenden Revision des Grundrechts der Forschungsfreiheit voraussetzen.¹²⁾

Eingriffe in die Freiheit der Forschung im Bereich der Gentechnologie betreffen in aller Regel nicht die Inhalte, sondern die Verfahren der Forschung, etwa Experimente am Menschen oder mit menschlichen Embryonen, die Verwendung und Veränderung bestimmter Organismen und Viren, ihre Freisetzung in die Umwelt usw. Solche Eingriffe sind zulässig, soweit sie dazu dienen, Verletzungen der Menschenwürde und der guten Sitten oder Gefahren für Gesundheit und Leben abzuwehren. Gefährdungen der Umwelt rechtfertigen Eingriffe in die Forschungsfreiheit unter dem Gesichtspunkt der Erhaltung der Lebensgrundlagen des Menschen.

Zulässig sind auch vorbeugende Kontrollen, um die Einhaltung bestehender Grenzen der Forschung zu gewährleisten. Dazu gehören etwa Meldepflichten für Genlabors und Genehmigungsvorbehalte für bestimmte Experimente. Verfassungsrechtlich unbedenklich wäre auch die gesetzliche Auflage, Experimente am Menschen vorher durch eine Ethik-Kommission begutachten zu lassen. Der Gesetzgeber ist nicht verpflichtet, zunächst eine Regelung im Wege der freiwilligen Selbstkontrolle der Profession oder des einzelnen Forschers anzustreben. Zwar muß er nach dem Grundsatz der Verhältnismäßigkeit den am wenigsten belastenden Eingriff in die garantierte Forschungsfreiheit wählen. Aber der Eingriff wird nicht dadurch weitreichender, daß die akzeptierten Grenzen der Forschung auch kontrolliert werden.¹³⁾

Fraglich ist, wie konkret eine Gefahr sein muß, um zu ihrer Abwehr Eingriffe in die Freiheit der Forschung zu rechtfertigen. Als Prinzip gilt, daß der bloße, schon logisch nicht zu widerlegende Hinweis darauf, daß irgendetwas Unvorhergesehenes passieren könnte, nicht ausreicht. Der regulierende Gesetzgeber muß das Bestehen einer Gefahr darlegen, nicht der Forscher die Ungefährlichkeit seiner Forschung.

Dieses Prinzip kann jedoch nicht dazu führen, daß bei anstehenden wissenschaftlich-technischen Umwälzungen vorbeugende Eingriffe zum Schutz der Allgemeinheit solange unzulässig sind, wie sich die Gefahren noch nicht konkret bestimmen lassen. Das könnte erst der Fall sein, wenn sich die Gefahr realisiert, also ein Unglück schon eingetreten ist. Angesichts der vielfältigen unerwarteten und unvorhergesehenen Folgeprobleme, mit denen die Gesellschaft durch wissenschaftlich-technische Entwicklung konfrontiert wird, erscheint es gerechtfertigt, weitergehende Maßnahmen des vorbeugenden Gefahrenschutzes zu treffen. Bei der Einführung einer neuen Technik, für die es an schon etablierten Praxisbereichen fehlt, an denen man sich orientieren könnte, muß es ausreichen, daß eine ungewöhnliche Unsicherheit über die möglichen (hypothetischen) Gefahren besteht, und daß der denkbare Schaden erheblich ist. Diese Wertung findet eine Stütze in der Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts zur Sicherheit von Kernkraftwerken. Das Gericht stellt fest, daß an die Wahrscheinlichkeit des Eintritts eines Schadens umso geringere Anforderungen zu stellen sind, je schwerer Art und Umfang der Schadensfolgen wiegen.¹⁴⁾

Unter den angeführten Gesichtspunkten erscheinen vorbeugende Sicherheitsmaßnahmen im Bereich der gentechnischen Forschung auch insoweit zulässig, als sie Reaktionen auf vermutete neue, noch nicht genau umschreibbare Gefahrenpotentiale enthalten. Das dürfte für Vorschriften über biologische oder physikalische Sicherheitsstufen im Labor schon deshalb unproblematisch sein, weil dadurch die Forschung allenfalls erschwert, aber im Ergebnis ihrer Durchführung nicht ausgeschlossen wird.

Weitreichender wäre der Eingriff durch ein Verbot bestimmter Freisetzungsexperimente für gentechnisch veränderte Organismen und Viren. Aber Forschung, die die Umwelt gleichsam als experimentelles System in Anspruch nimmt, ohne die Kontrolle der Wirkungen ihrer Experimente garantieren zu können, muß stärkeren Vorsichtsmaßnahmen unterworfen werden können als eine Forschung, die im Labor abgeschirmt werden kann. Jedenfalls ist die Frage, welche Politik der Gesetzgeber in diesem Bereich verfolgen darf, nicht durch die Gewährung von Forschungsfreiheit in Art. 5 Abs. 3 GG vorentschieden.

¹²⁾ Abgesehen davon, ob die Festschreibung grundlegender Verfassungsprinzipien in Art. 79 Abs. 3 GG eine derartige Revision überhaupt zuließe

¹³⁾ a. A. offenbar Hailbronner, 1980, S. 220

¹⁴⁾ Bundesverfassungsgericht, Amtliche Sammlung Bd. 49, S. 89 (138)

2. Gesetzliche Verankerung der „Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch in-vitro neukombinierte Nukleinsäuren“

Inhaltsverzeichnis

	Seite
2.1 Gegenwärtige Rechtslage	286
2.2 Regelungsebene	287
2.2.1 Verfassungsrechtliche Anforderungen	287
2.2.1.1 Regelungskonsequenzen aus Art. 12 GG	287
2.2.1.2 Regelungskonsequenzen aus dem Rechtsstaat- und Demokratieprinzip	288
2.2.2 Gesetzgebungskompetenz	288
2.3 Verfassungsrechtlich vorgegebener Umfang der Regelung	288
2.3.1 Inhalt der gesetzlichen Regelung	289
2.3.2 Inhalt einer Rechtsverordnung	289
2.4 Gesetzestechnische Verankerung der Norm	289
2.5 Empfehlungen	290

2.1 Gegenwärtige Rechtslage

Für die Durchführung von Forschungsvorhaben, die sich mit der in-vitro Neukombination von Nukleinsäuren befassen und für die produktionstechnische Gewinnung von Substanzen mit Hilfe dieses gentechnologischen Verfahrens gelten zur Zeit die „Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch in-vitro neukombinierte Nukleinsäuren“ in der nunmehr fünften Fassung vom 28. Mai 1986. Es handelt sich dabei um eine von der Bundesregierung beschlossene Verwaltungsvorschrift, die für alle mittel- und unmittelbar vom Bund geförderten Forschungs- und Entwicklungsarbeiten verbindlich ist. Private Forschungsförderungseinrichtungen verlangen zum Teil ebenfalls die Beachtung dieser Richtlinien; für den universitären Forschungsbereich kann dieses von den Kultusministerien der Länder vorgeschrieben werden. Im Bereich der industriellen Forschung wird die Einhaltung der Richtlinien im Wege der freiwilligen Selbstbindung erwartet¹⁾.

Die Richtlinien schreiben für gentechnologische Experimente Sicherheitsstufen vor, die unterschiedliche Kombinationen von Laborsicherheitsmaßnahmen und sog. biologischen Sicherheitsmaßnahmen darstellen. Laborsicherheitsmaßnahmen betreffen technische, von L 1 bis L 4 abgestufte Vorkehrungen, die gewährleisten sollen, daß grundsätzlich in geschlossenen Systemen gearbeitet wird. Ziel ist es, eine Freisetzung lebender, gentechnisch veränderter Organismen, also den Kontakt mit ihnen auf ein Minimum zu reduzieren bzw. zu verhindern. Biologische Sicherheitsmaßnahmen betreffen

die Auswahl der verwendeten Empfängerorganismen und Vektoren. Es wird davon ausgegangen, daß nur Empfängerorganismen verwendet werden, die nicht pathogen sind, sich nur unter Bedingungen vermehren, die außerhalb des Laboratoriums nicht anzutreffen sind und nicht im Austausch mit tier- oder pflanzenassoziierten Organismen stehen. Ziel ist es hier, nur solche Organismen zu verwenden, die sich im Fall einer Freisetzung nicht in der natürlichen Umwelt etablieren können und dort voraussichtlich keinen Schaden anrichten können²⁾.

Gentechnologische Experimente höherer Sicherheitsstufen bedürfen der Sicherheitsüberprüfung und Zustimmung durch eine „Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit“ (ZKBS), die vom BMFT im Einvernehmen mit den betroffenen Bundesministerien und den Bundesländern berufen wird³⁾. Bestimmte Experimente niedriger Sicherheitsstufe werden lediglich von dem verantwortlichen Projektleiter selbst eingestuft. Allerdings sind sie der ZKBS anzuzeigen, wenn Empfängerorganismen verwendet werden, die nicht als biologische Sicherheitsmaßnahme anerkannt sind⁴⁾. Die ZKBS kann der Durchführung dieser Experimente widersprechen.

Einer vorherigen Sicherheitsüberprüfung durch die ZKBS und einer Zustimmung der Zulassungsstelle beim Bundesgesundheitsamt bedürfen sämtliche Experimente mit Volumina über 10 Litern (Produktionsbereich)⁵⁾.

²⁾ Ziff. 3 der Richtlinien

³⁾ Ziff. 24 der Richtlinien

⁴⁾ Ziff. 16 der Richtlinien

⁵⁾ Ziff. 18 der Richtlinien

¹⁾ Ziff. 2 der Richtlinien (s. Anhang 3.)

Die Richtlinien regeln auch den Gentransfer in somatische menschliche Zellen. Verboten ist jeder Transfer in menschliche Keimbahnzellen.

Ausdrücklich verboten ist in den Richtlinien die Durchführung von Experimenten, die der Übertragung von Antibiotikaresistenz auf bestimmte Empfänger, der Herstellung bestimmter Toxine und der Freisetzung gentechnologisch veränderter Organismen dienen⁶⁾.

Von diesen Verboten kann das BGA nach Anhörung der ZKBS und im Einvernehmen mit der zuständigen Biologischen Bundesanstalt Ausnahmen zulassen. Ebenso kann es unter gewissen Voraussetzungen den Katalog von Experimenten, die nicht durchgeführt werden dürfen nach der Entwicklung des Standes von Wissenschaft und Technik erweitern oder verringern⁷⁾.

Die Richtlinien verlangen im übrigen Qualifikationen des für die Durchführung gentechnologischer Experimente verantwortlichen Projektleiters und schreiben die Berufung eines „Beauftragten für die biologische Sicherheit“ vor, der die Einhaltung der Sicherheitsmaßnahmen zu kontrollieren hat⁸⁾. Seit der 5. Neufassung sehen sie darüberhinaus vor, daß sämtliche Genlaboratorien beim BGA zu registrieren sind. Bei Mängeln der Laborausstattung oder der Qualifikation des Projektleiters ist die Registrierung zu versagen⁹⁾. Die Richtlinien sind seit ihrer ersten Fassung im Jahr 1979 mehrfach revidiert worden. Dabei wurden entsprechend der Entwicklung des Standes der Kenntnisse und Erfahrungen mit gentechnologischen Arbeiten die Sicherheitsanforderungen für viele Bereiche reduziert. Gegenwärtig kann der überwiegende Teil der z. Z. durchgeführten Forschungsexperimente ohne vorherige Anzeige und Sicherheitsüberprüfung erfolgen, sofern dies in bei der ZKBS registrierten Laboratorien geschieht.

Die Kommission ist der Ansicht, daß sich die Richtlinien grundsätzlich bewährt haben und daher in Zukunft für alle Anwender gentechnologischer Verfahren gelten sollen. Deshalb hält die Kommission den bisherigen Adressatenkreis, die Betreiber der vom Bund geförderten Vorhaben, nicht mehr für ausreichend, sondern befürwortet eine allgemeingültige Regelung.

2.2 Regelungsebene

2.2.1 Verfassungsrechtliche Anforderungen

Es ist fraglich, ob diese allgemeingültige Regelung noch wie bisher in Form von Verwaltungsrichtlinien durch eine Oberste Bundesbehörde (BMFT) erfolgen kann, oder ob dann eine Regelung in Form eines Gesetzes bzw. durch Rechtsverordnung aufgrund eines Gesetzes erforderlich ist. Dies könnte

sich zum einen aus dem Gesetzesvorbehalt des Art. 12 Abs. 1 S. 2 GG, zum anderen aus dem Rechtsstaat- und Demokratieprinzip des Grundgesetzes ergeben:

2.2.1.1 Regelungskonsequenzen aus Art. 12 GG

Gem. Art. 12 Abs. 1 S. 2 GG ist eine gesetzliche Regelung erforderlich, wenn in die Berufsfreiheit eingegriffen wird.

Zunächst stellt sich die Frage nach den von der Regelung Betroffenen. Das ist in erster Linie der einzelne Forscher, dessen Tätigkeit durch die Richtlinien reglementiert wird.

Durch die Sicherheitsrichtlinien wird andererseits auch die Betätigung der Unternehmen, bei denen Forscher arbeiten, betroffen. Dies können hier z. B. Pharmaunternehmen sein, die darum bemüht sind, Arzneimittel mit Hilfe gentechnologischer Verfahren herzustellen, des weiteren Chemiekonzerne, die biologische Pflanzenschutzmittel erproben möchten oder auch Saatzuchtbetriebe, die durch Genmanipulation resistente oder ertragreichere Pflanzensorten züchten wollen.

Jede der genannten Tätigkeiten ist auf Dauer berechnet und dient der Schaffung und Erhaltung einer Lebensgrundlage, stellt mithin einen Beruf im Sinne des Art. 12 GG dar¹⁰⁾. Daß dieses Tätigwerden in selbständiger Stellung erfolgt, ist insoweit unbeachtlich. Nach der ständigen Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts schützt dieses Grundrecht nicht nur den Beruf im engeren Sinne, sondern darüber hinaus jede gewerbliche oder unternehmerische Tätigkeit, einschließlich der von Großunternehmen oder Konzernen¹¹⁾. Ein Eingriff in die Berufsfreiheit liegt jedenfalls insoweit vor, als durch die Richtlinien bestimmte Experimente gar nicht oder nur nach Genehmigung der ZKBS bzw. des BGA zulässig sind¹²⁾.

Nicht so eindeutig ist aber die Frage zu beantworten, ob auch die Pflicht zur Registrierung einen Eingriff in die Berufsfreiheit darstellt. Eine bloße Registrierung beeinträchtigt die Tätigkeit eines Genlaboratoriums noch nicht. Hier ist die Situation aber insofern anders, als ein Unternehmen, um der Registrierungspflicht nachzukommen, umfangreiche Angaben über die sicherheitstechnische Zuverlässigkeit der verwendeten Laboratorien machen muß. Derartige Auskunftspflichten über betriebliche Sachverhalte stellen aber nach der im Urteil zur Transparenzkommision bestätigten Rechtsprechung des Bundesverwaltungsgerichts¹³⁾ Berufsausübungsregeln dar, die nach Art. 12 Abs. 1 S. 2 GG einer gesetzlichen oder einer auf dem Gesetz beruhenden Rechtsgrundlage, also einer Rechtsverordnung nach Art. 80 GG, bedürfen. Außerdem handelt es sich bei der Registrierung um eine Vorausset-

¹⁰⁾ v. Münch, 1985, Art. 12, Rdnr. 8ff.

¹¹⁾ Bundesverwaltungsgericht, Amtliche Sammlung, Bd. 50, S. 290 (363)

¹²⁾ Bundesverwaltungsgericht, Amtliche Sammlung, Bd. 9, S. 222; Maunz-Dürig-Herzog-Scholz, Art. 12, Rdnr. 326 mit weiteren Nachweisen

¹³⁾ Neue Juristische Wochenschrift 1985, S. 2774

⁶⁾ Ziff. 19 der Richtlinien

⁷⁾ Ziff. 19 der Richtlinien

⁸⁾ Ziff. 23 der Richtlinien

⁹⁾ Ziff. 15 der Richtlinien

zung für die Durchführung bestimmter gentechnischer Experimente. Insofern ist die Registrierung als eine Art antizipierte Genehmigung zu verstehen und stellt damit ebenfalls einen Eingriff in die Berufsfreiheit dar.

Somit können gem. Art. 12 Abs. 1 S. 2 GG allgemeingültige Sicherheitsrichtlinien nur in Form oder aufgrund eines Gesetzes erlassen werden.

2.2.1.2 Regelungskonsequenzen aus dem Rechtsstaat- und Demokratieprinzip

Die Sicherheitsrichtlinien für die Gentechnologie beeinträchtigen aber nicht nur die Berufsfreiheit des Unternehmers, sondern auch die Forschungsfreiheit des Experimentierenden. Obwohl das Grundrecht auf Forschungsfreiheit dem Wortlaut nach uneingeschränkt garantiert wird, ist unstreitig, daß gewisse Einschränkungen zum Schutz anderer verfassungsrechtlich garantierter Rechtsgüter durchaus möglich sind¹⁴⁾. Einer gesetzlichen Grundlage bedarf es dazu dem Wortlaut des Art. 5 GG nach nicht.

Allerdings ist hier die vom Bundesverfassungsgericht entwickelte Wesentlichkeitstheorie zu beachten¹⁵⁾. Danach ist der Gesetzgeber aus rechts- und demokratiestaatlichen Gründen verpflichtet, in grundlegenden normativen Bereichen, zumal im Bereich der Grundrechtsausübung, die wesentlichen Entscheidungen selbst zu treffen. Ob eine Entscheidung „wesentlich“ in diesem Sinne ist, soll allein im Hinblick auf die durch die Maßnahme betroffenen Grundrechte sowie die auf diese bezogene Intensität der geplanten oder getroffenen Regelung beurteilt werden. Wesentlich kann daher auch schon eine bloß grundrechtsgestaltende Regelung sein; ein direkter Eingriff in eine Grundrechtsposition muß nicht vorliegen.

Ein Verbot, bestimmte Arten von Forschung zu betreiben, stellt einen so starken Eingriff in die Forschungsfreiheit dar, daß es nur vom Gesetzgeber oder aufgrund einer hinreichend konkretisierten Ermächtigung des Gesetzgebers, die den Anforderungen des Art. 80 Abs. 1 S. 2 GG genügen muß, ausgesprochen werden kann. Die in der neuen Fassung der Richtlinien enthaltenen Verbote können nur dann allgemein verbindlich erlassen werden, wenn sie eine gesetzliche Grundlage haben.

2.2.2 Gesetzgebungskompetenz

Der Bereich des Schutzes vor Gefahren der Gentechnologie dürfte weitgehend durch die konkurrierende Gesetzgebung des Bundes erfaßt sein; nach Art. 74 GG erstreckt sich dies auf das Recht der Wirtschaft (Ziff. 11), den Arbeitsschutz (Ziff. 12), Maßnahmen gegen gemeingefährliche und übertragbare Krankheiten (Ziff. 19), den Schutz der Pflanzen gegen Krankheiten und Schädlinge

(Ziff. 20), den Verkehr mit Arznei-, Heil- und Betäubungsmitteln und Giften (Ziff. 19), den Schutz beim Verkehr mit Lebens- und Genußmitteln (Ziff. 20) sowie die Abfallbeseitigung und Luftreinhaltung (Ziff. 24). Da ein Bedürfnis nach bundesgesetzlicher Regelung, wie es Art. 72 Abs. 2 GG fordert, eindeutig besteht, könnte der Bund aus der Zusammenschau der Ermächtigungen heraus zur Gesetzgebung für den Bereich der Gentechnologie befugt sein, soweit es um den Schutz vor potentiellen Gefahren dieser Technologie geht. Soweit die gesetzliche Regelung jedoch auch Fragestellungen naturschutzrechtlicher Art betrifft, muß beachtet werden, daß der Bund insofern nur eine Rahmengesetzgebungskompetenz (Art. 75 Ziff. 3 GG) hat.

Aus der Zusammenschau dieser Kompetenzen dürfte sich weitgehend eine Gesetzgebungszuständigkeit des Bundes für die in den Richtlinien angesprochenen Bereiche herleiten lassen.

Eine Ausnahme bilden die Regelungen der Gentherapie am Menschen in Nr. 18 (2) der Richtlinien. Diese betreffen nicht allein Regelungen der Arzneimittelprüfung — wofür der Bund die Gesetzgebungszuständigkeit hätte¹⁶⁾ — sondern vielmehr Regelungen der ärztlichen Berufsausübung, die in den Zuständigkeitsbereich der Länder fallen¹⁷⁾.

2.3 Verfassungsrechtlich vorgegebener Umfang der Regelung

Hinsichtlich des Umfangs einer gesetzlichen Regelung stellt sich die Frage, inwieweit Festlegungen durch den Gesetzgeber selbst getroffen werden müssen und welche Bereiche der Regelung durch die Exekutive überlassen werden können.

Grundsätzlich verstößt es nicht gegen die Pflicht zur Regelung durch Gesetz, wenn bestimmte Fragen durch eine gesetzliche Ermächtigung der Entscheidung des Ordnungsgebers überlassen werden. Erforderlich ist allerdings, daß die Ermächtigung die Voraussetzungen des Art. 80 GG erfüllt. Welche Fragen der Gesetzgeber selbst regeln muß und nicht der Exekutive überlassen darf, entscheidet sich nach rechts- und demokratiestaatlichen Grundsätzen, die das Bundesverfassungsgericht in der oben dargestellten sog. Wesentlichkeitstheorie zum Ausdruck gebracht hat.

Als „wesentlich“ und damit durch Gesetz zu regeln dürfte die Frage gelten, ob und ggf. in welchem Umfang gentechnologische Verfahren überhaupt angewandt werden dürfen, und ob für den Betrieb von Genlaboratorien und die Durchführung bestimmter gentechnologischer Arbeiten Genehmigungen einzuholen sind. Ebenso ist hier festzulegen, welche Sanktionen verwaltungsrechtlicher und evtl. straf- oder ordnungswidrigkeitenrechtlicher Art bei Verstößen gegen die Richtlinien erfolgen sollen. Außerdem sollte dort die Bundesregierung

¹⁴⁾ v. Mangoldt-Klein-Starck, 1985, Art. 5 Abs. 3, Rdnr. 261 ff.

¹⁵⁾ Amtliche Sammlung, Bd. 50, S. 249 und Bd. 49, S. 89

¹⁶⁾ Art. 74 Nr. 19 GG

¹⁷⁾ Bundesverfassungsgericht, Amtliche Sammlung, Bd. 33, S. 125 (153 f.)

ermächtigt werden, Rechtsverordnungen zu erlassen, die die gesetzlichen Bestimmungen ausführen. Alle übrigen Bestimmungen der Richtlinien dürften demnach in Form einer Rechtsverordnung ergehen.

2.3.1 Inhalt der gesetzlichen Regelung

Die gesetzliche Regelung des Zulässigkeitsrahmens gentechnischer Forschung erfordert folgende Bestimmungen:

Es muß festgelegt werden, daß die Durchführung eines gentechnischen Forschungsvorhabens von einer Genehmigung abhängig gemacht und in bestimmten Fällen verboten werden kann. Die einzelnen Voraussetzungen dieser Regelungen brauchen nicht gesetzlich bestimmt zu werden, erforderlich ist aber eine Aufzählung derjenigen Kriterien, von deren Beachtung die Erteilung einer Genehmigung bzw. ein generelles Verbot abhängig zu machen ist. Hierzu gehören insbesondere das mögliche Gefahrenpotential für Mensch und Umwelt, die Einhaltung der dem jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik entsprechenden Labor- bzw. Produktions-Sicherheitsmaßnahmen.

Ebenfalls einer gesetzlichen Regelung bedarf die Einführung einer Registrierungspflicht für Gen-Laboratorien.

Schließlich muß auch die obligatorische Einbindung des Bundesgesundheitsamtes und der ZKBS gesetzlich geregelt werden. Das bedeutet, es muß festgelegt werden, daß diese Behörden bestimmte Aufgaben zu erfüllen haben, wie das im einzelnen zu geschehen hat, bedarf keiner gesetzlichen Regelung.

Um entsprechende Rechtsverordnungen erlassen zu können, bedarf es einer gesetzlichen Ermächtigung, die den Anforderungen des Art. 80 GG genügt.

2.3.2 Inhalt einer Rechtsverordnung

In Form einer Rechtsverordnung kann der nicht schon im Gesetz erfaßte notwendige Regelungsinhalt der heutigen Richtlinien erlassen werden. Für eine Beschränkung der gesetzlichen Regelung auf das verfassungsrechtlich vorgeschriebene Mindestmaß spricht die Tatsache, daß eine Rechtsverordnung wesentlich einfacher und schneller zu ändern ist und damit die Möglichkeit besteht, die Regelungen dem jeweils aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik in der Gentechnologie anzupassen.

Die notwendige Flexibilisierung wird dadurch erreicht, daß das Gesetz nur den grundsätzlichen Rahmen absteckt und Detailregelungen aus dem starren Prozeß der förmlichen Gesetzgebung in die beweglichere Ebene der Regelsetzung durch die Exekutive verlagert. Das Gesetz nimmt auf sie Bezug, indem es eine Ermächtigung zum Erlass von Rechtsverordnungen enthält. Da diese Ermächtigung allerdings im Hinblick auf den Inhalt und Zweck sowie ihr Ausmaß bestimmt sein muß, behält sich der Gesetzgeber die grundlegende Entschei-

dung über diesen Bereich der Forschung weiterhin vor.

Die in der Rechtsverordnung zu erlassenden Vorschriften sollten dem bisherigen Prinzip einer einheitlichen Regelung folgen, d. h. die Zulässigkeitsvoraussetzungen sollten auch weiterhin alle Anwendungsbereiche der Gentechnologie erfassen

2.4 Gesetzestechische Verankerung der Norm

Für die gesetzestechische Verankerung der gesetzlichen Regelung bieten sich zwei Wege an. Eine Möglichkeit ist die Schaffung eines eigenständigen Gesetzes, die andere besteht darin, die vorgesehene Neuregelung in ein bereits bestehendes Gesetz einzufügen. Die Ergänzung eines schon vorhandenen Gesetzes ist dann vorzugswürdig, wenn die vorgesehene Regelung eine gewisse Sachnähe zu dem bestehenden Gesetz aufweist und gleichzeitig die Bedeutung der Neuregelung nicht so groß ist, daß sich damit ein eigenständiges Gesetz rechtfertigen ließe.

Für eine Ergänzung kämen das Pflanzenschutzgesetz, das Tierseuchengesetz, das Bundesimmis-sionsschutzgesetz, das Bundesseuchengesetz sowie das Gesetz über die Errichtung des Bundesgesundheitsamtes in Betracht. Letzteres dürfte aber ausscheiden, da es sich im wesentlichen um Normen über die Einrichtung einer Behörde handelt, zu denen zwar die Regeln über die Einrichtung der ZKBS systematisch passen würden, nicht aber die umfangreichen inhaltlichen Bestimmungen der Sicherheitsrichtlinien. Auch die übrigen Gesetze beziehen sich z. T. auf andere Materien als die Sicherheits-Richtlinien, bzw. es werden nur Teilbereiche der Gefahren erfaßt, die sich auch durch die Anwendung gentechnischer Methoden ergeben könnten. Die größte Sachnähe dürfte das Bundesseuchengesetz haben. Eine gewisse Sachnähe ist deshalb gegeben, da das Bundesseuchengesetz auch das Arbeiten und den Verkehr mit Krankheitserregern regelt und dort statuierte Melde- und Genehmigungspflichten gewisse Parallelen zu den Regeln der Richtlinien aufweisen. Da es sich bei der Regelung gentechnischer Forschungsvorhaben nicht grundsätzlich um eine Prävention vor übertragbaren Krankheiten handelt, dürfte eine Umbenennung des Bundesseuchengesetzes, etwa in ein „Gesetz zur Regelung der biologischen Sicherheit“ erforderlich sein. Für eine Sachnähe der Richtlinien zu den Regelungen des Bundesseuchengesetzes spricht auch die Tatsache, daß die Richtlinien in Nr. 22 (1) c) und d) ausdrücklich auf Bestimmungen des Bundesseuchengesetzes Bezug nehmen. Danach muß ein Projektleiter die Sachkenntnis entsprechend § 22 Abs. 3 BSeuchG und die Erlaubnis zum Arbeiten mit Krankheitserregern nach §§ 19 ff. BSeuchG haben. Daher gibt die Kommission insgesamt einer gesetzlichen Verankerung der Sicherheits-Richtlinien durch Ergänzung des Bundesseuchengesetzes den Vorzug. Ob eine derartige Regelung in Form eines Änderungsgesetzes zum Bun-

desseuchengesetz oder gemeinsam mit anderen gesetzlichen Regelungen, die sich auf die Gentechnologie beziehen, im Rahmen eines Artikelgesetzes erfolgen soll, wäre eine rein technische Frage des Gesetzgebungsverfahrens. Letzteres dürfte sich aber wegen der zusammen gehörten Regelungsmaterien anbieten.

2.5 Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem *Deutschen Bundestag*,

1. zum Schutz von Mensch, Tier und Umwelt allgemein rechtsverbindliche Sicherheitsbestimmungen für Einrichtungen der Genforschung und entsprechende Produktionsstätten gesetzlich festzuschreiben.
2. diese gesetzliche Regelung durch Erweiterung des Bundesseuchengesetzes unter Umbenennung in „Gesetz zur Regelung der biologischen Sicherheit“ vorzunehmen.
3. in diesem Gesetz die Bundesregierung zu ermächtigen, die erforderlichen Rechtsverordnungen zu erlassen. Darüber hinaus ist inhaltlich folgendes zu regeln:
 - a) Die Registrierungspflicht für den Betrieb von Gen-Laboratorien und entsprechenden Produktionsstätten bei einer zentralen Registrierstelle.
 - b) Die Möglichkeit bestimmte gentechnologische Verfahren einer Zulassungspflicht zu unterwerfen bzw. ganz zu verbieten.
 - c) Bestimmungen für Sanktionen bei Verstößen gegen Bestimmungen dieses Gesetzes bzw. ei-

ner auf diesem beruhenden Rechtsverordnung.

- d) Die Zuständigkeit des Bundesgesundheitsamtes, der Gewerbeaufsicht und die Aufgaben der ZKBS sowie das Verhältnis zwischen diesen Institutionen.

Weiterhin empfiehlt die Kommission dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern

4. in Rechtsverordnungen, die dem Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen, insbesondere folgendes zu regeln:
 - a) Die Anforderungen zur Sicherheit sowie zur Ausbildung und Gesundheitsüberwachung der Beschäftigten.
 - b) Einrichtung einer zentralen Registrierstelle für Gen-Laboratorien und entsprechende Produktionsstätten beim Bundesgesundheitsamt.
 - c) Ausstattung des Sekretariats der Zentralen Kommission für Biologische Sicherheit für die Wahrnehmung von Befugnissen als:
 - Registrierstelle für Gen-Laboratorien
 - Beurteilungs- und Begutachtungsstelle für besondere gentechnische Arbeiten
 - Beratungsstelle für Institutionen, Behörden und Personen
 - d) Zusammensetzung der ZKBS unter Beteiligung von Fachleuten des Arbeits-, Gesundheits- und Umweltschutzes sowie der forschungsfördernden Organisationen.
5. darauf hinzuwirken, diese gesetzlichen Regelungen international — zumindest auf EG-Ebene — zu harmonisieren.

3. Zivilrechtliche Haftung für gentechnologische Unfälle

Inhaltsverzeichnis

	Seite
3.1 Allgemeine haftungsrechtliche Grundsätze	291
3.1.1 Verschuldenshaftung	291
3.1.2 Gefährdungshaftung	292
3.2 Derzeitige haftungsrechtliche Erfassung biologischer Risiken	292
3.2.1 Gefährdungshaftung	292
3.2.2 Verkehrssicherungspflicht	292
3.3 Regelungen im Ausland	293
3.4 Rechtspolitik	293
3.4.1 Referentenentwürfe	293
3.4.1.1 Entwurf eines Gesetzes zum Schutz vor Gefahren der Gentechnologie vom 22. Juni 1978	293
3.4.1.2 Entwurf eines Gesetzes zum Schutz vor Gefahren der Gentechnologie vom 19. Juli 1979	293
3.4.2 Erläuterung der beiden Vorschläge	293
3.5 Rechtlicher Handlungsbedarf	293
3.5.1 Interessenlage und rechtspolitische Notwendigkeit	293
3.5.2 Versicherungspflicht	294
3.5.3 Zu den Regelungen im einzelnen	294
3.6 Empfehlungen	295

3.1 Allgemeine haftungsrechtliche Grundsätze

3.1.1 Verschuldenshaftung

Die Haftung für vorsätzlich oder fahrlässig zugefügte Schäden ist im römischen Recht entstanden und bildet seit dem ausgehenden Mittelalter die Grundlage des deutschen Haftungsrechts. Das BGB von 1900 hat das Verschuldensprinzip zur Regelform der Haftung erhoben¹⁾. Danach hängt die Zurechnung davon ab, daß der Verletzer vorsätzlich oder fahrlässig gehandelt hat, wobei unter Fahrlässigkeit die Außerachtlassung der im Verkehr erforderlichen Sorgfalt verstanden wurde, § 276 BGB. Der gesetzlich definierte Fahrlässigkeitsbegriff hat sich als lebenskräftig erwiesen, da er relativ, normativ und sozialbezogen ist. Es kommt nämlich darauf an, ob sich das Verschulden auf eine Verletzung oder auf die Übertretung einer Norm bezieht; der Schutz vor Verletzungen wird automatisch dem Stand der Technik angepaßt; schließlich wird nicht mehr an Sorgfalt verlangt, als der aufmerksame

Verkehr erfordert, wenn auch ein Schlendrian stets schuldhaft erscheint²⁾.

Das Haftungsrecht des BGB arbeitet nicht mit Generalklauseln und schließt auch nicht an jede schuldhaft zugefügte Schadenszufügung einen Ersatzanspruch an. Vielmehr arbeitet es mit der Figur der „Verletzung“, welche in sog. Tatbeständen aufgefaßt ist³⁾. So ist etwa die Verletzung des Körpers oder des Eigentums ebenso ein Tatbestand wie die Übertretung eines Schutzgesetzes zugunsten eines anderen, etwa des Rechtsfahrgebots der StVO. Die Haftung ist deswegen relativ weit, weil sich das Verschulden nur auf die Verletzung, nicht auf den Schaden zu beziehen braucht, der nur allgemein vorhersehbar, wie die Juristen sagen, adäquat kausal verursacht zu sein braucht. Für die Haftung auf den Tötungsschaden genügt also die Vorhersehbarkeit einer Körperverletzung oder das Wissenkönnen um die Überschreitung einer Schutznorm⁴⁾.

²⁾ Protokolle, 1898, S. 604; Planck/Siber, 1913, § 276, Anm. 2b; Mazeaud/Tunc, 1965, I Nr. 442

³⁾ Rabel, 1932; v. Caemmerer, 1961, S. 19

⁴⁾ RGZ 69, 340; BGH LM BGB § 823 (Bf) Nr. 10

¹⁾ Motive, 1888, S. 744 ff.; Bericht der Reichstagskommission, 1896, S. 57; Heck, 1929, S. 71

Die Beschränkung auf die Verletzung von Tatbeständen war eine bewußte Abkehr vom sog. *crimen culpa* des gemeinen Rechts, welche jede schuldhaft Schadenzufügung zum Anspruchsgrund erhob. Jedoch hat sich die strenge Tatbestandsbeschränkung nicht halten lassen. Mit der Entwicklung von sog. Verkehrssicherungspflichten, die wir heute Verkehrspflichten nennen, ist jedermann auferlegt worden, der eine Gefahr für einen anderen schafft oder unterhält, das Notwendige oder Zumutbare zu tun, um diese Gefahr nicht Wirklichkeit werden zu lassen⁵⁾. Das erfaßt auch riskante Forschungsvorhaben. Auch die Verletzung der Verkehrspflicht setzt Verschulden voraus: Dieses ist jedoch deswegen eher gegeben, da man von demjenigen, der eine Gefahr begründet oder unterhält, erwartet, daß er die Gefahr und die Mittel zu ihrer Kontrolle kennt und die letzteren einsetzt.

Im übrigen wird für die Haftung eine objektivtypisierte Sorgfalt zugrunde gelegt. Das ist das Ergebnis des sog. objektiven Fahrlässigkeitsbegriffs des Zivilrechts, nach dem jedermann für die Sorgfalt haftet, die normalerweise von einem Mitglied seines Verkehrskreises erwartet wird⁶⁾.

3.1.2 Gefährdungshaftung

Die Gefährdungshaftung unterscheidet sich von der Verschuldenshaftung dadurch, daß die Zurechnung eines Geschehens oder Erfolges nicht vom Verschulden — Vorsatz oder Fahrlässigkeit — des Verletzten abhängig ist. Anknüpfungspunkt ist hier vielmehr die Schaffung und Beherrschung einer Gefahrenquelle. Unter dem Begriff der Gefahr ist die Möglichkeit eines Schadenseintritts zu verstehen⁷⁾. Durch die Gefährdungshaftung wird nicht etwa die Schaffung einer Gefahr untersagt, es soll lediglich die Tragung der Schadensfolgen geregelt werden⁸⁾.

Die Haftung für gefährliche Sachen wurde zuerst im Preußischen Eisenbahngesetz von 1838 eingeführt. Heute gibt es Haftungen für die Verwirklichung besonderer Gefahren der hohen Geschwindigkeiten (Flugzeug, Eisenbahn, Kraftfahrzeug), der Ansammlung und Fortleitung von erheblichen Energien (Elektrizität, Gasleitungen, Hochdruckleitungen), der Atomenergie, der Haltung eines Luxustieres, des Betriebs eines Bergwerks und des Herstellens von Arzneimitteln.

Nach einer Direktive des Europarats wird innerhalb von gut zwei Jahren die Produzentenhaftung auf die Grundsätze der Haftung für Gefährdung umgestellt werden müssen.

Nach der Rechtsprechung bedarf die Gefährdungshaftung sondergesetzlicher Anordnung; eine entsprechende Anwendung bereits bestehender Regelungen ist nicht zulässig⁹⁾. Zur Zeit gibt es eine

Gefährdungshaftung für Schußwaffen, Motorsportboote, Fallschirmspringen etc. Die Gefährdungshaftung hat typische Besonderheiten: Üblicherweise entlastet ein unabwendbares Ereignis oder höhere Gewalt; für gewöhnlich wird nur im Rahmen von Höchstgrenzen gehaftet; regelmäßig gibt es kein Schmerzensgeld.

Die Gefährdungshaftung gilt als Ausgleich für ein mögliches Risiko, das durch den Betrieb einer Anlage oder ein nicht ungefährliches Vorgehen für Dritte geschaffen wird. Damit ist ein Doppeltes ausgedrückt: Der Betrieb der Anlage soll nicht auf Kosten möglicher Verletzter geschehen; zugleich sollen die Kosten für die Anlage oder das Verhalten dem auferlegt werden, der davon den Nutzen hat.

3.2 Derzeitige haftungsrechtliche Erfassung biologischer Risiken

3.2.1 Gefährdungshaftung

Gemäß § 833 S. 1 BGB haftet für den Schaden an Körper, Gesundheit und einer Sache, wer ein Tier hält, das diese Rechtsgüter verletzt. Nach herrschender Meinung ist als Tier nicht ein Mikroorganismus anzusehen¹⁰⁾. Diese Ansicht ist rein begriffsjuristisch begründet, denn sie geht von der Vorstellung des Tieres als sichtbar gefährlichem Wesen aus und berücksichtigt nicht die Gefahr, welche auch von Kleinlebewesen ausgehen kann. So gibt es eine Gegenmeinung, die zunehmend an Stimmen gewinnt, aber bislang in der Rechtsprechung nicht anerkannt worden ist. Diese will die Gefährdungshaftung des § 833 S. 1 BGB auf laborgezüchtete Mikroorganismen und Viren ausdehnen¹¹⁾. Der Grund dafür liegt in einer funktionellen Auslegung des Gesetzes: Der Begriff des „Tieres“ sei funktional, also nach der Gefahr zu bestimmen. Was für den Elefanten das Gewicht, für das Pferd das Ausschlagen und für den Hund der Biß sei, sei für manchen Mikroorganismus die Giftigkeit, verbunden mit der außerordentlich schnellen Vermehrung. In der Voraussetzung der Laborzüchtung sei auch die Beschränkung auf einen Halter vorhanden¹²⁾, der die Mikroorganismen zu seinem Vorteil entweder hervorgebracht habe oder jedenfalls grundsätzlich beherrsche.

3.2.2 Verkehrssicherungspflicht

Wenn die Bestimmungen der Gefährdungshaftung nicht ausreichen, wendet die Rechtsprechung die Regeln über die Verkehrssicherungspflicht an. Danach haftet gemäß § 823 Abs. 1 BGB, wer für den anderen eine Gefahr schafft, die sich in einer Verletzung von Leben, Körper, Gesundheit oder Eigentum auswirkt. Vorausgesetzt ist dabei, daß es ihm möglich und zumutbar ist, Vorkehrungen gegen die Verwirklichung der Gefahr zu treffen. Drei Ent-

⁵⁾ RGZ 54, 53; v. Bar, 1980

⁶⁾ Larenz, 1965, S. 119

⁷⁾ Zum Gefahrbegriff: Deutsch, 1976, S. 180 ff.

⁸⁾ Deutsch, 1976, S. 365

⁹⁾ BGHZ 54, 332; 55, 229

¹⁰⁾ Soergel/Zeuner, 1985, § 833 Rdnr. 2; Staudinger/Schäfer, 1986, § 833 Rdnr. 4

¹¹⁾ MünchKomm/Mertens, 1980, S. 833 Rdnr. 10

¹²⁾ Medicus, 1984, § 145 II 1

scheidungen oberer Gerichte machen das deutlich: RGZ 80, 236: Pferd als Träger von Rotz steckt anderes Pferd an; OLG Frankfurt NJW 85, 2425: Universität haftet für den Befall von Bienenvölkern mit Milben, die importierte Bienen eingeschleppt haben; OLG Köln NJW 85, 1402: Zahnarzt ist ersatzpflichtig, der Patienten mit Hepatitis B infiziert hat.

3.3 Regelungen im Ausland

Länder, in denen eine Generalklausel für die Haftung von gefährlichen Sachen besteht, haben es leichter, Haftungen für Mikroorganismen anzuerkennen. So ist in Frankreich nach Art. 1384 code civil die Haftung des Inhabers eines Laboratoriums für Mikroorganismen gegeben. In Deutschland bedarf es dazu eines Sondergesetzes. Diese Haltung wird in der Rechtsvergleichung kritisiert¹³⁾.

3.4 Rechtspolitik

3.4.1 Referentenentwürfe¹⁴⁾

3.4.1.1 Entwurf eines Gesetzes zum Schutz vor Gefahren der Gentechnologie vom 22. Juni 1978

Dieser Gesetzentwurf enthielt folgende Haftungsbestimmung:

§ 8 Haftung

(1) Wird durch zur Neukombination bestimmte oder neukombinierte Nukleinsäuren oder durch Empfänger ein Mensch getötet oder in der Gesundheit geschädigt oder eine Sache beschädigt, so ist der Träger verpflichtet, den daraus entstehenden Schaden zu ersetzen. Die Ersatzpflicht tritt nicht ein, wenn der Schaden durch ein Ereignis verursacht wird, das der Träger und die für ihn tätigen Personen auch bei Anwendung jeder nach den Umständen gebotenen Sorgfalt nicht vermeiden konnten und das weder auf einem Fehler in der Beschaffenheit der Schutzeinrichtungen noch auf einem Versagen ihrer Vorrichtungen beruht.

(2) Bestreitet der Träger den ursächlichen Zusammenhang, so hat der Geschädigte die Wahrscheinlichkeit eines ursächlichen Zusammenhangs zu beweisen.

3.4.1.2 Entwurf eines Gesetzes zum Schutz vor Gefahren der Gentechnologie vom 19. Juli 1979

Die Haftungsbestimmung ist gegenüber dem ersten Gentechnologiestatut verändert. Sie lautet:

§ 8 Haftung

(1) Wird durch zur Neukombination bestimmte oder neukombinierte Nukleinsäuren oder durch Emp-

fänger ein Mensch getötet oder in der Gesundheit geschädigt oder eine Sache beschädigt, so ist der Träger verpflichtet, den daraus entstehenden Schaden zu ersetzen.

(2) Hat bei der Entstehung des Schadens ein Verschulden des Geschädigten mitgewirkt, so ist § 254 des Bürgerlichen Gesetzbuches anzuwenden.

(3) Auf die Verjährung sind die für unerlaubte Handlungen geltenden Verjährungsvorschriften anzuwenden.

3.4.2 Erläuterung der beiden Vorschläge

Während der erste Entwurf der Sache nach eine Verschuldenshaftung enthält, die nur durch die Umkehr der Beweislast hinsichtlich der Sorgfalt verschärft ist, statuierte der zweite Entwurf eine echte, unwiderlegbare Gefährdungshaftung. Darüber hinaus enthält der erste Entwurf eine Bestimmung über die Beweislast hinsichtlich der Kausalität, wonach der Geschädigte nur *die Wahrscheinlichkeit* der Kausalität zu beweisen hat. In dem zweiten Entwurf fehlt eine solche Bestimmung, vielmehr ist nur auf die Bestimmungen des Bürgerlichen Gesetzbuches hinsichtlich Mitverschulden und Verjährung verwiesen. Diese Verweisung war notwendig, da das vorgesehene Gesetz nicht im Zusammenhang des bürgerlichen Rechts steht.

3.5 Rechtlicher Handlungsbedarf

3.5.1 Interessenlage und rechtspolitische Notwendigkeit

Haftungsregeln im Bereich der Gentechnologie müssen die Interessen der Forscher und der Industrie an Freiheit der Forschung und der Berufsausübung auf der einen Seite und die Interessen derjenigen, die einen Schaden erleiden, ausgleichen. Es stellt sich die Frage, ob hier ein angemessener Interessenausgleich in allen Anwendungsbereichen durch die herkömmliche Verschuldenshaftung erreicht werden kann. Erfolgt eine Verletzung, obwohl der Schädiger die Regeln von Wissenschaft und Technik eingehalten hat, greift eine Verschuldenshaftung nicht ein, so daß der Geschädigte keine Möglichkeit hat, vom Schädiger einen Ausgleich des ihm entstandenen Schadens zu verlangen. Anders wäre die Lage, wenn der Schädiger einer Gefährdungshaftung unterläge. Eine Gefährdungshaftung wird immer dann für notwendig gehalten, wenn die Verwirklichung des Risikos nicht vom Gefährdeten getragen werden soll¹⁵⁾. Vielmehr soll das Risiko zu den Kosten der Unternehmung geschlagen werden. Wer nicht in der Lage ist, das realisierte Risiko im Wege der Schadensabnahme zu tragen, soll auch eine solche Gefährdung nicht schaffen dürfen. Damit ist eine erhebliche wirtschaftliche Prävention erzielt, die häufig ebenso stark greift wie eine vorhergehende Kontrolle.

¹³⁾ Stone, 1972, XI 5—79

¹⁴⁾ veröffentlicht in Medizin, Mensch und Gesellschaft Nr. 7 (1982) 93 ff.

¹⁵⁾ vgl. Mataja, 1888, S. 120 ff.; Esser, 1969; Adams, 1985

Kennzeichen eines relativ neuen Forschungsgebietes wie der Gentechnologie ist es, daß es in einigen Anwendungsbereichen noch keinen durch lange Erfahrungen gesicherten Stand von Wissenschaft und Technik gibt, sondern daß die Regeln häufig vorläufigen Charakter haben. Das führt dazu, daß auch bei Einhaltung der Regeln von Wissenschaft und Technik ein Restrisiko verbleiben kann. Es erscheint nicht sachgerecht, dieses Risiko Dritten aufzuerlegen, vielmehr entspricht es gerade dem Erlaubtsein dieser Gefahr, daß deren Verwirklichung in den Risikobereich dessen fällt, der sie schafft und beherrscht. Daher ist der Einführung einer Gefährdungshaftung für bestimmte Anwendungsgebiete der Gentechnologie der Vorzug zu geben.

Es ist aber zu beachten, daß die oben beschriebene Möglichkeit eines Restrisikos bei bestimmten einfachen gentechnologischen Experimenten nicht mehr gegeben sein dürfte. Hiervon ist bei den Experimenten auszugehen, die in Nr. 16 der Sicherheits-Richtlinien von einer Genehmigungsbedürftigkeit durch die ZKBS befreit sind. Daher ist diesbezüglich ein Bedürfnis für die Einführung einer Gefährdungshaftung nicht vorhanden, so daß insoweit die bestehenden Regeln der Verschuldungshaftung weiterhin Anwendung finden.

Die empfohlene gesetzliche Verankerung der Sicherheits-Richtlinien (vgl. Kapitel E 2.) wird den Schutz vor Gefahren auf eine breite Basis stellen. Auch wenn es keine bekanntgewordenen Schadensfälle gegeben hat, noch aktuelle Anlässe vorliegen, ist über die grundsätzlich bestehende Verschuldungshaftung hinaus eine differenzierte Gefährdungshaftung vorzusehen.

3.5.2 Versicherungspflicht

Eine Gefährdungshaftung ist nur dann sinnvoll, wenn der Verpflichtete in der Lage ist, den möglichen Ersatzanspruch zu erfüllen. Aus diesem Grunde ist es oft notwendig, die Gefährdungshaftung mit einer obligatorischen Haftpflichtversicherung zu kombinieren. Für gewöhnlich geschieht das dadurch, daß der Betrieb nur erlaubt wird, wenn eine Deckung durch eine Versicherung in der Mindesthöhe gegeben ist¹⁶⁾. Dies sollte auch für bestimmte Risiken der Gentechnologie eingeführt werden. Eine solche obligatorische Haftpflichtversicherung würde keineswegs kleinere Unternehmen vor das Problem stellen, die Versicherung nicht finanzieren zu können; denn es gäbe für sie die Möglichkeit, sich in einem Versicherungspool zu versichern, wie es bereits in der Luftfahrt, der Atomwirtschaft oder der pharmazeutischen Industrie geschieht. Es könnte, vergleichbar dem § 3 PflVG, eine direkte Inanspruchnahme des Versicherers durch den Geschädigten vorgesehen werden.

3.5.3 Zu den Regelungen im einzelnen

Was den Platz der Anordnung der Gefährdungshaftung angeht, so ergeben sich verschiedene Möglich-

keiten. Die Regelung könnte in einem Sondergesetz erfolgen, wofür die beiden Referentenentwürfe der Gesetze zum Schutz vor Gefahren der Gentechnologie ein Beispiel bilden. Sie könnte auch in das Haftpflichtgesetz aufgenommen werden, das eine Vielzahl von Gefahren, beginnend bei der Eisenbahn, bis hin zu Hochdruckleitungen, betrifft. Schließlich könnte auch die Gefährdungshaftung im Bürgerlichen Gesetzbuch im Zusammenhang mit der Tierhalterhaftung, etwa als § 833 a BGB eingeführt werden. Alle drei Standorte haben Vorteile und Nachteile. Die Regelung in einem Sondergesetz bietet den Vorteil, daß die Gefährdungshaftung im Zusammenhang mit anderen Regelungen der Gentechnologie erfolgt. Die Nachteile sind insoweit gegeben, als viele Einzelregeln des Bürgerlichen Rechts, etwa über Mitverschulden, Verjährung usw. übernommen werden müssen¹⁷⁾. Die Aufnahme einer Gefährdungshaftung für bestimmte gentechnologischen Risiken in das Haftpflichtgesetz würde den Zusammenhang mit anderen Gefährdungshaftungen des Industriezeitalters herstellen. Auf der anderen Seite wirkt dieses Gesetz in Einzelregelungen in manchem antiquiert, so daß eine Einarbeitung nicht einfach ist. Eine Aufnahme in das Bürgerliche Gesetzbuch würde den modernen Tendenzen entsprechen, neuere Regelungen in die Kodifikationen aufzunehmen. Der Zusammenhang zwischen der Tierhalterhaftung und der Haftung für gentechnologisch veränderte Lebewesen ist gegeben¹⁸⁾. Überdies würde eine Bestimmung, die etwa im Anschluß an § 833 BGB erfolgen könnte, im Zusammenhang mit den sonstigen Regeln des Bürgerlichen Gesetzbuches stehen; Verweisungen wären deshalb nicht notwendig. Vor allem wäre es auch möglich, daß wie bei der Tierhalterhaftung ein Schmerzensgeld geschuldet wird, was insbesondere angesichts möglicher Schäden an Körper und Gesundheit angebracht ist.

Die Regelung sollte, wie § 833 S. 1 BGB, die Tötung eines Menschen, die Verletzung des Körpers oder der Gesundheit eines Menschen sowie die Sachbeschädigung einer Gefährdungshaftung unterwerfen. Es müßte aber eine Haftungsobergrenze, etwa in Anlehnung an §§ 88, 94 AMG, eingeführt werden, welche die Versicherbarkeit des Risikos erleichtert.

Gefährdungshaftungen sind nicht selten auf die normale Auswirkung der Gefahr beschränkt. Das bringt der Gesetzgeber dadurch zum Ausdruck, daß er für den Fall der höheren Gewalt oder des unabwendbaren Ereignisses die Haftung fallenläßt. In der europäischen Richtlinie für die Produkthaftung ist auch die Einhaltung des Standes der Technik als absolute Grenze der Gefährdungshaftung vorgesehen. Allerdings hat der Gesetzgeber bei einer ganzen Reihe besonders gefährlicher Betriebe (z. B. Luftverkehr) oder besonders schwer aufklärbarer Vorgänge (z. B. Herabfallen von Hochspannungsleitungen, höhere Gewalt bzw. unabwendbare Verhängnisse nicht als Haftungsgrenze vorgesehen.

¹⁶⁾ vgl. etwa Gesetz über die Pflichtversicherung für Kraftfahrzeughalter von 1965; BGBl. I 213, § 13 Abs. 1

¹⁷⁾ vgl. etwa § 8 Abs. 2 und Abs. 3 des Gentechnologiegesetzentwurfs von 1979

¹⁸⁾ vgl. Stone, 1971, XI 5—79

Angesichts der Schwierigkeit, Kausalverläufe im Bereich von Unfällen mit Mikroorganismen zu verfolgen, würde ein Haftungsausschluß wegen höherer Gewalt oder unabwendbaren Ereignisses eine wohl übermäßige Beschränkung bedeuten.

3.6 Empfehlungen

1. Die Kommission empfiehlt dem *Deutschen Bundestag*, für die nach den jeweils gültigen Sicher-

heits-Richtlinien genehmigungsbedürftigen gentechnologischen Vorhaben eine Gefährdungshaftung einzuführen. Es wird empfohlen, insoweit eine Haftungsobergrenze und eine Versicherungspflicht einzuführen.

2. Darüber hinaus empfiehlt die Kommission dem Deutschen Bundestag, die *Bundesregierung* aufzufordern, sich für die notwendige internationale Harmonisierung auf diesem Gebiet einzusetzen.

4. Strafbarkeit von Verstößen gegen gesetzliche Vorschriften im Bereich der Gentechnologie

Inhaltsverzeichnis

	Seite
4.1 Einführung	295
4.2 Gegenwärtige Rechtslage	295
4.3 Rechtlicher Handlungsbedarf	296
4.4 Empfehlungen	296

4.1 Einführung

Zur Prävention von Verletzungen fremder Rechtsgüter, wie Leben, Gesundheit und Eigentum, und der Verhinderung von Beeinträchtigungen der Umwelt durch gentechnisch veränderte Organismen und Viren dienen vor allem die den Stand von Wissenschaft und Technik wiedergebenden „Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch in-vitro neukombinierte Nukleinsäuren“. Hält sich der Anwender eines gentechnologischen Verfahrens nicht an diese Regeln, so können wir heute nicht ausschließen, daß sich daraus erhebliche Gefahren für Mensch und Umwelt ergeben können. In diesen Fällen kann zum Schutz der betroffenen Rechtsgüter eine strafrechtliche Sanktionierung erforderlich sein.

Allerdings ist hier zwischen den einzelnen Ge- und Verboten der Richtlinien zu differenzieren. Auf der einen Seite enthalten die Richtlinien formelle Regeln, wie die Pflicht zur Registrierung von Laboratorien oder zur Einholung einer Genehmigung zur Durchführung bestimmter Experimente. Auf der anderen Seite stehen die materiellen Regeln der Sicherheitsmaßnahmen, die bei der Durchführung von gentechnologischen Experimenten einzuhalten sind. Nur diese Bestimmungen geben den Stand von Wissenschaft und Technik wieder. Ein Verstoß gegen die formellen Bestimmungen der Richtlinien kann nicht unmittelbar zu einer Verletzung fremder Rechtsgüter führen. Es ist daher ausreichend, ihn im Wege des Verwaltungsverfahrens zu ahnden.

Die Wahrscheinlichkeit einer Schädigung Dritter steigt erst dadurch, daß die materiellen Bestimmungen über die Mindestsicherheitsanforderungen, unter denen ein gentechnologisches Experiment durchzuführen ist, nicht eingehalten werden. Daher soll im folgenden nur auf diese Fallgruppe eingegangen werden.

4.2 Gegenwärtige Rechtslage

Schon nach gegenwärtiger Rechtslage kann sich derjenige, der durch gentechnisch veränderte Organismen und Viren fremde Rechtsgüter verletzt, strafbar machen. Soweit Menschen betroffen sind kommen die vorsätzlichen Tötungs- und Körperverletzungsdelikte des Strafgesetzbuches (StGB) in Betracht, bei fahrlässigem Handeln die fahrlässige Tötung (§ 222 StGB) und die fahrlässige Körperverletzung (§ 230 StGB). Diese Fahrlässigkeitsdelikte können besonders dann vorliegen, wenn ein gentechnologisches Experiment unter Mißachtung der nach Stand von Wissenschaft und Technik erforderlichen Sicherheitsanforderungen vorgenommen wird. Denn deren Einhaltung gehört zum Maß der erforderlichen Sorgfalt, die von demjenigen, der ein solches Experiment durchführt, zu erwarten ist¹⁾.

¹⁾ zum Grad der erforderlichen Sorgfalt bei besonderen Personenkreisen: Schönke-Schröder-Cramer, 1985, § 15 Rdnr. 137

Führt ein solcher Verstoß zu einer Freisetzung gefährlicher Stoffe in die Umwelt, so kann je nach Lage des Einzelfalls eine Bestrafung des Verantwortlichen wegen Verunreinigung eines Gewässers (§ 324 StGB), Umweltgefährdender Abfallbeseitigung (§ 326 StGB), Schwerer Umweltgefährdung (§ 330 StGB) und Schwerer Gefährdung durch Freisetzen von Giften (§ 330a StGB) erfolgen. Insbesondere § 330 Abs. 1 Nr. 2 StGB scheint Verstöße gegen die in gesetzlich verankerten Richtlinien festgelegten Regeln von Wissenschaft und Technik zu erfassen. Allerdings betrifft dieser Tatbestand vor allem Verstöße gegen immissionsschutzrechtliche Vorschriften²⁾. Dahingehend sind auch die dort erwähnten Vorschriften zum Schutz vor „schädlichen Umwelteinwirkungen oder anderen Gefahren für die Allgemeinheit“ zu verstehen³⁾, so daß die Sicherheits-Richtlinien nicht hierunter zu subsumieren sind.

4.3 Rechtlicher Handlungsbedarf

Nach gegenwärtiger Rechtslage sind Verstöße gegen den Stand von Wissenschaft und Technik in der Gentechnologie nur strafbar, wenn tatsächlich eine Rechtsgutsverletzung bei Dritten eingetreten ist. Beeinträchtigungen der Umwelt werden nur in den genannten besonders gelagerten Fällen erfaßt. Strafflos dagegen bleiben auch schwerwiegende Verstöße gegen die Richtlinien, wenn es nur zu einer *Gefährdung* Dritter kommt, eine tatsächliche Rechtsgutsverletzung aber nicht eintritt. Es stellt sich die Frage, ob der bestehende strafrechtliche Schutz erweitert werden sollte, um auch derartige Gefährdungen zu verhindern.

Hier ist vor allem zu beachten, daß es häufig vom Zufall abhängen kann, ob sich die infolge eines Verstoßes gegen den Stand von Wissenschaft und Technik entstandene Gefahr in einer Rechtsgutsverletzung oder Umweltschädigung realisiert, zudem aber die Bedeutung der gefährdeten Rechtsgüter sowie die Zahl der möglicherweise betroffenen Rechtsgutsträger erheblich ist. Daher dürfte eine Ausweitung des strafrechtlichen Schutzes auf die Fälle, in denen ein Verstoß gegen die Regeln von Wissen-

schaft und Technik zwar zu einer Rechtsgutsgefährdung, nicht aber zu einer Verletzung führt, sachgerecht sein. Gleichzeitig würde dadurch unter generalpräventiven Gesichtspunkten dem Stellenwert entsprochen, den die Einhaltung des Standes von Wissenschaft und Technik für die Durchführung gentechnologischer Experimente hat.

Zu weitgehend wäre es aber, jeden Verstoß gegen die Regeln von Wissenschaft und Technik unter Strafe zu stellen, da davon auch Fälle betroffen sein könnten, in denen eine Verletzung Dritter eher unwahrscheinlich und geringfügig ist. Es ist vielmehr darauf abzustellen, ob im Einzelfall tatsächlich eine Gefahr eingetreten ist. Gleichzeitig sollen auch nur solche Tathandlungen erfaßt werden, die vorsätzlich erfolgen, wohingegen hinsichtlich des Eintritts einer Gefahr Fahrlässigkeit ausreicht. Durch eine solche Strafnorm würden insbesondere schwerwiegende Verstöße erfaßt, etwa wenn ein Projektleiter entgegen besserem Wissen ein gentechnologisches Experiment falsch einstuft.

Lediglich in den Fällen, in denen die Richtlinien bestimmte Experimente wegen ihrer Gefährlichkeit grundsätzlich verbieten, kann auf den tatsächlichen Eintritt einer Gefahr für Leib, Leben, Umwelt und bedeutende Sachwerte verzichtet werden. Da nur solche Experimente grundsätzlich verboten sind, die ein erhebliches Gefahrenpotential aufweisen, ist es sachgerecht, hier diese abstrakte Gefährdung für eine Strafbarkeit ausreichen zu lassen und damit allein schon den vorsätzlichen Verstoß gegen ein grundsätzliches Verbot unter Strafe zu stellen.

4.4 Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem *Deutschen Bundestag*, bei einer gesetzlichen Regelung der Sicherheits-Richtlinien

1. den vorsätzlichen Verstoß gegen ein Verbot bestimmter gentechnologischer Versuche unter Strafe zu stellen.
2. eine Bestimmung zu beschließen, die alle sonstigen vorsätzlichen Verstöße gegen den in den Sicherheits-Richtlinien festgelegten Stand von Wissenschaft und Technik der Gentechnologie mit Strafe bedroht, sofern dadurch vorsätzlich oder fahrlässig Leib und Leben eines anderen, fremde Sachen von bedeutendem Wert sowie der Naturhaushalt gefährdet werden.

²⁾ Schönke-Schröder-Cramer, 1985, § 330 Rdnr. 7

³⁾ Systematischer Kommentar-Horn, § 330 Rdnr. 5; BT-Drs. 8/2382 S. 23, 8/3633 S. 34

5. Beratungs-Kommissionen in der Gentechnologie

Inhaltsverzeichnis

	Seite
5.1 Historischer Rückblick	297
5.1.1 Entstehung und Entwicklung in den USA	297
5.1.2 Die Ausbreitung der Ethik-Kommissionen in Deutschland	298
5.1.3 Funktion und Verfahren der Ethik-Kommissionen	299
5.1.4 Typen von Ethik-Kommissionen	299
5.2 Kommissionen und Gentechnologie	300
5.2.1 Kommissionskontrolle und Kontrolle durch Sicherheitsbeauftragte	300
5.2.1.1 Bundesrepublik Deutschland	300
5.2.1.2 Vereinigte Staaten von Amerika	300
5.2.1.3 Japan	301
5.2.2 Überschneidung von Gentechnologie und Forschung am Menschen	301
5.2.3 Große Kommission für in vitro-Fertilisation und Embryotransfer	302
5.2.4 Grenzen einer Kommissionskontrolle	302
5.3 Bewertung und Empfehlungen	303
5.3.1 Fortschreibung des bestehenden Ethik-Kommissions-Systems ...	303
5.3.2 Zentraler Beirat für die Gentechnologie	304

5.1 Historischer Rückblick¹⁾

5.1.1 Entstehung und Entwicklung in den USA²⁾

Kommissionen zur Beurteilung einzelner Forschungsvorhaben im Bereich der medizinischen Forschung am Menschen sind zunächst in den Vereinigten Staaten von Amerika gebildet worden. Dabei zeigte eine Untersuchung der Boston-University aus den Jahren 1960/63 über das Vorgehen bei medizinischen Experimenten, daß nur bei ungefähr einem Drittel der angesprochenen „university departments of medicine“ sogenannte „review committees“ eingerichtet waren. Sie bestanden vor allem an den von den National Institutes of Health (NIH) betriebenen Forschungseinrichtungen, und zwar dort schon seit 1953. An den meisten Forschungsinstituten und Kliniken existierten aber noch nicht einmal Richtlinien oder Dienstanweisungen, die die ethische Problematik von Humanexperimenten be-

handelten bzw. den Forschern Hilfestellungen bei der Abfassung von Einwilligungsf formularen oder Versuchsprotokollen gaben. Das lag vor allem daran, daß man befürchtete, bei Beachtung solcher Richtlinien zu wenig Probanden für die geplanten Versuche zusammenbringen zu können.

Zwei Gründe waren es dann, die in Amerika zur Einrichtung von Ethik-Kommissionen geführt haben:

Zum einen wurden sowohl die Forscher als auch die Öffentlichkeit durch die Berichterstattung über den Fall Hyman v. Jewish Chronic Disease Hospital³⁾, den das Oberste Gericht des Staates New York zu entscheiden hatte, sensibilisiert. Durch den Prozeß wurde bekannt, daß im Hospital rücksichtslose Versuche an chronisch kranken Patienten durchgeführt worden waren, die, wie es den Betroffenen gleichwohl erschienen war, mit deren Erkrankung in keinerlei Verbindung standen. In diesem Zusammenhang ist die Ergänzung des Arzneimittelgesetzes erwähnenswert, wonach alle Arzneimittelprüfungen am Menschen der Food and Drug Admini-

¹⁾ Deutsch, 1981, S. 614 ff.; ders., 1983, Rn. 331 ff.; Bork, 1984; Eser/Koch, 1982, S. 443 ff.; Samson, 1981, S. 667 ff.; Weißbauer, 1979, S. 551 ff.

²⁾ Curran, 1969, S. 524 ff.; Katz, 1972; Robertson, 1979, S. 484 ff.

³⁾ 248 N. Y. S. 2d 245 (Sup. Ct. 1964); 15 N. Y. 2d 317, 206 N. E. 2d 338 (Court of Appeals 1965)

stration (FDA) als Unterbehörde des US-Gesundheitsministeriums angezeigt werden müssen. Diese konnte Versuche untersagen. Nachdem man zunächst noch auf die Verantwortlichkeit der Forscher vertraut hatte, galt die Begutachtung durch lokale Ethik-Kommissionen bereits als wünschenswert, wurde aber noch nicht zwingend verlangt.

Das änderte sich als Henry K. Beecher im Jahre 1966 einen Aufsatz über „Ethics and Clinical Research“ veröffentlichte⁴⁾, in dem er nachwies, daß von hundert fortlaufenden Forschungsberichten, die in einer angesehenen amerikanischen Fachzeitschrift publiziert worden waren, wenigstens zwölf ethisch anfechtbar waren. Die Beanstandungen reichten von mangelnder Aufklärung der Patienten über Versuche, die rein wiederholenden Charakter hatten, bis hin zu solchen Experimenten, die als bizarr bezeichnet werden mußten.

Daraufhin brachten 1966 die NIH Regeln heraus, wonach Bundesmittel für medizinische Versuche am Menschen nur noch vergeben werden durften, wenn das Forschungsprojekt vorher durch eine lokale Ethik-Kommission (Institutional Review Board bzw. Human Subjects Protection Committee) gebilligt worden war. 1974 ergab sich insofern noch eine Verschärfung, als der Public Health Service (PHS) als übergeordnete Stelle der NIH nunmehr verlangte, daß sich die Kommissionen sowohl hinsichtlich ihrer Struktur, als auch bezüglich ihrer Verfahrensordnung an die von der Behörde entworfenen Richtlinien zu halten hätten. In der Zwischenzeit wurden lediglich in bezug auf die Genehmigung relativ unproblematischer Forschungsvorhaben Verfahrenserleichterungen beschlossen. Im übrigen verfahren heute die meisten amerikanischen Universitäten und auch andere Forschungseinrichtungen nach dem Grundsatz, daß auch für nicht staatlich finanzierte Forschungsprojekte aus Gründen der Gleichbehandlung die Bewilligung durch die Kommission vorliegen muß.

5.1.2 Die Ausbreitung der Ethik-Kommissionen in Deutschland

In der Bundesrepublik Deutschland wurden die ersten Ethik-Kommissionen 1971 in Ulm und 1973 in Göttingen eingerichtet. In den folgenden Jahren bildeten sich derartige Ausschüsse auf Initiative der Deutschen Forschungsgemeinschaft vor allem an deren medizinischen Sonderforschungsbereichen. Aus praktischer Notwendigkeit heraus zeigten aber auch die forschenden Ärzte zunehmend Interesse an der Begutachtung ihrer Forschungsvorhaben durch unabhängige Ethik-Kommissionen: Viele, insbesondere amerikanische wissenschaftliche Fachzeitschriften, reagierten auf die Entwicklung in den Vereinigten Staaten, indem sie zur Veröffentlichung nur noch solche Manuskripte annahmen, die auf Versuchen beruhten, welche von Ethik-Komitees genehmigt worden waren. Außerdem wurden von amerikanischen Pharmaunternehmen nicht zugelassene Arzneimittel zu Erprobungs-

zwecken oft nur noch an Kliniken abgegeben, deren Forscher ihre Versuchsprogramme von Institutional Review Boards bewerten ließen.

Größtenteils verdanken die Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik ihr Entstehen aber der am 10. Oktober 1975 von der 29. Generalversammlung des Weltärztebundes in Tokio verabschiedeten revidierten Deklaration von Helsinki aus dem Jahre 1964 über die biomedizinische Forschung am Menschen⁵⁾. Nachdem der Entwurf des Regelwerkes zunächst vorsah, daß Forschung am Menschen nur zulässig sein sollte, wenn sie ein Review Committee gebilligt hatte, ist die endgültige Fassung wesentlich milder abgefaßt worden. Im letztlich verabschiedeten Text heißt es unter anderem: „Die Planung und Durchführung eines jeden Versuchs am Menschen sollte eindeutig in einem Versuchsprotokoll niedergelegt werden; dieses sollte einem besonders berufenen unabhängigen Ausschuß zur Beratung, Stellungnahme und Orientierung zugeleitet werden.“

Daraufhin riet der Vorstand der Bundesärztekammer im Januar 1979 nach längeren Beratungen den Landesärztekammern, „Kommissionen zur Beratung und Beurteilung ethischer und rechtlicher Aspekte von Forschungen am Menschen“ einzurichten. Dem sind bisher alle Ärztekammern — bis auf die bayerische — und sämtliche medizinischen Fakultäten nachgekommen. Eine entsprechende Empfehlung hinsichtlich der Forschung an den medizinischen Fakultäten bzw. Fachbereichen sprach im Juni 1979 der Medizinische Fakultätentag aus. Schließlich hat der 88. Deutsche Ärztetag am 15. Mai 1985, also zehn Jahre nach Verabschiedung der revidierten Deklaration des Weltärztebundes, beschlossen, die dort getroffene Regelung für die Ärzteschaft auch national verbindlich werden zu lassen. Die neue Fassung des § 1 Absatz 4 der Musterberufsordnung⁶⁾ für die deutschen Ärzte, die allerdings noch von den einzelnen Landesärztekammern in geltendes Landesrecht transformiert werden muß, lautet: „Der Arzt soll vor der Durchführung klinischer Versuche am Menschen . . . eine bei der Ärztekammer oder einer medizinischen Fakultät gebildete Ethik-Kommission anrufen, um sich über die mit seinem Vorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen beraten zu lassen.“ Die Inanspruchnahme der Kommissionen ist freiwillig, wenn auch, wie oben dargelegt, gewisse faktische Zwänge bestehen, die Stellungnahme eines Komitees einzuholen.

Einen Sonderfall stellen in gewisser Weise die bei einigen Pharmaunternehmen und Arzneimittelprüfinstituten eingesetzten Ethik-Kommissionen dar. Ihre Existenz ist weniger in der Helsinki/Tokio-Deklaration, sondern vielmehr darin begründet, daß auf dem amerikanischen Markt neue Arzneimittel nur zugelassen werden, wenn nachgewiesen wird, daß alle zur Entwicklung des Medikaments erforderlichen klinischen Versuche durch ein

⁴⁾ Beecher, 1966, S. 1354 ff.

⁵⁾ Bundesanzeiger Nr. 152 v. 14. 8. 1976, S. 3f.; veröffentlicht auch im Deutschen Ärzteblatt 1975, S. 3163 ff.

⁶⁾ abgedruckt im Deutschen Ärzteblatt 1985, S. 1690

Institutional Review Board begutachtet worden sind. Da sich diese Ethik-Kommissionen somit an den amerikanischen Anforderungen an ein derartiges Gremium orientieren, sind sie für die deutschen Verhältnisse in gewisser Weise untypisch.

Die Ethik-Kommissionen, die sich im Arbeitskreis für medizinische Ethik-Kommissionen in Deutschland zusammengeschlossen haben, führen seit 1983 einen gegenseitigen Erfahrungsaustausch durch. Ein erstes Ergebnis dieser Zusammenarbeit könnte sein, daß die beteiligten Kommissionen künftig nach in wesentlichen Punkten identischen Verfahrensordnungen vorgehen.

5.1.3 Funktion und Verfahren der Ethik-Kommissionen

Die Hauptaufgabe der Ethik-Kommissionen liegt darin, Probanden und Patienten vor rechtlich und ethisch unververtretbaren Experimenten zu schützen.

Die Ethik-Kommissionen werden auf Antrag des Versuchsleiters tätig. Das soll bei allen experimentellen und klinischen Versuchen geschehen, die Menschen zum Gegenstand ihrer Untersuchung haben. Da sich die Ethik-Kommissionen als Organe des Patienten- bzw. Probandenschutzes verstehen, gilt ihr Hauptaugenmerk solchen Projekten, bei denen ein nicht unerhebliches Risiko möglich ist, wo Probleme hinsichtlich Aufklärung und Einwilligung bestehen (z. B. bei Doppelblindversuchen) oder dort, wo die Probanden oder Patienten keinen persönlichen Nutzen aus dem Versuch ziehen.

Zuständig ist die Ethik-Kommission der jeweiligen Fakultät, wenn das Versuchsvorhaben dem Bereich der Universität zugehört, im übrigen die Kommission der Ärztekammer, der der Projektleiter angehört.

Beurteilungsgrundlage ist in der Regel ein Versuchsprotokoll, in dem der Versuchsleiter den geplanten Ablauf des Projektes darstellt und zur Frage des Nutzen-Risiko-Verhältnisses Stellung nimmt sowie, falls erforderlich, über Art der Aufklärung und Einwilligung der Patienten informiert.

Als Ziel ihrer Beratung sehen die Kommissionen nicht eine „Genehmigung“ oder „Befürwortung“ des jeweiligen Forschungsvorhabens. Die Verantwortung für den Versuch soll auch weiterhin dem Antragsteller obliegen, dieser soll sich den anstehenden ethischen und rechtlichen Fragen selbst stellen und entscheiden⁷⁾. Bei den dabei auftretenden Problemen wollen die Kommissionen Unterstützung und Entscheidungshilfen geben.

Die Ethik-Kommissionen dienen aber auch dem Schutz des Forschers. Er soll auf der einen Seite davor bewahrt werden, in seinem Forschungsdrang die Grenzen des ethisch Zulässigen zu überschreiten; auf der anderen Seite soll ihm durch ein positives Votum des Ausschusses aber auch der Rücken gegen Angriffe von außen gestärkt werden. Weiter-

hin erfüllen die Komitees die Aufgabe, die Forschungseinrichtungen ebenfalls vor den nachteiligen Folgen rechtlich und ethisch bedenklicher Forschung zu bewahren. Eine Notwendigkeit dafür ergibt sich daraus, daß den Forschungsinstitutionen eine Schutzpflicht dahingehend obliegt, Patienten und Probanden durch organisatorische Maßnahmen vor übermäßig gefährlichen Versuchen sowie solchen, über die sie nicht genügend aufgeklärt worden sind, zu schützen. Dieser Pflicht könnte man zwar auch dadurch nachkommen, daß das Tätigwerden der Forscher durch Dienstanweisungen geregelt wird. Ein wesentlicher Grund für die Einrichtung von Ethik-Kommissionen anstelle der Herausgabe derartiger Richtlinien liegt aber darin, daß die Kommissionen flexibler auf neue Entwicklungen reagieren können, was auf dem Gebiet der medizinischen Forschung unbedingt geboten ist. Außerdem wird so eine Diskussion über die einzelnen Projekte möglich, so daß man im Ergebnis im Regelfall zu ausgewogeneren Ergebnissen kommen wird.

5.1.4 Typen von Ethik-Kommissionen

Es haben sich sehr schnell drei typische Formen der Ethik-Kommissionen herausgebildet:

Kollegen- bzw. Vorstandskontrolle (Peer-Review)

Ursprünglich wurde die Kommissionskontrolle vom Vorstand der Klinik oder des Forschungsinstituts wahrgenommen, allenfalls wurde das Komitee zusätzlich mit weiteren an der Einrichtung arbeitenden Forschern oder Ärzten besetzt. Aus naheliegenden Gründen ist die Überwachungstätigkeit eines solchen Gremiums ineffektiv. Ein Ausschuß, in dem mehr als die Hälfte der Mitglieder aus dem Vorstand des Forschungszentrums rekrutiert sind, ist nicht mehr unabhängig und daher nach der revidierten Deklaration von Helsinki fehlbesetzt.

Paritätische Kommissionen

In der Bundesrepublik wurden teilweise nach dem Muster der paritätischen Ausschußbesetzung an den Universitäten neben den Forschern auch Assistenten und ärztliches Hilfspersonal, also Schwestern und Pfleger, in die Ethik-Kommissionen berufen. Im Vergleich zur Peer-Review ist darin sicherlich ein Fortschritt zu sehen, allerdings wird bei diesem System eher funktionell auf die gegenwärtige akademische Organisationsstruktur als auf die Einbindung außerdisziplinären Sachverständigen in die Beratungstätigkeit abgestellt.

Übergreifende Kontrolle (Community-Review)

Heute hat es sich allgemein eingebürgert, nicht nur Forscher und Ärzte aus der Institution, an der die zu beurteilende Forschung betrieben wird, sondern auch Mediziner von außerhalb und medizinische Laien, d. h. vor allem Juristen, seltener Theologen sowie Vertreter anderer Disziplinen, in die Aus-

⁷⁾ Malchow et al., 1982, S. 229

schüsse aufzunehmen. Diese Entwicklung wird unter dem Gesichtspunkt, daß dadurch die Diskussionsbasis in der Kommission verbreitert wird, einhellig begrüßt⁸⁾.

5.2 Kommissionen und Gentechnologie

5.2.1 Kommissionskontrolle und Kontrolle durch Sicherheitsbeauftragte

Über die Sicherheit gentechnologischer Forschungsarbeiten haben sich zunächst die Wissenschaftler auf einer von ihnen selbst einberufenen Konferenz in Asilomar (USA) im Jahre 1975 Gedanken gemacht. Aufgrund wesentlicher Ergebnisse dieser Konferenz hat die US-amerikanische Regierung als erste Regierung eines Industrielandes im Jahre 1975 die „Guidelines for Research Involving Recombinant DNA Molecules“ der National Institutes of Health (NIH) erlassen. Diese amerikanischen Richtlinien waren Vorbild für die Richtlinien anderer Staaten, so auch für die bundesdeutschen und japanischen Richtlinien. In allen drei Staaten haben die derzeit gültigen Sicherheits-Richtlinien keine gesetzlich geregelte allgemeine Verbindlichkeit.

Im folgenden werden die nach den jeweiligen Richtlinien zuständigen Genehmigungs- und Überwachungsorgane für gentechnologische Forschung in der Bundesrepublik Deutschland, den USA und Japan beschrieben. In allen drei Staaten sind lokale und nationale Genehmigungs- und Überwachungsorgane vorgesehen.

5.2.1.1 Bundesrepublik Deutschland

In der Bundesrepublik Deutschland gelten die „Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch in vitro neukombinierte Nukleinsäuren“ in der 5. überarbeiteten Fassung vom Mai 1986 für alle von der Bundesregierung geförderten Forschungs- und Entwicklungsarbeiten. Ihre Anwendung ist Bedingung für die institutionelle und die Projektförderung durch die Bundesregierung. Darüber hinaus sollen die Richtlinien auch bei allen übrigen Einrichtungen Anwendung finden, in denen gentechnologische Forschung betrieben wird.

Verantwortlich für die Einhaltung der Sicherheits-Richtlinien ist der Projektleiter, der vom Betreiber des Forschungsinstituts ernannt wird. Ab einer bestimmten Sicherheitsstufe muß der Betreiber einen Beauftragten für die Biologische Sicherheit (BBS) ernennen, der die Einhaltung der Sicherheits-Richtlinien überwacht. Anstelle eines BBS kann der Betreiber auch einen Ausschuß für Biologische Sicherheit (ABS) ernennen; ab einer bestimmten hohen Sicherheitsstufe muß der Betreiber einen ABS ernennen. Der BBS oder die Mitglieder des ABS müssen bestimmte fachliche Qualifikationen erfüllen, die in engem Zusammenhang mit den gentechnologischen Arbeiten stehen.

⁸⁾ vgl. statt vieler Deutsch, 1981, Bork, 1984, jeweils m. w. N.

Auf nationaler Ebene gibt es eine Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS), die u. a. die Aufgabe hat, gentechnologische Forschungsarbeiten ab einer bestimmten Sicherheitsstufe zu begutachten und zu genehmigen. Gentechnologische Forschungsarbeiten mit besonderem Risiko, die nach den Sicherheits-Richtlinien einer Genehmigung durch das Bundesgesundheitsamt bedürfen, werden von der ZKBS nur begutachtet.

Die Mitglieder der ZKBS werden durch den Bundesminister für Forschung und Technologie im Einvernehmen mit den betroffenen Bundesministerien und den Bundesländern berufen. Die ZKBS hat 12 Mitglieder. Diese setzen sich zusammen aus:

- vier Sachverständigen, die auf dem Gebiet der Neukombination von Nukleinsäuren arbeiten,
- vier Sachverständigen, die über besondere Erfahrungen in der Durchführung von biologischen Forschungsarbeiten, namentlich in der Mikrobiologie, Zellbiologie, Hygiene sowie Ökologie verfügen,
- vier weiteren Personen, z. B. aus den Bereichen der Gewerkschaften, der Industrie, des Arbeitsschutzes und der forschungsfördernden Organisationen.

Mit den zuletzt genannten vier Mitgliedern ist eine gewisse Beteiligung der Öffentlichkeit an der Überwachung und Genehmigung bestimmter gentechnologischer Forschungsarbeiten hergestellt. Allerdings sind die Sitzungen der ZKBS nicht öffentlich, und ihre Beschlüsse werden in der Regel auch nicht oder erst nach langen Zeitabständen veröffentlicht.

5.2.1.2 Vereinigte Staaten von Amerika

Die derzeit gültige Fassung der „Guidelines for Research Involving Recombinant DNA Molecules“ der NIH ist vom November 1984. Danach ist jedes Institut, das gentechnologische Forschungsarbeiten durchführt oder fördert, dafür verantwortlich, daß die Sicherheitsrichtlinien eingehalten werden. Institute, die Forschungsförderung für gentechnologische Forschungsarbeiten durch die NIH erhalten, sind grundsätzlich zur Einhaltung der Richtlinien verpflichtet. Alle anderen Institute oder Firmen mit gentechnologischen Arbeiten sind aufgefordert, die Richtlinien freiwillig einzuhalten.

Jedes Institut hat ein Institutional Biosafety Committee (IBC) zu gründen, dessen Verantwortlichkeit nicht auf die Gentechnologie beschränkt sein muß. Das IBC hat u. a. die Aufgabe, die sicherheitstechnischen Erfordernisse eines Projekts nach den Sicherheitsrichtlinien vorausschauend vor Beginn der Versuchsdurchführung zu begutachten und begleitend zu überwachen. Für bestimmte Forschungsarbeiten des Instituts hat das IBC die Genehmigung zu erteilen und unter bestimmten Bedingungen zusätzlich noch eine Genehmigung der NIH einzuholen.

Das IBC soll aus mindestens fünf Mitgliedern bestehen, die so ausgewählt sind, daß sie zusammen über ausreichende Sachkenntnis und Erfahrung

mit gentechnologischen Arbeiten verfügen und darüberhinaus die Fähigkeit haben, die Sicherheit gentechnologischer Arbeiten und jedes potentiell Risiko für die öffentliche Gesundheit und Umwelt bewerten zu können. Die Interessen der Mitarbeiter des Instituts sollen durch mindestens ein Mitglied des IBC vertreten sein. Dem Interesse der anwohnenden Gemeinde bzw. der öffentlichen Gesundheit und Umwelt wird dadurch Rechnung getragen, daß mindestens zwei Mitglieder des IBC keine Institutsangehörigen sein dürfen. Weiterhin sollen Personen Mitglieder des IBC oder durch dieses konsultierbar sein, die die Institutsinteressen bzw. -politik vertreten und über Rechtsfragen Auskunft geben können. In den Richtlinien wird das IBC aufgefordert, soweit wie möglich öffentlich zu tagen und die Sitzungsprotokolle der Öffentlichkeit zugänglich zu machen.

Das Institut hat zusätzlich zum IBC einen Biological Safety Officer (BSO) zu benennen, wenn gentechnologische Forschungsarbeiten ab einer bestimmten hohen Sicherheitsstufe durchgeführt werden sollen. Der BSO soll ebenfalls Mitglied des IBC sein. Seine Aufgabe ist vor allem, sich durch periodische Inspektionen davon zu überzeugen, daß die Sicherheitsvorschriften bei den Experimenten mit hoher Sicherheitsstufe rigoros befolgt werden. Er hat das IBC über besondere Vorkommnisse zu unterrichten.

Ab einer bestimmten Sicherheitsstufe ist die Genehmigung des nationalen Überwachungsorgans NIH erforderlich. Die NIH werden bei wissenschaftlich-technischen Fragen zur Gentechnologie durch das Recombinant DNA Advisory Committee (RAC) beraten und in administrativen Fragen durch das Office of Recombinant DNA Activities (ORDA) unterstützt. Das RAC besteht aus 25 Mitgliedern, von denen mindestens 14 aus anerkannten wissenschaftlichen Instituten kommen sollen, die sich mit Gentechnologie, der Molekularbiologie oder anderen wissenschaftlichen Themen beschäftigen. Wenigstens sechs Mitglieder des RAC sollen sachverständig auf den Gebieten des Rechtswesens, der Berufsverbände, der öffentlichen Meinung, des Umweltschutzes, des öffentlichen und beruflichen Gesundheitswesens und verwandter Gebiete sein. Repräsentanten von Bundesbehörden können dem Ausschuß als nicht stimmberechtigte Mitglieder angehören. Die Tagesordnung der Sitzung des RAC und die Entscheidungen der NIH werden in einer vierteljährlich erscheinenden Publikation veröffentlicht.

5.2.1.3 Japan

In Japan gibt es zwei Sicherheitsrichtlinien für gentechnologische Forschungsarbeiten. Der Premierminister hat für den nichtuniversitären und industriellen Bereich Sicherheitsrichtlinien und der Minister für Erziehung, Wissenschaft und Kultur (Erziehungsminister) für den universitären Bereich, bzw. für alle Institutionen, die dem Erziehungsministerium unterstehen, gesonderte Sicherheitsrichtlinien erlassen. Die derzeit gültige Fassung der Si-

cherheitsrichtlinien des Premierministers ist vom August 1985. Beide Richtlinien sind weitgehend gleich hinsichtlich der Sicherheitsanforderungen. Sie unterscheiden sich vor allem in der Benennung der verantwortlichen Stellen.

Der Institutsleiter bzw. der Universitätspräsident sind verantwortlich für die Sicherheit der Forschungsarbeiten. Alle gentechnologischen Forschungsarbeiten, die den Standards der Sicherheitsrichtlinien genügen, müssen vom Institutsleiter oder vom Universitätspräsidenten genehmigt werden. Bei der Erledigung dieser Aufgaben wird der Institutsleiter bzw. Universitätspräsident von einem Safety Committee und einem Safety Officer unterstützt.

Das Safety Committee hat lediglich beratende Funktion. Die Mitglieder des Ausschusses sollen über einen hohen Sachverstand auf dem Gebiet der Gentechnologie verfügen. Der Safety Officer unterstützt den Institutsleiter bzw. Universitätspräsidenten bei seiner Arbeit im gentechnologischen Bereich. Er hat vor allem die Aufgabe, im Auftrag des Institutsleiters bzw. Universitätspräsidenten die Einhaltung der Sicherheitsrichtlinien zu überwachen. Bei den einzelnen Forschungsprojekten sind Laboratory Supervisors für die Einhaltung der Sicherheitsrichtlinien verantwortlich.

Oberste nationale Überwachungsorgane für die Einhaltung der Sicherheitsrichtlinien sind der Premierminister bzw. der Erziehungsminister. Gentechnologische Arbeiten, die nicht von den Standardbedingungen der Sicherheitsrichtlinien erfaßt werden, müssen im universitären Bereich zuvor vom Erziehungsminister genehmigt werden. Vergleichbare Arbeiten im außeruniversitären Bereich sollen unter der Leitung der Regierung durchgeführt werden. Im Amt des Premierministers und im Erziehungsministerium gibt es Beratungsgremien, die mit Sachverständigen aus dem Bereich der Gentechnologie und anderen Wissenschaftsbereichen besetzt sind. Eine Beteiligung der Öffentlichkeit an der Kontrolle der Gentechnologie ist nicht vorgesehen.

5.2.2 Überschneidung von Gentechnologie und Forschung am Menschen

In einem gewissen Bereich haben auch die bereits bestehenden Ethik-Kommissionen die Vertretbarkeit der Anwendung gentechnologischer Verfahren zu überprüfen, und zwar dann, wenn diese im Zusammenhang mit biomedizinischer Forschung am Menschen eingesetzt werden sollen.

Deutlich wurde das erstmals im Fall des Dr. Martin Cline ⁹⁾, einem Medizinprofessor an der University of California at Los Angeles (UCLA). Bei Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen wandte er eine Überdosis Chemotherapie an. Um ihr Knochenmark vor der Zerstörung durch die toxische Substanz zu bewahren, entnahm er es seinen Patienten

⁹⁾ Deutsch, 1983, Rn. 314 m.w.N.

und fror es bis zur Reimplantation ein. Das örtliche Institutional Review Board akzeptierte den Heilver such zwar, verweigerte ihm aber seine Zustimmung insoweit, als Dr. Cline plante, das Knochenmark zusätzlich gentechnologisch zu behandeln. Als er sich über diese Auflage hinwegsetzte und ohne detaillierte wissenschaftliche Vorkenntnisse und somit völlig ungezielt und schließlich im Ergebnis erfolglos in die DNA der Knochenmarkszellen eingriff, entzogen ihm die NIH die Forschungsgelder und er verlor außerdem seine Stellung als Institutsleiter.

Insgesamt betrachtet wird aber nur ein beschränkter Teil der gentechnischen Experimentiertätigkeit einer Begutachtung durch die bestehenden Ethik-Kommissionen unterzogen werden¹⁰⁾. Gänzlich heraus fallen insbesondere diejenigen Maßnahmen, die nicht oder nicht mehr dem Bereich Forschung zugerechnet werden können, sondern bereits dem Versuchsstadium entwachsen sind und nur noch die Anwendung einer erprobten Methode im Einzelfall beinhalten. So gilt beispielsweise für Aktivitäten im Bereich der Gentherapie: Sind sie neuartig, d. h. befindet sich die gentherapeutische Behandlung einer Krankheit noch in der Entwicklungsphase, ist jedes Experiment durch die örtliche Ethik-Kommission zu begutachten. Hat man das Stadium der Erprobung überwunden und kennt alle Möglichkeiten und Risiken der Behandlungsmethode in bezug auf die betreffende Erkrankung, so trifft die Ethik-Kommission auch dann keine Entscheidung mehr, wenn es um die Therapierung eines Risikopatienten geht. Nach dem Selbstverständnis der Kommissionen sollen dann der Arzt selbst oder aber andere Stellen über die Durchführung der Maßnahme entscheiden.

In gleicher Weise werden Projekte von den Ethik-Kommissionen nicht überprüft, bei denen keine lebenden Menschen als Versuchspersonen beteiligt sind, sofern es also um reine Labor- oder Freilandexperimente geht. Diese klare Grenzziehung, die in dieser Weise an sich nicht zwingend ist, erklärt sich vornehmlich aus der Entstehungsgeschichte der Kommissionen: Sie sind hauptsächlich eingerichtet worden, um bewußt einer nur vage abschätzbaren Gefahr ausgesetzte Probanden vor unangemessenen oder unethischen Versuchen zu schützen.

5.2.3 Große Kommission für in vitro-Fertilisation und Embryotransfer

Wie im Bereich der biomedizinischen Forschung am Menschen, gibt es auch auf dem Gebiet der Reproduktionstechnik Berührungspunkte mit der Gentechnologie, so etwa beim Gentransfer in Keimbahnzellen. Ist das bei einem gentechnologischen Projekt einmal tatsächlich der Fall, hat der Forscher oder der behandelnde Arzt die von der Bundesärztekammer (BÄK) beschlossenen „Richtlinien zur Durchführung von in-vitro Fertilisation und Embryotransfer als Behandlungsmethode der menschlichen Sterilität“ zu beachten¹¹⁾. Sofern

¹⁰⁾ Bork, 1986, S. 166 f.

¹¹⁾ Deutsches Ärzteblatt 1985, S. 1691 ff.

diese in landesrechtliche Vorschriften umgesetzt wurden, bedeutet das für ihn, daß er die bei der zuständigen Landesärztekammer eingerichtete Kommission unterrichten muß, die dann überprüft, ob sämtliche in den Richtlinien der BÄK aufgeführten Zulässigkeits- und Durchführungsbedingungen erfüllt sind. Falls der Antragsteller eine grundsätzlich neue Methode anwenden will oder die Zulässigkeit des Projekts aus anderen Gründen zweifelhaft erscheint, muß die Kommission der Landesärztekammer von der bei der BÄK einzurichtenden Zentralen Kommission ein Votum einholen.

Neben Vertretern des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer gehören dieser Kommission je ein Vertreter der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Max-Planck-Gesellschaft, der zuständigen medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften, des Arbeitskreises medizinischer Ethik-Kommissionen, des Vorstandes der Bundesärztekammer, der Rechtswissenschaften, der ethischen Wissenschaften sowie je ein vom Bundesrat und Bundestag zu benennender Vertreter des öffentlichen Lebens an.

5.2.4 Grenzen einer Kommissionskontrolle

Schon im gegenwärtigen Rechtszustand wird ein Teil gentechnischer Versuche durch eine Kommissionskontrolle erfaßt. Ob dieses Kommissionssystem ausreichend ist, oder ob bestimmte Änderungen bzw. ein Ausbau erforderlich ist, kann nur beurteilt werden angesichts der spezifischen Erfordernisse einer Kontrolle gentechnischer Forschung sowie der Leistungsmöglichkeiten von Begutachtungskommissionen.

Das bestehende System der Ethik-Kommissionen weist Schwächen auf, die ihren Einsatzbereich begrenzen.

Zum einen fehlt es an einer rechtlichen Grundlage, die die Inanspruchnahme einer Ethik-Kommission in bestimmten Fällen vorschreibt. Das führt dazu, daß nur ein Teil der nach der Helsinki/Tokio-Deklaration zu begutachtenden Versuche auch tatsächlich einer Ethik-Kommission vorgelegt wird¹²⁾. Der Anteil der vorgelegten Versuchsprojekte ist aber bisher ständig angestiegen.

Weiterhin fehlt es bisher an einem einheitlichen Verfahren der Kommissionen sowie an inhaltlichen Grundsätzen, die eine einheitliche Entscheidungspraxis gewährleisten. Schließlich begrenzt auch die Struktur der Ethik-Kommissionen und ihre Besetzung mit nebenamtlich tätigen Fachleuten der verschiedenen Disziplinen den Einsatzbereich der Kommissionen. Diese personelle Struktur gewährleistet auf der einen Seite die notwendige Sachkompetenz der Kommissionen, beschränkt andererseits ihre Tätigkeit aber auf eine Beratung des Versuchsleiters. Es kann nicht erwartet werden, daß eine solcherart zusammengesetzte Kommission als Genehmigungsbehörde tätig wird, da sie in diesem Fall ein rechtsstaatlichen Anforderungen entsprechen

¹²⁾ Schreiber, 1986, S. 19

des formalistische Verwaltungsverfahren einhalten müßte.

Schließlich weist auch die Begutachtung gentechnischer Forschungsvorhaben einige Besonderheiten gegenüber sonstigen Versuchen am Menschen auf. Zwar soll auch im Bereich der Gentechnologie sowohl der Forscher als auch die Forschungseinrichtung vor rechtlich und ethisch unzulässigen Experimenten geschützt werden, jedoch sind Menschen hierbei nur in einem Teil der Fälle final als Probanden oder Patienten durch die Forschungstätigkeit betroffen und gefährdet. Die Zielrichtung dieser neuen Technologie ist vielfach eine ganz andere. Eine Gefährdung von Menschen erwächst aus dem Versuch häufig nicht unmittelbar, sondern nur mittelbar. Möglicherweise entwickelt sie sich sogar erst eine gewisse Zeit nach Abschluß des Experiments. In diesen Fällen ist dann nicht nur eine beschränkte Anzahl von Personen, sondern regelmäßig eine größere, unbestimmte Personengruppe bedroht, von der — was erschwerend hinzukommt — auch keine Zustimmung zur Durchführung des Versuchs eingeholt werden kann.

Ein weiterer bedeutsamer Unterschied liegt darin, daß die Zulässigkeit von medizinischen Versuchen heute im Grundsatz weitgehend anerkannt ist, es bei der ethischen Beurteilung eines Experiments daher ausschließlich nur noch darum angeht, ob das mit dem Versuch verbundene Risiko im Einzelfall akzeptiert werden kann. Das ist im Bereich der Gentechnologie nicht der Fall. Hier besteht noch kein gemeinsames Fundament, auf dessen Grundlage die örtliche Ethik-Kommission ihre Entscheidung treffen könnte. Vielmehr steht zumindest gegenwärtig noch die Klärung elementarer Grundsatzfragen an, etwa dergestalt, wieweit es dem Menschen erlaubt ist, in den Schöpfungs- und Evolutionsprozeß einzugreifen. Solange diese Fragen nicht geklärt sind, dürfte eine zumindest weitgehend einheitliche Beurteilung aller gentechnischen Forschungsprojekte nicht zu erwarten sein.

Festzustellen bleibt daher, daß die ethische Fragestellung im Bereich der Gentechnologie zumindest gegenwärtig noch weitreichender und grundsätzlicher Natur ist, wohingegen im Bereich der biomedizinischen Forschung am Menschen auf der Basis allgemein anerkannter ethischer Grundsätze Einzelfallentscheidungen anstehen, die angemessen von lokalen Ausschüssen getroffen werden können. Dies spricht dagegen, generell lokale Ethik-Kommissionen mit der Begutachtung von Forschungsprojekten im Bereich der Gentechnologie zu beauftragen.

5.3 Bewertung und Empfehlungen

5.3.1 Fortschreibung des bestehenden Ethik-Kommissions-Systems

Es ist schon oben dargelegt worden, daß sich die biomedizinische Forschung am Menschen und die Gentechnologie einerseits sowie letztere und die im Zusammenhang mit der in vitro-Fertilisation und

dem Embryotransfer stehende Forschung andererseits in einigen Bereichen treffen. Soweit sich daraus die Konsequenz ergibt, daß gentechnologische Forschungsvorhaben durch einen örtlichen Begutachtungsausschuß geprüft werden, ist das zu begrüßen¹³⁾. Mit eingeschlossen sind dabei Forschungsprojekte im Bereich der Genomanalyse, des genetischen Screening und der Gentherapie. Hat die Genforschung in diesen Bereichen jedoch erst einmal das Versuchsstadium verlassen und sich zur Standardtherapie entwickelt, ist es wie auf den Gebieten der Sterbehilfe oder der Intensivmedizin eine grundsätzliche Frage, in welchem Rahmen man ein derartiges Vorgehen akzeptieren will. Eine solche Entscheidung, die bei der Genomanalyse z. B. auch arbeits- und datenschutzrechtliche Gesichtspunkte mit einbeziehen muß, kann deshalb nicht auf lokaler Ebene fallen, sondern muß generell getroffen werden.

Sofern die gentechnologische Forschung unter Verwendung von Keimzellen oder Embryonen zulässig ist, ist, wie oben dargelegt, neben der lokalen Ethik-Kommission zusätzlich die bei der Bundesärztekammer einzurichtende Große Kommission für in vitro-Fertilisation und Embryotransfer anzurufen.

Tierversuche sind nach der Neufassung des Tierschutzgesetzes¹⁴⁾ insofern einer Kommissionskontrolle unterworfen, als die zuständige Behörde vor einer Genehmigung die Stellungnahme einer bei ihr eingerichteten Sachverständigen-Kommission einholen muß. Da dies auch für Versuche gilt, die unter Anwendung gentechnischer Methoden durchgeführt werden, bedarf es keiner gesonderten Regelung in diesem Bereich.

Auch weiterhin ausgeschlossen bleibt die Kontrolle — jedenfalls durch lokale Ethik-Kommissionen — jedoch für Forschungsaktivitäten mit Mikroorganismen, und zwar unabhängig davon, ob die Forschung in geschlossenen Systemen oder als Freilandexperiment erfolgen soll. Da hier kein lebender Proband oder Patient final einer besonderen Gefahr ausgesetzt wird, erscheint eine Überwachung derartiger Forschungsprojekte durch lokale Ethik-Kommissionen unangebracht.

Die arbeitsmedizinische Forschung im Betrieb soll der Begutachtung von Ethik-Kommissionen unterworfen sein, die bei den Berufsgenossenschaften einzurichten sind (vgl. die Empfehlungen zur Genomanalyse an Arbeitnehmern in Abschnitt C 6.2.3.4).

Empfehlung

Die Kommission empfiehlt dem *Deutschen Bundestag*,

1. eine Regelung zu treffen, wonach jede gentechnologische Forschung am Menschen nur noch dann zulässig ist, wenn zuvor durch eine staatlich autorisierte örtliche Ethik-Kommission eine Begutachtung stattgefunden hat. Die Stellungnahme der örtlichen Kommission sollte an das

¹³⁾ Bork, 1984, S. 30f.

¹⁴⁾ BGBl. I, S. 1309, v. 22. August 1986

Bundesgesundheitsamt weitergeleitet werden. Das Bundesgesundheitsamt schließlich sollte das Vorhaben genehmigen oder die Genehmigung versagen. Eine solche Regelung sollte auf der Ebene lokaler Kommissionen dazu führen, daß die Zusammensetzung geändert bzw. ergänzt wird, etwa durch einen Fachmann auf dem Gebiet der medizinischen Genetik.

5.3.2 Zentraler Beirat für die Gentechnologie

Die Anwendung der Gentechnologie wird auch in Zukunft grundsätzliche Fragen ethischer, rechtlicher, ökologischer und sozialer Natur aufwerfen, die weder durch lokale Ethik-Kommissionen noch durch die ZKBS allein entschieden werden können. Zur Vorbereitung grundlegender Entscheidungen ist daher ein Gremium erforderlich, das die Abschätzung und Bewertung der gesellschaftlichen Auswirkungen der Gentechnologie im interdisziplinären Dialog vornehmen kann. Dadurch können sowohl Leitlinien für die Arbeit von Ethik-Kommissionen und der ZKBS entwickelt als auch die Bundesregierung beraten werden. Gleichzeitig soll die öffentliche Meinungsbildung zur Weiterentwicklung und Anwendung der Gentechnologie durch sachkundige Informationen unterstützt werden. Zur Erfüllung dieser Aufgaben kann dieses Gremium als Beirat bei dem zuständigen Bundesminister eingerichtet werden. Eine Alternative wäre es, diesen Beirat beim Parlament einzurichten.

Bei der Besetzung dieses Gremiums sind gesellschaftlich relevante Gruppen zu berücksichtigen. Insbesondere aber ist zu gewährleisten, daß in ihm Vertreter naturwissenschaftlicher und nicht-naturwissenschaftlicher Disziplinen vertreten sind, deren Sachverstand für die Bewertung der Auswirkungen der Gentechnologie von Bedeutung ist. Gleichzeitig ist bei der Zusammensetzung und bei der organisatorischen Ausstattung sicherzustellen, daß neue Entwicklungen der Gentechnologie sowie

die damit in der Genehmigungspraxis auftretenden neuen Fragestellungen direkten Eingang in die Beratungen des zentralen Gremiums finden.

Empfehlung

Die Kommission empfiehlt dem *Deutschen Bundestag*,

2. die Bundesregierung aufzufordern, beim Bundesminister für Forschung und Technologie oder beim Parlament einen Beirat einzurichten, der die Aufgabe hat, die Entwicklung der Gentechnologie in allen Bereichen begleitend zu beobachten bzw. einzuschätzen und sich daraus ergebende mögliche gesellschaftliche Auswirkungen zu bewerten.
3. diesen Beirat wie folgt zusammenzusetzen:
 - a) Drei Mitglieder der ZKBS, jeweils aus einer der in der ZKBS vertretenen Sachverständigen-Gruppen.
 - b) Vertreter der Gewerkschaften, der Industrie, der Kirchen, der im Bundestag vertretenen Parteien sowie der Umwelt- und Naturschutzorganisationen.
 - c) Weitere Sachverständige aus verschiedenen Disziplinen, insbesondere der Natur-, Rechts- und ethischen Wissenschaften bzw. der Theologie sowie der Medizin. Bei der Besetzung sind Frauen angemessen zu berücksichtigen.
 - d) Je ein Vertreter folgender Institutionen:
 - Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen;
 - „Zentrale Kommission der Bundesärztekammer zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Forschung an menschlichen Embryonen“;
 - zentrale Tierschutzkommission gem. § 15b Abs. 1 des Tierschutzgesetzes.

6. Gewerblicher Rechtsschutz für gentechnologische Entwicklungen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
6.1 Gesetzgeberischer Hintergrund: Sach- und Verfahrensschutz auf dem Gebiet der Gentechnologie	305
6.1.1 Patentrecht	305
6.1.2 Sortenschutz	305
6.1.3 Urheberrecht, wissenschaftliche Entdeckungen und Artenschutz ..	306
6.1.4 Diagnostische und therapeutische Verfahren und Patentrecht	306
6.2 Patente für Erfindungen auf dem Gebiet der Gentechnologie	306
6.2.1 Gegenwärtige Rechtslage	306
6.2.2 Umfang der Patentansprüche	307
6.3 Erwägungen und Stellungnahme	307
6.4 Empfehlung	308

6.1 Gesetzgeberischer Hintergrund: Sach- und Verfahrensschutz auf dem Gebiet der Gentechnologie

6.1.1 Patentrecht

Nach § 1 PatG werden Patente für Erfindungen erteilt, die neu sind, auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen und gewerblich anwendbar sind. Schon relativ früh hat der Bundesgerichtshof Patentschutz für einen neuen Mikroorganismus gewährt, wenn der Erfinder einen nacharbeitbaren Weg aufzeigt, wie der neue Mikroorganismus erzeugt werden kann. Zur vollständigen Beschreibung einer solchen mikrobiologischen Erfindung kann der Mikroorganismus bei einer anerkannten Hinterlegungsstelle hinterlegt werden¹⁾.

Auch für gentechnologisch hergestellte neue Mikroorganismen wird Patentschutz erteilt. Des weiteren ist nach ständiger Praxis des Europäischen Patentamtes auch sonstigen gentechnologischen Erfindungen Patentschutz gewährt worden. Dazu gehört etwa Interferon.

Bekannt geworden ist auch die Grundsatzentscheidung des amerikanischen Gerichtshofs, in welcher genetisch veränderten Bakterien Patentschutz gewährt wurde²⁾. Daraufhin sind in den USA und in

anderen Ländern auch weitreichende Patente erteilt worden, welche exzessiv ausgenutzt, die weitere Forschung und Anwendung behindern könnten. Hinzuweisen ist hier insbesondere auf das der Stanford University gewährte Patent Nr. 4.237.224 vom 2. Dezember 1980: Method and compositions ... for replication and expression of exogenous genes in microorganismes. Allerdings wird eine Lizenz für die Benutzung dieser Erfindung für eine geringe Gebühr gegeben.

Um Leukozyten-Interferon war ein patentrechtlicher Streit ausgebrochen, da zwei Firmen Schutzrechte auf verschiedenen Entwicklungsstufen gewährt worden war. Ein Vergleich hat jedoch nunmehr die beiderseitige Vermarktung von dieser Art gentechnologisch hergestelltem Interferon ermöglicht³⁾.

6.1.2 Sortenschutz

Grundlage für die nationalen Schutzrechte ist das Internationale Übereinkommen zum Schutz von Pflanzenzüchtungen von 1961⁴⁾. So lautet Art. 2 des Übereinkommens im revidierten Wortlaut von 1978: „Jeder Verbandsstaat kann das in diesem Übereinkommen vorgesehene Züchterrecht durch die Gewährung eines besonderen Schutzrechts oder eines Patents zuerkennen. Jedoch darf ein Verbandsstaat, dessen innerstaatliches Recht den Schutz in diesen beiden Formen zuläßt, nur eine von ihnen für dieselbe botanische Gattung oder Art vorsehen.“ Wie in der Präambel des Internationalen Übereinkom-

¹⁾ Entscheidungen des Bundesgerichtshofs in Zivilsachen Bd. 64, S. 101, Bd. 95, S. 162; Bundesgerichtshof in: Gewerblicher Rechtsschutz und Urheberrecht 1978, S. 162

²⁾ In re Bergy, Coats and Malik. 195 USPQ 344, Court of Customs and Patent Appeals v. 6. 1. 77; deutsche Übersetzung in: Gewerblicher Rechtsschutz und Urheberrecht (International) 1978, S. 44

³⁾ Neue Zürcher Zeitung v. 18. 5. 1985: Vermiedener Patentkrieg um Leukozyten-Interferon

⁴⁾ BGBl. 1968 II, S. 428; 1984 II, S. 809

mens verlautet, sind sich die Vertragsstaaten der besonderen Probleme, die die Zuerkennung und der Schutz des Züchterrechts aufwerfen, bewußt. Insbesondere gilt dieses für Beschränkungen, die die Erfordernisse des öffentlichen Interesses der freien Ausübung eines solchen Rechts auferlegen können.

Sortenschutz wird für eine Pflanzensorte erteilt, wenn sie unterscheidbar, homogen, beständig und neu sowie durch eine eintragungsfähige Sortenbezeichnung bezeichnet ist, § 1 SortenschutzG. Der Sortenschutz ist ausschließlich. Patente werden nämlich nicht erteilt für „Pflanzensorten ... sowie für im wesentlichen biologische Verfahren zur Züchtung von Pflanzen ...“, § 2 Ziff. 2 PatG. Es gilt also das Trennungsprinzip für Patent- und Sortenschutz⁵⁾. Dabei ist zu bedenken, daß der Sortenschutz die Wirkung hat, daß allein der Sortenschutzinhaber berechtigt ist, Vermehrungsmaterial der geschützten Sorte gewerbsmäßig in den Verkehr zu bringen oder hierfür zu erzeugen, § 10 SortenschutzG.

Der Schutzbereich des Sortenschutzes ist also auf die gewerbsmäßige Erzeugung und den Vertrieb von Vermehrungsmaterial beschränkt. Dagegen bedarf es zur Verwendung von Vermehrungsmaterial einer geschützten Sorte für die Züchtung einer neuen Sorte nicht der Zustimmung des Sortenschutzinhabers, § 10 SortenschutzG.

Der Patentschutz hingegen bezieht sich nicht nur auf die Erzeugung und den Vertrieb, sondern auf jede Benutzung, auch auf die freie Nachschöpfung. Deshalb würde der Patentschutz für Pflanzensorten auch die Züchtung von neuen Sorten von der Zustimmung des Patentinhabers abhängig machen und damit in weiterem Umfang als bisher für die Patentdauer ausschließen.

6.1.3 Urheberrecht, wissenschaftliche Entdeckungen und Artenschutz

Gentechnologische Entwicklungen unterfallen grundsätzlich nicht dem Urheberrecht. Der Schutz des Urheberrechts wird nur Werken der Literatur, der Kunst und der Wissenschaft gewährt, § 1 Urheberrechtsgesetz. Auch bei wissenschaftlichen Werken erstreckt sich der Schutz des Urheberrechts nur auf den Text, insbesondere auf den veröffentlichten Text⁶⁾.

Der Vertrag über die internationale Registrierung wissenschaftlicher Entdeckungen von 1978 ist nur von wenigen Staaten unterzeichnet worden und für die Bundesrepublik Deutschland nicht in Kraft getreten⁷⁾. Nach diesem Abkommen wäre die internationale Registrierung wissenschaftlicher Entdeckungen möglich und der Prioritätsstreit könnte auf diese Weise ausgetragen werden. Das gilt nicht nur für gentechnologische Erfindungen, sondern würde

⁵⁾ Benkard, 1981, § 2 Rdnr. 13; Schulte, 1981, § 2 Rdnr. 9

⁶⁾ Bundesgerichtshof, Monatsschrift für deutsches Recht 1981, S. 641

⁷⁾ Ulmer, 1980, S. 27

auch für reine Entdeckungen zutreffen. Der Streit zwischen dem Institute Pasteur und dem National Institute of Health über die Entdeckung des AIDS-Virus gehörte hierher.

Der vorgesehene internationale Vertrag über den Artenschutz, insbesondere bei wild vorkommendem genetischen Material, betont die natürliche Evolution und erklärt wild vorkommendes genetisches Material und die genetischen Prozesse, die mit ihnen verbunden sind, zum Gemeineigentum der Menschen. An ihnen sollen gewerbliche Schutzrechte (Patente, Sortenschutz) nicht bestehen. Schließlich soll für die Entnahme wilden genetischen Materials vom entnehmenden Staat an den Staat, von dessen Hoheitsgebiet das genetische Material entnommen worden ist, eine Vergütung gezahlt werden⁸⁾.

6.1.4 Diagnostische und therapeutische Verfahren und Patentrecht

Gemäß § 5 Abs. 2 Satz 1 PatG gelten Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers und Diagnoseverfahren, die am menschlichen oder tierischen Körper vorgenommen werden, nicht als gewerblich anwendbar. Infolgedessen kommt für diese Verfahren gem. § 1 Abs. 1 PatG kein Patentschutz in Betracht, weil dort die gewerbliche Anwendbarkeit einer Erfindung als Voraussetzung für die Patenterteilung genannt wird. Die genannten Gesetzesnormen schließen ersichtlich einen Patentschutz für gentherapeutische und -diagnostische Verfahren aus⁹⁾. Kraft der Regelung des § 5 Abs. 2 Satz 2 PatG betrifft dieser Ausschluß allerdings nicht gentechnisch gewonnene Erzeugnisse, die etwa im Rahmen einer herkömmlichen oder einer gentherapeutischen Behandlung Verwendung finden. Insoweit kann Patentschutz gewährt werden.

6.2 Patente für Erfindungen auf dem Gebiet der Gentechnologie

6.2.1 Gegenwärtige Rechtslage¹⁰⁾

Nach ständiger Praxis wird Erfindungen auf dem Gebiet der Gentechnologie der normale Patentschutz zuteil. Obwohl die Wirkungen des erteilten Patents, wenn auch zeitlich limitiert, umfassend sind, haben sich bislang nur einige grundsätzliche Probleme ergeben. Sie hängen u. a. damit zusammen, daß lebendes Material Gegenstand des Schutzrechts ist. Das Patent erstreckt sich übrigens nicht auf Handlungen zu Versuchszwecken, die sich auf den Gegenstand der patentierten Erfindungen

⁸⁾ Proposed Convention on the conservation of biological diversity by means of the preservation in situ of wild genetic material (draft 1986)

⁹⁾ vgl. Baier/Straus, 1986, S. 133

¹⁰⁾ vgl. zur gegenwärtigen Rechtslage, zur Abgrenzung von Patent- und Sortenschutz sowie zu rechtspolitischen Forderungen Baier/Straus, 1986, S. 133 ff.

beziehen, § 11 Ziff. 2 PatG. Außerdem besteht die Möglichkeit der Zwangslizenz, wenn die Erteilung der Erlaubnis im öffentlichen Interesse geboten ist, § 24 PatG.

6.2.2 Umfang der Patentansprüche

Die für Patente im Bereich der Gentechnologie in Anspruch genommenen Erfindungen sind anfangs bisweilen zu weit geschützt worden. Jedoch ist neuerdings festzustellen, daß Anmelder und das Patentamt vorsichtiger geworden sind. Auf diese Weise wird die Problematik möglicher abhängiger Patente nicht mehr so oft auftreten. In den USA werden etwa im Wege der Nachprüfung zu weit gefaßte Ansprüche korrigiert.

6.3 Erwägungen und Stellungnahme

Die Kommission vertritt die Auffassung, daß die in § 2 Ziff. 2 PatG vorgesehene Regelung der Trennung von Patentschutz und Sortenschutz weiter ausgebaut werden könnte. Dabei wäre Art. 53 b des Europäischen Patentübereinkommens von 1973 zu berücksichtigen, der folgendes vorschreibt:

Europäische Patente werden nicht erteilt für ...

b) Pflanzensorten oder Tierrassen sowie für im wesentlichen biologische Verfahren zur Züchtung von Pflanzen und Tieren; diese Vorschrift ist auf mikrobiologische Verfahren und auf die mit Hilfe dieser Verfahren gewonnenen Erzeugnisse nicht anzuwenden.

Die gesetzlichen Regelungen, die einen Ausschluß von Pflanzensorten sowie im wesentlichen biologischen Verfahren zur Züchtung von Pflanzen vom Patentschutz vorsehen, sowie das sogenannte Doppelschutzverbot bei Pflanzensorten haben sich nach Ansicht vieler Pflanzenzüchter bewährt. Es ist auch im Internationalen Übereinkommen zum Schutz von Pflanzenzüchtungen (revidierter Wortlaut von 1978) enthalten und hat zu einer Vielfalt spezieller Sortenschutzgesetze wie auch dem deutschen SortenschutzG geführt.

Nach einer Ansicht sollte das Doppelschutzverbot in den Bereich der Gentechnologie verlängert werden. Dabei könnte nach Art. 53 b Europäisches Patentübereinkommen die Patentierung mikrobiologischer Verfahren weiter zugelassen bleiben. Jedoch sollte die Züchtung einer Pflanzensorte, die im Artenverzeichnis vorkommt, nach wie vor nur Sortenschutz erhalten. Nach dieser Auffassung, der vor allem die Pflanzenzüchter zuneigen, würde andernfalls eine Sorte während des Patentschutzes in der Weise dem Erfinder vorbehalten, daß eigenständige Züchtungen nicht mehr möglich seien. Das würde die Möglichkeiten von Züchtungen neuer Sorten beschränken.

Nach einer anderen Auffassung ist das Doppelschutzverbot an sich problematisch¹¹⁾. Nach dieser

Auffassung müßte es möglich sein, einen Patentschutz für eine prinzipielle Erfindung auch im Bereich der gentechnologischen Pflanzenzüchtung zu gewähren. Das müsse beispielsweise auch möglich sein, wenn ein Gen einer Pflanze die Eigenschaft verleiht, frostsicher zu sein. Es wäre nicht erträglich, wenn ein Mitbewerber unter Verwendung dieser Sorte eine neue Sorte züchte oder das Gen herauszuschneiden und in andere Arten einbaue.

Diese gegensätzlichen Auffassungen schlagen sich auch in einem Fragenkatalog des Bundesministers der Justiz vom 29. April 1986 nieder, welcher den Schutz biotechnologischer Forschungsergebnisse zum Gegenstand hat.

Nach einer vermittelnden Auffassung sollte nur für nicht sortenschutzfähige Pflanzenzüchtungen Patentschutz in Betracht kommen. Ein Patentschutz für Mikroorganismen sei dann zuzulassen, wenn eine ordnungsgemäß hinterlegte und zur rechten Zeit freigegebene vermehrungsfähige Kultur des Mikroorganismus zur Verfügung steht¹²⁾.

Die Züchter von Pflanzensorten (Tierrassen) hatten in der Vergangenheit geringes Interesse an einem Patentschutz ihrer Zuchtergebnisse. Die Zuchtergebnisse konventioneller Zuchtmethoden haben nämlich zumeist eine polygene Grundlage, die — wenn überhaupt — nur unter großem Aufwand von einer Pflanzensorte (Tierrasse) auf eine andere übertragen werden konnte. Selbst bei einfachen Merkmalen sind die Schwierigkeiten einer Übertragung meist recht groß, besonders auch bezüglich des Zeitaufwandes, da erst durch Introgression (Rückkreuzung) das fragliche Gen in die gewünschte Umgebung gelangt. Anders ist die Situation bei der Anwendung moderner, insbesondere gentechnischer Methoden. Hier geht es oft nur um einzelne Gene, die einerseits mit größtem Aufwand isoliert und in eine Sorte eingebracht werden müssen, andererseits könnten diese Gene ohne vergleichbar große Anstrengungen in der Weiterzüchtung eingesetzt werden, wenn sie erst einmal bekannt sind. Pflanzen- und Tierzüchter könnten daher zunehmend an einem vermehrten Rechtsschutz ihrer Produkte interessiert sein.

Der Patentschutz wäre also auch hier — wie in vielen anderen Bereichen — als Kompensation eines großen Forschungsaufwandes und als Anreiz zur Forschung und Entwicklung zu sehen. Es ist heute schon abzusehen, daß die Methodik der markerunterstützten Züchtung auch die klassische Züchtung von Pflanzen und Tieren auf neue Grundlagen (insbesondere bezüglich der Geschwindigkeit des Erreichens von Züchtungserfolgen) stellen wird.

Schließlich sind die heute schon besseren Schutzmöglichkeiten in den USA und Japan sowie der bessere Informationsaustausch, der mit der patentrechtlichen Offenlegung der wissenschaftlichen Methodik und der Hinterlegung des Organismus gewährleistet ist, als Argumente für einen Patentschutz anzuführen.

¹¹⁾ siehe z. B. Baier/Straus, 1986, S. 155 ff.

¹²⁾ Bernhardt, Krasser, 1986, S. 125 f.

Grundsätzliche Einwände werden von drei Mitgliedern der Kommission dagegen erhoben, in Zukunft auch Patente für „neue“ Tiere, die durch klassische oder gentechnische Züchtung erzeugt werden mögen, zu gewähren.

Es läßt sich durchaus darüber streiten, ob Patentschutz das einzige und notwendige Mittel ist, um eine angemessene wirtschaftliche Verwertung von Forschungsinvestitionen zu gewährleisten, und ob fehlender Patentschutz in diesem Bereich regelmäßig innovationshemmend wäre. Jedenfalls aber kann die Sicherung der Verwertung solcher Investitionen nicht der einzige und maßgebende Gesichtspunkt für die Frage sein, ob es vertretbar ist, Tiere zu patentieren. Das Patent ist zugeschnitten auf technische Produkte und Verfahren. Seine Ausdehnung auf Lebewesen begegnet grundsätzlichen Bedenken. Sie würde die Tiere selbst nur noch als technische Produkte des Menschen auffassen.

Das amerikanische Berufungsgericht, das 1977 die Patentierung von Mikroorganismen zuließ, setzte sich ausdrücklich mit der Befürchtung auseinander, damit würden logischerweise „allen neuen, nützlichen und nicht naheliegenden Arten von Pflanzen, Tieren und Insekten, die von Menschen geschaffen werden“, patentfähig gemacht. Es weist diese Befürchtung als weit hergeholt zurück. Einer der Richter betont, daß die Entscheidung keineswegs das „Schreckgespenst der Patentierung für höhere Formen von Lebewesen“ stütze. Genau dies geschieht jedoch gegenwärtig. Die Patentierung von Mikroorganismen wird zum Argument dafür, auch höhere Tiere zu patentieren.

Die Ausdehnung der Technologie auf das Leben sollte dem besonderen ethischen Status von Leben, wie er etwa im Tierschutz- und im Tierzuchtgesetz kürzlich bekräftigt worden ist, auch hier Rechnung tragen.

Darüber hinaus bestehen in der Kommission Bedenken gegen die zum Teil schon realisierte Praxis, in der Natur aufgefundene genetische Informationen (Gene) als solche zu patentieren. Patentschutz erscheint grundsätzlich angemessen für die neuen Verfahren, die zur Auffindung dieser Information führt. Dagegen ist die Information selbst, wenn es sich nicht um synthetisch hergestellte neue Gene handelt, nicht neu, sondern in der Natur vorhanden. Neu ist lediglich unsere Kenntnis von ihnen.

Sollte das Doppelschutzverbot an sich abgeschafft werden, würden die gentechnologischen Erfindungen und ebensolche Züchtungen kein Problem darstellen. Blicke das Doppelschutzverbot im wesentlichen erhalten, sind schwierige Abgrenzungen im Bereich gentechnologischer Erfindungen zu machen. Als dritter Vorschlag ist auch eine Wahlmöglichkeit ins Gespräch gekommen, welche dem Züchter/Erfinder die Wahlmöglichkeit gibt, ein Patent oder eine Sorte zu beantragen.

6.4 Empfehlung

Die Kommission empfiehlt dem *Deutschen Bundestag*, prüfen zu lassen, ob auf Grund der Entwicklung

der Gentechnologie Änderungen im Recht des gewerblichen Rechtsschutzes (Sortenschutz- und Patentrecht) bezüglich Pflanzen und Tiere erforderlich sind.

Literatur zu den Rechtsfragen der Gentechnologie (Abschnitt E)

Adams, M., Ökonomische Analyse der Gefährdungs- und Verschuldenshaftung, v. Decker, Heidelberg 1985

Baier, Straus, Gentechnologie und gewerblicher Rechtsschutz, in: 25 Jahre Bundespatentgericht, Festschrift herausgegeben vom Bundespatentgericht 1986, S. 133

v. Bar, Ch., Verkehrspflichten, Heymanns, Köln 1980

Beecher, H. K., Ethics and Clinical Research, 274 New England Journal of Medicine 1966, S. 1354

Benkard, G., Patentgesetz, 7. Aufl., Beck, München 1981

Bericht der Reichstagskommission über den Entwurf eines Bürgerlichen Gesetzbuches, Guttentag, Berlin 1896

Bernhardt, W., Krasser, R., Lehrbuch des Patentrechts, 4. Aufl., Beck, München 1986

Bork, R., Das Verfahren vor den Ethik-Kommissionen der medizinischen Fachbereiche, Münster 1984

Bork, R., Präventivberatung in der Gentechnologie, Deutsche Richterzeitung 1986, S. 166

v. Caemmerer, E., Die absoluten Rechte in § 823, Abs. 1 BGB, Karlsruher Forum 1961, S. 19

Curran, Governmental Regulations of the Use of Human Subjects in Medical Research: The Approach of Two Federal Agencies, Daedalus 98, 1969, S. 542

Deutsch, E., Haftungsrecht, Heymanns, Köln 1976

Deutsch, E., Ethik-Kommissionen für medizinische Versuche am Menschen: Einrichtung, Funktion, Verfahren, Neue Juristische Wochenschrift 1981, S. 614

Deutsch, E., Arztrecht und Arzneimittelrecht, Springer, Berlin 1983

Eser, A., Koch, H.-G., Zum rechtlichen Wert von Ethik-Kommissionen, Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1982, S. 443

Esser, J., Grundlagen und Entwicklung der Gefährdungshaftung, 2. Aufl., Beck, München 1969

Hailbronner, K., Forschungsreglementierung und Grundgesetz, Wissenschaftsrecht 13, 1980, S. 212

Heck, P., Grundriß des Schuldrechts, Mohr, Tübingen 1929

Hofmann, H., Biotechnik, Getherapie, Genmanipulation — Wissenschaft im rechtsfreien Raum?, Juristenzeitung 1986, S. 253

Katz, Experimentation with Human Beings, 1972

Larenz, K., Über Fahrlässigkeitsmaßstäbe im Zivilrecht, in: Festschrift für W. Wilburg, Leyham, Graz 1965, S. 119

Malchow et al., Aufgabe und Arbeitsweise einer Ethik-Kommission am Beispiel der Tübinger Ethik-Kommission, Der Internist 1982, S. 229

- v. Mangoldt, H.; Klein, F.; Starck, Ch., Das Bonner Grundgesetz, Kommentar, Bd. 1, 3. Aufl., Vahlen, München 1985
- Mataja, V., Das Recht des Schadensersatzes vom Standpunkt der Nationalökonomie, 1880
- Maunz, T.; Dürig, G.; Herzog, R.; Scholz, R., Grundgesetz, Kommentar, Beck, München, Stand: Mai 1986
- Mazeaud, L.; Tunc, A., Traité théorique et pratique de la responsabilité civile délictuelle et contractuelle, 6. Aufl., Editions Montchrestien, Paris 1965
- Medicus, D., Schuldrecht II, 2. Aufl., Beck, München 1986
- Motive zum Entwurf eines Bürgerlichen Gesetzbuches für das Deutsche Reich, Amtliche Ausgabe, Bd. 2, 2. Aufl., Guttentag, Leipzig 1896
- v. Münch, I., Grundgesetz-Kommentar, Bd. 1, 3. Aufl., Beck, München 1985
- Münchener Kommentar zum Bürgerlichen Gesetzbuch, Rebmann, K.; Säcker, F.-J. (Hrsg.); Bd. 3, 2. Halbband, (§§ 657—853), Beck, München 1980
- Planck, G., Bürgerliches Gesetzbuch, 4. Aufl., Guttentag, Berlin 1913—1930
- Protokolle der Kommission für die zweite Lesung des Entwurfs des Bürgerlichen Gesetzbuches, Bd. 2, Guttentag, Berlin 1898
- Rabel, E., Die Grundzüge des Rechts der unerlaubten Handlungen, Berlin, Leipzig 1932
- Robertson, The Law of Institutional Review Boards, 26 UCLA Law Review, 1979, S. 484
- Samson, E., Über Sinn und Unsinn von Ethik-Kommissionen, Deutsche Medizinische Wochenschrift 1981, S. 667
- Schönke, A.; Schröder, H., Strafgesetzbuch, Kommentar, 22. Aufl., bearbeitet von Lenckner, T.; Cramer, P.; Eser, A.; Stree, W.; Beck, München 1985
- Schreiber, H.-L., Gentechnologie und Ethik-Kommissionen, Gutachten für die Enquete-Kommission, 1986, Kommissions-Drucksache 167
- Schulte, R., Patentgesetz, 3. Aufl., Heymanns, Köln, Berlin, 1981
- Soergel, Kommentar zum Bürgerlichen Gesetzbuch, Bd. 4, 11. Aufl., Kohlhammer, Stuttgart 1985
- Staudinger, Kommentar zum Bürgerlichen Gesetzbuch, §§ 833—853, 12. Aufl., de Gruyter, Berlin 1986
- Stone, F. F., Liability for Damage caused by Things, in: International Encyclopedia of Comparative Law XI 5-79, Mohr, Tübingen 1972
- Systematischer Kommentar zum Strafgesetzbuch, von: Rudolphi, H.-J.; Samson, E.; Horn, E.; Bd. 2, Metzner, Frankfurt ab 1976
- Turner, G., Grenzen der Forschungsfreiheit, Zeitschrift für Rechtspolitik 1986, S. 172
- Ulmer, E., Urheber- und Verlagsrecht, 3. Aufl., Springer, Berlin 1980
- Weißbauer, Ethik-Kommissionen und Recht, Münchener Medizinische Wochenschrift 1979, S. 551

Abschnitt F: Enquete-Kommission als Instrument für Technologiefolgenabschätzung und -bewertung beim Deutschen Bundestag

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Zur Situation der technologiepolitischen Bearbeitungs- und Beratungskapazität	310
2. Kriterien für eine parlamentsgeeignete Technologiefolgenabschätzung und -bewertung	311
3. Erfahrungen mit technologiebezogenen Enquete-Kommissionen beim Deutschen Bundestag	311
4. Empfehlungen	313

1. Zur Situation der technologiepolitischen Bearbeitungs- und Beratungskapazität beim Deutschen Bundestag

Der Deutsche Bundestag hat nach dem Grundgesetz die Aufgaben, als Gesetzgeber tätig zu sein und die Arbeit der Bundesregierung zu kontrollieren. Während die Bundesregierung für ihre Arbeit ständig eine große Anzahl von Verwaltungsexperten und Fachreferenten in den Ministerien und anderen Behörden zur Verfügung hat, bescheidet sich der Bundestag für die Erledigung seiner Aufgaben mit einer relativ kleinen Zahl von wissenschaftlichen und administrativen Mitarbeitern. Dieses Mißverhältnis in der Beratungs- und Beratungskapazität zwischen Regierung und Parlament macht sich seit einiger Zeit vor allem im Bereich der Technologiepolitik für die parlamentarische Arbeit erschwerend bemerkbar.

In der Technologiepolitik geht es oftmals um weitreichende Entscheidungen über äußerst komplexe Sachverhalte, die maßgebliche Auswirkungen auf die wirtschaftliche, ökologische und gesellschaftliche Entwicklung in unserem Land haben können. Um diese Entscheidungen mit der erforderlichen Sorgfalt treffen zu können, benötigt das Parlament neben gesellschafts-politischen vor allem auch einen naturwissenschaftlich-technischen, wirtschaftlichen und ökologischen Sachverstand. In der Bundesrepublik Deutschland — wie auch in anderen westlichen Demokratien — gibt es seit Jahren Bestrebungen, die Bearbeitungs- und Beratungskapazität des Parlaments im technologiepolitischen Bereich zu stärken.

Der Deutsche Bundestag hat in der 10. Legislaturperiode eine Enquete-Kommission „Einschätzung und Bewertung von Technikfolgen; Gestaltung von

Rahmenbedingungen der technischen Entwicklung“ eingesetzt, die insbesondere die Aufgabe hatte, Vorschläge für die organisatorische Gestaltung einer verbesserten Bearbeitungs- und Beratungskapazität für Technologiefolgenabschätzung und -bewertung beim Deutschen Bundestag zu erarbeiten. Diese Kommission hat dem Bundestag bereits im Sommer 1986 ihre Vorschläge unterbreitet¹⁾. Wegen des erheblichen Aufwandes in regulatorischer, organisatorischer und finanzieller Hinsicht, die mit der Verwirklichung der bisherigen Vorschläge dieser Kommission verbunden gewesen wären, konnte der 10. Deutsche Bundestag noch keine Entscheidung in dieser Angelegenheit fällen.

Die Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“ möchte die Gelegenheit nutzen, durch ihre Arbeit auch darauf aufmerksam zu machen, daß die in der Geschäftsordnung des Deutschen Bundestages vorgesehene Institution der „Enquete-Kommission“ selbst günstige Voraussetzungen dafür bietet, parlamentsgeeignete Technologiefolgenabschätzung und -bewertung durchzuführen. Dabei ist einschränkend zu bemerken, daß immer nur eine bestimmte Technologie oder ein Teilbereich davon untersucht und bewertet werden kann. Die möglicherweise zu schaffende „Kommission zur Abschätzung und Bewertung von Technikfolgen“ könnte umfassendere Entscheidungshilfen bei technikbezogenen politischen Gestaltungsaufgaben des Deutschen Bundestages liefern.

¹⁾ Bundestags-Drucksache 10/5844

2. Kriterien für eine parlamentsgeeignete Technologiefolgenabschätzung und -bewertung

Nach Ansicht der Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“ sollte Technologiefolgenabschätzung und -bewertung beim Parlament hinsichtlich Aufgabenstellung und Organisation folgenden Kriterien genügen:

- *Technologiefolgenabschätzung umfaßt die Darstellung und Analyse des Entwicklungsstandes sowie der möglichen ökonomischen, ökologischen, gesellschaftlichen und Sicherheits-Auswirkungen einer Technologie. Die Ergebnisse dieser Analyse sind politisch zu bewerten und gegebenenfalls daraus politische Handlungsempfehlungen für den Deutschen Bundestag abzuleiten.*

Während die Faktensammlung und wissenschaftlichen Analysen vom wissenschaftlichen Sekretariat und den wissenschaftlichen Mitgliedern der Beratungseinrichtung durchgeführt werden sollten, ist die Bewertung und die Erarbeitung von politischen Handlungsempfehlungen vor allem die Aufgabe der Bundestagsabgeordneten.

- *Themen und Aufträge zur Technologiefolgenabschätzung und -bewertung werden vom Deutschen Bundestag beschlossen bzw. erteilt.*

Damit wird sichergestellt, daß das jeweilige Thema von einem wesentlichen Teil der Mitglie-

der des Bundestages für politisch bedeutsam und entscheidungsnotwendig gehalten wird.

- *Eine qualifizierte Minderheit der Mitglieder des Bundestages kann eine Technologiefolgenabschätzung und -bewertung beim Deutschen Bundestag verlangen.*
- *Die Durchführung der Technologiefolgenabschätzung und -bewertung ist inhaltlich und organisatorisch eng in die Arbeit des Parlaments zu integrieren, d. h. Vertreter aller Fraktionen des Bundestages sollen gemeinsam mit Wissenschaftlern und Vertretern von betroffenen Gruppen die Technologiefolgenabschätzung und -bewertung durchführen.*

Die Mitarbeit der Abgeordneten soll gewährleisten, daß im Verlauf der Bearbeitung die Technologiefolgenabschätzung und -bewertung in einer für das Parlament geeigneten Weise erfolgt, und daß diese Arbeit politisch bedeutsam bleibt. Weiterhin werden die Abgeordneten durch ihre Mitarbeit in bester Weise darauf vorbereitet, die Ergebnisse der Technologiefolgenabschätzung und -bewertung in die spätere eigentliche parlamentarische Arbeit der Fachausschüsse des Bundestages und des Plenums einzubringen bzw. hier zu vertreten.

3. Erfahrungen mit technologiebezogenen Enquete-Kommissionen beim Deutschen Bundestag

Die in § 56 der Geschäftsordnung des Deutschen Bundestages vorgesehene Einrichtung „Enquete-Kommission“ bietet wichtige Voraussetzungen, die oben geforderten Bedingungen für eine parlamentsgeeignete Technologiefolgenabschätzung und -bewertung zu erfüllen. Nach § 56 der Geschäftsordnung kann der Bundestag zur Vorbereitung von Entscheidungen über umfangreiche und bedeutende Sachkomplexe eine Enquete-Kommission einsetzen. Die Enquete-Kommission erhält dabei ihren Auftrag direkt vom Deutschen Bundestag. Die Einsetzung einer Enquete-Kommission ist ein Minderheitenrecht. Der Bundestag ist zur Einsetzung einer Enquete-Kommission verpflichtet, wenn mindestens 25% seiner Mitglieder dies fordern. Die bisherige Praxis hat allerdings gezeigt, daß auch bei Minderheitsanträgen auf Einsetzung einer Enquete-Kommission der anschließende Einsetzungsbeschluß des Bundestages mit dem Auftrag der Kommission stets mit großer Mehrheit des Bundestages gefaßt wurde. Einem solchen Bundestagsbeschluß geht stets eine sorgfältige Beratung in den zuständigen Fachausschüssen des Bundestages voraus. Dort wird eine Beschlußempfehlung an den Bundestag gefaßt, die auch den endgültigen Arbeitsauftrag an die Kommission enthält.

Gleichberechtigte Mitglieder einer solchen Enquete-Kommission sind sowohl Experten für die jeweilige Aufgabe aus der Wissenschaft und Vertreter von betroffenen gesellschaftlichen Gruppen als auch Bundestagsabgeordnete aller Fraktionen. Damit wird ein interdisziplinärer Diskussionsprozeß ermöglicht. Die Abgeordneten haben durch ihre Mitarbeit in der Kommission die Möglichkeit, einerseits ein großes Fachwissen in dem Themenbereich der Kommission zu erlangen und andererseits dafür Sorge zu tragen, daß die Arbeit der Kommission politisch relevant und parlamentsbezogen durchgeführt wird. Der Vorsitzende der Kommission sollte deswegen immer ein Bundestagsabgeordneter sein.

Für die beiden Enquete-Kommissionen „Zukünftige Kernenergie-Politik“, die Enquete-Kommission „Einschätzung und Bewertung von Technologiefolgen; Gestaltung von Rahmenbedingungen der technischen Entwicklung“ sowie die Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“ wurde von der Bundestagsverwaltung auf Antrag von Mitgliedern der Kommission jeweils ein spezielles wissenschaftliches Sekretariat eingerichtet. Die Leitung und die administrativen Aufgaben die-

ses Sekretariats wurden von ständigen Mitarbeitern der Verwaltung bzw. des wissenschaftlichen Dienstes des Bundestages wahrgenommen. Dazu kamen 5 bis 6 für die Dauer der Kommissionsarbeit von der Bundestagsverwaltung eingestellte, meist jüngere Wissenschaftler, möglichst mit einer Ausbildung oder Berufserfahrung in dem Aufgabenbereich der Kommission. Bei der Auswahl der wissenschaftlichen Sekretariatsmitarbeiter wurde auch angestrebt, sie aus möglichst unterschiedlichen Forschungszentren und Anwendungsbereichen der zu analysierenden Technologie zu holen. Bereits bestehende intensive Kontakte der Sekretariatsmitarbeiter zu den verschiedenen Forschungs- und Entwicklungszentren der Technologie in der Bundesrepublik Deutschland sind sehr hilfreich, um das Zusammentragen und Analysieren der Daten und sonstiger Informationen über den Themenbereich der Kommission zu erleichtern.

In der Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“ haben die wissenschaftlichen Sekretariatsmitarbeiter alleine oder in Zusammenarbeit mit sachverständigen Kommissionsmitgliedern für einen großen Teil der Sachstandskapitel im vorliegenden Bericht die ersten Entwürfe erstellt. Ein Teil der Sachstandskapitel wurde von sachverständigen Kommissionsmitgliedern bearbeitet. Diese Entwürfe waren Beratungsvorlagen der Kommission. Sie wurden nach einer zweiten oder dritten Lesung von der Kommission meist mit Abänderungen verabschiedet. Auf der Basis dieser Sachstandskapitel erfolgte die Erarbeitung von Bewertungen und Empfehlungen. Hierzu wurden die ersten Entwürfe zu den einzelnen Themenbereichen ausschließlich von den Kommissionsmitgliedern erstellt. Das Sekretariat half bei der Einarbeitung der Beratungsergebnisse in Neuentwürfe und war für die Fertigstellung der Berichtskapitel nach der Verabschiedung in der Kommission verantwortlich.

Die Sammlung von Informationen zu den vielfältigen Themenbereichen der Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“ benötigte den größten Teil der Arbeitszeit dieser Kommission. Die Kommission hatte sich zu Beginn ihrer Arbeit ein allgemeines Fragenraster erstellt, um alle Themenbereiche gleichmäßig sorgfältig zu untersuchen. Ihre Informationen erhielt die Kommission aus dem Sachverstand der Kommissionsmitglieder und Sekretariatsmitarbeiter, durch ausführliches Literaturstudium, zahlreiche Anhörungen und Gespräche mit externen Sachverständigen sowie durch die Teilnahme von einzelnen Mitgliedern und Mitarbeitern der Kommission an wissenschaftlichen Tagungen. Nur zu wenigen speziellen Gesichtspunkten des Kommissionsthemas wurden von der Kommission Studienaufträge an externe Sachverständige vergeben (s. a. Abschnitt B 1.).

Die Arbeit der Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“ hat gezeigt, daß eine umfangreiche Folgenabschätzung und -bewertung einer komplexen Technologie in intensiver Zusammenarbeit von Bundestagsabgeordneten, Sachverständigen und Vertretern betroffener Gruppen

beim Deutschen Bundestag möglich ist. Aber auch die Grenzen und Probleme der Arbeitsmöglichkeit einer Enquete-Kommission sind deutlich geworden. Beispielsweise kann eine solche Einrichtung wegen der begrenzten Zeit- und Arbeitskapazität der Kommission und ihrer Mitglieder nur einen beschränkten Arbeitsauftrag erledigen. Auch wird es in einer Legislaturperiode nur eine geringe Zahl solcher Kommissionen geben können, da sie eine erhebliche zeitliche Beanspruchung vor allem auch der Mitglieder des Bundestages erfordert. Wenn der Abgabetermin des Kommissionsberichts auf das Ende der Legislaturperiode gelegt wird, was in der Vergangenheit häufig geschah, dann ist es kaum noch möglich, daß sich der auftraggebende Bundestag mit den Arbeitsergebnissen seiner Kommission befaßt. Es bleibt dann dem Bundestag der neuen Legislaturperiode überlassen, ob er den Bericht der Kommission des vergangenen Bundestages in seine Beratungen und gesetzgeberischen Arbeiten aufnimmt. Eine andere Schwierigkeit bei der Terminierung des Kommissionsberichtes auf das Ende der Legislaturperiode besteht darin, daß der beginnende Wahlkampf die Arbeitskapazität der parlamentarischen Kommissionsmitglieder während der abschließenden und wichtigsten Arbeitsphase der Kommission — Erarbeitung von Bewertungen und Empfehlungen — stark eingeschränkt. Auch kann die politische Polarisierung während des Wahlkampfes die Kommissionsarbeit stören.

Es wäre wünschenswert, wenn die Enquete-Kommission das Recht hätte, ihre Arbeit direkt dem Deutschen Bundestag vorzulegen. Ein solches Initiativrecht hat sie nach der geltenden Geschäftsordnung des Bundestages nicht. Derzeit liegt es im Ermessen einer Fraktion oder mindestens von 5% der Mitglieder des Bundestages, ob sie die Empfehlungen der Enquete-Kommission aufgreifen und in die Arbeit des Bundestages einbringen.

Das Instrument „Enquete-Kommission“ ist mit der Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“ nicht zum erstenmal für eine parlamentsbezogene Technologiefolgenabschätzung und -bewertung beim Deutschen Bundestag eingesetzt worden. Bereits in der 8. und 9. Wahlperiode waren die beiden Enquete-Kommissionen „Zukünftige Kernenergie-Politik“ erfolgreich tätig gewesen²⁾. Auch auf die Arbeit der technologiebezogenen Enquete-Kommission „Neue Informations- und Kommunikationstechniken“ der 9. Wahlperiode sei hingewiesen³⁾.

Das bereits in der Geschäftsordnung des Deutschen Bundestages vorgesehene Instrument „Enquete-Kommission“ kann dazu eingesetzt werden, flexibel die technologische Bearbeitungs- und Beratungskapazität des Deutschen Bundestages dem politischen Bedarf anzupassen.

Bei der Bundestagsverwaltung gibt es zwischenzeitlich langjährige Erfahrungen, die genutzt werden

²⁾ BT Drs. 8/4341, 9/2001, 9/2438, 9/2439

³⁾ BT Drs. 9/2442

können, um das Arbeitsverfahren solcher Kommissionen in Zukunft noch rationeller zu gestalten.

Beispielsweise könnte es sich als nützlich erweisen, wenn nach einer ersten Beratungsrunde der Kommission, in welcher der Kommissionsauftrag konkretisiert wird, baldmöglichst ein personell geeignet ausgestattetes wissenschaftliches Sekretariat zusammen mit den sachverständigen Kommissionsmitgliedern in einem angemessenen Zeitraum erste Entwürfe für den Sachstandsbericht der Kommission erstellt. Danach erst sollte die eigentliche Arbeit der Gesamtkommission mit der Beratung der Sachstandsberichte und der Erarbeitung von politischen Bewertungen und Empfehlungen beginnen.

Es sollte auch darauf hingewiesen werden, daß eine Enquete-Kommission, bestehend aus Parlamentariern, Wissenschaftlern und Vertretern gesellschaftlich betroffener Gruppen in bezug auf die technologiepolitische Beratung des Parlaments weit mehr leisten kann als ein rein wissenschaftliches Institut, selbst wenn dieses Institut organisatorisch an die Bundestagsverwaltung angeschlossen und durch ein allgemeines parlamentarisches Gremium bera-

ten würde. Eine Enquete-Kommission besteht stets aus Abgeordneten, Sachverständigen, Betroffenen und politisch Interessierten für ein spezielles politisch wichtiges Thema. In den fortschreitenden Bearbeitungsprozeß der Kommission sind die parlamentarischen Mitglieder fest eingebunden. Dadurch wird eine sachgerechte und parlamentsbezogene Bearbeitung des Themas ermöglicht und zugleich die Unabhängigkeit des Parlaments gegenüber der Exekutive gestärkt.

Eine Enquete-Kommission ist auch ein dem Deutschen Bundestag zugeordnetes und damit politisch hochrangiges Diskussionsforum, in dem die Vertreter verschiedener Meinungen und betroffener Gruppen dazu aufgefordert sind, sich mit den verschiedenen Ansichten und Argumenten zu einer technologischen Entwicklung und deren Auswirkungen auseinanderzusetzen. Eine Enquete-Kommission kann somit einen wichtigen Beitrag zur Erarbeitung von konsensfähigen Lösungen bei Problemen leisten, die in der Öffentlichkeit politisch kontrovers diskutiert werden, und die für die zukünftige ökonomische, ökologische und gesellschaftliche Entwicklung in unserem Lande von Bedeutung sein können.

4. Empfehlungen

Die Kommission empfiehlt dem *Deutschen Bundestag*,

1. bei künftigen Entscheidungen über eine Bearbeitungs- und Beratungskapazität des Deutschen Bundestages die vorliegenden positiven Erfahrungen mit technologiebezogenen Enquete-Kommissionen und deren administrativ-wissenschaftlichen Sekretariaten zu berücksichtigen.

2. die Verwaltung des Bundestages personell und finanziell in die Lage zu versetzen, kurzfristig bei Bedarf geeignete administrativ-wissenschaftliche Sekretariate für technologiebezogene Enquete-Kommissionen einrichten zu können.

3. zu prüfen, wie eine unmittelbare Einführung des Kommissionsberichtes in die Parlamentsberatung — unter Umständen durch eine Änderung der Geschäftsordnung — erreicht werden kann.

Abschnitt G

Sondervotum zum Bericht der Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“

Inhalt

- I. Stellungnahme der Kommission zum Sondervotum der Abgeordneten Frau Heidemarie Dann (DIE GRÜNEN)
- II. Sondervotum der Abgeordneten Frau Heidemarie Dann und der Fraktion DIE GRÜNEN zum Bericht der Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“

I. Stellungnahme der Kommission zum Sondervotum der Abgeordneten Frau Heidemarie Dann (DIE GRÜNEN)

Berichte einer Enquete-Kommission sollen dem Deutschen Bundestag und der Öffentlichkeit die Arbeitsergebnisse der Kommission in Form von Analysen, Bewertungen und Empfehlungen vorstellen. Ein solcher Bericht faßt zunächst im Ergebnis die Sachverhalte zusammen, denen die jeweilige Mehrheit in einer solchen Kommission zugestimmt hat. Es ist dabei das selbstverständliche Recht derjenigen Mitglieder der Kommission, die in Abstimmungen unterlegen sind, ihre abweichende Stellungnahme zu begründen und in einem solchen Kommissionsbericht einfließen zu lassen.

Das Verfahren eines solchen Minderheitsvotums ist in der Geschäftsordnung des Deutschen Bundestages nicht geregelt und muß daher von der Kommission selbst festgelegt werden. Die Enquete-Kommission hatte auf ihren Sitzungen am 29. Oktober und 10. November 1986 einstimmig, also mit Zustimmung von Abgeordnete Frau Dann (DIE GRÜNEN) folgendes Verfahren beschlossen: Der Umfang des Minderheitsvotums sollte maximal 50 normale Schreibmaschinenseiten betragen. Das Minderheitsvotum sollte spätestens am 5. Dezember 1986 vorliegen. In einem Minderheitsvotum dürfen keine neuen Empfehlungen stehen, die nicht zuvor in die Kommissionsberatung eingebracht worden sind.

Abgeordnete Frau Dann hat sich in ihrer vorgelegten Stellungnahme an diese Vereinbarungen nicht gehalten. Ihr Sondervotum, das mehr als das Doppelte des vereinbarten Umfangs hat, wurde den Kommissionsmitgliedern erst am 17. Dezember 1986, einen Tag vor der erwarteten letzten Kommissionssitzung, zugestellt und am gleichen Tag in einer Pressekonferenz als Stellungnahme der Fraktion DIE GRÜNEN zum Kommissionsbericht der Öffentlichkeit vorgestellt.

Die verzögerte Zustellung des Minderheitsvotums an die Kommissionsmitglieder kann nicht damit ge-

rechtfertigt werden, daß die Kommission, bedingt durch den Tod eines ihrer Mitglieder, ihre Beratungen zum Kapitel „Sicherheitsaspekte beim Umgang mit Mikroorganismen und Zellen vielzelliger Lebewesen bei gentechnischen Arbeiten im Labor“ nicht termingerecht fertigstellen konnte. Dieser Umstand hätte einer rechtzeitigen Ablieferung des Sondervotums zu den übrigen Abschnitten des Kommissionsberichts nicht entgegengestanden. Erhebliche Teile des Sondervotums von Abgeordnete Frau Dann lagen im übrigen der Fraktion DIE GRÜNEN bereits eine Woche vor der Ablieferung an die Enquete-Kommission vor. Da das umfangreiche Sondervotum erst einen Tag vor der letzten Kommissionssitzung eingereicht wurde, hatte die Kommission keine Gelegenheit, den Inhalt dieses Sondervotums zu diskutieren.

Diese Tatsache wiegt umso schwerer, als entgegen der Vereinbarungen das Sondervotum eine Reihe von Darstellungen und Bewertungen enthält, die hier zum ersten Mal vorgelegt werden, also bei der Behandlung der entsprechenden Themen durch die Kommission weder in die Diskussion eingebracht, noch zur Abstimmung gestellt worden sind. Das Sondervotum spiegelt daher nicht die Arbeit der Abgeordneten Frau Dann in der Kommission wider. Die Tatsache, daß eine Reihe der in dem Sondervotum angeführten Gesichtspunkte in dem Kommissionsbericht nicht behandelt werden, bedeutet weder, daß die Mitglieder der Kommission diese Gesichtspunkte für irrelevant halten, noch läßt sie den Schluß zu, daß sie diese ohne weiteres ablehnen. Vielmehr ist den Kommissionsmitgliedern eine angemessene Zeit, sich inhaltlich mit diesen Positionen auseinanderzusetzen, nicht gegeben worden. Es wäre die Aufgabe von Abgeordnete Frau Dann gewesen, die Diskussion ihrer Vorstellungen durch das Einbringen entsprechender Sachanträge in Gang zu setzen.

Besonders ist die Tatsache zu kritisieren, daß der größte Teil der Empfehlungen von Abgeordnete Frau Dann ebenfalls erst in diesem Sondervotum, also einen Tag vor der letzten Arbeitssitzung der Kommission auf den Tisch gelegt worden ist. Viele dieser Empfehlungen betreffen allgemeine Forderungen der Industrie-, Umwelt-, Gesundheits- und Gesellschaftspolitik, die nicht als Ganzes Gegenstand der Kommissionsarbeit sein konnten und waren. Die Kommission tritt hier entschieden dem Eindruck entgegen, sie würde alle diese Empfehlungen pauschal und undifferenziert ablehnen. Vielmehr gilt auch hier, daß die Kommission wegen des Verhaltens der Abgeordneten Frau Dann und des von ihr gewählten Verfahrens der Einbringung ihres Sondervotums daran gehindert war, zu diesen

Empfehlungen überhaupt Stellung zu nehmen. Die meisten der Empfehlungen wurden weder durch Diskussionsbeiträge noch durch Anträge in die Beratung der entsprechenden Sachthemen eingebracht.

Das Vorgehen von Abgeordnete Frau Dann rechtfertigt die Zurückweisung der eingereichten Stellungnahme als ein Sonder- bzw. Minderheitsvotum, das die Arbeit und die Positionen eines Kommissionsmitglieds widerspiegeln sollen. Der Sache nach handelt es sich bei diesem Votum vielmehr um den Gegenbericht einer Fraktion des Deutschen Bundestages zum Bericht der Enquete-Kommission. Selbstverständlich steht es jeder Fraktion zu, mit ausführlichen Stellungnahmen auf die Arbeit der Enquete-Kommission zu reagieren. Das beinhaltet jedoch nicht den Anspruch, daß solche Stellungnahmen als Teil des Kommissionsberichts aufgenommen werden.

Gleichwohl hat sich die Kommission entschlossen, die eingereichte Stellungnahme in den Bericht auf-

zunehmen, auch wenn diese Entscheidungen nicht für jeden verständlich ist. Die Enquete-Kommission sieht keinen Grund, der Abgeordneten Frau Dann und ihrer Fraktion einen Vorwand zu geben, sich als verfolgte Minderheit zu profilieren. Die Kommission möchte durch diese ihre Entscheidung dazu beitragen, daß sich die öffentliche Diskussion auf die Inhalte und Vorschläge des Kommissionsberichts konzentriert. Alles andere würde der mehr als zweieinhalbjährigen Arbeit der Kommission nicht gerecht werden.

Unabhängig davon stellt die Kommission fest, daß die Stellungnahme von Abgeordnete Frau Dann eine Reihe von Unrichtigkeiten über die Arbeit der Kommission und Herabsetzungen von Kommissionsmitgliedern enthält. Bestürzend ist beispielsweise die Unterstellung, die Kommission habe sich bei der Beratung über die Probleme der pränatalen Diagnostik dem Gespräch mit betroffenen Behinderten verschlossen. Tatsächlich hat die Kommission in zwei ihrer Sitzungen ein je halbtägiges Gespräch mit den Betroffenen geführt, in Anwesenheit der Vertreterin der GRÜNEN.

II. Sondervotum von Abg. Frau Heidemarie Dann (DIE GRÜNEN) und der Fraktion DIE GRÜNEN zum Bericht der Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Zusammenfassung der Ergebnisse	316
B. Einleitung	318
C. Anwendungsgebiete der Gentechnologie	321
1. Humangenetik	321
a) Pränatale Diagnostik	322
b) Pharmako- und Ökogenetik	323
c) Genomanalyse von Arbeitnehmern	323
d) Somatische Genterapie	324
2. Gesundheit	324
3. Landwirtschaft und Nahrungsmittelproduktion	327
a) Tierproduktion	327
b) Pflanzenproduktion	329
c) Nahrungsmittelverarbeitung	332
4. Biologische Stoffumwandlung und Rohstoffgewinnung	333
5. Umwelt	335
6. Militärische Anwendung	336
D. Übergreifende Themen	340
1. Arbeitsplätze, Markt- und Produktionsstrukturen	340
2. Dritte Welt	341
3. Sicherheitsfragen	343
a) Laborsicherheit	343
b) Arbeitssicherheit in der biotechnologischen Produktion	345
c) Freisetzung gentechnologisch veränderter Organismen	347

	Seite
4. Rechtsfragen	348
a) Sicherheitsrichtlinien für gentechnologische Arbeiten	348
b) Strafrechtliche Haftung für gentechnologische Zuwiderhandlungen	349
c) Zivilrechtliche Haftung für gentechnologische Unfälle	350
d) Patentrecht	350
e) Gentechnologie und Grundrechte	351
E. Technologie- und Forschungspolitik	353
1. Gentechnologische Forschung und Forschungsfreiheit	353
2. Forschung, Technologieentwicklung und gesellschaftliche Prioritäten	355
F. Literatur	356

A. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Fraktion DIE GRÜNEN im Deutschen Bundestag formuliert und begründet mit diesem Sondervotum ihre vom Mehrheitsvotum der Enquete-Kommission abweichenden Einschätzung der Chancen und Risiken der Gentechnologie.

1. Bei einer Technologie, die derart weitreichende Konsequenzen hat und sich auf die Grundlagen des Lebens selbst auswirkt, ist es *unerlässlich, eine breite, öffentliche und vom Ergebnis her offene Debatte über ihre Entwicklung zu führen, bevor sie sich entfaltet. Die Mehrheit der Kommission hat eine solche Debatte eher verhindert als unterstützt*, indem sie z. B. weitestgehend die Öffentlichkeit aus ihrer Arbeit ausgeschlossen hat. In ihren Diskussionen und Bewertungen ging die Kommissionsmehrheit davon aus, daß die Entwicklung dieser Technologie wünschenswert sei und nicht grundsätzlich in Frage gestellt werden soll. Das Ergebnis ist eine (Gen-)technikverhaftete Folgebewertung, die den Vergleich gentechnologischer Ansätze mit anderen Problemlösungsstrategien ausklammert. Demgegenüber wollen DIE GRÜNEN mit diesem Sondervotum, neben der Kritik der Gentechnik, durch das Aufzeigen verschiedener Alternativen für den Umgang mit drängenden ökologischen, technischen, gesellschaftlichen und gesundheitlichen Problemen, die Wege markieren, die in Übereinstimmung mit ihren politischen Werten und Grundsätzen als die schonenderen, umwelt-, sozial-, friedens- und demokratieverträglicheren erscheinen. Sie stellen damit ihre Bewertung der Chancen und Risiken der Gentechnologie in einen angemessenen, erweiterten wissenschaftlichen, politischen und gesellschaftlichen Zusammenhang.
2. Durch die Gentechnik, insbesondere im Zusammenhang mit den modernen Fortpflanzungstechniken, wird die Verfügbarkeit, die Formbarkeit und auch die *Manipulierbarkeit des Menschen* durch den Menschen erreicht. Die breite Anwendung gentechnischer Verfahren am Menschen könnte dazu führen, daß der Grundkon-

sens unserer Gesellschaft, wie er im Grundgesetz festgeschrieben ist, „Die Würde des Menschen ist unantastbar“ und das Recht auf „körperliche Unversehrtheit“, in Frage gestellt und letztlich aufgehoben wird. Gesundheitsfürsorge ist für DIE GRÜNEN nicht eine allgemeine, prognostische Genanalyse zur Identifizierung individueller Krankheitsrisiken, sondern die Minimierung von Risiken, die zu Krankheiten führen können, für alle.

3. Nach Auffassung der GRÜNEN ist der psychosoziale Zusammenhang von Krankheitsgeschehen durch die naturwissenschaftliche Medizin vernachlässigt worden, ebenso wie die Erforschung der komplexen Ursachen für Krankheiten. Global gesehen sind die größten gesundheitlichen Probleme *nicht dadurch bedingt, daß keine ausreichenden Medikamente bzw. Impfstoffe zur Verfügung stehen*, sondern dadurch, daß ökonomische und soziale Bedingungen die Anwendung bereits heute vorhandener Möglichkeiten verhindern. Gentechnische Produkte werden nicht dazu führen, daß sich diese Rahmenbedingungen verändern. Neben der Aufgabe der Medizin, zur Heilung und Linderung von Krankheiten beizutragen, ist die Gesundheitsvorsorge wesentliches Element einer vorausschauenden, am Wohle der Menschen und der Umwelt orientierten Gesundheitspolitik, wie sie DIE GRÜNEN vertreten. Bei der Entwicklung von Strategien zur Bekämpfung wichtiger Krankheiten muß eine breite gesellschaftliche Diskussion darüber geführt werden, welche Risiken dabei in Kauf genommen werden sollen.
4. *Mit dem Einsatz gentechnischer Verfahren zur weiteren Steigerung der Effizienz und Leistung von Kulturpflanzen und Tieren nach engefaßten Verwertungskriterien wird die wirtschaftlich-strukturelle Krise der Landwirtschaft verschärft und die Vernichtung genetischer Ressourcen sowie die Gefährdung der Ökosysteme weitergetrieben.* Mit Hilfe gentechnischer Produkte und Verfahren sollen die Probleme einer verfehlten Ausrichtung des Gesamtsystems heutiger Tier- und Pflanzenzüchtung und -pro-

duktion nicht an ihrer Wurzel bekämpft, sondern nur repariert werden. Tiere und Pflanzen sind jedoch keine Baukastensysteme, in denen Gene nach Bedürfnissen der Produktion beliebig zusammengesetzt und angeschaltet werden können. Die Antwort auf die ökologische, ökonomische und soziale Misere der heutigen Landwirtschaft kann nur eine Reduzierung der Bearbeitungsintensität aller Flächen und die Ausweitung der Anwendung umweltgerechter Anbaupraktiken sein. DIE GRÜNEN sehen in der Nutzung pflanzlicher Inhaltsstoffe — aus nicht gentechnisch veränderten Pflanzen — durchaus gute Möglichkeiten, giftige und nicht umweltverträgliche Produkte zu ersetzen. Als Weg aus der Krise der Landwirtschaft ist der Anbau nachwachsender Rohstoffe allerdings völlig ungeeignet. Er dient nicht der grundlegenden Neuorientierung der Agrarpolitik, die diese Krise geschaffen hat.

Nicht zuletzt sind die genetischen Ressourcen der gesamten Erde, d. h. nicht nur wildwachsende, sondern auch die vom Menschen genutzten Tiere, Pflanzen und Mikroorganismen mitsamt ihrer Erbsubstanz Gemeineigentum aller Menschen. *DIE GRÜNEN lehnen deshalb die Privatisierung dieser Naturschätze durch eventuelle Gewährung von Patentrechten für gentechnisch zugerichtete Organismen und die damit ermöglichte Aneignung von Lebensformen und Erbsubstanz entschieden ab.* Weiterhin sieht die Fraktion DIE GRÜNEN im Einsatz der Gentechnologie in der Nahrungsmittelverarbeitung keinen Nutzen. Sie hält die zunehmend standardisierte und technisierte, industrielle Verarbeitung von Nahrungsmitteln, insbesondere mit den Mitteln der Gen- und Bio-Großtechnologie, aus gesundheitlicher, ernährungsphysiologischer und wirtschaftlicher Sicht für verhängnisvoll.

5. *In den Versuchen, mittels Gentechnologie schadstoffabbauende oder insektenvernichtende Bakterien oder Pflanzen zu konstruieren, sehen DIE GRÜNEN keine Lösung von Umweltproblemen.* Nachdem die Erde mit naturfremden, chemischen-synthetischen Kunststoffprodukten bedeckt wurde, sollen nunmehr die einmal gemachten Fehler mit naturfremden, nach der gleichen Logik zugerichteten Organismen repariert werden. DIE GRÜNEN fordern, daß nur solche Technologien zum Abbau von Umweltlasten verwendet werden, deren Umweltverträglichkeit nachgewiesen ist. Die einzig nachhaltige Lösung des Problems der chemischen Verschmutzung kann nur die Entgiftung der chemischen Produktion und nicht eine „Verbesserung“ der Reparaturpolitik sein.
6. Vieles deutet darauf hin, daß die Gentechnologie zu beschleunigten Konzentrationsprozessen in verschiedenen Branchen führen wird. Insbesondere sind dabei *negative Effekte durch Veränderungen der internationalen Arbeitsteilung* und in der Struktur internationaler Märkte zu befürchten. Erfahrungen bei der Einführung anderer Rationalisierungstechniken, aber auch die

Ergebnisse der von der Kommission in Auftrag gegebenen Studien weisen darauf hin, daß die ohnehin benachteiligten und sozial weniger abgesicherten Arbeitnehmer/innen vom *Arbeitsplatzabbau* am härtesten getroffen werden.

7. Mit der Gen- und Biotechnologie eignen sich die industrialisierten Länder eine technologische „Waffe“ an, die für die Länder der Dritten Welt katastrophale ökologische und ökonomische Folgen haben kann und eine weitere politische Destabilisierung mit sich bringen wird. *Die Gentechnologie ist in keiner Weise geeignet, die Probleme der Entwicklungsländer zu lösen.* Vielmehr werden umfassendere Strategien benötigt, die die sozialen, politischen und ökonomischen Rahmenbedingungen dieser Länder angemessen berücksichtigen.
8. *Bei gentechnischen Manipulationen im Labor entsteht ein letztlich nicht abschätzbares und weder durch biologische noch durch physikalische Sicherheitsmaßnahmen kontrollierbares Gefahrenpotential.* Die Verstärkung einzelner Sicherheitsmaßnahmen — so dringend dies als Akutmaßnahme auch ist — reicht nicht aus, um dieses Gefahrenpotential zu beseitigen. Dies kann nur durch eine grundlegende Umorientierung wissenschaftlicher Fragestellung und Methodenentwicklung erreicht werden.
9. Die Arbeitssicherheit in der Biotechnologie ist eng mit den angewandten Verfahren und der Natur der verwendeten Organismen verknüpft. Die in der traditionellen Biotechnologie benutzten Mikroorganismen haben sich in langer gemeinsamer Evolution in einem bestimmten Lebensraum mit dem Menschen und anderen Lebewesen entwickelt. Bei gentechnisch manipulierten Organismen ist diese auf langen Anpassungsprozessen basierende Sicherheit und Umweltverträglichkeit nicht gegeben. Eine sichere Biotechnologie kann die Risiken gentechnisch manipulierter Organismen nicht in Kauf nehmen. Deshalb fordern DIE GRÜNEN die *Unterstützung von Ansätzen in Forschung und Praxis, innerhalb derer Leitlinien und Methoden einer umwelt- und sozialverträglichen Biotechnologie erarbeitet werden.*
10. *Gentechnische Manipulationen durchbrechen die der natürlichen Evolution und auch der Züchtung auferlegten Barrieren des Austausches genetischer Information.* Natürlicherweise entstehende Lebewesen durchlaufen eine „Umweltverträglichkeitsprüfung“, bevor sie in größeren Mengen in der Umwelt auftreten. Gentechnisch konstruierte Lebewesen, die im Labor unter Ausschaltung von Anpassungsprozessen hergestellt werden, tragen die Gefahr in sich, ökologische Zusammenhänge zu stören. Nach Ansicht der GRÜNEN gibt es kaum einen Nutzen, der solche Schädigungen des Ökosystems rechtfertigen könnte. *Sie lehnen deshalb jede Freisetzung gentechnischer Organismen in die Umwelt ab.*
11. Straftaten im Bereich der Gentechnologie sind Straftaten gegen die Umwelt und damit gegen

das Leben. *DIE GRÜNEN bezweifeln die abschreckende Wirkung der Androhung einer strafrechtlichen Verfolgung solcher Delikte auf den in Frage kommenden Täterkreis. Nur präventive Maßnahmen sind ihrer Meinung nach geeignet, um die Gefahren durch die Gentechnologie gar nicht erst entstehen zu lassen.*

12. *DIE GRÜNEN sehen in der Anwendung gentechnologischer Methoden eine Gefährdung zweier Grundrechte: dem auf Schutz des Lebens und der körperlichen Unversehrtheit, sowie dem der Menschenwürde. Diese Gefährdung entsteht nicht nur durch die Folgewirkungen gentechnologischer Unfälle oder mißbräuchlicher Anwendungen der Gentechnologie, sondern auch durch die negativen biologischen und sozialen Konsequenzen einer zumindest technisch gesehen erfolgreichen, gutgemeinten Anwendung der Gentechnologie. Folgerichtig hat der Gesetzgeber aufgrund aus der Grundrechtsordnung ableitbarer Schutzpflichten die Anwendung dieser Technologie zu unterbinden.*
13. *Mit der Anwendung genmanipulativer Methoden ist die biologische Forschung zu einer ingenieurmäßigen Tätigkeit geworden, die Lebewesen „erfindet“, konstruiert und zurichtet. Vor diesem Hintergrund ist es fragwürdig, ob der hochrangige Schutz der Verfassung einer solchen Forschung noch angemessen ist. Vielmehr ist hier eine klare Sozialbindung und politische Gestaltbarkeit solcher Entwicklungen zu fordern. Damit ein solcher Prozeß überhaupt möglich wird, bedarf es an allererster Stelle der Anpassung des Entwicklungstempos einer Technologie an die Geschwindigkeit der Entfaltung gesellschaftlicher Meinungsbildungsprozesse. Ein Stopp der Gentechnologie würde es ermöglichen, solche Meinungsbildungsprozesse zu führen, bevor irreversible Schäden durch falsche politische Entscheidungen entstanden sind. Eine solche Forderung ist also keine Einschränkung der Forschungsfreiheit, sondern eine notwendige Voraussetzung dafür, daß eine Demokratisierung technologie- und forschungspolitischer Entscheidungen und eine Sozialbindung der Forschung ermöglicht wird.*
14. *DIE GRÜNEN lehnen jegliche Anwendung gentechnischer Methoden und Produkte durch das Militär ab.*

B. Einleitung

Die Fraktion DIE GRÜNEN im Bundestag formuliert und begründet mit diesem Sondervotum ihre vom Mehrheitsbericht der Enquete-Kommission abweichende Einschätzung der „Chancen und Risiken der Gentechnologie“.

Dies ist deshalb notwendig, weil es der Kommission nach Ansicht der GRÜNEN nicht gelungen ist, in der mehr als zweijährigen Arbeit die kontroversen Standpunkte in der Debatte um die Gentechnologie mit der notwendigen Offenheit und Vorurteilsfrei-

heit aufzunehmen und darzustellen. Ein diskursiver Prozeß, in dem die unterschiedlichsten Ausgangspositionen als gleichberechtigt anerkannt und auch mögliche Alternativen zu dieser technischen Entwicklung in die Überlegungen, Bewertungen und Empfehlungen miteinbezogen wurden, hat nicht stattgefunden. Grundsätzliche Fragen, die nicht nur von den GRÜNEN, sondern auch von vielen Bürgern und Bürgerinnen in diesem Land gestellt werden, wurden praktisch nicht aufgenommen oder bearbeitet, so z. B. folgende:

- Bedeutet erst ein möglicher *Mißbrauch der Gentechnologie* eine Gefahr für Mensch und Natur, oder ist dies schon bei dem gutgemeinten Gebrauch dieser Technologie der Fall?
- Verletzt der Mensch bei dem Versuch, die Erbsubstanz gezielt zu verändern, seine Verantwortung gegenüber der gesamten Natur und nicht nur gegenüber der eigenen?
- Ist der Mensch berechtigt, die Natur nach seinen eigenen Maß- und Wertvorstellungen zu optimieren, zuzurichten, zu konstruieren?

Nach Ansicht der GRÜNEN ist es bei einer Technologie, die derart weitreichende Konsequenzen hat und sich auf alle Lebensbereiche, ja auf die Grundlagen des Lebens selbst auswirken wird, unumgänglich, *eine breite, öffentliche und vom Ergebnis her offene Debatte* über ihre Weiterentwicklung zu führen. Diese Debatte darf sich nicht darauf beschränken, etwa verschiedene rechtliche Maßnahmen zur Regulierung ihrer Anwendung oder zur Abwehr der schlimmsten Mißbrauchsmöglichkeiten zu erörtern, sondern muß zunächst diese Grundsatzfragen in den Mittelpunkt stellen.

In ihren Diskussionen, Überlegungen und Bewertungen ging die Kommission von vornherein davon aus, daß die Entwicklung dieser Technologie wünschenswert sei und nicht grundsätzlich in Frage gestellt werden soll. Damit wurde nach Meinung der GRÜNEN eine Möglichkeit vertan, eine in der öffentlichen Diskussion vorhandene technologiepolitische Kontroverse vor der breiten Etablierung dieser Technologie aufzunehmen und adäquat zu behandeln. Damit wurde auch die Möglichkeit vertan, trotz unterschiedlicher Ausgangspositionen und Wertvorstellungen zu politischen Handlungsempfehlungen zu kommen, die u. U. auch von den GRÜNEN hätten mitgetragen werden können.

„Die Gentechnologie ist heute so weit, daß ihre Potentiale erkennbar sind, ihre allgemeine Einführung aber noch nicht vollzogen ist“, heißt es im Vorwort zum Mehrheitsbericht. Spätestens auf dieser Stufe einer technologischen Entwicklung sollte unter Einbeziehung möglicher Alternativen die Frage gestellt und in einem fairen und politisch offenen Prozeß bearbeitet werden, *ob die gentechnische Zurechtfindung von Lebewesen die einzige oder beste aller vorhandenen Strategien und Wege ist, zur Lösung gesellschaftlicher Probleme wie Hunger, Krankheit oder Umweltverschmutzung beizutragen.*

Diese Frage muß gestellt und beantwortet werden, bevor technologiepolitische Entscheidungen gefällt

werden, vor der Investition wesentlicher Mittel in einzelne Bereiche der Technologieentwicklung. Denn auch die verhältnismäßig reichen Industrieländer wie die Bundesrepublik, erst recht aber die benachteiligten Länder der Welt, haben nur begrenzte natürliche und gesellschaftliche Ressourcen, seien es Mittel für Forschungs- und Entwicklungsinvestitionen oder menschliche Phantasie und Schaffenskraft. Selbst die reichsten Länder müssen in einem gesellschaftlichen Prozeß Prioritäten setzen. Wird dieses nicht getan, sondern der fragwürdig gewordenen „Eigendynamik“ dieser Entwicklungen gefolgt, haben andersgeartete Ansätze oder Strategien kaum eine Chance, ihr Potential zur Bearbeitung und eventuellen Lösung von Problemen zu entwickeln, geschweige denn unter Beweis zu stellen.

Vor diesem Hintergrund haben DIE GRÜNEN 1984 ihren *Antrag auf Einsetzung einer Enquete-Kommission* gestellt. Ziel der Arbeit sollte es sein, zunächst eine Positiv-Liste der vorläufig zulässigen gentechnischen Vorhaben aufzustellen und Maßnahmen zur Unterbindung anderer Experimente oder Projekte vorzuschlagen. Damit hätte das Parlament Zeit und Raum für eine Denkpause geschaffen, innerhalb derer es möglich gewesen wäre, einen breiten gesellschaftlichen Diskurs über die Gentechnologie im Kontext der heutigen sozialen, ökonomischen und wissenschaftlichen Bedingungen herzustellen. Der von der SPD und den Regierungsparteien schließlich vereinbarte Auftrag für die Kommission dagegen brachte bereits implizit die Befürwortung dieser Technologie zum Ausdruck.

Damit wurde schon — unnötigerweise — in der Formulierung des Kommissionsauftrages auf weitergehende technologiepolitische Gestaltungsmöglichkeiten verzichtet und alternative Strategien ausgeblendet. Hier hat die SPD die Möglichkeiten der Enquete-Kommission als Instrument parlamentarischer Minderheiten (denn für ihre Einsetzung werden lediglich 25 % der Abgeordnetenstimmen benötigt) nicht ausgeschöpft. Die nach den Parteienproporz erfolgende Besetzung der Kommission verhinderte dann auf dem Abstimmungsweg jeden Versuch, eine vergleichende Perspektive in die laufende Arbeit der Kommission doch noch einzubeziehen.

DIE GRÜNEN haben sich dennoch zur Mitarbeit in der Enquete-Kommission entschlossen. Dabei verfolgten sie im wesentlichen zwei Ziele: Zum einen haben sie versucht, die in diesem Sondervotum angerissenen Grundsatzfragen immer wieder zum Gegenstand der Kommissionsarbeit zu machen, und in der Erörterung von Sachfragen Positionen und Aspekte einzubringen, die sonst von der Kommission unberücksichtigt geblieben wären. Derartige Anregungen und Vorschläge der GRÜNEN fanden jedoch nur gelegentlich Gehör. Das zweite, wichtigere Ziel der GRÜNEN Kommissionsarbeit war der Versuch, die *Arbeit der Kommission für die Öffentlichkeit transparent zu machen* und damit auch möglichst vielen Menschen einen Zugang zum Diskussionsprozeß der Kommission zu verschaffen. Was das Ergebnis dieser Versuche angeht, können

DIE GRÜNEN die im Vorwort des Mehrheitsberichtes formulierte Selbsteinschätzung der Kommission nicht teilen. Eine Rückkopplung zwischen Öffentlichkeit und Kommission hat praktisch nicht stattgefunden.

So beantragten DIE GRÜNEN in der Kommission mehrfach, die Anhörungen und Sitzungen öffentlich abzuhalten, bzw. die Arbeitsmaterialien nach Möglichkeit noch während der Kommissionsarbeit der Allgemeinheit zugänglich zu machen. Diese Anträge wurden von der Kommission wiederholt abgelehnt. Erst im Frühsommer 1985 fand sich eine knappe Mehrheit für die Durchführung einiger öffentlicher Anhörungen im Sommer und Herbst 1985. Damals wurde vereinbart, daß über den weiteren Umgang mit der Öffentlichkeit nach der Auswertung der Ergebnisse dieser Termine beraten werden sollte. Im Vorfeld dieser Anhörungen haben verschiedene Mitglieder der Kommission ihre Besorgnis über die Gefahr unerwünschter oder falscher Meldungen in den Medien geäußert.

Nach der Durchführung von vier öffentlichen Anhörungen (ausschließlich DIE GRÜNEN haben auf die Durchführung dieser Anhörungen in der Öffentlichkeit aufmerksam gemacht) beschloß die Kommission, die Öffentlichkeit wieder auszuladen. *Es blieb somit dabei, daß interessierten Bürgern und Bürgerinnen lediglich zu vier von insgesamt 18 Kommissionsanhörungen und Expertengesprächen der Zugang erlaubt wurde.*

Es kann kaum als Verdienst der Enquete-Kommission gewertet werden, wenn es trotzdem zu einer immer breiteren Debatte über die Auswirkungen und Risiken der Gentechnologie, vor allem auch über ihre grundsätzliche Zulässigkeit und Nützlichkeit gekommen ist.

Selbst wenn vereinzelte Kommissionsmitglieder durch Beteiligung an Diskussionsveranstaltungen um öffentliche Auseinandersetzung bemüht waren, bleibt festzustellen, daß die Anstrengungen in dieser Richtung eher bescheiden waren. Diese Zurückhaltung der Kommission gegenüber der Öffentlichkeit scheint darauf zu gründen, daß Positionen bevorzugt zwischen Vertretern bestimmter Interessengruppen ausgehandelt werden sollten, ohne der Öffentlichkeit Einblick in diese Prozesse zu geben. *Aber auch der kommissionsinterne Arbeitsprozeß war von fehlender Offenheit und Bereitschaft, unbequeme und kritische Positionen einzubeziehen, gekennzeichnet.*

All zu oft wurden Vorschläge, Diskussionsbeiträge und Anstrengungen der Vertreterin der GRÜNEN automatisch abgelehnt und erst der Erörterung für wert befunden, wenn diese von Abgeordneten anderer Parteien oder von Sachverständigen unterstützend aufgegriffen wurden.

Schwerer noch wiegt jedoch die Tatsache, daß die Kommission bei der Auswahl von auswärtigen Sachverständigen für Anhörungen und Expert(inn)en-Gespräche sowie für die Erstellung von Gutachten selektiv vorgegangen ist. Der Kommission ist eine weitgehende Fixiertheit auf Personen, die aufgrund akademischer Qualifikationen und institutioneller Anbindung als Experten gelten, vorzu-

werfen. Vorschläge der GRÜNEN, andere Personenkreise in die Beratungen miteinzubeziehen, wurden in nahezu allen Fällen abgelehnt. So sah die Kommission keinen Grund, Vertreter/innen einer Behinderten-Selbsthilfegruppe, die sich intensiv mit Fragen der Auswirkungen von genetischen Untersuchungsmethoden für behinderte Menschen beschäftigt, zu einer Anhörung über Genom-Analyse einzuladen*).

Im Falle der Anhörungen über Gentechnologie in der Pflanzenproduktion wurde dem auf Vorschlag der GRÜNEN eingeladenen Sachverständigen für ökologischen Landbau unter Berufung auf die Zeitplanung in völlig unzureichendem Maße Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Durch die Auswahl von Experten und Fragestellungen (s. hierzu unten) hat die Kommission nicht nur den Rahmen der Erörterungen sehr eng gezogen; sie hat auch innerwissenschaftliche Kontroversen und gegensätzliche Standpunkte ausgeklammert.

Indem sie eine „klassische“ Technologiefolgeabschätzung durchführte, hat die Kommission die wissenschaftlichen Grundgedanken und technologischen Entwicklungslinien der Gentechnologie mit deren Zielen, Methoden, Konzepten und wissenschaftsimmanenten Ideologien weder erfaßt noch hinterfragt. Die Kommission hat es versäumt, diese Entwicklungslinien als möglichen Ursprung gesellschaftlicher, ethischer und ökologischer Unverträglichkeiten der Gentechnologie zu reflektieren. Sie hat in ihrem Arbeitsprozeß und in ihrem Abschlußbericht diese Grundfragen kaum berührt, noch hat sie ihren eigenen technologie- und wissenschaftspolitischen Standort explizit zum Ausdruck gebracht, geschweige denn zur Diskussion gestellt.

Bei der im Ergebnis ihrer Feststellungen und Empfehlungen von der Kommissionsmehrheit vorgenommenen (Gen)-Technik-verhafteten Folgebewertung blieb somit kein Raum zum Vergleich gentechnologischer Ansätze mit anderen bekannten Problemlösungs-Strategien für die avisierten Bereiche Umwelt, Landwirtschaft, Gesundheit, Ernährung und Rohstoffgewinnung. Nur durch die offene und vergleichende Erörterung von Lösungsmöglichkeiten wäre jedoch ein Urteil darüber zu fällen gewesen, welche der denkbaren Strategien denn nun die umwelt-, demokratie- und gesellschaftsverträglichste sein kann.

So ist es kein Zufall, daß eine gewisse anfängliche und im Fragenraster (das als Arbeitsgrundlage erstellt wurde) der Kommission bescheiden angelegte Bereitschaft, „Alternativen“ zu erörtern, im Verlauf der Kommissionsarbeit völlig verschwand. Nur in wenigen Punkten des Abschlußberichtes wurden al-

ternative Lösungsstrategien aufgenommen. Dabei ging es entweder um Bereiche, in denen die immanten Gefahren gentechnischer Ansätze unübersehbar waren oder um Probleme, deren soziale und politische Ursachen und die Unangemessenheit technischer Lösungswege besonders augenfällig war. Hier wird deutlich, daß es der Kommission kaum gelingen konnte, über den selbst gesteckten Rahmen hinauszublicken. So wirkt etwa die Feststellung (in den Bewertungen und Empfehlungen zum MV-Berichtsteil „Dritte Welt“), die Probleme der Entwicklungsländer seien in erster Linie sozialer und politischer Natur neben den dann folgenden Feststellungen und Empfehlungen zur Förderung der Gentechnologie ebenso unvermittelt wie die Empfehlung im Kapitel Pflanzenproduktion, man möge das Potential des biologischen Anbaus prüfen. Daß ein Vergleich alternativer Lösungsstrategien innerhalb der Arbeit einer parlamentarischen Kommission möglich ist, hat die Enquete-Kommission „Zukünftige Kernenergie-Politik“ gezeigt (1979—1980). DIE GRÜNEN sind sich darüber im klaren, daß „die Gentechnologie“ als solche systematisch noch unvergleichlich schwieriger zu erfassen ist als Energiepolitik, weil sie alle Lebensbereiche betrifft. Um so notwendiger wäre dann der Versuch gewesen, zumindest exemplarisch alternative Strategien zu erörtern.

Demgegenüber wollen DIE GRÜNEN im Rahmen dieses Sondervotums den Versuch unternehmen, durch das Aufzeigen verschiedener Alternativen für den Umgang mit drängenden ökologischen, technischen, gesellschaftlichen und gesundheitlichen Problemen die Wege zu markieren, die in Übereinstimmung mit ihren politischen Werten und Grundsätzen als die schonenderen, umwelt-, sozial-, friedens- und demokratieverträglicheren erscheinen. Sie stellen damit ihre Bewertung der Chancen und Risiken der Gentechnologie in einen angemessen erweiterten wissenschaftlichen, politischen und gesellschaftlichen Zusammenhang.

Dieses Verständnis von den Aufgaben jeder, auch der parlamentarischen, Technologiepolitik, schlägt sich auch in der Gliederung der einzelnen Kapitel dieses Sondervotums nieder. Sofern sich diese mit den Anwendungsgebieten der Gentechnologie befassen, wird der Kritik gentechnologischer Lösungsstrategien eine (notwendigerweise) sehr kurze Skizze der Grundsätze GRÜNER Politik in diesen verschiedenen Bereichen menschlichen Lebens vorangestellt. Da es weder Raum gibt, diese Grundsätze ausführlich zu erörtern, noch in den Empfehlungen die vielen alternativen Strategien GRÜNER Politik und die konkreten Schritte zu ihrer Verwirklichung im Rahmen des Sondervotums darzustellen, werden hier nur zentrale Aspekte genannt. *Wir verweisen daher auf die relevanten GRÜNEN Programme (Entgiftungsprogramm, Umbauprogramm, Bundesprogramm).*

Für das Verständnis dieses Sondervotums ist es jedoch unerlässlich, in groben Zügen darzustellen, welche *Kriterien und Leitlinien einer GRÜNEN Technologiebewertung* — die über den begrenzten Ansatz einer Technologiefolgeabschätzung hinausgeht

*) Dieser Kritikpunkt bedarf einer zusätzlichen Erläuterung, da er von einigen Kommissionsmitgliedern offensichtlich falsch interpretiert wurde. Zu der Anhörung über Genom-Analyse hat die Kommissionsmehrheit zwar beschlossen, Vertreter(innen) einer Chorea-Huntington-Selbsthilfegruppe zu hören; zuvor hatte sie jedoch den Vorschlag der GRÜNEN abgelehnt, Mitglieder einer Behinderten-Initiative aus Hamburg einzuladen, die andere, ergänzende Perspektiven in die Beratungen eingebracht hätten.

— zugrunde liegen. Auch DIE GRÜNEN stehen mit ihrem Bemühen hier am Anfang eines Prozesses, der unter Einbeziehung weiter Kreise der Öffentlichkeit das Weiterdenken und -entwickeln dieser Grundsätze vorantreiben soll. Vor diesem Hintergrund geht es den GRÜNEN heute um den Übergang von einer risiko-orientierten Technologiefolgeabschätzung zu einer vergleichenden Technologiebewertung, bei der die *Einschätzung des Nutzens verschiedener Lösungsstrategien* die zentrale Rolle spielt. Auch Technologien mit relativ geringem Risikopotential sollten dann nicht weiter verfolgt werden, wenn sie einer eingehenden Nützlichkeitsprüfung nicht standhalten.

Es sollten Lösungswege gewählt werden, die:

- friedlichen Zielen dienen;
- Arbeitsplätze schaffen, statt sie zu vernichten;
- eine möglichst befriedigende, erfüllende und nicht-entfremdete Arbeit ermöglichen;
- die Verteilung von Entscheidungsprozessen in der Gemeinschaft fördern;
- die Gleichheit und Selbstbestimmung von Frau und Mann fördern;
- die Gleichberechtigung und spezifische Identität verschiedener Regionen (national und international) fördern;
- die Harmonie zwischen den Menschen und ihrer natürlichen Umwelt erhöhen;
- Rohstoffe, Ressourcen und Energie sparen bzw. erhalten;
- das Gefälle zwischen armen und reichen Menschen und Ländern reduzieren;
- eine dem Menschen angemessene Geschwindigkeit der Entwicklung gestatten, die eine soziale Korrektur und gesellschaftliche Kontrolle ermöglicht;
- keine negativen Folgen für das globale Ökosystem haben;
- einen möglichst hohen Grad an Rückholbarkeit für den Fall gewährleisten, daß trotz sorgfältiger Prüfung unvorhergesehene negative Folgen auftreten;
- als Grundlage hierfür eine hohe Fehlerfreundlichkeit aufweisen, d. h., daß Fehler möglich sein müssen, ohne daß Katastrophen oder irreversible Prozesse entstehen.

Das hier vorliegende Sondervotum stellt den Versuch dar, anhand dieser Kriterien*) die Gentechnologie einer solchen vergleichenden Technologiebewertung zu unterziehen.

*) In Fragen der Entwicklungen von solchen Kriterien und von Ansätzen einer anderen Technologiepolitik haben viele Autoren wertvolle Anregungen geliefert. Hier sei insbesondere auf Dickson (1986) und Schleicher (1985) hingewiesen.

C. Anwendungsgebiete der Gentechnologie

1. Humangenetik

Bei den Bewertungen und Empfehlungen zu der Anwendung gentechnischer Verfahren am Menschen (s. MV: Gentechnik in der Humangenetik) gab es zwischen der Kommission und der Vertreterin der GRÜNEN in zwei Bereichen Übereinstimmungen. Die Bewertungen und Empfehlungen zum Neugeborenencreening und zur Keimbahntherapie — in ihrer kategorischen Begründung — können im wesentlichen mitgetragen werden.

Die somatische Gentherapie, die pränatale Diagnostik, die Pharmako- und Ökogenetik sowie das Arbeitnehmerscreening werden von den GRÜNEN im Bundestag anders bewertet.

Die Anwendung gentechnischer Methoden zur Entschlüsselung der menschlichen Erbanlagen (Genomanalyse, diagnostische Verfahren) und die Entwicklung von Verfahren für einen therapeutischen Eingriff (somatische Therapie, Keimbahntherapie) bergen — neben den methodenbedingten Risiken — besondere Gefahren im Hinblick auf das soziale Zusammenleben in unserer Gesellschaft. Grundsätzlich ist festzustellen, daß die Gentechnik von der absoluten Verfügbarkeit und der Zulässigkeit der Manipulation allen Lebens ausgeht. Sie macht dabei auch vor dem Menschen nicht halt. Die öffentlich vorgetragene Begründung für genetische Beratung und pränatale Diagnostik ist die Vermeidung von schwerer Krankheit und Behinderung. Durch eine Verfeinerung der genetischen Diagnostik mit Hilfe gentechnischer Analyseverfahren erweitert sich das Spektrum von feststellbaren Krankheiten hin zu weniger schweren Erkrankungen und führt zu dem Versuch, den Katalog von diagnostizierbaren Veranlagungen auszuweiten auf Prädispositionen, Anfälligkeiten und Empfindlichkeiten. Screening-Verfahren könnten in Zukunft dazu verwendet werden, Menschen, die als genetisch krank oder „nicht geeignet“ eingestuft werden, auszusondern, sie möglichst nicht mehr entstehen zu lassen.

Gentechnische Eingriffe in das Erbmateriale sollen als krank klassifizierte Erbanlagen eliminieren bzw. kompensieren helfen. Aber auch hier ist die Tendenz zu beobachten, daß solche Eingriffe nicht nur einem therapeutischen Ziel dienen, sondern die Grenze zur Verbesserung der genetischen Konstitution überschreiten (s. MV: Gentherapie).

Die Bewertung dessen, was als krank oder gesund, als normal oder anomal einzustufen ist und die Einschätzung der „Schwere“ einer Krankheit ist jedoch im starken Maße abhängig von gesellschaftlichen Wertvorstellungen. Das individuelle Empfinden der Schwere einer Krankheit ist zudem zu einem nicht unerheblichen Anteil davon bestimmt, wie die Gesellschaft darauf reagiert. Die Einordnung „gesundes Gen“ — „krankes Gen“, „lebenswert“ — „nicht lebenswert“ belebt eugenisches Gedankengut wieder, macht eine Normierung der genetischen Konstitution des Menschen notwendig.

Im Zusammenspiel der Gentechnik mit den modernen Fortpflanzungstechniken ist die Verfügbarkeit und auch die Formbarkeit und Manipulation des Menschen durch den Menschen erreicht. Hauptleidtragende dieser Techniken sind Frauen, denn nur über Eingriffe in ihre Körper ist die Manipulation der Fortpflanzung und die breite Anwendung pränataler Diagnostiktechniken möglich. Dem patriarchalen Naturverständnis entsprechend werden Frauen hier als „Naturressource“ und „Experimentiermaterial“ behandelt.

Die Weiterentwicklung und breite Anwendung gentechnischer Verfahren am Menschen könnte dazu führen, daß der Grundkonsens unserer Gesellschaft wie er im Artikel 1, Abs. 1 und Artikel 2, Abs. 2 des Grundgesetzes festgeschrieben ist „Die Würde des Menschen ist unantastbar“ und das Recht auf „körperliche Unversehrtheit“ in Frage gestellt und letztlich aufgehoben wird.

1.a Pränatale Diagnostik

Die Einführung von DNA-Analyseverfahren in die vorgeburtlichen Untersuchungen birgt die akute Gefahr einer erheblichen Erweiterung der — auch mit den heutigen Methoden vorhandenen Möglichkeiten — einer Selektion von „erwünschten“ und „unerwünschten“ Kindern. Diese Gefahr wird mit der weiteren Erforschung des menschlichen Genoms und der Ermittlung von genetischen Veranlagungen, die nicht nur schwere Erbkrankheiten, sondern auch Veränderungen minderschwerer Art verursachen, sprunghaft ansteigen.

Die Forschungsziele der Ökogenetik, aber auch die Kosten-Nutzen-Analysen führender Humangenetiker (Sierck, Radtke 1985) machen deutlich, daß es bei einer Abwendung von individuellem Leiden nicht bleiben wird oder soll. Hier wird der Nutzen einer breiten Anwendung pränataler Gendiagnostik mit Einsparungen bei der medizinischen und sozialen Versorgung von Behinderten begründet. In eine ähnliche Richtung weist die heutige Praxis beispielsweise in Indien, wo nach Fruchtwasseruntersuchungen, die mit dem Ziel der Geschlechtsselektion durchgeführt werden, zehntausende weiblicher Föten im Jahr abgetrieben werden. Die Gefahr einer Selektion von Föten nach „trivialen“ oder eugenisch motivierten Gesichtspunkten besteht sowohl durch das Verhalten der Eltern als auch aufgrund eines Druckes durch den beratenden Arzt.

Leider wurde mit dem vorliegenden Sachstandbericht in keiner Weise versucht, die derzeitige Beratungspraxis im Hinblick auf solche Gefahren zu analysieren.

Dieser Punkt ist um so wichtiger angesichts der Tatsache, daß derzeit eine Methode zur Gewinnung embryonaler Zellen eingeführt wird (Chorionzottenbiopsie), mit deren Hilfe die pränatale Diagnostik bereits im zweiten oder am Anfang des dritten Schwangerschaftsmonats durchgeführt werden kann. Mit der Möglichkeit einer Erbdiagnose innerhalb des ersten Schwangerschaftsdrittels kann der Druck auf die schwangere Frau bzw. das Paar stär-

ker werden, nach dem „trial and error“ Prinzip vorzugehen. Die durchaus berechtigte Angst vor Mißbildungen aufgrund von radioaktiver Strahlung oder chemischer Umweltbelastung könnte Frauen zunehmend dazu veranlassen, pränatale genetische Untersuchungen in Anspruch zu nehmen, obwohl diese weder medizinisch indiziert noch dazu geeignet sind, derartige Mißbildungen festzustellen. Hier erscheinen die Empfehlungen der Kommission hinsichtlich der Erweiterung der Kapazitäten zumindest als zu wenig durchdacht, solange nicht die Ursachen für die prognostizierte Nachfrage und einer angenommenen erhöhten Inanspruchnahme untersucht worden sind.

DIE GRÜNEN betrachten mit Sorge die gegenwärtig beobachtbare Tendenz, Schwangerschaftsabbrüche aufgrund einer sozialen Indikation als moralisch unverantwortbar zu bezeichnen, während Abbrüche aufgrund einer eugenischen Indikation als medizinisch geboten und Akt verantwortungsbewußter Elternschaft oder Ausdruck des Verantwortungsbewußtseins gegenüber der Gemeinschaft gesehen werden. Damit droht der Kinderwunsch und die Bereitschaft zur Elternschaft zunehmend zur Frage der „Qualität“ des entstehenden Kindes zu werden, während die Qualität des sozialen Umfeldes und die affektive Eltern-Kind-Beziehung zunehmend in den Hintergrund gedrängt werden.

Von zentraler Bedeutung ist eine Ausweitung der pränatalen Diagnostik auf die Einstellungen gegenüber behinderten Menschen in unserer Gesellschaft. Es ist in der Tat zu befürchten, daß die Bereitschaft zur Integration behinderter oder chronisch kranker Menschen eher abnehmen wird, obwohl ihre Anzahl sich durch eine Ausweitung der Diagnosen kaum erheblich ändern dürfte, weil die meisten Krankheiten und Behinderungen eben nicht genetisch bedingt sind, sondern im Laufe des Lebens erworben werden (s. a. MV: Genetische Beratung und pränatale Diagnostik).

Die Erhebung der Daten, die für DNA-Analysen aufgrund von Polymorphismen notwendig wären, bringt schließlich noch besondere Probleme mit sich. Es müßten zahlreiche Personen untersucht werden, die u. U. kein persönliches Interesse an diesen genetischen Daten hätten, aber unter dem Druck des Arztes oder der Verwandten doch einwilligen. Der sorgfältige Umgang mit solchen Daten ist aus der Sicht der Erfahrungen mit anderen persönlichen Daten u. E. nicht gewährleistet.

Die Fraktion DIE GRÜNEN empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die Bundesregierung aufzufordern,

- Forschungsprojekte zu unterstützen, die sich damit befassen, nach welchen Prinzipien die genetische Beratung in humangenetischen Beratungsstellen und Institutionen, die pränatale Diagnosen durchführen, erfolgt und wie diese sich auf die Ratsuchenden auswirkt;
- Forschungsprojekte zu unterstützen, die sich damit befassen, in welchem Ausmaß die modernen geburtshilflichen Techniken und andere medizinische Eingriffe Behinderungen verursachen;

- Forschungsprojekte zu unterstützen, die sich mit Mißbildungen und Fruchtbarkeitsstörungen aufgrund von Arbeitsplatzbelastungen befassen;
- Gelder bereitzustellen, die öffentliche Aufklärung und Beratung über Risiken und Nutzen der geburtshilflichen Techniken und die Auswirkungen von Arbeitsplatzbelastungen auf die Fruchtbarkeit und Schwangerschaft ermöglichen;
- Mittel bereitzustellen, die es ermöglichen, Beratungsangebote von betroffenen Eltern und Kindern in freier Trägerschaft zu organisieren;
- Maßnahmen einzuleiten, die eine Integration von behinderten Kindern in normale Kindergärten und Regelschulen zum Ziel haben, um die Stigmatisierung von und Angst vor behinderten Menschen erst gar nicht entstehen zu lassen.

1.b Pharmako- und Ökogenetik

DIE GRÜNEN lehnen eine Förderung der Forschungsgebiete der Pharmako- und Ökogenetik in der heute beschriebenen Zielsetzung und mit den Methoden der Gentechnik ab. Gesundheitsvorsorge ist für uns nicht eine allgemeine prognostische Genanalyse zur Identifizierung von individuellen Krankheitsrisiken, sondern die Minimierung von Risiken, die zu Krankheiten führen können, für alle. Dies gilt insbesondere angesichts der steigenden Umweltbelastung mit Zehntausenden von Chemikalien, deren gesundheitsschädigende Wirkung bisher in den wenigsten Fällen erforscht ist.

Pharmako- und ökogenetische Screeningverfahren dienen der Erfassung genetisch mitbedingter unterschiedlicher Reaktionen auf Medikamente und Umweltfaktoren. Auch diesem Forschungsansatz liegt die Rückführung komplexer stoffwechselphysiologischer Wirkungszusammenhänge auf eine genetische Komponente zugrunde.

Unter Vernachlässigung der sozialen und gesellschaftlichen Lebensbedingungen wird der Versuch unternommen, eine individuelle Veranlagung zur hauptsächlichen Ursache von Krankheitsentstehung umzudefinieren. *Die Rückführung von Krankheiten auf ihren genetischen Anteil führt zu einer Individualisierung des Krankheitsrisikos.* Es ist demnach jeder aufgefordert, seinen persönlichen Lebensplan in einer belasteten Umwelt so zu gestalten, daß er von der prognostizierten Krankheit nicht getroffen wird. Die Erfassung der genetischen Konstitution birgt zudem zahlreiche Möglichkeiten zur Diskriminierung von einzelnen oder ganzen Bevölkerungsgruppen.

Die Fraktion DIE GRÜNEN empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die Bundesregierung aufzufordern,

- Maßnahmen einzuleiten, die dazu führen, daß der Gegenstandsbereich der Ökogenetik neu definiert wird: In diesem Forschungsbereich sollen die das Genom schädigenden Umweltfaktoren identifiziert und damit Maßnahmen ermöglicht werden, die zu einem Abbau solcher Belastungen führen. Die dafür notwendigen Gelder sollen bereitgestellt werden.

1.c Genomanalyse von Arbeitnehmern

Die grundsätzliche Zustimmung der Mehrheit der Kommission zur Anwendung des Arbeitnehmer-screensings basiert auf Annahmen, die durch den Sachstandsbericht und die Stellungnahmen der Sachverständigen nicht belegt sind. Es werden keinerlei realistische Belege für die erhoffte „Verbesserung arbeitsmedizinischer Vorsorgemaßnahmen“ geliefert, im Gegenteil — es werden die „andauernden Kontroversen um den wissenschaftlichen Aussagewert solcher Zusammenhänge“ an anderer Stelle genannt. Es wird keine Analyse der heute praktizierten oder möglichen aber nicht praktizierten Schutzmaßnahmen physikalischer oder anderer Art vorgenommen. Dieser Vergleich mit dem erhofften Erfolg genanalytischer Verfahren wäre aber unbedingt erforderlich, bevor eine „Verbesserung“ der Vorsorge konstatiert werden kann.

Bei der Darstellung des Entwicklungsstands und des Handlungsbedarfs durch die Sachverständigen auf der öffentlichen Anhörung der Kommission wurden u. a. Untersuchung nach Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel, Screening nach Langsam- und Schnellacetylierern und die Erforschung geschlechtsspezifischer Empfindlichkeiten genannt. Diese Beispiele aus der heutigen Praxis zeigen deutlich die Palette der *Diskriminierungsmöglichkeiten* — gegen ethnische Gruppen, Frauen oder wie im Falle der Langsamacetylierer gegen bis zu 50 % der Bevölkerung.

Die vorgeschlagenen Begrenzungen des Frage-rechts des Arbeitgebers sind dagegen in keiner Weise praxisrelevant. Sollten die vorgeschlagenen Kriterien tatsächlich angewandt werden, käme es faktisch gar nicht zur Anwendung solcher Gentests. Aus den zitierten Beispielen und den geäußerten Wünschen der Vertreter der Industrie ist allerdings eher zu erwarten, daß die Rechtsvorschriften in der Praxis so interpretiert werden, daß das Auskunfts-verlangen des Arbeitgebers als zulässig angesehen wird.

Gerade im Kontext einer sich weiter verschärfenden Arbeitsmarktsituation muß davon ausgegangen werden, daß das Interesse der Industrie an der Anwendung dieser Methoden über die genannten begrenzten Fälle hinaus eher zu- als abnehmen wird. Darüber hinaus steigt aber auch die Gefahr, daß Stellenbewerber in einer existentiell bedrohten Lage der genetischen Untersuchung von sich aus zustimmen, in der Hoffnung eine „bessere genetische Konstitution“ nachweisen zu können. *Die Anwendung der Methoden, also ihr Gebrauch, wäre dann schon ihr Mißbrauch.* Auch ist nicht auszuschließen, daß genetische Daten von Arbeitnehmern in Personal-Informationssystemen widerrechtlich gespeichert werden (wie bereits mit anderen medizinischen Daten geschehen), daß Versicherungsgesellschaften diese Daten verwenden, und daß es zur Vernachlässigung des objektiven Arbeitsschutzes kommen wird.

Der einzig wirksame Schutz gegen Diskriminierung und Mißbrauch der genetischen Analyse von sogenannten Anfälligkeiten für berufsbedingte Krank-

heiten ist der Verzicht auf die Weiterentwicklung und Anwendung derartiger Verfahren.

Die Fraktion DIE GRÜNEN empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die Bundesregierung aufzufordern, gesetzliche Regelungen zu erarbeiten,

- die eine Orientierung der Arbeitsschutzmaßnahmen an den in diesen Bereichen arbeitenden empfindlichsten Menschen wie Schwangeren und älteren Arbeitnehmern vorschreiben;
- die die Entwicklung von alternativen Produktionswegen in den Bereichen, wo die Gesundheitsbelastung nicht auf ein entsprechendes Maß reduziert werden kann, vorschreiben;
- die den völligen Verzicht auf solche Produkte, die nur unter Inkaufnahme der Gesundheitsgefährdung der Arbeitnehmer/innen produziert werden können, gebieten.

Ferner empfiehlt die Fraktion DIE GRÜNEN dem Deutschen Bundestag, die Bundesregierung aufzufordern, eine Analyse der derzeitigen Praxis von Arbeitnehmeruntersuchungen vorzunehmen.

1.d Somatische Gentherapie

Die somatische Gentherapie steht in der Tradition eines medizinischen Handelns, das den Menschen als Ensemble von Einzelzellen/Organen begreift, die jede für sich behandelt/therapiert werden können. Dem Einfluß der Gesamtphysiologie, der Krankheitsgeschichte mit ihren Entstehungsbedingungen wird dabei eine untergeordnete bzw. keine Rolle zugebilligt. Darüber hinaus scheint die Einschätzung, daß die somatische Therapie mit geringeren Risiken behaftet sei als die Organtransplantation, unverständlich. Die im Sachstandsbericht aufgezählten und auch im voraus nicht abzuklärenden Risiken markieren die somatische Gentherapie als *Menschenversuch*, der zudem kaum Aussicht auf Erfolg hat. Darüber hinaus scheint die Grenze zwischen somatischer und Keimbahntherapie fließend. Bei einer in-vivo Therapie mit Liposomen oder Retroviren, wie auch im Sachstandsbericht ausgeführt, kann durchaus die Keimbahn der Behandelten mitbetroffen sein, oder es ist sogar möglich, diese im Sinne einer somatischen Keimbahntherapie gezielt miteinzubeziehen.

Aber nicht nur auf der technischen Ebene stellt sich das *Problem der Grenzziehung zwischen somatischer und Keimbahntherapie*. Auch unter ethischen Gesichtspunkten muß die Frage gestellt werden, welche Eingriffe noch als Therapie zu betrachten sind und wo der Übergang zur *Optimierung der genetischen Konstitution* beginnt.

Die mögliche Herrichtung eines Individuums auch ohne Veränderung ihrer/seiner Keimzellen nach willkürlichen Normen, gesellschaftlichen Idealvorstellungen oder Leistungsanforderungen stellt einen wichtigen Schritt in *Richtung auf Menschenzüchtung* dar. Denn obwohl solche Veränderungen für die Nachkommenschaft oder die Gesellschaft im materiellen Sinne nicht irreversibel sind, sind die

damit verbundenen Veränderungen psychischer oder geistiger Art nach allen bisherigen Erfahrungen sehr häufig nicht mehr rückholbar. Noch ehe die Keimbahntherapie die eigentliche Menschenzüchtung zur Praxis machen kann, kann mit der somatischen Gentherapie die dafür erforderliche gesellschaftliche Atmosphäre und geistige Haltung der Menschen gegenüber der eigenen „Fehlerhaftigkeit“ geschaffen werden.

Die Fraktion DIE GRÜNEN empfiehlt dem Deutschen Bundestag, über das Votum für ein Verbot der Keimbahntherapie hinausgehend, ein Verbot der somatischen Gentherapie auszusprechen.

2. Gesundheit

DIE GRÜNEN können das sowohl im Sachstandsbericht als auch in den Bewertungen und Empfehlungen zum Ausdruck kommende ungebrochene Vertrauen der Kommission in naturwissenschaftlich-technische Lösungen für komplexes Krankheitsgeschehen nicht teilen.

Neben der Aufgabe der Medizin, zu Heilung und Linderung von Krankheiten beizutragen, ist die Gesundheitsvorsorge wesentliches Element einer *vorausschauenden, am Wohle der Menschen und der Umwelt orientierten Gesundheitspolitik*, wie sie DIE GRÜNEN vertreten. Sie zielt darauf ab, daß einerseits der Zerstörung unserer Umwelt Einhalt geboten wird und andererseits die Bedingungen in der Gesellschaft so gestaltet werden, daß das geistige, körperliche und soziale Wohlbefinden jedes einzelnen Mitglieds einer Gesellschaft ermöglicht wird. Maßnahmen einer so konzipierten Gesundheitspolitik kommen in gleichem Maße allen Mitgliedern einer Gesellschaft zugute und sind nicht spezifisch auf eine bestimmte Krankheit ausgerichtet.

Dennoch wird Krankheit immer ein Bestandteil menschlichen Lebens sein. So muß im Rahmen des Gesundheitswesens Sorge für eine optimale Behandlung und Versorgung der Kranken und Hilfsbedürftigen getragen werden. Hier hat die Schulmedizin in einigen Bereichen beträchtliche Erfolge vorzuweisen (Chirurgie, Notfallmedizin, Antibiotikabehandlung von Infektionskrankheiten). Aber, um mit den Worten der Ministerin für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit, Rita Süßmuth, zu sprechen: „... unverkennbar ist ein Feld der Heilkunde in dieser Entwicklung zu kurz gekommen, nämlich die seelischen Belange des Menschen in ihrer Verknüpfung im sozialen Raum.“ (Süßmuth 1986).

Nach Auffassung der GRÜNEN ist allerdings nicht nur der psychosoziale Zusammenhang von Krankheitsgeschehen durch den Siegeszug der naturwissenschaftlichen Medizin systematisch vernachlässigt worden, sondern auch die Erforschung der komplexen Ursachen von Krankheitsgeschehen.

Angesichts der spezifischen Belastungen, die durch die industrielle Lebensweise hervorgerufen werden und der Umweltverseuchung mit Radioaktivität

und ca. 100 000 Chemikalien, deren umweltzerstörendes und gesundheitsgefährdendes Potential nur in Ansätzen bekannt ist, muß dieser Ursachenforschung ein hoher Stellenwert zugemessen werden. An zweiter Stelle geht es aber auch darum, sich der Unausweichlichkeit von Krankheit und Behinderung zu stellen, indem wir mehr Möglichkeiten entwickeln, Behinderte und Kranke in unsere Gesellschaft zu integrieren statt sie auszugrenzen.

Medizin und Medizinforschung sind heute hauptsächlich darauf ausgerichtet, mit technisch immer perfekteren Eingriffen, Medikamenten und Apparaten die Fehlfunktionen des kranken menschlichen Körpers zu „reparieren“. Apparatemedizin und hoher Medikamentenverbrauch sind die Konsequenzen. Die größten gesundheitlichen Probleme der Industrieländer stellen die chronischen Erkrankungen dar. Dazu gehören Herz-Kreislauf-erkrankungen, Krebs, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Allergien und psychische Erkrankungen. Das Hauptaugenmerk staatlicher Gesundheitspolitik ist derzeit darauf ausgerichtet, Diagnose und Therapiemöglichkeiten für diese Zivilisationskrankheiten zu entwickeln und bereitzustellen. Die moderne naturwissenschaftliche Medizin geht dabei einen Weg, der das komplexe Krankheitsgeschehen in seine Einzelkomponenten auflöst und auf die ihnen zugrundeliegenden biochemischen Mechanismen reduziert. *Eine Ursachenforschung, die das Gesamtindividuum betrachtet und auch seine Lebensbedingungen mitberücksichtigt, paßt nicht in dieses „biomedizinische Modell“* (Hohlfeld 1981).

Die Probleme einer auf Arzneimittelgaben ausgerichteten, symptomorientierten Behandlung von Krankheiten bewegen sich auf zwei Ebenen:

- dauerhafte Abhängigkeit von Medikamentengaben (Substitutionstherapie), da die auslösenden Ursachen nicht beseitigt werden;
- unphysiologische Verabreichung, wodurch, vor allem bei langen Einnahmezeiträumen, mit gravierenden Nebenwirkungen zu rechnen ist.

Bei Verwendung gentechnisch produzierter Diagnostika und Therapeutika wird an dieses symptomorientierte Behandlungskonzept angeknüpft. An die Stelle der körperfremden synthetischen Arzneimittel sollen nun jedoch körpereigene Wirkstoffe treten.

Die gentechnische Produktion von Insulin ist ein Beispiel dafür, daß hauptsächlich ökonomische Gründe für eine Verfahrensumstellung bei der Gewinnung maßgeblich sind. Die Notwendigkeit, Insulin in viel größeren Mengen gewinnen zu können, als über die herkömmlichen Quellen Rind und Schwein abzudecken ist, ist nur dann gegeben, wenn die Zahl der Zuckerkranken in Zukunft erheblich weiter steigen wird. Die in diesem Zusammenhang vorgenommenen Schätzungen variieren aufgrund der unterschiedlichen Grundannahmen stark. Über eine Ernährungsumstellung auf ballastreichere, vollwertigere Nahrung ließe sich bei vielen Menschen die Zuckerkrankheit ganz vermeiden, der Zeitpunkt des Ausbruchs der Krankheit

verschieben oder die Abhängigkeit von Insulin deutlich senken. Unverträglichkeitsreaktionen treten in gleichem Maße bei gentechnisch produziertem Humaninsulin auf wie bei Präparaten, die aus der Bauchspeicheldrüse von Schweinen gewonnen und nachträglich chemisch modifiziert werden. Die allergischen Reaktionen sind offensichtlich weniger auf das Insulin selbst als auf seine im Körper bei der Verabreichung entstehenden Abbauprodukte oder auf Spuren von Verunreinigungen zurückzuführen, die wohl bei keinem Präparat vermieden werden können. Dagegen läßt sich feststellen, daß auf dem pharmazeutischen Markt ein Verdrängungswettbewerb zwischen gentechnisch produziertem und herkömmlichem Insulin stattfindet. Die Entwicklung von leicht abgewandelten Insulinpräparaten ist eine Reaktion auf diesen Verdrängungswettbewerb und soll weitere Marktanteile sichern helfen. Die an solche gentechnisch modifizierten Präparate geknüpften medizinischen Hoffnungen sind bisher durch keine wissenschaftlichen Belege und Erfahrungswerte untermauert.

Durch die Methoden der Gentechnik können weiterhin erstmals körpereigene Wirkstoffe, die auf das Immunsystem wirken, massenhaft produziert, als pharmazeutisches Produkt auf den Markt und in die klinische Praxis gebracht werden. Ihre Zuordnung zu Krankheitsgeschehen ist bisher nicht möglich. Die in diese Wirkstoffgruppe gesetzten Hoffnungen z. B. als Wundermittel gegen Krebs haben sich nicht erfüllt. *Ihre Produktion ist darüber hinaus mit gesundheitlichen Risiken für die Beschäftigten verbunden* (s. SV Laborsicherheit).

Die Probleme der Anwendung immunregulatorischer wirksamer körpereigener Wirkstoffe lassen sich wie folgt umschreiben:

- sie sind Teil vielfach vernetzter Regulationsabläufe des Körpers, die bisher nur ansatzweise bekannt sind;
- sie entfalten ihre Wirkung meist bei geringen Konzentrationen am Ort ihrer Entstehung. Ein Transport über die Blutbahn zum Wirkort erfordert die Anwendung unphysiologisch hoher Dosierungen. Wahrscheinliche Folgen sind störende Einflüsse auf die komplexen Regelungsmechanismen des körpereigenen Abwehrsystems, aber auch auf die mit ihm verbundenen Systeme, die an der Steuerung der Nervenreaktionen sowie der Hormonproduktion beteiligt sind (neurophysiologisches und endokrines System). Experimentelle und klinische Studien mit Interferonen belegen diese Annahmen.
- Tierversuche lassen in vielen Fällen keine Rückschlüsse auf die Wirkungsweise dieser Stoffe am Menschen zu, nur über Menschenversuche könnte ihre Wirkungsweise herausgefunden werden. Hier liegen bereits erste Vorschläge vor, daß der behandelnde Arzt jeweils Testreihen an seinen Patienten vornimmt, um die Krankheit zu finden, für die diese Stoffe eingesetzt werden können (Böni et al. 1986).

Dies steht im Gegensatz zu den allgemein anerkannten und im Arzneimittelgesetz niedergelegten

Grundsätzen für die Zulassung von Arzneimitteln. Erst wenn der Nachweis der spezifischen Wirksamkeit und relativen Unbedenklichkeit in Zusammenhang mit einem bestimmten Krankheitsbild erbracht war, durfte die Phase III und IV der klinischen Prüfung begonnen werden.

Die durch die Gentechnik verfügbar gewordenen *Neuropeptide eröffnen durch die Möglichkeiten der Manipulation der menschlichen Psyche eine weitere Risikodimension*. Der Versuch psychisches Leiden oder „Verhaltensauffälligkeiten“ auf eine Fehlregulation des Gehirnstoffwechsels zurückzuführen, geht von der Annahme aus, Bewußtsein und Verhalten seien objektivierbar und könnten auf biochemische Ereignisse zurückgeführt werden. Damit werden die psychischen und sozialen Bedingungen, unter denen der betroffene Mensch lebt, also seine Individualgeschichte zu vernachlässigbaren Komponenten seelischen Leidens. Eventuell auftretende biochemische Abweichungen werden so zu Ursachen einer Erkrankung erklärt und dabei außer Acht gelassen, daß sie u. U. erst Folge von sozialen oder individuellen Dauerbelastungen sind. *Die Symptombekämpfung, so angezeigt und notwendig sie im Einzelfall auch sein kann, gerät so zum Ersatz für die Veränderung krankmachender sozialer und gesellschaftlicher Verhältnisse.*

Impfstoffe mit Hilfe gentechnischer Methoden in der Anwendung sicherer zu machen oder überhaupt erst herzustellen, ist eine der in der Öffentlichkeit am deutlichsten wahrgenommenen potentiellen Möglichkeiten dieser Technologie. Der Hintergrund für die hieran geknüpften Hoffnungen ist ernst. Jeden Tag sterben ca. 40 000 Kinder an Infektionskrankheiten, die aber durch bereits vorhandene Impfstoffe, in erster Linie aber durch die Versorgung der Betroffenen mit sauberem Wasser und ausreichenden Nahrungsmitteln vermeidbar wären (Grant 1985). *Ein weltweites Programm, durch das alle Kinder in der Dritten Welt mit sauberem Wasser, (bereits vorhandenen) Impfstoffen und Medikamenten versorgt werden könnten, würde jährlich ca. 50 Mrd. US-Dollar kosten. Das sind gerade 10% der Summe, die die USA und die UdSSR zusammen jährlich in die Produktion von Waffen investieren* (Morley 1985). In den Ländern der südlichen Erdhalbkugel leben 8 Mio. Menschen, die an der Folge der heute schon durch Impfung vermeidbaren Kinderlähmung leiden, und jährlich kommen ca. 35 000 Neuerkrankungen hinzu (Enders, Schwick 1983).

Global gesehen sind die größten gesundheitlichen Probleme also nicht dadurch bedingt, daß keine ausreichenden Medikamente bzw. Impfstoffe zur Verfügung stehen, sondern dadurch, daß ökonomische und soziale Bedingungen die Anwendung bereits heute vorhandener Möglichkeiten verhindern. Daran werden auch gentechnisch hergestellte Impfstoffe nichts ändern. Im Gegenteil, überzogene Hoffnungen in die Entwicklung und Wirksamkeit solcher medizinischer „Wunderwaffen“ tragen eher zur Verschleierung der entscheidenden Ursachen für die weltweiten Gesundheitsprobleme bei, als daß sie die dringend notwendigen, strukturellen und politischen Veränderungen in die Wege leiten würden.

Auch DIE GRÜNEN übersehen nicht, daß virale Infektionskrankheiten wie z. B. AIDS auch in den reichen Ländern die Gesundheit der Menschen bedrohen, und daß es notwendig ist, Wege und Mittel zur Prävention und Therapie solcher Krankheiten zu entwickeln. Es darf jedoch ebenso nicht übersehen werden, daß gentechnische Neukombinationen des Erbmaterials infektiöser Erreger, wie sie im Zusammenhang mit der Erforschung der Wirkungen solcher Erreger vorgenommen werden, die Möglichkeit der Entstehung neuer Krankheitserreger beinhalten.

Die Frage nach den Risiken, die wir in Erwartung eines potentiellen Nutzens auf uns zu nehmen bereit sind, stellt sich an dieser Stelle in besonders brisanter Form. Sie muß an jede präventive und kurative Strategie der Krankheitsbekämpfung gestellt werden, in diesem Zusammenhang besonders an diejenigen, die sich der Herstellung und Verwendung gentechnisch neukombinierten Erbmaterials infektiöser Erreger bedienen.

Deshalb ist es notwendig, eine breite gesundheitspolitische Diskussion darüber zu führen, welche Strategien in der Bekämpfung wichtiger Krankheiten verfolgt werden und welche Risiken dabei in Kauf genommen werden sollen. Eine solche Diskussion kann und darf nicht alleine in „Expertenkreisen“ stattfinden, „... sondern viele Menschen aus anderen Lebensbereichen müssen über die verschiedenen Gefahren (der Gentechnologie) informiert werden sowie an Entscheidungen über die zu entwickelnden Verfahren mitwirken... Ohne diese Information und ohne aktive Beteiligung wird sich die Öffentlichkeit von den sogenannten Experten täuschen lassen, die von dem Einsatz dieser Technologie am meisten profitieren — in bezug auf Macht, Prestige und Gewinn — während wir übrigen nur mit den Gefahren leben (müssen)“ (Hubbard 1985).

Die Fraktion DIE GRÜNEN empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die Bundesregierung aufzufordern,

- in Zusammenarbeit mit der WHO unter Einbeziehung infrastruktureller Rahmenbedingungen umfassende Strategien zur Krankheitsvorsorge zu entwickeln. Den gemeindenahen, an die entsprechenden regionalen und nationalen Verhältnisse angepaßten, dezentralen „low technology“ Ansätzen ist unbedingt der Vorzug einzuräumen vor zentralisierten, high technology-Ansätzen;
- in Zusammenarbeit mit der WHO einen Prioritätenkatalog für die Entwicklung von Medikamenten und Impfstoffen zu erstellen und solche Entwicklungen vorrangig zu fördern. Dabei muß globale Gerechtigkeit oberstes Prinzip sein;
- die Entwicklung von Medikamenten, insbesondere Impfstoffen, von einer umfassenden, vorausschauenden Erforschung der mit solchen Wirkstoffen verbundenen Risiken zu begleiten. Solche, den medikamentösen Entwicklungen vorausgehenden und sie begleitenden Programme müssen vorrangig gefördert werden.

Ferner empfiehlt die Fraktion DIE GRÜNEN dem Deutschen Bundestag, die Bundesregierung aufzufordern,

- Forschungsgelder bereitzustellen, die der Weiterentwicklung ganzheitlicher Ansätze in der Medizin dienen, die den Menschen in seinem sozialen Umfeld und seiner Umweltgebundenheit sehen und daraus abgeleitet, Behandlungsmöglichkeiten entwickeln, die auch die Veränderung krankmachender Verhältnisse miteinbeziehen;
- Maßnahmen einzuleiten, die ein gleichberechtigtes Nebeneinander unterschiedlicher medizinischer Ansätze und Behandlungsmethoden ermöglichen;
- die öffentlichen Krankenkassen zu verpflichten, die Kosten für diese Behandlungsmethoden zu übernehmen.

3. Landwirtschaft und Nahrungsmittelproduktion

Nach Ansicht der Fraktion DIE GRÜNEN ist die Hauptaufgabe der Landwirtschaft die sichere Versorgung der Bevölkerung mit gesunden Lebensmitteln d. h. mit solchen, die rückstandsfrei und deren ernährungsphysiologisch wertvolle Inhaltsstoffe möglichst weitgehend erhalten sind. Von ebenso großer Bedeutung ist die Bewahrung und Pflege einer vielfältigen, ökologisch intakten Kulturlandschaft und die Erhaltung von fruchtbaren Böden, reinem Wasser und sauberer Luft. Bei der Erfüllung dieser Aufgaben gilt es Arbeitsplätze mit angemessenen Arbeitsbedingungen und Entlohnung, und damit auch lebendige, menschengerechte, soziale und ökonomische Strukturen im ländlichen Raum zu erhalten. Dies ist nicht zuletzt auch ein wichtiger Beitrag zur Wahrung von kultureller Identität und Vielfalt.

Die Landwirtschaft der Bundesrepublik wie auch der anderen Industrieländer hat diese Aufgaben in den vergangenen Jahrzehnten immer schlechter erfüllt. Ursache dieser Entwicklung war eine einseitige Ausrichtung auf Produktivitätssteigerung, Spezialisierung und Wachstum der Betriebe, massiver Einsatz von Maschinen und Chemie. Die sozialen, wirtschaftlichen und politischen Schäden, die diese verfehlte Entwicklung sowohl in den hochindustrialisierten Ländern als auch in der Dritten Welt verursacht hat, sind bekannt.

Auch die ökologischen Folgen haben bereits verheerende Ausmaße genommen. Statt die Umwelt zu pflegen und zu erhalten, ist die industrialisierte Landwirtschaft immer mehr zu einer Quelle der Umweltbelastung und -zerstörung geworden.

In dieser Situation wird nun die Gentechnologie als Allheilmittel für all diese Probleme präsentiert. Eine Sicherung der Ernährung in der Dritten Welt ebenso wie der Abbau der Überschüsse der Ersten Welt, Milderungen der ökologischen Schäden durch Fruchtfolgeerweiterungen, selbst-düngende und widerstandsfähige Pflanzen und dennoch weitere Er-

trags- und Leistungssteigerungen, usw. werden versprochen.

Nach Ansicht der GRÜNEN hat der Zwang zur Rationalisierung und Technisierung landwirtschaftlicher Betriebe mit nicht kostendeckenden Erzeugerpreisen die heutige ökologische, ökonomische und soziale Misere der Landwirtschaft hervorgerufen. *Mit dem Einsatz gentechnischer Verfahren zur weiteren Steigerung der Effizienz und Leistung von Kulturpflanzen und Tieren nach enggefaßten Wertungskriterien wird diese Krise in wirtschaftlich-struktureller Hinsicht rapide verschärft, mit den entsprechenden sozialen Konsequenzen. Ebenso verschärft wird die Vernichtung genetischer Ressourcen und die Gefährdung der Ökosysteme durch den Einsatz von Chemikalien. Hinzu kommt ein unübersehbares Gefahrenpotential durch die geplante Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen.*

DIE GRÜNEN sprechen sich gegen die Anwendung gentechnischer Verfahren aus, die die Misere der Landwirtschaft nicht an der Wurzel bekämpfen, und fordern statt dessen Maßnahmen, die vor allem dort ansetzen, wo die wesentlichen Ursachen der Probleme der modernen Landwirtschaft zu suchen sind.

Die Kritik an der Anwendung der Gentechnologie in der Tierproduktion, Pflanzenproduktion und Nahrungsmittelverarbeitung sowie GRÜNE Alternativstrategien werden in den folgenden Abschnitten dargestellt.

3.a Tierproduktion

Die moderne Tierproduktion hat sich in ihrer Zielsetzung und ihren Methoden von der traditionellen Tierhaltung in der bäuerlichen Landwirtschaft weit entfernt. Eingebunden in die bäuerliche Wirtschaftsweise verbrauchten die Tiere in erster Linie Agrarprodukte, die als menschliche Nahrung nicht direkt verwertbar waren. Sie lieferten dafür nicht nur höherwertige Nahrungsprodukte sondern auch natürliche Düngemittel. Heute arbeitet die Intensivtierhaltung bodenunabhängig, meist mit Importkraftfutter und routinemäßigem Medikamenteneinsatz. Die Gesamtenergiebilanz der Produktion selbst ist negativ. Sie wird durch die Lagerung der Überschüsse und die damit verbundenen Verarbeitungs- und Transportverfahren weiter gesteigert.

Mit dem Einsatz von Fortpflanzungs-, Gen- und Computertechniken sollen in der Tierproduktion weitere Produktivitätssteigerungen des Einzeltiers erreicht werden. In der Rinderzucht ist die künstliche Besamung schon lange Routine; 93% aller kuhhaltenden Betriebe mit 5,8 Mio. Kühen in der Bundesrepublik Deutschland sind von dieser technisierten Fortpflanzung abhängig und damit von den (meist tiefgefrorenen) Samen der nur 5 000 Zuchtbullen. Damit nimmt die Gefahr der Verbreitung von unerwünschten, nicht immer sofort sichtbaren Eigenschaften und Erbkrankheiten stark zu. Jedes Tier trägt mehrere solche Eigenschaften, die sich erst bei hohem Inzuchtgrad auswirken.

Eines der vorrangigen Ziele der Züchtung ist nach wie vor die Steigerung der Milchleistung. Sie wird mit einer *abnehmenden Widerstandsfähigkeit, Fruchtbarkeit und Lebensdauer der Tiere* erkaufte. Immer mehr Kühe müssen infolgedessen innerhalb der ersten fünf Lebensjahre geschlachtet werden. Die Häufigkeit von Stoffwechsel- und Klauenkrankheiten steigt und, als Antwort darauf, der prophylaktische oder therapeutische Einsatz von Hormonen und Antibiotika. Als Ergebnis ist auch die menschliche Gesundheit bedroht, so z. B. durch Medikamentenrückstände in den Nahrungsmitteln und die Ausbreitung von Mikroorganismen, die gegen häufig verwendete Antibiotika widerstandsfähig geworden sind. Ähnliches gilt für die Schweinezucht, wo hohe Mastleistungen ebenso auf Kosten der Tiergesundheit und Fleischqualität erzielt wurden.

Innerhalb der Tierzucht werden nur wenige Hochleistungsrassen eingesetzt (so werden nur 2% der Besamungsbullen zur Erzeugung der nächsten Generation von Zuchtbullen verwendet). Lokale Schläge und Rassen werden zunehmend verdrängt. Der damit schon massive *Verlust von genetischer Vielfalt* wird durch den steigenden Einsatz des Embryotransfers (1985: 6 500 Transfers beim Rind) dramatisch verschärft. Weibliche Spitzentiere werden nur noch als „Eizellenlieferantinnen“ (nach massiver Hormonstimulierung) verwendet. Ihre Embryonen können von beliebigen, als minderwertig eingestuften „Ammenmuttertieren“ ausgetragen werden. Der Embryotransfer hat zudem den Weg für die Erprobung weiterer Techniken eröffnet. Geschlechtsvorherbestimmung, Klonen und gentechnische Eingriffe werden mit dem Ziel durchgeführt, noch mehr Nachkommen von Hochleistungstieren in noch kürzerer Zeit zu erhalten. Dabei werden die negativen Folgen der Zuchtpolitik und die Einschränkung der genetischen Vielfalt verschärft. Hinzu kommt, daß technische Erfordernisse wie die Gefriertauglichkeit der Samen, Eizellen und Embryonen oder die positive Reaktion auf Hormongaben zu Selektionsmerkmalen werden. Ungeklärt ist z. B., ob das Nicht-Reagieren auf Hormonspritzen ein Ausdruck der Stabilität und Gesundheit des gesamten Tieres und seines Hormonhaushalts — und damit ein eher wünschenswertes Merkmal ist.

Mit Hilfe gentechnischer Produkte und Verfahren sollen die hier beschriebenen Probleme einer verfehlten Ausrichtung des Gesamtsystems heutiger Tierzucht und -produktion nicht etwa an ihrer Wurzel bekämpft werden. Statt dessen sollen die Opfer dieser Fehlentwicklung — die Tiere selbst — weiter manipuliert werden. Mittels gentechnischer Manipulation sollen weitere Leistungssteigerungen erzielt und die schlimmsten Folgen einer widersinnigen Tierzucht und -haltung — also Krankheits- und Streßanfälligkeit — abgemildert werden.

Die Gefahren dieses Vorgehens liegen zunächst in den dabei verwendeten Techniken selbst und werden z. T. in anderen Abschnitten des Mehrheitsberichts bzw. des Sondervotums ausführlicher behandelt (s. MV: „Tierzucht“, „Laborsicherheit“ und GRÜNES Sondervotum zur Laborsicherheit). Hinzu

kommen bei verschiedenen Vorhaben — so z. B. die Manipulation von Pansenmikroorganismen — die Probleme einer damit zwangsläufig verbundenen Freisetzung der gentechnisch veränderten Organismen. Schon das äußerst dürftige Wissen über die Genetik und Biologie dieser Pansenbewohner und ihre Wechselwirkungen mit der Umwelt innerhalb und außerhalb des Tieres spricht gegen die Verwendung derart manipulierter Bakterien.

Projekte zur gentechnischen Manipulation von Tieren ebenso wie die gentechnische Herstellung von Hormonen oder anderen Stoffen zum späteren Einsatz in der Tierhaltung führen die „Scheuklappen-Politik“ in der Züchtung nur fort. Die Übertragung einzelner Gene aus Wildschweinen soll dem Hausschwein wieder schmackhaftes Fleisch und Widerstandsfähigkeit verleihen. *Es wird ignoriert, daß Anfälligkeit für Streß oder Infektionskrankheiten eine Folge der Schwächung des Gesamtorganismus und damit der Haltungsbedingungen ist* und deshalb weder mit einem „magischen“ Stoff noch mit einem „Super-Gen“ zu beseitigen ist. Neue Folgeprobleme sind damit vorprogrammiert. Oft scheitern diese Versuche schon an den biologischen Realitäten. So ist es trotz langwieriger Forschungsarbeiten nicht gelungen, einen gentechnologischen Maul- und Klauenseuche-Impfstoff herzustellen. Auch kann die Manipulation von Lebendimpfstoffen zu unerwarteten Veränderungen in der Pathogenität und in der Wirtsspezifität der verwendeten Organismen führen.

Von mindestens ebenso weitreichender Bedeutung wie die biologisch-ökologischen sind die ökonomischen und sozialen Folgewirkungen dieser Techniken (s. auch SV: Arbeitsplätze, Markt- und Produktionsstrukturen). So wird die Monopolbildung und Konzentration in der Züchtung durch die Patentierung von gen- und fortpflanzungstechnischen Verfahren und die Gewährung von Sortenschutzrechten begünstigt. In der Tierzucht drängen beteiligte Gentechnologen darauf, ihre transgene „Tierkonstruktion“ auch unter *Patentschutz* stellen zu dürfen. Damit wäre die Herabsetzung der Nutztiere zum Produktionsmittel und zur Ware endgültig besiegelt.

Agrarpolitisch stellt die Gentechnologie ein weiteres Instrument zur Industrialisierung und Rationalisierung der Tierproduktion dar. Die EG hat für die nächsten 15 Jahre eine Agrarstruktur vorgezeichnet, bei der die Anzahl der Betriebe und der Tiere jeweils um die Hälfte reduziert werden soll. So wird der Bedarf an Hochleistungstieren festgeschrieben — und damit die weitere Zerstörung der bäuerlichen Landwirtschaft in Kauf genommen. Die verbleibenden Milchbauern werden, um konkurrenzfähig zu bleiben, ihre Betriebe weiter technisieren müssen. So sollen computerisierte und individualisierte Fütterungsprogramme eingeführt werden oder eine „automatisierte Umwelt, die Streßwirkungen auf die Tiere aufgrund von abnormen Witterungsbedingungen reduziert“ (Kalter 1985). *Mensch und Tier verkommen zunehmend zu Anhängseln der Maschine.*

Tiere sind keine Baukastensysteme, in denen Gene nach den Bedürfnissen der Produktion beliebig zu-

sammengesetzt und zur grenzenlosen Produktion angeschaltet werden können. Technisierte Fortpflanzung und die gentechnische Zurichtung von Tieren beschleunigen die Vernichtung der natürlichen Vielfalt tierischer Lebewesen und können niemals einen gleichwertigen Ersatz schaffen. Statt dessen wird die durch die Intensivhaltung schon angegriffene innere Stabilität der Organismen zerstört. Der Einsatz gentechnischer Produkte und Verfahren erfordert einen noch höheren Einsatz an begleitenden Techniken und Energie. Konsequenzen dieser Technisierung sind eine Verschlechterung der Arbeitsplatzqualität für den Bauern und eine weitere Entfremdung zwischen Mensch und Tier in der Züchtung und in der Landwirtschaft. Weiter entfremdet wird auch der Verbraucher von Lebensmitteln, die schon heute mehr als Fabrikprodukt denn als Lebensmittel tierischer Herkunft empfunden werden.

Nicht zuletzt muß betont werden, daß die Erprobung von gentechnischen Eingriffen an Nutz- und Labortieren die Möglichkeit ihrer Anwendung am Menschen eröffnet. Im Mehrheitsvotum der Kommission wird dieser Zusammenhang heruntergespielt. In den Bewertungen (MV: Tierzucht) wird die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus Tierversuchen auf den Menschen einmal herausgestellt — nämlich dort, wo sie in der Grundlagenforschung der Aufschlüsselung entwicklungsbiologischer Vorgänge dienen. An anderer Stelle wird die Übertragbarkeit nur für die Fortpflanzungstechniken (Embryotransfer, in vitro-Fertilisation) konstatiert, wenn es aber um Methoden zur gentechnischen Manipulation vom tierischen und menschlichen Erbgut geht, gelehnet.

Diese Argumentationsakrobatik führt zur Irreführung der Öffentlichkeit über die Unmöglichkeit einer solchen Grenzziehung zwischen anwendungsrelevanter und „reiner“ Grundlagenforschung.

DIE GRÜNEN wenden sich gegen die Anwendung gentechnischer Produkte und Methoden in der Tierzucht und Tierproduktion. Sie fordern die Abkehr von der industrialisierten Tierproduktion und die Weiterentwicklung einer menschen- und tiergerechten und ökologisch sinnvollen Tierhaltung.

Die Fraktion DIE GRÜNEN empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die Bundesregierung aufzufordern

- im Tierschutzgesetz ein Verbot der gentechnischen Manipulation von Tieren aufzunehmen;
- eine öffentliche Förderung von gentechnischen Forschungsprojekten (d. h., Projekte, die auf die Herstellung gentechnischer Produkte abzielen oder gentechnische Eingriffe an Tieren beinhalten) im Bereich Tierzucht oder -medizin einzustellen;
- jede öffentliche Unterstützung der Forschung und Anwendung des Embryotransfers, des Embryosplittings, der Chimärenbildung, der Geschlechtsbestimmung einzustellen;
- Maßnahmen zu entwickeln, die der Einengung der genetischen Vielfalt in der Tierzucht, insbe-

sondere durch die flächendeckenden Praktiken der künstlichen Besamung, entgegenwirken;

- sicherzustellen, daß das EG-Verbot von Steroid-Hormonen in der Tierhaltung nicht durch die Verwendung von gentechnisch erzeugten Wirkstoffen unterlaufen wird;
- Mittel für Forschungsprojekte im Bereich der Tierzucht und des ökologischen Landbaus bereitzustellen und die Arbeit von Landwirten, Kooperativen oder anderen, die angepaßte oder bedrohte Landrassen pflegen oder züchten, zu unterstützen;
- sich ferner dafür einzusetzen, daß die Ausbildung der Tierärzte/innen und die Berufsordnung der Tierärzteschaft dahin gehend verändert werden, daß diese Ziele unterstützt werden;
- eine Novellierung des Tierzuchtgesetzes einzuleiten, die die Gesunderhaltung, ökologische Verträglichkeit und artgerechte Haltung sowie die Qualität der tierischen Lebensmittel stärker berücksichtigt, statt vorrangig quantitative Leistungsmerkmale festzuschreiben;
- Bestandsobergrenzen für alle Nutztiere einzuführen, die industrielle Tierhaltung zu unterbinden und die artgerechte Tierhaltung zu fördern.

3.b Pflanzenproduktion

Große Ertragssteigerungen in der Pflanzenproduktion wurden in den vergangenen Jahrzehnten mit folgenden Mitteln erreicht: Anbau in großflächigen Kulturen, der eine Bearbeitung mit möglichst großen Maschinen gestattete, Übergang zu enggestellten Fruchtfolgen, Beseitigung von Hecken, Feuchtwiesen usw., Einsatz von großen Mengen synthetischer Düngemittel, Wuchsstoffen und von Insekten- und Unkrautvernichtungsmitteln anstelle der früher üblichen mechanischen oder biologischen Abwehrmaßnahmen (Hacken, Absammeln, Verwendung von günstigen Fruchtfolgen oder positiv sich auswirkende Begleitpflanzen).

Dabei wurden vielfach Nützlinge zurückgedrängt, bessere Verbreitungs- und Wachstumsbedingungen für Schädlinge und Konkurrenzpflanzen geschaffen, und viele nichtkonkurrierende Pflanzen- und Tierarten vernichtet. Die Antwort auf diese Probleme bestand im weitergesteigerten Einsatz von giftigen Schädlingsbekämpfungsmitteln.

Diese Strategien sowie die *einseitige Ausrichtung der Züchtung auf Ertragssteigerung* haben zu erheblichen Problemen geführt:

- abnehmende Widerstandsfähigkeit der Pflanzen gegenüber Schädlingsbefall und Umwelteinflüssen aufgrund der genetischen Einförmigkeit der Sorten;
- gesundheitlich bedenkliche Rückstände in den Nahrungsmitteln;
- steigende Belastung der Oberflächengewässer und des Grundwassers mit Nitrat und Pestiziden;

- abnehmende Lagerfähigkeit der Agrarprodukte;
- eine starke Ausweitung der Bodenerosion;
- ein beschleunigtes Aussterben von Wild- und Kulturpflanzen, das die genetische Vielfalt als Grundlage jeder Züchtungsmöglichkeit bedroht;
- immer wieder neuauftretende Widerstandsfähigkeit der Schädlinge (Insekten, Pilze, Konkurrenzpflanzen) gegen bisher verwendete Pestizide, was die Entwicklung und Anwendung neuer Pestizide nach sich zieht.

Trotz der inzwischen *bedrohlichen Umweltbelastung, die diese chemisierte und technisierte Landwirtschaft* verursacht, ist das fragwürdig gewordene Hauptziel der Pflanzenzüchtung nach wie vor die Ertragssteigerung. Hierzu wird immer wieder neues genetisches Material zum Einkreuzen — bzw. seitdem es die Gentechnik gibt zum „Einbauen“ — in die Pflanze benötigt. Dieses Genmaterial ist bereits eine teure Handelsware und die Entwicklung und der Vertrieb von Saatgut ein milliardenschweres Geschäft geworden. Multinationale Konzerne haben in den vergangenen Jahren zunehmend kleinere Saatgutfirmen aufgekauft und beherrschen diesen Markt. Veränderungen in der Sorten- und Patentschutzgesetzgebung Japans, der USA und der europäischen Länder haben diese Tendenz begünstigt (Mooney 1983).

In erster Linie sind es Öl- oder Pharmakonzerne — also die Hauptzeuger von synthetischem Dünger und Pestiziden — die nun die Grundlagen der Welt ernährung in ihren Privatbesitz bringen. Dieses Ziel wird auch mit dem Sammeln von Saatgut und Pflanzen weltweit, insbesondere aber in sogenannten Wawilowschen Zentren, verfolgt. Es handelt sich um bestimmte Regionen der Erde, wo auf relativ kleinem Raum eine besonders hohe Dichte von verschiedenen Arten und Sorten zu finden ist. Fast alle wichtigen Kultursorten stammen aus diesen Zentren, die hauptsächlich in den Ländern der Dritten Welt so z. B. in den Anden Südamerikas, in Südostasien und in Äthiopien liegen. Jahr für Jahr entsenden die Multis Expeditionen dorthin, um Rohmaterial für künftige Züchtungsarbeiten zu sammeln und damit ihre Genbanken zu füllen. Zugang zu ihren eigenen ursprünglichen Naturreichtümern haben die Entwicklungsländer kaum, auch bei den von staatlichen oder internationalen Organisationen geführten Genbanken nicht. Sie sind zwar Hauptlieferant, Hauptabnehmer der wertvollen Ressourcen sind jedoch die Industriestaaten (Mooney 1985). Es wird zu Recht von einem neuen, *genetischen Imperialismus gegenüber der Dritten Welt* gesprochen.

Genbanken sind auch aus anderen Gründen kein geeignetes Mittel, um die genetische Vielfalt der Erde zu erhalten. Tiefgekühlte Pflanzen können sich nicht mehr im Wechselspiel mit den ständig sich veränderten Umweltbedingungen der verschiedenen Regionen der Erde weiterentwickeln. Ihre Anpassungs- und Überlebensfähigkeit wird mit der Zeit verlorengehen — sofern sie nicht lange vorher einem Stromausfall oder der unsachgemäßen Lagerung in den Genbanken zum Opfer gefallen sind

(Doyle 1985). In den Genbanken werden ohnehin sehr wenige, wirtschaftlich attraktive Kultursorten aufbewahrt (Weizen, Mais, Reis, Soja). Bei der Sammlung und Konservierung werden Wildarten oder ökonomisch weniger interessante Sorten kaum berücksichtigt, es sei denn als mögliche Quelle für künftig in der Züchtung nutzbare Gene bzw. Eigenschaften.

Mit der zunehmenden Einführung neuer zellbiologischer und gentechnischer Methoden in der Pflanzenzüchtung werden sich die hier skizzierten Entwicklungen international verschärfen.

- Eine weitere Einengung der Züchtung auf wenige, weltweit vermarktbar Sorten, für die sich der höhere Forschungsaufwand lohnt, zeichnet sich ab;
- Die Gewährung von Patentrechten für Mikroorganismen und spezielle gentechnische Manipulationen erweitert die Möglichkeiten der privaten Kontrolle von Genressourcen; nun sollen auch gentechnisch manipulierte Pflanzen und Tiere patentiert werden können (s. SV „Patentrecht“);
- *Den Öl- und Chemiemultis eröffnen sich weitere Möglichkeiten, ihre Marktbeherrschung auszubauen* und kleine Konkurrenten aus dem Feld zu schlagen. Die Entwicklung von Kulturpflanzen, die gegen firmeneigene Pestizide widerstandsfähig sind, sind ein Beispiel dafür. Multinationale Konzerne wie Sandoz, Ciba-Geigy, BASF, Bayer und Hoechst arbeiten an solchen Projekten.

Im Bereich der Pflanzenzüchtung soll die Gentechnologie die Züchtung beschleunigen und billiger werden lassen, da neue Sorten nicht mehr auf dem Feld über mehrere Wachstumsphasen hinweg sondern im Labor und Gewächshaus entwickelt werden können. Vor allem sollen aber mit klassischer Züchtung nicht erreichbare Eigenschaften — Widerstandsfähigkeit gegen Schädlingsbefall, extreme Boden- oder Klimabedingungen aber auch Pestizide — erzielt werden. In weiteren Projekten wird höherer Nährstoffgehalt oder die Fähigkeit, Stickstoff aus der Luft zu verarbeiten (an Stelle von Dünger) — mittels Genübertragung angestrebt.

Inzwischen sind viele Gentechnologen mit Prognosen bezüglich der Realisierungschancen dieser Ziele vorsichtig geworden. Denn um Pflanzen beispielsweise die Widerstandsfähigkeit gegen Salz im Boden zu verleihen, muß erst festgestellt werden, welche Teile der Erbsubstanz die Information für diese Eigenschaft liefern. In vielen Fällen, beispielsweise bei der Stickstofffixierung handelt es sich dabei nicht um ein Gen, sondern um viele verschiedene, die im komplexen Zusammenspiel miteinander die gewünschte Eigenschaft herausbilden (multi-faktorielle Vererbung). Ob es also den Gentechnologen tatsächlich gelingen wird, komplexe Eigenschaften der Pflanze überhaupt zu verbessern, oder ob solche Projekte nicht eher dazu dienen, als Aushängeschild die Akzeptanz dieser Technik zu erhöhen, ist offen.

Zudem ist die Behauptung, gentechnische Verfahren stellen nur eine Weiterführung oder Verfeinerung der bisherigen Züchtungstechniken dar, schon unter Betrachtung der im Labor und Gewächshaus verwendeten Methoden *unhaltbar*, denn

- bei der Übertragung von Genen ist nicht sichergestellt, daß die gewünschten Gene nur die gewünschte Wirkung entfalten;
- die Wechselwirkungen des fremden Gens mit den vorgefundenen Genabschnitten bzw. des dann produzierten Genprodukts im Gesamtstoffwechsel der Pflanze sind nicht einschätzbar;
- zur Genübertragung werden in der Regel Pflanzenviren verwendet, denen die Fähigkeit, in den Pflanzen Krankheiten auszulösen, „herausgeschnitten“ wurde; bei verschiedenen Arbeitsschritten wird also mit Erregern von Pflanzenkrankheiten gearbeitet, es werden neue Varianten davon oder Kombinationen mit nicht pathogenen Formen erzeugt, usw. Damit ist z. B. die Wahrscheinlichkeit der ungewollten Freisetzung eines bisher nicht bzw. nicht in dieser Menge vorkommenden krankheitserregenden Stammes erhöht. Darüber hinaus gibt es experimentelle Hinweise dafür, daß sich solche „entschärfte“ Viren unter Freilandbedingungen wieder zu neue Krankheiten auslösenden Erregern entwickeln können.

Die Herstellung gentechnisch manipulierter Pflanzen hat darüber hinaus das Ziel, diese Produkte möglichst bald auf den Markt und damit auf das Feld zu bringen, sie also nicht nur im Labor sondern im Freiland anzubauen. Hier kommen aber noch *zahlreiche ungeklärte Fragen hinsichtlich der möglichen ökologischen Folgewirkungen hinzu:*

- Es ist noch ungeklärt, in welchem Ausmaß neue pflanzliche Genkombinationen auf andere Arten übertragen werden können. Auf diese Weise könnten aber nicht nur die Kulturpflanzen, sondern auch die „Unkräuter“ widerstandsfähig werden gegen Schädlingsbefall oder gegen Pestizide.
- Die erfolgreiche Konstruktion von stickstofffixierenden Pflanzen erscheint angesichts der mehr als 18 an diesem Prozeß beteiligten Gene mehr als unwahrscheinlich. Sollte sie jedoch gelingen, wäre es unmöglich, die Folgen des Anbaus solcher Pflanzen für das globale Klima (z. B. durch Änderung des Stickstoffanteils in der Luft) und das Bodenleben durch Laborsimulation zu erproben.

Die fehlende *Umweltverträglichkeit* der Herstellung und Anwendung gentechnisch manipulierter Pflanzen muß, wie bei anderen gentechnischen Produkten, auf dem Hintergrund der verfolgten Nutzungsziele gesehen werden. Diese sind, gemessen an nicht nur biologisch-ökologischen Kriterien, sondern ebenso an sozialen und wirtschaftlichen Kriterien, bestenfalls fragwürdig, in der Regel jedoch mit den Leitlinien GRÜNER Politik völlig unvereinbar.

So ist z. B. der Versuch, mittels Gentechnologie widerstandsfähige Pflanzen herzustellen, schon biolo-

gisch höchst fragwürdig. Natürliche Schutzmechanismen haben die Pflanzen im Verlaufe einer Jahrtausende oder gar -millionen dauernden, evolutionären Anpassung herausgebildet; entsprechend vielfältig sind die verschiedenen Formen des Schutzes gegen Krankheit oder extreme Klimabedingungen. Insofern kann der Ansatz, diese Anpassung durch die punktuelle „Nachrüstung“ der Pflanze nachzuahmen, kaum gleichwertig sein. Eher wird sie schon innerhalb der Pflanzen andere Stoffwechselprozesse aus dem Gleichgewicht bringen bzw. etwa bei der Krankheitsresistenz nur eine kleine Verschnaufpause vor dem nächsten Krankheitsbefall bieten. Wie in der Human- oder Tiermedizin ist auch *in der Bekämpfung von Pflanzenkrankheiten eine echte Ursachenbekämpfung notwendig*. Diese müßte geleitet sein von der Erkenntnis, daß bei Anfälligkeit gegenüber Krankheiten der „Fehler“ weniger in der Pflanze selbst als vielmehr im gesamten Anbausystem zu suchen ist, die Anfälligkeit also gewissermaßen als „Bioindikator“ verstanden werden soll.

Ebenso ist *die Vision einer „Superpflanze“*, die resistent ist gegen alle Widrigkeiten der Umwelt (und der agrochemischen Industrie selbst), sich selbst düngt, eine optimale Nährstoffzusammensetzung aufweist, für die industrielle Verarbeitung gut geeignet ist und dabei Höchstserträge liefert, *höchstens von propagandistischem Wert*. Biologisch gesehen schließen sich diese Ziele größtenteils gegenseitig aus. Die Optimierung einer Eigenschaft ändert in aller Regel den Gesamtstoffwechsel und wirkt sich dabei u. U. nachteilig auf andere, erwünschte Qualitäten wie z. B. Nährstoffgehalt oder Wachstum. Dementsprechend sind Sorten, die in extremen Klimazonen natürlich vorkommen, in der Lage, unter diesen Bedingungen auch ohne aufwendige Düngung, Bewässerung usw. zuverlässig durchschnittliche Erntemengen — aber eben keine Spitzenerträge zu liefern. Angesichts der heutigen ökologischen Krise der Landwirtschaft wäre der Rückgriff auf solche, an spezifische Standorte angepaßte Sorten nicht nur für extreme Klimazonen der Dritten Welt, sondern auch in der Industrielandwirtschaft der Ersten Welt, dringend geraten.

Darüber hinaus halten es DIE GRÜNEN für widersinnig, mittels Gentechnologie weitere Ertragssteigerungen in der industrialisierten Landwirtschaft erzielen zu wollen, so daß eine immer geringere Fläche für die Produktion von Nahrungsmitteln ausreicht, um die dann freiwerdenden Flächen wieder aufzuforsten oder sie als Erholungsraum oder Naturschutzgebiet auszuweisen, wie im Kommissionsbericht in Aussicht gestellt. Wie die Kommission richtig feststellt, ist der Erhalt einer wertvollen Kulturlandschaft nur durch eine landwirtschaftliche Nutzung möglich. Hinzu kommt, daß die weiterintensivierte Nutzung von Hohertragsflächen nicht nur eine Umweltbelastung von benachbarten Naturschutzflächen mit sich bringt, sondern auch die Verseuchung von Grundwasser, Oberflächengewässern, Boden und Nahrungsmittel weiter verschärft. *Somit kann die Antwort auf die ökologische, ökonomische und soziale Misere der heutigen Landwirtschaft nur eine Reduzierung der Intensität der Be-*

arbeitung auf allen Flächen, eine Erhöhung der extensiven Nutzung und die *Ausweitung der Anwendung umweltgerechter Anbaupraktiken*, wie sie im biologisch-ökologischen Anbau entwickelt worden sind, sein. Nur so kann die Umwelt insgesamt — und nicht nur einzelne Oasen — geschützt werden ebenso wie Arbeitsplätze und Sozialstrukturen im ländlichen Raum.

Die Fraktion DIE GRÜNEN empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die Bundesregierung aufzufordern,

- jede öffentliche Förderung von Forschungsprojekten im Bereich der Pflanzenzüchtung, die gentechnologische Methoden verwenden oder das Ziel haben, gentechnologisch veränderte Pflanzen zu erzeugen, einzustellen;
- statt dessen Forschungsarbeiten in den folgenden Bereichen zu fördern: Entwicklung der Methoden des biologischen Anbaus; Züchtung von Sorten, die für den biologischen Anbau besonders geeignet sind; Entwicklung von Verfahren des biologischen Pflanzenschutzes;
- zur Sicherung der bäuerlichen Landwirtschaft beizutragen, insbesondere mittels gestaffelter Erzeugerpreise und Entschuldungsprogramme;
- durch eine Stickstoffbesteuerung und Verbot gefährlicher Pestizide eine Verringerung des Einsatzes von Agrargiften und Kunstdünger herbeizuführen;
- eine Fluranreicherung durch Mischnutzflächen und Abschaffung der Flurbereinigungsverfahren; zu fördern;
- durch gezielte, befristete Umstellungsbeihilfen und Verbesserung der Beratung und der Direktvermarktung den ökologischen Landbau zu fördern;
- keine räumliche und funktionale Trennung in Intensivnutzgebiete und Natur„schutz“gebiete zu betreiben;
- die Erhaltung von wildwachsenden und vom Menschen genutzten Pflanzen in ihrer natürlichen Umgebung zu einem vorrangigen Ziel der Agrar-, Wirtschafts- und Umweltpolitik zu machen;
- das Sammeln von genetischem Material in Genbanken lediglich als befristete Notmaßnahme zur Verhinderung des Aussterbens von Arten und Sorten zu begreifen;
- in der Bundesrepublik sicherzustellen, daß sowohl staatlich geführte, als auch private Genbanken jedem Menschen zugänglich sind;
- sich dafür einzusetzen, daß dieses Prinzip auch international durch ein entsprechendes Abkommen unter Aufsicht der FAO eingehalten wird;
- ebenso sich einzusetzen für die Rückführung von genetischen Ressourcen, die nur noch in ausländischen Genbanken vorhanden sind, in ihre Ursprungsländer;

- die züchterische Arbeit von Bauern, Organisationen und kleineren Saatzuchtbetrieben zu unterstützen, insbesondere wenn sie sich der Pflege von bedrohten Landrassen widmen.

3.c Nahrungsmittelverarbeitung

Die Konservierung und Verarbeitung von Nahrungsmitteln ist das traditionell wichtigste Einsatzgebiet der Biotechnologie. Schon deshalb bietet die Nahrungsmittelindustrie ein weites Feld für den Einsatz der Gentechnologie. Diese Einschätzung wird von den Prognosen der Industrie und der Regierungen (so z. B. auch der EG) über das künftige Marktvolumen verschiedener gentechnischer Produkte bestätigt. Um so unverständlicher ist es, daß die Kommission diesen Bereich in ihrem Bericht nicht aufgenommen hat.

Der Einsatz der Gentechnologie in der Nahrungsmittelindustrie wird nicht nur viele Arbeitsplätze beeinflussen, sondern auch tiefgreifende Veränderungen auf dem Weltmarkt und den täglichen Verzehr von gentechnisch erzeugten Lebensmitteln durch weite Teile der Bevölkerung mit sich bringen. Deshalb sollen zumindest einige Beispiele und wahrscheinliche Folgewirkungen kurz skizziert werden.

Gentechnische Verfahren werden im Zusammenhang mit der Nahrungsmittelproduktion im wesentlichen auf zwei Ebenen eingesetzt: Zum einen, um solche Mikroorganismen zu verändern, die traditionell in biotechnologischen Umwandlungsprozessen benutzt wurden, also vor allem Hefen für die Brauerei oder Brotherstellung und verschiedene Milchsäurebakterien zur Erzeugung von Milchprodukten, Gemüsekonserven u. v. m.; des weiteren zur Entwicklung neuer oder veränderter Wege der Herstellung etwa von Lebensmittelzusätzen, Vitaminen oder Eiweißstoffen (die ihrerseits an Verarbeitungsverfahren beteiligt sein können = Enzymtechnologie) in gentechnisch „optimierte“ Mikroorganismen.

Hier werden die Hauptmotive für den Einsatz der Gentechnologie insgesamt sehr viel deutlicher genannt als bei anderen Anwendungsgebieten der Gentechnologie. Oberstes Ziel ist eine *Optimierung der verwendeten Organismen* bzw. ihrer biochemischen Eigenschaften *nach den Kriterien der industriellen Produktion*, d. h. die Steigerung von Produktausbeuten, Beschleunigung von Umwandlungsprozessen und Verbesserung von Eigenschaften, die verarbeitungstechnisch relevant sind. In diesem Sinne hofft man, „die qualitativen Defekte der landwirtschaftlichen Rohstoffe zumindest z. T. auszugleichen“ (Feillet 1985). Ebenso wie in der Tier- und Pflanzenzucht geht es um die Konstruktion einer neuen „Natur“, die besser als die vorhandene zur effizienten, industriellen Produktion von vermarktbareren Waren geeignet ist. Erfahrungen mit früheren technischen Neuerungen in der Nahrungsmittelindustrie (Nitrat-Pökeln, Lebensmittelbestrahlung) lassen auch für gentechnologische Verfahren erwarten, daß die Effizienzsteigerungen zu Lasten gesundheitlicher und ernährungsphysiologischer Gesichtspunkte gehen werden. Ebenso wird die

Produkttransparenz für die Verbraucher ins Hintertreffen geraten. Da eine Kennzeichnungspflicht für mit gentechnischen Verfahren erzeugte Nahrungsmittel nicht besteht, können zahlreiche Verbraucher in Zukunft zu ahnungslosen Konsumenten dieser Erzeugnisse werden.

Schließlich verspricht die Industrie, mit Hilfe gen- und biotechnischer Verfahren neue Geschmackserlebnisse zu bieten. Bisher hat jedoch die Weiterentwicklung der industriellen Nahrungsverarbeitung und Fertignahrungsproduktion Produkte hervorgebracht, die gemessen an geschmacklichen und ästhetischen Kriterien den naturbelassenen stets unterlegen waren.

Der Ausbau von gen- und biotechnischen Verfahren wird nur den großen, multinationalen Konzernen erhebliche Vorteile bieten. Kleinere Nahrungsmittelherzeuger können sich die notwendigen Forschungs- und Entwicklungsarbeiten ohnehin nicht leisten. Enzymtechnologie eröffnet den weltweit operierenden Konzernen die Möglichkeit, standardisierte Produktionsabläufe zu entwickeln, bei denen leicht auf die Erzeugung anderer Produkte oder die Verarbeitung anderer Rohstoffe für das gleiche Endprodukt umgestellt werden kann. So entsteht eine hohe Flexibilität hinsichtlich der Absatzmärkte und der Rohstoffquellen, die je nach Erntemenge, Preis oder politischen Verhältnissen gewählt werden können.

„Die traditionellen Zweige der landwirtschaftlichen Produktion (Weizen, Mais, Milch) werden zugunsten der neuen makromolekularen Zweige (Eiweißstoffe, Fette, Kohlenhydrate) zurückgedrängt. Bauern müssen sich daran gewöhnen, statt in Liter Milch oder Tonnen Weizen zu rechnen, die Mengen an Eiweiß oder Lipid pro Hektar zu kalkulieren“ (Feillet 1985). *So gerät der Landwirt zum Rohstofflieferanten, der mit Weizen-, Mais- oder Tapiokabauern weltweit in Konkurrenz steht — denn deren Produkte können ebensogut etwa für die Stärke-Süßstoff-Produktion der Industrie genutzt werden wie seine* (v. d. Doel, Junne 1986). Der fortgesetzte *Abbau von Arbeitsplätzen* in der Landwirtschaft, sowohl in den Industrieländern, als auch in der Dritten Welt, ist bei der notwendigen Ausrichtung auf Weltmarktpreise (die die EG für die Zuckerpreisordnung bereits beschlossen hat) eingeplant. Erzeuger in der Dritten Welt werden weitere Exportmöglichkeiten verlieren, sollte es gelingen, die Produktion von Agrarerzeugnissen, wie z. B. Kakao (ein Projekt des Nahrungsriesen Unilever) ganz in die Bioreaktoren der Industrie zu verlagern. Eine gentechnisch beschleunigte Champagner- oder Käse-Produktion wird auch in der hiesigen Industrie zu erheblichen Rationalisierungswirkungen führen: Innerhalb der großen Unternehmen werden Arbeitsplätze abgebaut, kleinere Betriebe werden vom Markt verdrängt. *Die politische und ökonomische Macht der Großkonzerne, die vom Saatgut und Pestizid bis zur Fertigmahlzeit den Markt beherrschen, erreicht neue Dimensionen.*

Die Fraktion DIE GRÜNEN sieht im Einsatz der Gentechnologie in der Nahrungsmittelverarbeitung

keinen Nutzen. Sie hält die zunehmend standardisierte und technisierte industrielle Verarbeitung von Nahrungsmitteln, insbesondere mit Hilfe der Gentechnologie und der Bio-Großtechnologie, aus gesundheitlicher, ernährungsphysiologischer und wirtschaftlicher Sicht für verhängnisvoll. Die langfristigen Auswirkungen solcher Produkte auf die menschliche Gesundheit sind nicht abzuschätzen.

Die Fraktion DIE GRÜNEN empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die Bundesregierung aufzufordern

- die Anwendung gentechnischer Verfahren zur Erzeugung und Verarbeitung von Nahrungsmitteln oder von Stoffen, die in der Nahrungsmittelverarbeitung verwendet werden, zu untersagen;
- Maßnahmen zu ergreifen, die eine weitgehende Naturbelassenheit der Agrarerzeugnisse und der daraus hergestellten Lebensmittel gewährleisten;
- im Sinne dieser Zielsetzung den Erhalt der bäuerlichen Landwirtschaft zu sichern und die Erweiterung bzw. den Aufbau von dezentralen, gemeinschaftlichen und handwerklichen Verarbeitungs- und Vermarktungsstrukturen zu unterstützen;
- die Weiterentwicklung, Verbesserung oder Wiedereinführung von traditionellen, ökologisch und gesundheitlich verträglichen biologischen Konservierungs- und Verarbeitungsverfahren zu unterstützen;
- die Kennzeichnung aller Lebensmittel hinsichtlich der Zusatz- und Inhaltsstoffe sowie der verwendeten Verarbeitungs- und Konservierungsmethoden in einer für die Verbraucher verständlichen Form verbindlich vorzuschreiben.

4. Biologische Stoffumwandlung und Rohstoffgewinnung

Die Nutzung von pflanzlichen und tierischen Agrarerzeugnissen für andere Zwecke als zur menschlichen Ernährung hat einen festen Platz im Rahmen traditioneller Bewirtschaftungsformen. Als Teil agrarwirtschaftlicher Kreisläufe geschah dies in der Regel ohne Beeinträchtigung der Nahrungsversorgung. Dazu gehörten ökologisch sinnvolle Fruchtfolgen oder die extensive Nutzung von Flächen, die sich für die Bestellung mit Nahrungspflanzen nicht lohnten, bzw. als Verwertung von Nebenprodukten der Tierhaltung oder des Pflanzenbaus (Leder, Stroh, Flachs, usw.). Diese Nutzung trug dazu bei, eine vielfältige, ökologisch wertvolle Kulturlandschaft zu entwickeln bzw. zu erhalten. Allerdings findet der Anbau von Rohstoffpflanzen, insbesondere in den tropischen Ländern der Dritten Welt, z. T. auf riesigen Flächen unter Ausbeutung oder Vernichtung der natürlichen Lebensgrundlagen statt. Der Plantagenanbau von Gummi, Indigo, Jute, Hanf, Arzneimittelpflanzen usw. ist zudem mit der Ausbeutung der einheimischen Arbeiter/innen und verheerenden sozialen und politischen Folgen verbunden.

In Mitteleuropa wurde diese Vielfalt in Produkten und Produktion vor allem in den letzten fünf Jahrzehnten aus der Landwirtschaft verdrängt. Der Zwang zur Spezialisierung, die Ausweitung von Monokulturen, das Verschwinden des dörflichen Handwerks und kleinerer Verarbeitungsbetriebe, die Betonung von wirtschaftlich attraktiveren Arten und Sorten in der Züchtung sind nur einige der Gründe für das Verschwinden vieler dieser nicht als Nahrungsmittel nutzbaren landwirtschaftlichen „Nebenprodukte“.

Von zentraler Bedeutung war jedoch die forcierte Entwicklung billiger Verfahren zur Herstellung von synthetischen Ersatzprodukten, meist auf der Basis der petrochemischen Industrie. Synthetische Textilien, Baumaterialien, Arzneimittel und Gebrauchsgegenstände wurden als nützlicher und billiger erachtet, zumindest so lange wie die massiven Probleme der Herstellungsverfahren und der hochgiftigen Abfälle sowie die Beseitigung der Produkte selbst noch unbekannt waren oder ignoriert wurden. Auch das Problem des hohen Energieverbrauchs solcher Produktionsprozesse wurde erst im Zusammenhang mit der „Ölkrise“ der siebziger Jahre ernstgenommen.

Zu diesem Zeitpunkt setzte die Diskussion um die Verwendung von nachwachsenden Rohstoffen in der Energiegewinnung und industriellen Produktion ein. Agrarerzeugnisse und andere Formen von Biomasse (beispielsweise aus Wäldern oder Meeren) sollten nicht-erneuerbare, insbesondere aber nicht-einheimische Energieträger und Rohstoffe ersetzen. Mit dem Abflauen der „Ölkrise“ und dem Rückgang der Ölpreise haben sich die *Rechtfertigungen für eine Entwicklung dieser regenerierbaren Rohstoffe* verlagert. Folgende Argumente stehen heute im Mittelpunkt:

- Abbau der Subventionen für die landwirtschaftliche Überschußproduktion, ihre Lagerung und Verarbeitung;
- Nutzung von für die Nahrungsmittelproduktion nicht benötigter Flächen;
- Einkommenssicherung oder -verbesserung für die Landwirte;
- geringere Belastung der Umwelt in der Produktion.

Die heutigen Programme zur Nutzung von Pflanzen als industrieller Rohstoff (ob von der Bundesregierung, der EG oder von den Industrieunternehmen) beschäftigen sich in den wenigsten Fällen mit traditionellen Pflanzenarten oder Verwertungsverfahren und Produkten. Diese sind in der Regel für eine industrielle Anwendung kaum attraktiv. Der Einsatz der Gentechnologie soll zu der Attraktivität dieser neuen Wege in zweierlei Hinsicht beitragen: Durch die Möglichkeit einer schnelleren Optimierung der Pflanzen für den industriellen Einsatz und durch die Entwicklung neuer oder optimierter Verarbeitungsprozesse mittels Mikroorganismen oder Enzymtechnologie.

Auf die Gefahren und Probleme der gentechnischen Pflanzenzüchtung und gentechnischer Großproduk-

tion wird in den Kapiteln Pflanzenproduktion und Produktionssicherheit eingegangen. Mit den dort aufgezeichneten Argumenten begründen DIE GRÜNEN ihre Ablehnung des Einsatzes der Gentechnologie bei der biologischen Stoffumwandlung und Rohstoffgewinnung. *Eine angepasste und ökologisch verträgliche biotechnologische Nutzung von Agrarerzeugnissen darf die erheblichen Risiken der Gentechnologie nicht in Kauf nehmen.* Dieser Verzicht auf gentechnische Methoden allein garantiert allerdings noch nicht, daß der Anbau und die Nutzung von nachwachsenden Rohstoffen den vorgegebenen sozialen und ökologischen Zielen entsprechen wird. Die alleinige Ausrichtung der Landwirtschaft auf die Erfordernisse der Industrie läßt eher folgende Entwicklungen erwarten:

- steigender Verbrauch von synthetischen Pestiziden und Düngemitteln, da die Pflanzen nicht als Nahrung dienen sollen;
- Ausweitung von Monokulturen;
- Ausweitung der Vertragslandwirtschaft und damit wachsende Abhängigkeit der Bauern von Industrieunternehmen;
- keine nennenswerten Erweiterungen der Fruchtfolge, da der Zwang zur Spezialisierung bestehen bleibt;
- erhöhter Druck auf kleinere Betriebe und solche in benachteiligten Regionen und ein beschleunigtes, statt gebremstes Bauernsterben. Die im Mehrheitsvotum geweckten Hoffnungen auf „Nischen“ für Kleinproduzenten sind Schönfärberei. Durch die Vorgaben der Industrie werden die Bauern dazu gezwungen, sich auf wenige Produkte mit gesicherten Absatzmöglichkeiten zu konzentrieren;
- Subventionen werden nicht abgebaut, sondern lediglich verlagert, statt den Landwirten werden sie der Industrie zugute kommen.

Die Zurichtung der landwirtschaftlichen Produktion auf die Erfordernisse der Industrie wird von der Industrie als Teil einer ökologischen Modernisierung dargestellt. *Biotechnische Verfahren* arbeiten zwar in der Regel mit geringeren Energiemengen als petrochemische, sind jedoch nicht per se *umweltfreundlich*. Auch hier fallen große Mengen von flüssigen und festen Abfallstoffen an. Es werden große Mengen an Prozeßwasser benötigt und technische Fehler und Leckagen mit heute vielfach (auch bei Verwendung nicht-gentechnisch veränderter Organismen) unabschätzbaren Folgen möglich. Angesichts der Versuche, derartige Prozesse soweit wie möglich zu automatisieren, muß zunehmend mit technischen Störfällen gerechnet werden. Der Anbau von Industriepflanzen gefährdet schließlich potentiell — wenn noch nicht in Europa erkennbar so mit Sicherheit in der Dritten Welt — die Nahrungsmittelversorgung. Die leeren Versprechungen von der Gentechnologie als „Waffe gegen den Welthunger“ werden als ebensolche entlarvt, dient sie doch hier dazu, *hochwertige Nahrungsmittel zu Kunststoff, Kleber oder Kosmetika zu verarbeiten* — oder sie schlicht als Kraftstoff zu verbrennen. Während dessen wird jedoch keineswegs der

Import aus den Ländern der Dritten Welt von exotischen Nahrungs- oder Futtermitteln, die die hiesigen Agrarüberschüsse erst möglich machen, eingeschränkt.

DIE GRÜNEN sehen in der Nutzung von wertvollen pflanzlichen Inhaltsstoffen — allerdings ohne die Verwendung von gentechnisch veränderten Pflanzen oder Mikroorganismen — durchaus gute Möglichkeiten, giftige und umweltunverträgliche Produkte zu ersetzen. *Als Weg aus der wirtschaftlichen, sozialen und politischen Krise der Landwirtschaft ist der Anbau nachwachsender Rohstoffe allerdings völlig ungeeignet.*

Die heutigen Programme der Bundesregierung und der Industrie dienen nicht den Interessen der Landwirte und Verbraucher und werden die Probleme der Überschussproduktion nicht lösen. Es gibt hier keine Alternative zu einer grundlegenden Neuorientierung der Agrarpolitik, die diese Krise geschaffen hat. Eingebettet in eine Fortsetzung derselben Politik werden nachwachsende Rohstoffe die Krise nur verschärfen.

Die Fraktion DIE GRÜNEN empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die Bundesregierung aufzufordern

- den Anbau von nachwachsenden Rohstoffpflanzen nicht zu subventionieren und eine Ausrichtung der Preisordnung für Nahrungspflanzen auf die Weltmarktpreise zugunsten der industriellen Verwertung solcher Pflanzen in der BRD und in der EG zu verhindern bzw. rückgängig zu machen;
- die Forschungsförderung im Bereich der nachwachsenden Rohstoffe zur Erzeugung von Bio-Äthanol oder zur industriellen Nutzung von Nahrungspflanzen einzustellen;
- andere Forschungsprojekte auf diesem Gebiet dann zu fördern, wenn
 - sie das Ziel haben, pflanzliche Inhaltsstoffe zu verwerten, die bisher als Abfall galten (z. B. im Rahmen der Biogasgewinnung oder der Mehrfachnutzung einer Pflanze für Nahrungs- und Rohstoffzwecke, z. B. Flachs-anbau zur Gewinnung von Leinöl, -samen und Flachsfasern);
 - die Umweltverträglichkeit sowohl im Anbau, als auch beim Produktionsverfahren und beim Endprodukt geprüft und bestätigt wird; dabei muß auch die Energiebilanz berücksichtigt werden;
 - sie mit einer Erweiterung der Fruchtfolgen verbunden sind und einheimische Arten und Sorten den fremden oder exotischen vorziehen;
 - die Verarbeitung in kleineren Betrieben auf Gemeinde- oder Regionalebene erfolgt;
 - sie mit Anbaupraktiken verbunden sind, die auf eine Reduzierung der umweltbelastenden Faktoren ausgerichtet sind, insbesondere nach den Prinzipien des biologischen Anbaus.

5. Umwelt

Die Belastung von Wasser, Boden und Luft mit giftigen Chemikalien hat ein erschreckendes Ausmaß angenommen. Diese von Menschen verursachte Verseuchung hat zur Zerstörung ganzer Ökosysteme geführt und gefährdet zunehmend die menschliche Gesundheit. Insbesondere das Problem der Altlasten macht deutlich, daß die Ausmaße der möglichen Schäden noch kaum zu übersehen oder abzuschätzen sind. Von den rund 100 000 synthetisch hergestellten Chemikalien sind nur wenige daraufhin untersucht worden, welche Gefährdung von Mensch und Umwelt sie mit sich bringen.

Noch weniger untersucht ist das Zusammenwirken dieser verschiedenen bekannten und unbekanntem Schadstoffe, das die Gesamtwirkung noch potenzieren kann. Dennoch werden täglich hochgiftige Stoffe wie Schwermetalle und chlorierte Kohlenwasserstoffe (Dioxin, PCB) durch die industrielle Produktion, Müllverbrennung oder -lagerung und „Störfälle“ in großen Mengen in die Umwelt abgegeben.

Die einzig nachhaltige Lösung des Problems der chemischen Verseuchung kann nur die Entgiftung der chemischen Produktion — und nicht eine „Verbesserung“ der Reparaturpolitik sein.

Die Entwicklung von gentechnisch manipulierten Organismen zum Abbau von Giften, die als Neben- oder Endprodukt der chemischen Industrie anfallen, ist eine Fortsetzung der bisherigen Politik der Verwaltung und Reparatur von Schäden. Aufgrund der komplexen Wechselwirkungen zwischen verschiedenen, natürlich vorkommenden Mikroorganismen im Boden und Wasser — darunter auch solche, die Schadstoffe in der Umwelt normalerweise abbauen — und anderen, wechselnden Umweltfaktoren, muß bezweifelt werden, ob Umweltschäden mit diesen Methoden tatsächlich beseitigt werden können. In jedem Fall unterstützen aber solche Strategien die Tendenz, ökologisch und gesundheitlich gefährliche Stoffe weiterhin zu produzieren. Sie suggerieren, daß Umweltgifte problemlos beseitigt werden können.

Die Fraktion DIE GRÜNEN fordert, daß nur solche Technologien zum Abbau von Umweltlasten verwendet werden, deren Umweltverträglichkeit einwandfrei nachgewiesen worden ist. Ökonomische Kriterien können bei der Entwicklung und dem Einsatz solcher Techniken nur zweitrangig sein.

Chemische Gifte werden oft sehr schnell durch Luft und Wasser vom Ort ihres Entstehens entfernt und verteilt, können aber dann auch in extrem niedrigen Konzentrationen eine Bedrohung darstellen. Die Beseitigung derart feinverteilter Schadstoffe mit bisher entwickelten Verfahren scheitert an den fehlenden Möglichkeiten, sie wieder „einzusammeln“. Diese Probleme können gentechnische veränderte Mikroorganismen auch nicht lösen. Zudem müßten sie dafür über riesige Flächen verteilt werden.

Aber auch der Versuch, relativ eingrenzbare Altlasten mittels Gentechnologie abzubauen, wäre — wie andere Verfahren auch — technisch sehr aufwendig und teuer. Die notwendigen Bedingungen für den Einsatz manipulierter Organismen sollen zunächst unter relativ kontrollierten Laborbedingungen erprobt werden. Fraglich ist, ob diese Bedingungen (Nährstoffbedarf, Temperatur, Sauerstoffzufuhr) im Freiland zu dem gleichen, erwünschten Ergebnis führen angesichts der vielen Faktoren, die auf das Wachstum und den Stoffwechsel dieser Organismen wirken. Es gibt keine Möglichkeit, Freilandeinflüsse vorherzusagen (s. SV „Freisetzung“), ebensowenig wie die Vermehrung oder das Verhalten der freigesetzten Organismen vorhergesagt werden kann. Die Freisetzung gentechnisch manipulierter Organismen bedeutet damit eine weitere, nicht kontrollierbare und nicht rückholbare Umweltbelastung. *Solche Lebewesen werden zu Altlasten viel schwerwiegenderer Art.*

Die Kommissionsmehrheit sieht ebenfalls einen Nutzen in der Verwendung gentechnisch veränderter Lebewesen im Bereich des Pflanzenschutzes (MW: Umwelt).

Hier gibt es zwei Strategien:

- Pflanzenschädigende Insekten sollen mit gentechnisch konstruierten Bakterien und Viren vernichtet werden;
- mittels gentechnischer Manipulation soll es der Pflanze ermöglicht werden, insekten-vernichtende Gifte zu produzieren.

Diese Strategien bringen jeweils *spezielle biologische Gefahren* mit sich. Im ersten Fall bedeutet dies eine Herstellung neuer krankheitsregender Bakterien und Viren, deren Folgen für Tiere und Menschen nicht vorhergesagt werden können (SV: „Laborsicherheit“). Erstens wird eine erhöhte Mobilität der zwischen verschiedenen Bakterien mittels gentechnischer Manipulation übertragenen Gene beobachtet (hier eben solche, die die Giftproduktion ermöglichen). Solche unbeabsichtigten Übertragungen von Toxingenen auf andere Bakterienarten und Viren können zum Befall und zur Vernichtung von Nutzinsekten führen.

Im zweiten Fall können die in die Pflanze direkt eingebauten Toxingene, deren Wirkung an sich nur gegen Schadinsekten gerichtet sein soll, eine nicht abschätzbare Gefahr für jeden Organismus darstellen, der diese Pflanze als Nahrung nutzt.

Solche Pflanzen-„schutz“-maßnahmen sollten nicht mit einem echten biologischen Pflanzenschutz verwechselt werden. Anders als die chemische oder gentechnische „Kriegsführung“, die nur die Vernichtung der Schädlinge zu perfektionieren versucht, arbeitet der *biologische Pflanzenschutz* mit verschiedenen Mitteln, die auch das Ziel haben, *das Auftreten von Schädlingen von vornherein zu reduzieren*. Schädlingsbefall wird nicht einfach als „Fehler“ der Pflanzen oder Insektenplage gesehen, sondern als Indikator, der häufig Fehler im Anbausystem anzeigt.

In den Versuchen, mittels Gentechnologie schadstoffabbauende oder insektenvernichtende Bakterien oder Pflanzen zu konstruieren, sehen DIE GRÜNEN keine Lösung von Umweltproblemen. Nachdem die Erde mit naturfremden Kunststoffen bedeckt wurde und die dadurch hervorgerufenen Schäden immer sichtbarer und fühlbarer werden, sollen nunmehr die einmal gemachten Fehler mit naturfremden, nach der gleichen Logik zugeordneten Organismen repariert werden. *Das erste Sakrileg gegen die Natur zieht folgerichtig das zweite nach sich.*

Nach Ansicht der Fraktion DIE GRÜNEN muß dies verhindert werden. Dazu müssen Produkte, Techniken und Methoden verwendet werden, die nicht außerhalb der natürlichen Stoffkreisläufe stehen und die die Gesetzmäßigkeit des globalen Ökosystems respektieren.

Die Fraktion DIE GRÜNEN empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die Bundesregierung aufzufordern,

gemäß dem Antrag der GRÜNEN — „Chemiepolitik — Entgiftung der Chemischen Industrie — Förderung und Weiterentwicklung einer „Sanften Chemie““ (Bundestagsdrucksache 10/6052)

- die Produktion und Verwendung von bestimmten, hochgiftigen Stoffen zu verbieten und solche geringerer Gefährlichkeit schrittweise durch umweltverträglichere zu ersetzen;
- mit sofortiger Wirkung vorzuschreiben, daß Abwasser-, Abluft- und Abfallemissionen nach dem neuesten Stand der Technik minimiert werden;
- eine Nachweispflicht für Umweltverträglichkeit von alten und neuen Produkten, Produktionsverfahren und Methoden der Abfallentsorgung einzuführen;
- Maßnahmen zur Förderung einer „Sanften Chemie“ zu ergreifen.

Ferner soll die Bundesregierung aufgefordert werden

- die Forschung auf dem Gebiet der Altlastensanierung zu fördern.

Es müssen Dekontaminationsverfahren entwickelt werden, die das Ökosystem nicht weiter belasten. Inwieweit hierbei in besonderen Fällen bei eingegrenzten Schadstoffunden die Abbauaktivitäten von natürlich vorkommenden, nicht gentechnisch manipulierten Mikroorganismen genutzt werden sollen, muß zunächst mit entsprechenden Forschungsarbeiten untersucht werden. Dabei ist besonderes Augenmerk auf ökologische und evolutionäre Folgewirkungen solcher Verfahren zu richten.

6. Militärische Nutzung

Das Mehrheitsvotum der Kommission nimmt die auf der nichtöffentlichen Anhörung gemachten Aussagen und die zur Verfügung stehenden Literatur selektiv wahr. Die Möglichkeiten und die Be-

deutung der Gentechnik für die Entwicklung von B-Waffen, wie sie von dem molekularbiologischen Sachverständigen dargelegt wurden, sind in den Kommissionsbericht nicht aufgenommen worden. Öffentliche Stellungnahmen regierungsamtlicher Stellen und Budgetaufstellungen des amerikanischen Verteidigungsministeriums, die eindeutig das durch die Gentechnik neuerwachte Interesse an der Entwicklung von B-Waffen und eine Einschätzung des damit verbundenen neuen Potentials dokumentieren, sind durch die Kommission nicht oder kaum berücksichtigt worden.

Die Wirksamkeit und möglichen langfristigen Auswirkungen biologischer Kampfstoffe sind denen atomarer und chemischer Waffen vergleichbar oder übertreffen diese sogar. Bisher sind biologische Waffen jedoch unter dem Gesichtspunkt der Kriegsführung von untergeordneter Bedeutung gewesen (sie waren nicht gezielt einsetzbar, unterschieden weder Freund noch Feind, ihre Ausbreitung, Überlebensfähigkeit, Infektiosität und Toxizität war nicht oder kaum beeinflussbar). Nicht zuletzt deshalb ist 1972 das Abkommen über das Verbot von Biologischen Waffen zustande gekommen. Danach ist das Aufbewahren kleiner Mengen potentieller B-Waffen-Agenzien für friedliche Zwecke oder die Defensivforschung aber weiterhin gestattet geblieben hat.

Durch gentechnische Methoden hat die Entwicklung und Produktion von B-Waffen eine neue Qualität erhalten.

„Biologische Kampfstoffe könnten — auf der Grundlage der neuen Technologien — großartige neue Waffen darstellen.“ (Zitat D. J. Feith, Untersekretär des Verteidigungsministeriums der Vereinigten Staaten.) So plant die US-Regierung den Ausbau eines Hochsicherheitslabors in Dugway im Bundesstaat Utah, in dem gentechnische Forschung und Tests mit biologischen Erregern durchgeführt werden sollen.

Die Gentechnologie erlaubt die Konstruktion von neuartigen, in der Natur nicht vorkommenden, aber auf militärische Bedürfnisse zugeschnittenen Erregern. Sie erlaubt darüber hinaus auch die Massenproduktion von Toxinen, die in der Natur bisher nur in geringen Mengen oder in nicht als biologische Waffen einsetzbaren Organismen vorkamen (z. B. Schlangengift).

Eine wirksame Unterscheidung zwischen Offensivforschung, also der Entwicklung und Erforschung

neuer Erreger, und sogenannter Defensivforschung, womit die Impfstoffentwicklung als eventueller Schutz gegen biologische Waffen gemeint ist, ist nicht möglich, denn für jeden zu entwickelnden Impfstoff muß vorher der Erreger bekannt oder konstruiert sein und vermehrt werden. In diesem Sinne müssen auch die in der beiliegenden Tabelle aufgeführten Projekte bewertet werden.

Zudem sind wirksame und umfassende biologische Schutzmaßnahmen gegen solche neuentwickelten Erreger nicht möglich. Mit gentechnologischen „Tricks“ können Erreger so verändert werden, daß gegen diese entwickelte Impfstoffe unwirksam werden. *Die militärische Impfstoffentwicklung hat daher nur dann einen Sinn, wenn sie in Zusammenhang mit bekannten eigenen Erreger vorgenommen wird, die möglicherweise im Kriegsfall eingesetzt werden sollen, um für die eigene Truppe Schutzimpfungen zu ermöglichen.*

Die Fraktion DIE GRÜNEN empfiehlt dem Bundestag, die Bundesregierung aufzufordern, über das Mehrheitsvotum der Kommission hinausgehend

- ein gesetzlich verankertes Verbot der B-Waffen-Forschung, einschließlich der sogenannten Defensivforschung zu erlassen;
- ein Verbot gentechnologischer Forschungsprojekte in militärischen Einrichtungen und mit Geldern aus militärischen Etats in allen Anwendungsgebieten auszusprechen;
- eine Veröffentlichungspflicht aller bisher aus Mitteln des Verteidigungshaushalts finanzierter Projekte, unabhängig davon ob sie in militärischen, öffentlichen oder privaten Institutionen durchgeführt wurden, einzuführen.

Ferner empfiehlt die Fraktion DIE GRÜNEN dem Bundestag, die Bundesregierung damit zu beauftragen

- auf internationaler Ebene ein Zusatzprotokoll zur Genfer Konvention zu initiieren, durch das die oben genannten Maßnahmen auch auf internationaler Ebene eingeführt werden;
- auf internationaler Ebene darauf hinzuwirken, daß die noch vorhandenen und nach dem Genfer Abkommen gestatteten Vorräte an biologischen Agenzien und Toxinen in eine zu schaffende zentrale Institution überführt werden, die unter UNO-Aufsicht steht.

Recombinant DNA Research Projects

The following projects have been approved by an Institutional Biosafety Committee, or they are exempt from the Recombinant DNA Guidelines. They are performed or funded by the Department of Defense. This list was released on April 17, 1985. It is updated on a periodic basis.

Work Done In In-House Laboratories

- Dr. S. H. Leppla, Dr. G. Knudson, Dr. B.E. Ivins, et al. at the U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USAMRIID): cloning, sequencing, and expressing genes responsible for three protein components of anthrax toxin, including the protective antigen gene, all for vaccine usage.

- Dr. J.G. Olenick, Dr. B.D. Hansen, and Dr. R. Geller at the Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR): cloning of variant-specific glycoprotein gene of African leishmania and trypanosomes for vaccine usage.

- Dr. D.J. Kopecko, Col. K.W. Hedlund, Col. J.C. Sadoff, et al. at WRAIR: cloning of cell-wall, surface antigen, plasmid of bacterial pilus genes of *R. tsutsugamushi*, *R. conorii*, *P. aeruginosa*, *N. gonorrhoea*, and *Salmonella*, *Shigella*, and *Citrobacter* strains all for vaccine usage, and/or diagnostic DNA probe production.

- Dr. R. Wistar, Dr. J. Misiti, and Dr. M.D. Dobson at the Naval Medical Research Institute (NMRI), Bethesda: cloning of *R. typhi* and *R. prowazekii* antigen genes for vaccine usage.

- Dr. R. Wistar, Dr. J.M. Ramsey, and Dr. R.L. Beaudoin at NMRI: cloning of surface-antigen genes of *P. falciparum* for vaccine usage.

- Dr. J.M. Dalrymple at USAMRIID:
—with Dr. C.S. Schmaljohn: supplying purified Flavivirus RNA, proteins, and monoclonal antibodies to other investigators under DOD contract; testing vaccine products;

- with Dr. C.S. Schmaljohn: cloning of RNA segments of Hantaan virus to create diagnostically useful DNA probes, and to produce viral surface proteins for vaccine usage;

- with Dr. J.F. Smith: creating a library of DNA clones for the immunogenic proteins of Chikungunya, O'nyong-nyong, Mayaro, and Ross River viruses for vaccine development;

- with Dr. P. Repik, Maj. J.W. LeDuc, and Col. C.J. Peters: cloning M-segment RNA of Rift Valley fever virus to produce an immunogenic protein for vaccine usage, and as a diagnostic probe.

- Dr. R. Wistar, Dr. A.L. Bourgeois, and Dr. S. Walz at NMRI: cloning of *Campylobacter* surface antigen genes for creating a vaccine against enteric infections.

- Dr. R. Wistar and Dr. O.R. Pavlovskis at NMRI: cloning of genes of *Pseudomonas* antigens to produce protective toxoids.

- Dr. M. Vodkin and Col. E. Stephenson at USAMRIID: cloning of immunogen genes of *C. burnetti* for vaccine usage.

- Dr. A.D. O'Brien and Dr. R. Holmes at Uniformed Services University of the Health Sciences (USUHS) funded by NIH: cloning of structural gene of Shigalike toxin from enteropathic *E. coli* to study molecular mechanisms of diarrheagenesis.

- Lt. W.Y. Hockmeyer, Dr. J. Weber, Dr. J.D. Haynes, et al. at WRAIR: cloning of genes for surface proteins of human malaria, leishmania, and trypanosoma parasites, for vaccine usage and/or DNA probe production.

- Dr. P.K. Chiang, Dr. J.G. Olenick, and Dr. B.P. Doctor at WRAIR: cloning of genes of neurotransmitter receptor sites to define ontogenetic relationships and topology.

- Capt. R.P. McCreary at the U.S. Air Force Academy (USAF): studying the role of *uvrX* gene in bacteriophage DNA repair.

- Dr. Rosenberg in Bangkok funded by WRAIR: producing rDNA probes to identify closely related species of mosquitoes.

- Dr. L.A. Smith and Dr. J. Middlebrook at USAMRIID: cloning of snake venom genes to produce novel vaccines.

- Dr. B. Innis at WRAIR: cloning of Dengue-3 virus genome for vaccine production.

- Dr. M. Pimsler at Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) of Walter Reed Hospital: cloning of *M. ulcerans* toxin genes for vaccine production.

- Dr. R.H. Silverman at USUHS: cloning of synthetic cDNA to study interferon effects on the 2-5A dependent RNase gene.

Work Done Via Active Contracts*

- Dr. M.I. Simon at Agouron Inst. La Jolla, CA, Office of Naval Research (ONR): studying the molecular basis of marine biofouling.

- Dr. M. Collett at Molecular Genetics, Inc. (USAMRDC): cloning the M-segment gene of Rift Valley Fever virus for vaccine development.

- Dr. J.W. Patrick at Salk Institute, San Diego U.S. Army Medical Research and Development Command (USAMRDC): cloning of genes for subunits of the acetylcholine receptor.

- Dr. H. Soreq and Dr. H.I. Silman at Weizman Inst., Israel (USAMRDC): cloning of human acetylcholinesterase gene for study and possible therapy.

- Dr. R.K. Padmanabhan at Univ. of Kansas (USAMRDC): cloning of dengue-2 virus surface protein gene for vaccine development.

- Dr. F.C.G. Hoskin and Dr. D.J. Cork at Illinois Inst. of Technology, Chicago, U.S. Army Materiel Command-

Army Research Office (AMF-ARO): cloning of squid gene for the enzyme diisopropyl phosphorofluoride hydrolase for organophosphorous detoxification.

- Dr. H.G. Khorana at MIT (ONR): cloning of rhodopsin and other visual photoreceptor proteins.

- Dr. M.J. Fournier and Dr. T.L. Mason at Univ. of Massachusetts (USAMRDC): cloning of genes of surface proteins of Flavivirus (Japanese Encephalitis and Dengue, type 1 viruses) for use as vaccines.

- Dr. J. Kraut at Agouron Inst., La Jolla, CA (ONR): generating catalytic enzymes for decontamination of chemical warfare agents.

- Dr. J.H. Richards at California Inst. of Technology (ONR): generating catalytic enzymes to hydrolyze organophosphates.

- Dr. D.T. Kingsbury at Univ. of California (ONR):

- with Dr. S. Falkow: creating species-specific hybridization probes for rapid identification of pathogenic organisms;

- with Dr. A.E. Karu: studying *recA* protein function and regulation of *E. coli*;

- with Dr. S. Tracy: cloning technologies for small virus detection;

- with Dr. H. Kaummen and Dr. C. Marvel: analyzing biochemical and molecular properties of modified RNA;
- with Dr. N.A. Vedros: transferring rDNA to study control mechanisms for bacterial polysaccharide production.

- Dr. J.L. Ingraham et al., Univ. of California at Davis; Dr. T.C. Vanaman at Univ. of Kentucky; Dr. W. Magee at Univ. of Idaho; Dr. R.A. Bradley and Dr. J. Arnold at Univ. of Georgia; and Dr. H. Tedeschi at SUNY Albany (AMC-ARO): training of graduate students in biogenetic engineering for gene cloning of produce enzymes.

- Dr. J.B. Kaper at Univ. of Maryland School of Medicine (ONR): studying gene transfer in marine microorganisms.

- Dr. J.E. Donelson and Dr. A.R. Ficht at Iowa Univ. (USAMRDC): characterizing of antigens expressed by *Trypanosoma brucei* during the metacyclic stage for vaccines purposes.

- Dr. J.H. Waite at Univ. of Connecticut (ONR): cloning of mussel adhesive polymers as a bioecement.

- Dr. A. Rich at MIT (ONR): study of Z-DNA effects on the expression of the rhodopsin gene.

- Dr. S.A. Holmes at General Electric Research & Development Center (ONR): genetic engineering of metal binding proteins of microorganisms for recovering trace metals from seawater.

- Dr. G.T. Tsao at Purdue Univ. (Naval Air Systems Command): microbial production of rubber, as induced by artificial genes.

- Dr. R.D. Brown at Syntro Corporation, San Diego (Naval Air Systems Command): microbial production of silk fibers, films, and adhesives.

- Dr. J. Clements at Tulane Univ. (ONR): cloning genes of non-toxic fragment of *E. coli* enterotoxin for use as an oral vaccine.

- Dr. T.C.H. Chiang and Dr. J.R. Wild at Texas A & M Univ. (AMC-ARO): cloning and expressing bacterial phosphotriesterase genes for degrading organophosphorous compounds.

- Dr. D.H.L. Bishop at Natural Environmental Research Council, Britain (USAMRDC): cloning the RNA genes coding for surface proteins of Phlebotomus and other Bunyaviruses for use in vaccine production.

- Dr. M.J. Buchmeier at Scripps Clinic (USAMRDC): cloning genomic RNA for producing a vaccine against Lymphocytic Choriomeningitis Virus as a prototype of the Arenavirus Group.

- Dr. J. Files at Codon, Brisbane, CA (USAMRDC): creating DNA probes for the identification of Leishmania.

- F.H. Bach at Univ. of Minnesota (ONR): cloning of genes coding surface membrane proteins of human lymphocytes to produce DNA probes for differentiation of lymphocyte subsets.

- Dr. J.C. Loper at Univ. of Cincinnati (USAF and EPA): developing yeasts useful for degrading hazardous chemicals.

- Dr. B. Blobel at Rockefeller Univ.; Dr. S.R. Kuchner at Univ. of Georgia; Dr. D.J. Galas at Univ. of Southern California (AMC-ARO): instrumentation grants for research in genetic engineering.

- Dr. E. Ehrenfeld at Univ. of Utah (USAMRDC): cloning of hepatitis A virus genes to produce a vaccine.

- Dr. S. Lemon at Univ. of North Carolina (USAMRDC): attenuating the hepatitis A virus through cloning to create a vaccine.

- Dr. E. Paoletti at New York State Dept. of Health (USAMRDC): using genetic modification of Poxvirus for the construction of attenuated vaccines.

- Dr. D. Robertson at Brigham Young Univ. (USAMRDC): using rDNA technology to produce a more effective anthrax vaccine.

- Dr. B.J. Beaty at Colorado State Univ. (USAMRDC): developing nucleic acid probes for arbovirus diagnosis.

- Dr. V. Finnerty at Emory Univ. (USAMRDC): developing nucleic acid probes for species identification of malaria vector mosquitoes.

- Dr. S. Rose at Bio-Response, Inc. (USAMRDC): cloning mammalian acetylcholinesterase producing cell lines.

- Dr. L. Matienzo at Martin Marietta Laboratories (Naval Air Systems Command): cloning of *Botryococcus braunii* genes for production of hydrocarbons.

*The DOD agencies noted in parenthesis next to the research institution indicates the funding source.

D. Übergreifende Themen

1. Arbeitsplätze, Markt- und Produktionsstrukturen

Der Sachstandsbericht der Kommission und die daraus abgeleiteten Bewertungen und Empfehlungen befassen sich fast ausschließlich mit der Anwendung der Gentechnologie in der pharmazeutisch-chemischen Industrie. Die Auswirkungen gentechnischer Verfahren und Produkte auf andere Bereiche der industriellen Produktion, aber auch beispielsweise auf den landwirtschaftlichen Bereich, werden weder an dieser Stelle noch in anderen Kapiteln eingehend betrachtet. Bei der Analyse der Auswirkungen im chemisch-pharmazeutischen Bereich bleiben darüber hinaus wichtige Aspekte unberücksichtigt. Im Ergebnis begründet das die Feststellung, daß die *Kommission bereit ist, im wesentlichen unhinterfragt die Gentechnologie als positiv zu bewertende Innovationstechnologie zu akzeptieren*. Die Entwicklung der Gentechnologie und ihr praktischer Einsatz in der Industrie soll i. W. dem ‚freien Spiel der Marktkräfte‘ überlassen werden. In ihren Empfehlungen beschränkt sich die Kommission mehr oder weniger darauf, begleitende Untersuchungen vorzuschlagen, die die gesellschaftlichen Folgen und Umwälzungen des Einsatzes dieser Innovationstechnologie protokollieren und wissenschaftlich auswerten sollen. Darüber hinaus soll lediglich geprüft werden, ob eventuell neuen Qualifikationsanforderungen „durch Möglichkeiten der Fortbildung und Umschulung Rechnung getragen werden kann“ (MV: Arbeitsplätze, Qualifikationsanforderungen usw.).

Nach Ansicht der GRÜNEN hätte die Kommission in diesen Fragen eine umfassendere und fundiertere Analyse leisten müssen. Dies wäre möglich gewesen, auch ohne Gefahr zu laufen, sich im Bereich von spekulativen Prognosen zu bewegen. Dabei hätte man sich nicht nur auf gleichartige Erfahrungen mit anderen vergleichbaren Innovationstechnologien beziehen können, sondern auch auf bereits vorliegende Studien zur Einführung der Gentechnologie selbst.

Vieles deutet darauf hin, daß die Nutzung der Gentechnologie zu *beschleunigten Konzentrationsprozessen* in verschiedenen Branchen führen wird. Am deutlichsten sichtbar ist diese Tendenz bei den multinationalen petrochemischen Konzernen, die seit einigen Jahren dabei sind, kleinere Saatgutunternehmen aufzukaufen und nun stark an der Entwicklung von gentechnisch veränderten Pflanzen beteiligt sind. Ebenso beginnen aber einige Konzerne, die bisher hauptsächlich im Bereich der Nahrungsmittelproduktion tätig waren, ihre Aktivitäten im Bereich der Saatgutentwicklung oder der nachwachsenden Rohstoffe auszuweiten. Demgegenüber zeichnet sich in den USA bereits ab, daß nur wenige der neugegründeten Gen- und Biotechnologiefirmen sich auf dem Markt werden halten können. Auch den bestehenden kleineren und mittelständischen Firmen wird es in den wenigsten Fällen gelingen, auf diesem Sektor mit den großen, vor allem multinationalen Konzernen Schritt zu halten. (Batelle-Studie, DS 126).

Auf diesem Hintergrund stellt sich die Frage von Beschäftigungseffekten durch Einführung der Gentechnologie in einem anderen Licht dar. Wenn es auch innerhalb der großen Unternehmen zunächst zu einer gewissen Steigerung der Arbeitsplätze kommen mag, so kann die *Gesamtbilanz von Arbeitsplätzen* innerhalb einer Branche dennoch negativ sein. Insbesondere sind aber negative Effekte durch *Veränderungen in der internationalen Arbeitsteilung* und in der Struktur internationaler Märkte zu befürchten. So wird z. B. daran gearbeitet, Produkte, die bisher nur im tropischen Anbau erzeugt werden konnten, in Zukunft durch Nutzung von Zellkulturen in den Labors der Industrienationen zu produzieren. Das muß langfristig dazu führen, daß vor allem Menschen in der Dritten Welt vom Arbeitsplatzverlust und anderen negativen Folgen betroffen sind (SV: Dritte Welt, v. d. Doel, Junne 1986).

Erfahrungen bei der Einführung anderer Technologien aber auch gewisse Aussagen in den von der Kommission in Auftrag gegebenen Studien (Batelle-Studie DS 126 und Untersuchung der Sozialforschungsstelle DS 161) bestätigen, daß die *ohnehin benachteiligten und sozial weniger abgesicherten Arbeitnehmer/innen vom Arbeitsplatzabbau am härtesten getroffen werden*. Die Arbeitnehmer/innen, deren Qualifikation für eine Umsetzung in die gentechnologische Produktion nicht ausreicht, werden in der überwiegenden Zahl ausländische Beschäftigte und Frauen sein.

Auch in der Forschung sind Frauen im höheren Maße als Männer vom Verlust ihres Arbeitsplatzes bedroht, sei es als Laborantinnen oder Technische Assistentinnen, die durch die Einführung von automatisierten Verfahren im Labor (DNA-Sequenzierautomaten, ‚Gen-Automaten‘, usw.) ersetzbar werden oder als Wissenschaftlerinnen, die bekanntlich von der Industrie weniger gerne eingestellt werden als ihre männlichen Kollegen. Männer werden nicht nur deshalb, weil sie höhere Qualifikationen aufzuweisen haben, in höherem Maße als Frauen in die neuen Arbeitsplätze in der gentechnischen Industrie nachrücken. Es steht auch zu erwarten, daß Frauen, als potentiell Schwangere oder Gebärfähige, ‚zu ihrem eigenen Schutz‘ von bestimmten Arbeitsplätzen, an denen sie mit gefährlichen Stoffen und Erregern arbeiten müßten, ausgeschlossen werden, da ein effektiver Schutz sonst nicht möglich ist.

Die Kommission hat sich mit den *strukturellen, ökonomischen und sozialen Auswirkungen der Gentechnologie in der Landwirtschaft und Nahrungsmittelproduktion* kaum befaßt, obwohl viele der ersten gentechnischen Produkte, die Marktreife erlangt haben, für den Einsatz in diesen Bereichen bestimmt sind (tierische Impfstoffe, Wachstumshormone, herbizidresistente Pflanzen). Es liegen bereits Untersuchungen vor, die belegen, welche verheerenden sozialen Folgen schon ein einziges gentechnisches Produkt für die Landwirte haben wird. In einer Studie des US-Ökonoms Kalter (1985) über die Auswirkungen des gentechnischen Rinderwachstumshormons (der die Milchleistung der einzelnen Kuh um etwa 20% erhöhen soll) auf die US-

Milchwirtschaft wird berechnet, daß innerhalb von drei Jahren 20—30% der Milchbauern gezwungen sein werden, ihre Höfe aufzugeben.

Ebenso wichtig wie die Frage der Auswirkungen der Gentechnologie auf die Anzahl der Arbeitsplätze sind mögliche *Veränderungen in der Qualität der betroffenen Arbeitsplätze*. In der landwirtschaftlichen ebenso wie in der industriellen Produktion geht die Einführung der Gentechnologie mit einer weitgehenden Automatisierung einher. Hinzu kommt in der industriellen Produktion eine notwendige Meß-, Überwachungs- und Sicherheitstechnik, um die notwendigen Sicherheitsbestimmungen einzuhalten.

Es entsteht eine neue Funktionseinteilung zwischen Mensch und Maschine, die nicht nur — wie von der Kommission festgestellt — neue Qualifikationsanforderungen mit sich bringt, sondern auch den objektiven Arbeitsstreß, einseitige Belastungen und Entfremdungserscheinungen bei der Arbeit erhöht.

Zuletzt jedoch ein zentraler Punkt: Im Rahmen einer tiefergehenden Analyse der Auswirkungen einer neuen gentechnischen Produktion erscheint es für die Fraktion DIE GRÜNEN als unverzichtbar, nach den *Zielen und Motiven der beteiligten Industrieunternehmen* zu fragen. Hier hätte die Kommission zumindest einen Gesamtüberblick über die Produkte und Projekte, an denen in der industriellen Forschung und Entwicklung gearbeitet wird, erarbeiten müssen. Ebenso hat es keine Analyse der Interessen von indirekt an der Entwicklung der Gentechnologie beteiligten Industriebranchen gegeben, so z. B. im Bereich des Laborinstrumente- und Apparatebaus (Industriemagazin, September 1984), wo mit Zuwachsraten von 15—25% gerechnet wird. Solche Daten hätten deutlich gemacht, daß die an der Gentechnologie beteiligten Industrieunternehmen sich keineswegs der Suche nach sozial nützlichen oder umweltverträglichen Produkten gewidmet haben. Die angebliche Verfolgung solcher Ziele ist bestenfalls ein Nebeneffekt, schlimmstenfalls Propaganda zur Zerstreung von Bedenken gegen die Gentechnologie und ihre Produkte.

Hauptmotiv für den Einstieg in die gentechnische Forschung und Produktion liegt in den Möglichkeiten der *Sicherung und Erhöhung von Profiten*: Durch die Erschließung neuer Märkte, durch billigere Produktionsverfahren, durch den Abbau von Arbeitskräften mittels Automatisierung und Rationalisierung, durch den Ersatz von Rohstoffquellen, die als teuer oder (politisch) als zu unsicher angesehen werden. Die gentechnischen Produkte, die zumindest als potentiell sozial nützlich angesehen werden könnten, wie z. B. Impfstoffe, bilden das Schlußlicht auf der Prioritätenliste der gentechnischen Industrie. Von 219 US-amerikanischen Gentechnologiefirmen, die das OFFICE OF TECHNOLOGY ASSESSMENT des US-Kongresses befragt hat (zitiert nach Commoner 1986), waren 60% bzw. etwa 130 Firmen im pharmazeutischen Bereich tätig. Ganze sieben dieser Firmen haben sich mit der Impfstoff-Forschung und -Entwicklung befaßt. Eine

Befragung bundesrepublikanischer Firmen hätte wohl kaum völlig entgegengesetzte Ergebnisse geliefert.

2. Dritte Welt

Ausgehend vom Prinzip der globalen Verträglichkeit halten es DIE GRÜNEN im Bundestag für unabdingbar, Funktion und Auswirkungen der Gentechnologie für die Länder der Südhemisphäre einzuschätzen. Maßstäbe der Bewertung der Technik sind dabei — neben der ökologischen und sozialen Verträglichkeit — die ökonomischen und strukturellen Auswirkungen der Gentechnologie auf die Länder der Dritten Welt.

Die Beseitigung des Hungers und der Massenepidemien insbesondere in den Ländern der Dritten Welt gehört zweifellos zu den großen Herausforderungen der Menschheit heute. Darüber bestehen zwischen den GRÜNEN und den Mitgliedern der Enquete-Kommission keine Differenzen. Ein solcher Konsens existiert aber nicht in der Einschätzung der Ausgangsbedingungen für die Konsequenzen der Gentechnologie in den Ländern der Südhemisphäre. Sowohl der Sachstandsbericht wie die Bewertungen und Empfehlungen der Kommission ignorieren den Beitrag der Ersten Welt zur Situation in der Dritten Welt, ignorieren die gewachsene historische Entwicklung, ignorieren die ungleichen Austauschbeziehungen, den technischen und kulturellen Imperialismus.

Die Gentechnologie ist in keiner Weise geeignet, die Probleme der Entwicklungsländer zu lösen. Mit ihrer Hilfe soll vielmehr die ökonomische, ökologische und soziale Krise in den Ländern der Nordhalbkugel beseitigt werden, ihr Export gestärkt und der Import aus den Ländern der Dritten Welt geschwächt werden. Als Hochtechnologie dient die Gentechnologie gerade dazu, den sogenannten Entwicklungsländern einschließlich der Schwellenländer die Eigenentwicklung von Techniken zu erschweren, die der Situation in diesen Ländern angepaßt wäre. Sie soll als Spitzentechnologie eher dazu dienen, den Industrienationen die führende Position auf dem Weltmarkt zu erhalten. Mit der Gen- und Biotechnologie eigenen sich die industrialisierten Länder eine technologische „Waffe“ an, die für die Länder der Dritten Welt katastrophale ökologische und ökonomische Konsequenzen haben kann und eine weitere politische Destabilisierung mit sich bringen wird.

Die Befürchtung, daß die Industrienationen die *Dritte Welt als riesiges „Versuchsgelände“* für die Erprobung gentechnologischer Produkte mißbrauchen könnten, hat sich bereits in diesem Jahr bewahrheitet. Die französische Firma Transgene hat in Zusammenarbeit mit dem US-amerikanischen Wistar-Institut einen gentechnologischen Impfstoff auf einer argentinischen Rinderfarm getestet. Weder wurden die argentinischen und die US-amerikanischen Behörden informiert oder um eine Genehmigung des Versuchs gebeten, noch wurden die beteiligten Arbeiter aufgeklärt. So hat sich der Ver-

dacht bestätigt, daß Betreiber der Gentechnologie mangelnde Kenntnisse, Schutzvorschriften und Kontrollmöglichkeiten in den Ländern der Dritten Welt ausnützen könnten, um restriktive Regelungen in den eigenen Ländern zu umgehen. Darüber hinaus steht zu befürchten, daß die ökologischen Folgewirkungen eines gentechnologischen „Störfalls“ nach solchen Experimenten in tropischen und subtropischen Gebieten noch verheerender sein werden als in den gemäßigten Zonen. Die Ökosysteme dieser Regionen sind häufiger weniger stabil und verletzlicher als die Nordamerikas oder Europas (vgl. Zerstörung des tropischen Regenwaldes) und zudem noch weit weniger erforscht und verstanden.

Vom Stand der Forschung und Entwicklung her gesehen dürfte die Gentechnologie zunächst insbesondere die landwirtschaftliche Produktion beeinflussen (s. a. SV: Pflanzenproduktion). Die sogenannte „Grüne Revolution“ in den Entwicklungsländern hat nach dem zweiten Weltkrieg die sozialen Unterschiede erheblich verschärft. Auf großflächigen reichen Böden wird industrialisierte Landwirtschaft für den Export betrieben. Hier werden Pflanzen (Geldpflanzen) angebaut, die nicht zum Grundnahrungsmittelbereich gehören (Kakao, Tee, Kaffee, Tabak, Ölpalmen, Blumen, europäisches Gemüse, Obst, Baumwolle etc.). Schlechtere Anbauflächen werden für die Produktion des täglichen Bedarfs (Subsistenz) genutzt, die gleichwohl für große Teile der Dritte-Welt-Bevölkerung den entscheidenden Beitrag zu ihrem Überleben darstellt. Diese Subsistenzproduktion wird hauptsächlich von Frauen betrieben. *Die Konkurrenzsituation zwischen Geldpflanzen und Nahrungspflanzen ist maßgeblich für die katastrophale Ernährungssituation in afrikanischen Ländern verantwortlich.*

Die gentechnische Produktion von Pflanzen, die auf versalzten Böden wachsen oder mit nur geringer Nährstoffzufuhr auskommen, wird auch ärmere Böden für die industrielle Landwirtschaft lukrativ machen und deshalb zu einer massenhaften Vertreibung der kleinbäuerlichen Subsistenzproduzentinnen von dem „marginalen“ Land führen. Die große Heerschar der städtischen Armen wird vermehrt werden, die Frauen und die von ihnen abhängigen Familien werden in die Arbeitslosigkeit und die Verelendung getrieben.

Auf die bedrohlichen Ausmaße der genetischen Erosion, die durch die Einführung der Gentechnik in die Pflanzenproduktion noch erheblich verschärft wird, wurde bereits im Kapitel Pflanzenproduktion dieses Sondervotums hingewiesen. Hiervon sind die Länder der Dritten Welt besonders betroffen. Das im Ausbau befindliche internationale Genbankennetz verlagert die wertvollen Genbestände der Dritten Welt ins Ausland, erzeugt weitere Abhängigkeit. Bei bestimmten Pflanzenarten kontrollieren einzelnen Konzerne der Nordhalbkugel den gesamten Bestand des eingelagerten Genmaterials.

Für die Länder der Dritten Welt sind Rohstoffprodukte wichtigster Faktor im Welthandel. Sie sind in der Regel die wichtigste Deviseneinnahmequelle. Diese Rolle als Rohstoffproduzenten wird durch die

Bio- und Gentechnologie bedroht, deren Funktion es ist, die Industrienationen wieder unabhängiger von Rohstoffen aus Dritte-Welt-Ländern zu machen. Ersetzbarkeit und Austauschbarkeit wichtiger Rohstoffe wird durch die neue Technologie zunehmen. So ist in den vergangenen 10 Jahren vermehrt Zucker aus Zuckerrohr durch biotechnologisch hergestellte Produkte ersetzt worden. Der Zuckermarkt ist als Exportmarkt für viele Länder der Dritten Welt bereits zerstört. Nun wird daran gearbeitet, die biotechnologische Produktion mit Hilfe der Gentechnik zu beschleunigen und auf andere Ausgangsstoffe auszuweiten. So arbeitet die Firma Unilever an einem im Labor herzustellenden Kakaosubstitut. Fischmehl, Tapioka, Gemüseöl und Fett droht die Ersetzbarkeit ebenso wie Soja als Grundlage für Viehfutter (s. a. SV: Nahrungsmittelverarbeitung).

Der Austauschbarkeit der Produkte, die durch die Gen- und Biotechnologie möglich wird, entspricht die Austauschbarkeit der Produzenten. Die Länder der Nordhalbkugel werden Konkurrenten von Ländern der Südhalbkugel auch auf Gebieten, die vordem wegen der Unersetzlichkeit ihrer Produkte die handelspolitische Bedeutung der Länder der Dritten Welt begründeten. Diese Tendenz wird — so steht zu befürchten — in einem weiteren Preisverfall für Rohstoffe einmünden, den Devisenmangel der Länder weiter verschärfen und damit auch Verschuldung, Hunger und Abhängigkeit.

Die Verbesserung der Gesundheitssituation in den Ländern der Dritten Welt verlangt nach Ansicht der GRÜNEN Entwicklungsprogramme, die hygienische, ernährungs- und gesundheitsbezogene Maßnahmen integrieren. Fast alle isolierten Arzneimittel- und Impfstoffprogramme sind bisher gescheitert. Diese Situation wird sich auch durch die Einführung gentechnologisch gewonnener Arzneimittel und Impfstoffe nicht verändern. Sie werden schon allein aufgrund der ökonomischen Situation nicht den Weg zu den Armen und Ärmsten finden (s. a. SV: Gesundheit).

Die Fraktion DIE GRÜNEN empfiehlt daher dem deutschen Bundestag, die Bundesregierung aufzufordern, im Rahmen der Entwicklungshilfe

— eine Politik zu verfolgen, die den Ländern der Dritten Welt erlaubt, als erste Priorität die notwendigen sozialen und politischen Maßnahmen zur Verbesserung ihrer strukturellen und gesellschaftlichen Probleme umzusetzen und da wo technologische Strategien sinnvoll erscheinen, diese an die Bedürfnisse und Bedingungen der jeweiligen Länder zu orientieren. Diese Prioritäten sind entsprechend bei einer Zusammenarbeit in der Forschung, Technikentwicklung und im Bildungssektor zu berücksichtigen.

— als oberstes Ziel die Verbesserung der Ernährungslage durch Sicherung der Subsistenzproduktion und Selbstversorgung zu verfolgen. Sie sollte durch die Züchtung von dem jeweiligen heimischen Genbestand entstammenden Tier- und Pflanzenarten durch die Bauern selbst vorangetrieben werden.

- ökologisch verträgliche Anbaumethoden zu fördern, die in traditionell bewirtschafteten Gegenden noch betrieben werden, diese zu unterstützen bzw. wieder einzuführen und weiter zu entwickeln.
- Gesundheitsprogramme zu fördern, die u. a. sauberes Wasser und eine ausreichende medizinische Versorgung für alle zum Ziel haben.

3. Sicherheitsfragen

3.a Laborsicherheit

Die Enquete-Kommission hatte u. a. den Auftrag, „... gentechnologische und damit im Zusammenhang stehende neue biotechnologische Forschungen ... in ihren Chancen und Risiken darzustellen“. Der von der Mehrheit der Kommission getragene Bericht zur Laborsicherheit ist nach Einschätzung der Fraktion DIE GRÜNEN nicht mit einer der Sache angemessenen Sorgfalt erarbeitet worden. Darüber hinaus läßt er einen differenzierten politischen Umgang mit der Problematik vermissen.

DIE GRÜNEN formulieren ihre Kritik an dem Umgang mit der Sicherheitsproblematik aber auch an dem kommissionsinternen Arbeitsprozeß an diesem Punkt besonders deutlich. Zeigt sich doch hier, daß den von den technischen Möglichkeiten her weiter in der Zukunft liegenden Risiken (z. B. der Manipulation menschlichen Erbmateriale) in der Debatte ein großer Raum gegeben wurde, während die der alltäglichen, mit jedem gentechnischen Experiment sich vergrößernden Risiken, auf die ohnehin überlasteten letzten Sitzungen verschoben wurde.

Wesentliche Voraussetzungen der derzeitigen „Sicherheitsphilosophie“ in der Gentechnik ist das „*biologische containment*“. Es besteht darin, daß die Einführung neuer Gene nur in sog. Sicherheitsstämmen gestattet ist, die das aufgenommene genetische Material nicht weiter übertragen können. Selbst wenn man annimmt, daß solche Bakterien in der Umwelt oder im menschlichen Körper nur extrem schlecht überleben können, so ist inzwischen nachgewiesen, daß sie in Gegenwart anderer Bakterien sehr wohl in der Lage sind, ihr Erbmaterial zu übertragen. Dies ist auch der Fall, wenn es sich dabei um „Sicherheitsplasmide“ handelt, denen man die Übertragungsfähigkeit vorher abgezüchtet hatte (Gealt et al. 1985). Danach ist es also völlig irrelevant, ob der Laborstamm noch überleben kann oder nicht. In anderen Experimenten wurde gezeigt, daß solche Plasmide sogar die Überlebensfähigkeit von Sicherheitsstämmen verbessern können (Levy et al. 1980). Weiterhin wird im Sachstandsbericht davon ausgegangen, daß „ganz allgemein bisher nicht nachgewiesen werden (konnte), daß gentechnisch modifizierte Mikroorganismen ihr genetisches Material auf Menschen übertragen können“. Heißt das: im Einzelfall doch? Zumindest weiß man inzwischen (aber dieses wird im Bericht nicht diskutiert), daß es unter bestimmten experimentellen Bedingungen zu einer Verschmelzung von Bakterien und Säugerzellen kommt. In einem

diesbezüglichen Experiment wurde mit Hilfe dieser Technik ein Onkogen auf eine menschliche Lungenepithelzelle übertragen, die dadurch in eine Tumorzelle umgewandelt wurden (Yoakum et al. 1985).

Auch die Kommissionsmehrheit hält es für „... denkbar, daß der Empfängerorganismus durch die fremde DNA in einer Weise verändert wird, die seine Eignung als Sicherheitsstamm beeinträchtigt“ (MV: Sachstandsbericht Sicherheitsaspekte im Labor).

Anders formuliert heißt das, daß die eingebrachten Gene den Wirtsorganismus eben doch entscheidend verändern können. An sich ist dieses trivial. Nur wenn es um die Diskussion potentieller Gefahren geht, scheint diese Binsenweisheit der Genetik häufig nicht mehr zu gelten.

Bisher sind *pathogene Eigenschaften genmanipulierter Bakterien* kaum systematisch untersucht worden, die vorhandenen Untersuchungen liegen in der Mehrzahl Jahre zurück und müssen in ihrer Gültigkeit an vielen Stellen hinterfragt werden. Inzwischen sind jedoch weitere Techniken entwickelt worden, mit deren Hilfe die in Bakterien eingebrachte Erbinformation sehr effizient in die entsprechenden Genprodukte umgesetzt wird. Des Weiteren wurden Plasmide konstruiert, die sich sowohl in Bakterien als auch in Säugetierzellen vermehren können. Solche für die Sicherheitsdiskussion relevanten qualitativen und quantitativen Aspekte der Methodenentwicklung werden im Sachstandsbericht praktisch nicht erwähnt.

Das „biologische containment“ ist also an zwei Punkten durchlässig. Erstens kann gentechnisch neukombinierte DNA auf andere Zellen übertragen werden, und zweitens verändern sich die Eigenschaften dieser Stämme durch die Einführung neuer Gene. Wenn aber die „*Philosophie*“ des „*biologischen containment*“ nicht haltbar ist, ist es besonders notwendig, sich mit der Natur und den Wirkungen der eingeführten Gene und ihrer Wechselwirkungen mit anderen Genen im Gesamtorganismus zu beschäftigen.

Hierbei ist festzuhalten, daß im Labor in der Regel Gene kloniert werden, deren Funktion zunächst nicht bekannt ist, oder denen eine Funktion in bestimmten Regulationssystemen in einem Organismus zugeordnet werden kann, über deren Zusammenspiel mit anderen Genen (in einem anderen Organismus) jedoch keine Aussage möglich ist. Beispielhaft für mögliche, dabei auftretende Probleme sollen hier einige Aspekte der Onkogene und Retroviren diskutiert werden.

Onkogene sind, von einigen Ausnahmen abgesehen, Regulationsgene, die molekulare Veränderungen erfahren haben oder aus ihren Nachbarschaftsbeziehungen herausgelöst sind. Diese Regulationsgene haben, so weit heute bekannt, häufig Signalgeberfunktion für die Vorgänge der Zellteilung-, Vermehrung und -differenzierung. Werden nun die Nachbarschaftsverhältnisse in der Umgebung dieser Regulationsgene z. B. durch Chromosomenumlagerungen durch Integration von Viren in die Nähe

dieser Gene oder durch den Einbau solcher Gene in Viren selber verändert, — also durch Neukombination genetischer Elemente, — kann die von ihnen ausgehende Wirkung auf die Zelle eine ganz andere werden: durch die *Positionsveränderung* innerhalb eines genetischen Kontextes und die dadurch verursachten neuen Interaktionen wandelt sich ihre Funktion. Aus einer integrativen Funktion wird eine desintegrative, die normale Zelle hat einen Schritt hin zu einer Tumorzelle getan.

Auch mit den Methoden der Gentechnologie werden Gene neukombiniert, aus einer evolutionär entstandenen genetischen Umgebung in eine andere ver-rückt. Im Zusammenhang mit anderen Genen beginnt man die Auswirkungen solcher „Positionseffekte“ und Umlagerungen gerade erst zu verstehen. Zum Beispiel haben sie eine wichtige Funktion bei den Immunglobulin-Genen, die im Körper die Abwehrstoffe gegen Krankheitserreger bilden. Solche Umlagerungsprozesse spielen sich möglicherweise in den unterschiedlichsten Entwicklungsstadien vieler Organismen ab. Der Einfluß gentechnischer Veränderungen, deren Mechanismen und Ziele keinerlei Bezug zu der natürlichen Evolution der Lebewesen haben, auf diese Zusammenhänge, ist praktisch nicht vorherzusagen.

Bezüglich des Umgangs mit „nackter“ Onkogen-DNA vertritt die Kommission die Auffassung, daß lediglich die Injektion großer Mengen solcher DNA problematisch sei. Dem ist entgegenzuhalten, daß kaum *Dosis-Wirkungs-Studien* vorliegen, die die Aussage „... große Mengen ...“ bestätigen könnten. So ist nicht auszuschließen, daß auch sehr viel kleinere Mengen Tumore erzeugen können. Auch die Aussagen, daß es sich um Injektionen handeln müsse und DNA extrem schwer nur von den Zellen aufgenommen werden, können in diesem Zusammenhang nicht beruhigen. Was im lebenden Organismus passiert, kann ganz anders sein als das, was in der Zellkultur beobachtet wird. Auch dafür gibt es bereits erste Hinweise. Kürzlich wurde berichtet, daß Mäuse, denen man eine Lösung aktivierter Onkogene zusammen mit einer krebsauslösenden Chemikalie auf die Haut aufgetragen hatte, an diesen Stellen Tumore entwickelten, die ohne Zugabe des Onkogens nicht entstanden (Hunter 1986). Es ist also nicht auszuschließen, daß die Onkogene schon alleine Vorstufen krebsartiger Veränderungen in den Zellen bewirken, die die Zelle dann später zu einer Tumorzelle werden lassen. Viele experimentelle Untersuchungen der letzten Zeit deuten in diese Richtung.

Auch wenn inzwischen nicht mehr zu übersehen ist, daß Onkogene an sich, aber besonders in der Kombination mit krebsauslösenden Chemikalien für die in der Krebsforschung Arbeitenden äußerst gefährliche „Arbeitsstoffe“ sind, so potenziert sich das Risiko insbesondere für Dritte, wenn mit Viren, besonders gentechnisch manipulierten Viren gearbeitet wird.

Die nicht exakt vorhersagbaren Ergebnisse des Zusammenspiels neukombinierter genetischer Elemente lassen sich besonders gut anhand der Untersuchungen der sogenannten *Retroviren* verdeutli-

chen. Retroviren sind Viren, zu denen auch der Erreger von AIDS gehört. Die Kommission verweist zu Recht darauf, daß Arbeiten mit den zunächst nur bei Nagetieren gefundenen, sogenannten amphotropen Retroviren erhöhter Sicherheitsmaßnahmen bedürfen. Dies ist dadurch begründet, daß solche Viren auch menschliche Zellen infizieren, in das Erbmaterial integrieren und sie dadurch u. U. zur Krebszelle machen können. Konsequenterweise müßte jedoch diese Empfehlung auch für alle anderen Retroviren mit vergleichbaren Eigenschaften gelten. Dazu gehören z. B. die AIDS-Erreger, mit denen heute im wesentlichen unter L2-Bedingungen gearbeitet und gentechnisch manipuliert wird, aber auch die xenotropen Retroviren, die ebenfalls menschliche Zellen infizieren. Darüber hinaus jedoch, und das ist viel bedeutsamer, werden sie aus den für die Herstellung monoklonaler Antikörper benutzten Hybridomzellen freigesetzt (s. MV: Sachstand Gesundheit) (Weiss 1982). Ebenso wie die amphotropen Viren lösen sie selber beim Menschen offensichtlich keine Krankheiten aus, können aber wie diese menschliche Zellen infizieren und u. U. zur Umwandlung der betroffenen Zelle in eine Krebszelle beitragen.

Daß die Kommissionsmehrheit sich nicht entschließen konnte, Arbeiten mit diesen Viren und Hybridomzellkulturen in die L3-Sicherheitsstufe einzuordnen, ist nicht mehr mit wissenschaftlichen, sondern wohl nur mit *ökonomischen Argumenten* zu begründen; unter diesen Sicherheitsbedingungen wäre die Produktion monoklonaler Antikörper wohl kaum noch gewinnträchtig. Die Problematik des (gentechnischen) Arbeitens mit Retroviren und des dabei entstehenden Gefahrenpotentials verschärft sich dadurch, daß Krankheiten (z. B. Leukämie, Krebs), die durch solche Erreger hervorgerufen werden, häufig erst nach Jahren zum Ausbruch kommen. In der Zwischenzeit können schon viele Menschen infiziert worden sein und den Erreger an andere weitergegeben haben, ohne daß sie es bemerken. Hier handelt es sich also um eine „*Proliferation des Risikos*“ (Kollek 1986). Dazu kommt, daß Viren, anders als Bakterien, nur sehr schwer oder auch gar nicht bekämpfbar sind. Eine langfristige Vermeidung solcher Gefahren ist also praktisch nur dann möglich, wenn auf die gentechnische Manipulation solcher Erreger verzichtet wird. Die an der Entwicklung und Vermarktung der Gentechnologie oder ihrer Produkte Interessierten hingegen wollen offensichtlich all diesen unkalkulierbaren Risiken mit apparativen und arbeitstechnischen Maßnahmen begegnen, dem sogenannten „*physikalischen containment*“. Selbst wenn diese Schutzmaßnahmen fast hundertprozentig sicher wären — die auch von der Mehrheit der Kommission nicht gelegneten biologischen Restrisiken, die unvorhersehbaren Eigenschaften genmanipulierter Organismen, bleiben.

Nicht nur den GRÜNEN ist allerdings das Vertrauen in solche physikalischen Sicherheitsmaßnahmen abhanden gekommen. Die Kernkraftwerksunfälle von Harrisburg oder Tschernobyl zeigen, daß letztlich kein wie auch immer geartetes „*containment*“ ausreicht, um gefährliche Stoffe,

oder wie im Fall der Gentechnologie, lebende Organismen unter Verschuß zu halten.

Die *eigentliche politische Frage* aber, nämlich wie groß die durch die Gentechnologie hervorgerufenen Risikopotentiale überhaupt sind (nicht nur bei „mißbräuchlicher“, sondern bereits schon bei „regelgerechter“ Anwendung (s. dazu Kollek et al., 1986), und ob das maximale Schadensausmaß überhaupt für vertretbar gehalten wird, ist von der Kommission weder sorgfältig diskutiert noch dargestellt worden. Zurückzuführen ist dieses nicht zuletzt darauf, daß ein offener Diskurs zwischen den Exponenten kontroverser Positionen kaum stattgefunden hat. Sie waren in der Kommission entweder nicht vertreten oder wurden marginalisiert. *Die Kommission zeigt somit eine bemerkenswerte Bereitschaft, eine Technologie zu fördern und zu implementieren, bei deren Anwendung ein Lernprozeß von Versuch und Irrtum nicht mehr möglich ist.* In bezug auf die Gentechnologie heißt das, irreparable ökologische oder gesundheitliche Schäden in Kauf zu nehmen, denn wenn ein unerwünschter Organismus erst einmal in die Umwelt oder die menschliche Population Eingang gefunden hat, ist er daraus nicht mehr zu entfernen. „Eine ethisch-politisch andere Antwort ... wird Technologien (jedoch) in ihrer Akzeptabilität daran messen, daß größtmögliche Schadensausmaße tolerabel und Lernprozesse nach möglichen Irrtümern möglich bleiben“. (Ueberhorst 1986) Nach Ansicht der GRÜNEN gehört die Gentechnologie nicht zu den Technologien, die Lernprozesse (z. B. nach irreversiblen Eingriffen in die Evolution) ermöglichen.

Die seit Beginn der Entwicklung der Gentechnologie vorhandene *Kontroverse über die Gefahrenpotentiale* der Gentechnologie, deren Klärung für die Sicherheitsüberlegungen von entscheidender Bedeutung ist, ist nie wirklich in einem vom Ergebnis her offenen wissenschaftsinternen oder öffentlichen Diskurs ausgetragen worden. Vielmehr wurden, zunächst in den USA, Exponenten kritischer Positionen in einer Reihe von „sozialen Filtrationsprozessen“ systematisch aus der Debatte ausgegrenzt (Wright 1986).

Eine Ursache dafür war sicherlich der Druck der sich abzeichnenden *ökonomischen Verwertungsperspektive* der Gentechnologie und die daran angekoppelten Interessen eines sich in diesem Bereich immer deutlicher formierenden wissenschaftlich-industriellen Komplexes. Später wurde dann die vereinfachende Einschätzung, wonach die mit neuen Genkombinationen verbundenen Risiken als die Summe der Risiken der verwendeten Elemente begriffen wird, zur Grundlage der Sicherheitsrichtlinien gemacht. Eine solche Einschätzung hält zwar einer differenzierten wissenschaftlichen Analyse nicht stand, ist aber ausgezeichnet dazu geeignet, komplexes biologisches Geschehen in scheinbar überschaubare Problemkategorien zu unterteilen und somit sicherheitstechnisch operationalisierbar zu machen.

Durch politische und administrative Machenschaften der an der Weiterentwicklung dieser Technolo-

gie interessierten Betreiber aus Wissenschaft, Industrie und Politik, wurden die meisten Skeptiker und Kritiker der ersten Stunden bald von den entscheidenden Prozessen ausgeschlossen, innerhalb derer die weitere Strategie im Umgang mit den Risiken der Gentechnologie festgelegt wurde (Wright 1986).

In der Bundesrepublik Deutschland wiederholte sich dieser Prozeß. Zur ersten im parlamentarischen Raum stattfindenden Debatte hatte 1979 der amtierende Minister Hauff noch eine ganze Reihe von Wissenschaftlern unterschiedlicher Disziplinen eingeladen, die sich bereits kritisch zu dieser neuen Technologie geäußert hatten (Dokumentation BMFT, 1980). Bei der im September 1983 stattfindenden Anhörung über ethische und rechtliche Probleme der Gen- und Reproduktionstechnologien waren es nur noch weniger als eine Handvoll unter 50 Geladenen (Dokumentation BMFT, 1984).

Mit der Institutionalisierung der Sicherheitsdebatte durch die Einrichtung der Zentralen Kommission für biologische Sicherheit (ZKBS) setzte sich diese Strategie der wissenschaftlichen und wissenschaftspolitischen Neutralisierung und Marginalisierung gentechnologie-kritischer Positionen durch. In diesem an das Bundesministerium für Forschung und Technologie angekoppelten Gremium verwalten nunmehr Wissenschaftler, Gewerkschafter und Industrievertreter in konzertierter Aktion unter Ausschluß wissenschaftlich kontroverser Positionen und auch der Öffentlichkeit die Gefahren der Gentechnologie.

Die Fraktion DIE GRÜNEN ist zu der Auffassung gelangt, daß die Verstärkung einzelner Sicherheitsmaßnahmen — so dringend notwendig dies als Akutmaßnahme auch ist — nicht ausreicht, um das Gefahrenpotential gentechnischer Manipulationen im Labor zu beseitigen. Dieses kann nur durch eine grundlegende Umorientierung wissenschaftlicher Fragestellung und Methodenentwicklung erreicht werden. Hierzu verweisen DIE GRÜNEN auf das Kapitel „Technologie- und Forschungspolitik“ dieses Sondervotums.

3.b Arbeitssicherheit in der biotechnologischen Produktion

Bei den in der traditionellen biotechnologischen Produktion benutzten Mikroorganismen handelt es sich in der Regel um solche, die in der Umwelt in enger Lebensgemeinschaft mit pflanzlichen und tierischen Produkten vorkommen. Durch ihre Stoffwechselaktivitäten werden diese Produkte (z. B. Gemüse, Milch) unter bestimmten Bedingungen durch Fermentations- und Gärungsprozesse in geschmacklich und ernährungsphysiologisch wertvolle Nahrungsmittel (z. B. Sauerkraut, Yoghurt, Käse) umgesetzt.

Im Verlaufe der Industrialisierung biotechnischer Produktionsverfahren wurden die beteiligten Organismen isoliert, getrennt von den Lebensmitteln weitergezüchtet und bestimmte biochemische Eigenschaften durch mikrobiologisch-züchterische

Verfahren verstärkt. Diese Entwicklungslinie der Nutzung isolierter Organismen und einzelner Stoffwechselleistungen wird durch die Gentechnologie fortgesetzt und gewinnt dabei eine neue Qualität.

Die Arbeitssicherheit in der Biotechnologie ist eng mit den angewandten Verfahren und der Natur der verwendeten Organismen verknüpft. Während die in der traditionellen Biotechnologie benutzten Mikroorganismen sich in langer gemeinsamer Evolution in einem bestimmten Lebensraum mit dem Menschen und anderen Lebewesen entwickelt haben, ist bei gentechnisch manipulierten Organismen diese auf langen Anpassungsprozessen basierende Sicherheit und Umweltverträglichkeit nicht gegeben.

Die gentechnischen Laborprodukte enthalten in der Regel Veränderungen ihres Erbmaterials, die sich durch natürliche Evolutionsprozesse nicht entwickelt haben (zum Unterschied zwischen gentechnisch-manipulierten und natürlicherweise entstandenen Organismen, siehe SV: Freisetzung). Praktisch ist es in den meisten Fällen nicht geplant und wird darüber hinaus aber auch kaum möglich sein, biotechnische Produktions- und Aufarbeitungsprozesse bis zum gereinigten Endprodukt in völlig abgeschlossenen Systemen durchzuführen. Aufgrund des *kaum auszuschließenden Kontaktes der Arbeitnehmer mit solchen Organismen* und den von ihnen produzierten Substanzen bekommen bestimmte arbeitsmedizinische Fragen besondere Bedeutung. So kann heute niemand vorhersagen, ob bei der Produktion körpereigener menschlicher Substanzen Allergien und Autoimmunkrankheiten auftreten können. Weiterhin darf nicht außer Acht gelassen werden, daß heute immer mehr Menschen aufgrund des in unserer Umwelt praktisch nicht mehr vermeidbaren Kontaktes mit synthetischen Chemikalien unter *Schwächen bzw. Überreaktionen des Immunsystems* leiden. Ebenso unbekannt ist, welchen Einfluß gentechnisch veränderte Organismen oder auch biologische Substanzen, die bisher nur innerhalb von Zellen oder Organismen vorkamen und die aufgrund gentechnischer Methoden bald massenhaft produziert werden können, auf diese besorgniserregende Entwicklung haben werden. Hier müssen in jedem Fall die schwächsten Gruppen unserer Gesellschaft — alte Menschen, Kranke und Kinder —, der Maßstab dafür sein, welche Belastungen akzeptabel sind oder nicht. Darüber hinaus liegen z. Zt. keine Untersuchungen darüber vor, welche Wirkungen z. B. Bakterien, die Krebsgene enthalten, oder die Krebsgene selbst auf den menschlichen Körper ausüben, sollten sie durch Unfall oder Zufall in diesen hineingelangen. Obwohl experimentelle Hinweise dafür existieren, daß auf diesem Wege *Tumorerkrankungen* entstehen können, und darüber hinaus solche Gene schon kommerziell genutzt werden, gibt es noch nicht einmal Ansätze eines Programms zur systematischen Erfassung der mit solchen Arbeiten verbundenen Risiken (Bartels 1986).

In der Praxis wird es nicht zu vermeiden sein, daß bei Produktionsprozessen, die auf gentechnisch manipulierten Mikroorganismen beruhen, diese Organismen in die Umwelt gelangen. *So lassen die Si-*

cherheitsrichtlinien für den Bereich, der für die meisten Produktionsverfahren gelten dürfte, ausdrücklich zu, daß solche Organismen in die Umwelt gelangen. Auch wenn sie selbst dort nicht überleben, können sie doch ihr Erbmaterial an besser angepasste Bakterienstämme weitergeben. Auf diese Weise entstehen Wirkketten, deren Problematik und Reichweite prinzipiell nicht abzuschätzen ist.

Aber selbst wenn die Sicherheitsrichtlinien absolut geschlossene Systeme vorschreiben würden, aus denen nichts entweichen darf — spätestens seit der Kernreaktorkatastrophe von Tschernobyl und dem Chemiedesaster von Basel wissen wir, daß technische Systeme versagen und Menschen Fehler machen. Die Konsequenz aus solchen Erfahrungen mit „Störfällen“, die theoretisch gar nicht auftreten dürfen, kann also nur sein, die Herstellung und Anwendung von genmanipulierten Organismen, die nicht in die Umwelt gelangen dürfen, zu vermeiden. Investitionen in Technologiebereiche, die, weil sie mit unabschätzbaren Gefahren verbunden sind, eines hohen technischen Kontrollaufwandes bedürfen, um Menschen und Umwelt zu schützen, sind volkswirtschaftlich, sozial und ökologisch nicht vertretbar. *Die Biologie als „sanfte“ Produktivkraft wird in der auf gentechnisch veränderten Organismen basierenden Biotechnologie nicht dazu genutzt, naturgemäße Verfahren nach ökologischen Kriterien weiterzuentwickeln.* DIE GRÜNEN lehnen solche Strategien biotechnologischer Produktion ab, deren Grundlage genmanipulierte Organismen oder Teile davon (z. B. Zellkulturen) sind. Sie halten es vielmehr für notwendig, eine Umkehr in der anfangs aufgezeigten Entwicklungslogik biotechnischer Produktionsverfahren einzuleiten. Es müssen Produktionslinien entwickelt werden, die nicht auf einer immer weitergehenden Zerstückelung natürlicher Lebenszusammenhänge beruhen. *Die Zurichtung von Organismen nach den Bedürfnissen technisch-apparativer Verfahren kann und darf nicht Bestandteil einer sozial und ökologisch vertretbaren Produktion sein.*

Die Fraktion DIE GRÜNEN empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die Bundesregierung aufzufordern,

- die öffentliche Förderung der Entwicklung von Produktionslinien, die auf der Anwendung gentechnisch manipulierter Organismen beruhen, einzustellen;
- Ansätze in Forschung und Praxis zu unterstützen, innerhalb derer Leitlinien und Methoden einer umwelt- und sozialverträglichen Biotechnologie erarbeitet werden;
- schon heute dafür Sorge zu tragen, daß bei Verfahren, die sich die Leistungen natürlich vorkommender Organismen zunutze machen, die Prinzipien der Kreislaufwirtschaft berücksichtigt werden, d. h. daß die bei der Produktion anfallenden Abfälle weiterverarbeitet, mindestens aber umweltfreundlich entsorgt werden (s. auch SV, „Biologische Stoffumwandlung und Rohstoffgewinnung“).

3.c Freisetzung gentechnologisch veränderter Organismen

DIE GRÜNEN lehnen die Freisetzung gentechnisch manipulierter Viren, Mikroorganismen, Pflanzen und Tiere in die Umwelt ab. Stehen bei den Viren und Mikroorganismen die direkten ökologischen und medizinischen Gefahren im Vordergrund, sind es bei den Pflanzen und Tieren eher die fragwürdigen Nutzungsziele. Sie werden in den Bewertungen zu den betreffenden Sachstandsgebieten begründet. Der beschränkte Raum dieses Sondervotums erlaubt es lediglich, einige allgemeine ökologische und evolutionsbiologische Aspekte aufzuzeigen, die die Ablehnung der Freisetzung genmanipulierter Organismen begründen.

Für die landwirtschaftliche und biotechnische Produktion haben die Menschen im Laufe der Geschichte natürlicherweise durch Mutationen entstandene Varianten von Mikroorganismen, Pflanzen oder Tieren benutzt, sie vermehrt und untereinander gekreuzt, um auf diesem Wege Nützorganismen zu züchten. Solche Kreuzungen sind nur zwischen nahe verwandten Organismen möglich. Genübertragungen von z. B. Tieren auf Bakterien oder umgekehrt sind beim Einsatz traditioneller, naturnaher Verfahren nicht beobachtet worden. Gentechnische Manipulationen und die sie begleitenden experimentellen Methoden (z. B. Selektionsmethoden, Zellkulturen etc.) durchbrechen jedoch sowohl die der natürlichen Evolution als auch die der Züchtung auferlegten Barrieren des Austauschs genetischer Information.

Obwohl einzelne, auf gentechnischem Wege hergestellte Organismen auf natürlichem Wege entstehen könnten, kann diese Aussage nicht verallgemeinert werden. So hat z. B. die Evolution Bakterien, die menschliches Insulin produzieren, oder solche, die ein Enzym aus der Rattenleber zum Abbau von Chemikalien benutzen, von sich aus nicht hergebracht.

Die für die Freisetzung vorgesehenen Organismen sind in der Regel so konstruiert, daß sie aufgrund ihrer Eigenschaften in der Umwelt überleben. In der Natur zufällig entstehende Varianten müssen ihre Überlebens- und Koexistenzfähigkeit mit anderen Organismen des gleichen Lebensraumes erst unter Beweis stellen, oder sie auch über mehrere unabhängige, über einen langen Zeitraum erfolgende, Mutationsschritte erlangen. Solche natürlicherweise sich verändernde (evolvierende) Lebewesen und Viren durchlaufen sozusagen eine „Umweltverträglichkeitsprüfung“, bevor sie in großen Mengen in der Umwelt auftreten. D. h., der ko-evolutionäre Prozeß der schrittweisen Anpassung des einzelnen Organismus (oder einer Art) an alle Organismen des betroffenen Lebensraumes bestimmt seine Umweltverträglichkeit in entscheidendem Maße mit. Ein fertiges „Produkt“, im Labor unter Ausschaltung ko-evolutiver Prozesse konstruiert, trägt viel eher die Gefahr in sich, ökologische Zusammenhänge zu stören.

Je mehr die Züchtung ins Labor verlagert wird, desto stärker werden die entstehenden Zuchtprodukte der Umwelt, aus der sie normalerweise stam-

men, entfremdet. Diese Linie zieht sich von den traditionellen Züchtungsmethoden über die Labortechniken (Zellkulturen, Selektionsmethoden, künstliche Befruchtung etc.) hin zu ihrem vorläufigen Endpunkt, der gezielten Manipulation einzelner Erbanlagen mit den Methoden der Gentechnologie.

Die beschriebene Charakteristika verdeutlichen die ökologische und evolutionäre „Fremdheit“ gentechnisch manipulierter Organismen. Die Einführung solcher fremden Organismen in eine ökologische Umgebung, in der sie vorher nicht vorhanden waren, kann so dramatische Folgen haben, wie am Beispiel des Nilbarsches, des Kastanienrindenkrebesses oder des Zitrusbrandes im Sachstandsbericht (MV: Freisetzung) dargestellt.

Als ökologisch fremd müssen auch solche Organismen (z. B. Viren und Bakterien) bezeichnet werden, bei denen mit Hilfe von Labormethoden einzelne Gene entfernt oder Regulationsgene verändert werden (Deletions- und Regulationsmutanten). Als Beispiel sei der Fall der sogenannten „Eis-minus“ Bakterien genannt. Diese gentechnisch hergestellten Bakterien sollen in den USA zur Verhütung von Frostschäden z. B. auf Erdbeerpflanzen eingesetzt werden. Anders als der normalerweise vorkommende „Eis-plus“ Typ kann der Eis-minus Typ ein bestimmtes Protein nicht herstellen, das an der Bildung von Eiskristallen beteiligt ist, und im Unterschied zu den gelegentlich auch natürlicherweise vorkommenden Eis-minus Mutanten kann es sich auch nicht in den Eis-plus Typ zurückverwandeln, weil ihm das vollständige Gen für das verantwortliche Protein herausgeschnitten wurde. Die Verdrängung der Eis-plus Bakterien durch die gentechnisch hergestellte Eis-minus Variante könnte die Pflanzen in die Lage versetzen, niedrige Temperaturen besser zu überstehen.

Nun gibt es jedoch Untersuchungen (Schnell, Vali, 1976; Vali et al. 1976) die belegen, daß die Eis-plus Bakterien in der Atmosphäre an der Bildung von Regentropfen und Eiskristallen beteiligt sind. Eine Verdrängung dieser Bakterien durch den Eis-minus Stamm könnte u. U. die Regen und Schneebildung beeinflussen und Klimaveränderungen größeren Ausmaßes nach sich ziehen. Solche Befürchtungen sind bisher weder widerlegt noch überhaupt sorgfältig untersucht worden.

Dieses Beispiel zeigt, daß Deletionsmutanten in der Umwelt nicht weniger problematische Wirkungen entfalten können als solche Organismen, die durch gentechnische Eingriffe neue Gene erhalten haben. Es zeigt auch, daß die Folgen nicht nur die belebte, sondern ebenfalls die unbelebte Natur betreffen können. Auch die Veränderung von Regulationsgenen kann weitreichende Folgen haben. Bakterien, die aufgrund gentechnischer Veränderungen von Regulatorgenen Holz- oder Pflanzenbestandteile im Vergleich zu den normalerweise vorkommenden Organismen mit vielfacher Geschwindigkeit abbauen können, werden ökologische Zusammenhänge mit Sicherheit beeinflussen.

Im Gegensatz zu den GRÜNEN unterscheidet jedoch die Mehrheit der Kommission in ihren Emp-

fehlungen zur Freisetzung von Mikroorganismen zwischen solchen Bakterien, die ein fremdes Gen erhalten haben und solchen, denen Gene herausgeschnitten bzw. deren Regulationsgene verändert wurden. Diese Unterscheidung ist Grundlage für die Empfehlung, solche Konstrukte von dem für die Freisetzung von gentechnisch veränderten Bakterien vorgesehenen Moratorium auszunehmen. Daß diese Unterscheidung nicht haltbar ist, verdeutlichen die oben angeführten Beispiele und Argumente. *Die Einschätzung der GRÜNEN, daß in bezug auf die ökologische Verträglichkeit zwischen den verschiedenen Typen gentechnischer Eingriffe kein prinzipieller Unterschied gemacht werden kann, wird durch eine Stellungnahme der ökologischen wissenschaftlichen Gesellschaft der Vereinigten Staaten von Amerika bestätigt.* Diese Stellungnahme lag der Kommission bei der Formulierung ihrer Empfehlung vor (A-381). *Dennoch unterstützte die Mehrheit der Kommission die Ausnahmeregelung für Regulations- und Deletions-Mutanten.* Die in dem Teilmoratorium gezeigte Verantwortungsberedtschaft wird dadurch relativiert, daß *die Hintertürchen für die Erprobung gentechnisch manipulierter Bakterien im Freiland offenbleiben.* Mit vergleichbaren Argumenten sind die Ausnahmeregelungen zu kritisieren, die bei der Freisetzung von gentechnisch veränderten Viren gemacht wurden.

Einmal freigesetzte Organismen verändern sich und kreuzen sich mit verwandten Arten. Dadurch kann zwar die vorhandene Artenvielfalt zunächst vergrößert werden, ob dieses jedoch ökologisch „gut“ ist, bleibt fraglich. Die Vielfalt kann sich jedoch auch verkleinern, indem die „neuen“ Organismen den alteingesessenen Konkurrenz machen und sie aus den angestammten Lebensräumen verdrängen. Auch hierfür ist der im Victoriasee ausgesetzte Nilbarsch, durch den viele der einheimischen Arten praktisch verschwunden sind, ein trauriges Beispiel. Bakterien übertragen darüber hinaus ihre Erbinformationen auf stamm- und artfremde Bakterien. Die in den Sachstandsberichten MV: Umwelt und Freisetzung dargestellte Ausbreitung der Antibiotikaresistenzen verdeutlicht das Problem. Es ist nicht möglich vorherzusagen, was sich letztendlich als entscheidend für das Überleben eines Bakteriums oder die Weiterverbreitung seiner spezifischen genetischen Information in der Umwelt herausstellen wird, oder welche Wechselwirkungen zwischen der übertragenen Information und der des neuen Wirtsbakteriums auftreten. *Modellversuche in Laboratorien oder Gewächshäusern lassen keine umfassenden Voraussagen darüber zu, wie sich solche Organismen in der Natur verhalten werden.* Zur Zeit vorhandene Ansätze, Bakterien zu züchten, die ihr Erbmaterial nicht übertragen können, sind nichts als Augenwischerei. Solche biologischen Prozesse sind nur begrenzt beeinflussbar und nie total zu kontrollieren. Hier sollen technische Systeme eine Sicherheit suggerieren, die de facto nicht existiert.

Am schwersten wiegt jedoch die Tatsache, daß die meisten gentechnisch manipulierten Organismen, einmal in die Umwelt freigelassen, nie wieder eingesammelt werden können. Somit ist jedes „Experi-

ment“, auch solche zur Erlangung von Informationen darüber, wie sich solche Organismen in der Umwelt verhalten, *ein nicht wieder rückgängig zu machender Eingriff in ökologische Zusammenhänge.* Was geschieht also, wenn Viren, Mikroorganismen, aber auch kleine Tiere wie Insekten aus der vorgesehenen Rolle fallen? Auf welche Katastrophenszenarios haben wir uns einzustellen? Liegen die entsprechenden Impfstoffe bereit? Wer sind die Opfer, wer bezahlt den Schaden, mit welchen „Altlasten“ haben wir zu rechnen und welche Methoden können wir dann noch anwenden, um die „genetische Verseuchung“ der Umwelt wieder rückgängig zu machen?

Lebewesen haben andere Qualitäten als Chemikalien oder Radioaktivität. Sie überleben, verändern sich und können sich letztlich über den ganzen Erdball verbreiten. Wenn solche Szenarios des „größten anzunehmenden Unfalls“ (genetischer GAU) auch noch so unwahrscheinlich sein mögen, *es gibt nach Einschätzung der GRÜNEN kaum einen Nutzen, der die potentiellen Kosten solcher Schädigungen des Ökosystems rechtfertigen könnte.*

Deshalb empfiehlt die Fraktion DIE GRÜNEN dem Deutschen Bundestag, die Bundesregierung aufzufordern,

- die Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen *ohne Ausnahme* zu verbieten;
- jede nur mögliche Anstrengung zu unternehmen, um ein solches Verbot auch international durchzusetzen;
- die Gründung einer internationalen Überprüfungskommission zu initiieren, die die Einhaltung des Verbotes überprüft und bei Zuwiderhandlung Sanktionen in die Wege leiten kann.

4. Rechtsfragen

4.a Sicherheitsrichtlinien für gentechnologische Arbeiten

In ihrem im Oktober 1985 veröffentlichten Programm „Angewandte Biologie und Biotechnologie“ stellte die Bundesregierung fest, daß die Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch in vitro neukombinierte Nukleinsäuren „ihre Schutzfunktion bisher voll erfüllt haben.“ Knapp ein halbes Jahr später hat die Bundesregierung diese Haltung revidiert, als bekanntgeworden war, daß ein Heidelberger Gentechnologie-Unternehmen, Gen-Bio-Tec, gentechnische Experimente nicht angemeldet hatte. Derzeit wird von der Bundesregierung immer noch geprüft, ob und in welcher Form die Sicherheitsrichtlinien gesetzlich verankert werden sollen. Damit sollten die Gen-Richtlinien insbesondere verbindlich werden für Industrieforschung und für andere, nicht direkt aus Bundesmitteln finanzierte Vorhaben.

Die Kommissionmehrheit empfiehlt, die Gentechnologie-Richtlinien im Rahmen der bestehenden Seuchengesetze zu verankern und in „Gesetz zum Schutz der biologischen Sicherheit“ umzubenennen.

Als Hinweis auf die Gründe für eine gesetzliche Regelung wird im Mehrheitsbericht festgestellt, daß der Gesetzgeber verpflichtet ist, aus rechts- und demokratiestaatlichen Gründen, „in grundlegenden normativen Bereichen, zumal im Bereich der Grundrechtsausübung, die wesentlichen Entscheidungen selbst zu treffen“ (MV: Gesetzliche Verankerung der Sicherheitsrichtlinien). Die betroffenen Grundrechte, auf die die Kommission sich hier dann bezieht, sind allerdings die der Berufs- und Forschungsfreiheit. Demgegenüber sehen DIE GRÜNEN die Grundrechte des Lebensschutzes und der Menschenwürde durch die Anwendung der Gentechnologie gefährdet (s. SV: Gentechnologie und Grundrechte). Hieraus leiten DIE GRÜNEN allerdings nicht die Forderung nach einem Gentechnologie-Gesetz ab. Eine solche gesetzliche Regelung der Gentechnologie suggeriert einerseits die Beherrschbarkeit real nicht einschätzbarer, mit dieser Technik verbundener Risiken. Andererseits ist sie dazu geeignet, die Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit davon wegzulenken, daß eine auf breiten politischen Konsens gründende Entscheidung für die Entwicklung der Gentechnologie nie herbeigeführt wurde, bevor man daran ging, den Umgang mit ihren Risiken juristisch zu regeln.

DIE GRÜNEN sind der Ansicht, daß für jedes Vorhaben, das potentiell negative Wirkungen auf die Umwelt haben kann, insbesondere aber für die Forschung und Technologieentwicklung, die Umweltverträglichkeit vorab geprüft werden muß. Diese Prüfung muß gesetzlich vorgeschrieben sein, so wie es beispielsweise beim National-Environmental Protection Act der USA der Fall ist. Nach den Bestimmungen dieses Gesetzes müssen nicht nur die Risiken bestimmter Technologieentwicklungen oder anderer Projekte betrachtet werden. Ihre jeweiligen Risiken und ihre Nutzen müssen auch verglichen werden mit den Nutzen und Risiken anderer, ebenfalls zur Verfügung stehender Strategien zum Erreichen desselben Ziels. Darin ist zumindest ein erster, bescheidener Schritt zu sehen in Richtung auf das, was Winter (1986) gestaltendes Recht nennt, d. h. rechtliche Maßnahmen, die nicht nur die Technologieentwicklung zu erleichtern (freisetzendes Recht) oder deren negative Kosten und Wirkungen zu mindern suchen (eingrenzendes Recht), sondern die eine Prüfung der Technikenentwicklung und -bewertung nach Nützlichkeitskriterien im Vorfeld ihrer Etablierung ermöglichen sollen.

Die Fraktion DIE GRÜNEN empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die Bundesregierung aufzufordern,

- eine Kommission einzurichten, die Vorschläge erarbeitet zur gesetzlichen Verankerung einer umfassenden Umweltverträglichkeitsprüfung in der BRD,
- eine möglichst weitgehende Beteiligung der Bürgerinnen und Bürger an einer solchen Prüfung zu ermöglichen, in dem im Bereich des Umweltrechts sowohl die Verbandsklage, als auch die Einsicht in Umweltrelevante Akten gesetzlich garantiert werden.

4.b Strafrechtliche Haftung für gentechnologische Zuwiderhandlungen

Straftaten im Bereich der Gentechnologie sind Straftaten gegen die Umwelt und damit gegen das Leben.

Nichts läge daher näher, als solchen Tätern durch die Aufnahme eines entsprechenden Tatbestandes in das Strafgesetzbuch Gefängnisstrafe anzudrohen.

Gleichwohl teilt die Fraktion DIE GRÜNEN die Auffassung der Kommission nicht, daß eine Strafnorm im Bereich der Gentechnologie geeignet sein soll, Mißbräuchen sowie Schädigungen Dritter durch Gentechnologie vorzubeugen. *Die Fraktion DIE GRÜNEN bezweifelt die abschreckenden Wirkungen des vorgeschlagenen Straftatbestandes auf den in Frage kommenden Täterkreis.*

Die Wirkungslosigkeit bereits geltender Strafvorschriften für Umweltdelikte bestärkt die Fraktion DIE GRÜNEN in dieser Auffassung. Die ökologische Vernichtung des Rheins durch Betriebe der Chemischen Industrie und die anschließende Irreführung der Öffentlichkeit haben deutlich gemacht, daß vom Glauben an ein umweltverantwortliches Verhalten dieser Industriebetriebe Abschied genommen werden muß. Angesichts der bei dieser Gelegenheit deutlich zu Tage getretenen hohen kriminellen Energie einzelner Industrietäter muß für die Zukunft davon ausgegangen werden, daß Strafrecht keinerlei abschreckende Wirkung in diesem Bereich zu entfalten vermag.

Die Tatsache, daß Chemieriesen wie Sandoz und Ciba-Geigy, deutsche Unternehmen wie BASF, Hoechst, Bayer u. a. auch im Bereich der Gentechnologie auf den vordersten Plätzen vertreten sind, verheißt für die Zukunft nichts Gutes.

Auch wird es den von Umweltzerstörungen zahllos Betroffenen wenig nützen, wenn Eigentümer, Manager und Vorstandsvorsitzende von gentechnologischen Forschungs- und Produktionsstätten in Strafanstalten gesperrt würden, selbst wenn deren Taten als hochgradig kriminell einzustufen wären. An den zumeist auf unabsehbare Zeit irreparablen Folgen für Umwelt und Menschen ändert dieses nichts.

Nach Auffassung der Fraktion DIE GRÜNEN sind im Bereich der Gentechnologie, ebenso wie beispielsweise auch im Bereich der chemischen Industrie nur *präventive Maßnahmen*, z. B. Entwicklungs- und Produktionsverbote, geeignet, um *unabsehbare Gefahren gar nicht erst entstehen zu lassen.*

Öffentlich arbeitende, mit weitreichenden Kompetenzen ausgestattete Kommissionen, besetzt eben nicht nur mit dem üblichen Kartell aus einigen Wissenschaftlern und Industrievertretern, sondern vor allem auch mit den von Gentechnologie betroffenen Menschen, sollten bereits im Vorfeld gentechnologischer Forschungs- und Produktionstätigkeit Absichten, Gefahren und Durchführungsmodalitäten gentechnischer Unternehmungen einer breiten Transparenz und öffentlichen Diskussion zuführen.

Die Gentechnologie ist eben keine auf das Geldverdienenden ausgerichtete Privatangelegenheit einiger Forschungs- und Industriebetriebe, sondern betrifft uns in ihren Auswirkungen alle.

4.c Zivilrechtliche Haftung für gentechnologische Unfälle

Die Fraktion DIE GRÜNEN begrüßt es, wenn durch Gentechnologie in Gesundheit und Leben geschädigte Menschen nicht auch noch Entbehrungen in finanzieller Hinsicht hinnehmen müssen.

Allerdings wird mit dem Vorschlag der Enquete-Kommission, eine *zivilrechtliche Haftung* für gentechnologische Unfälle in das BGB aufzunehmen, *suggeriert, die Risiken der Gentechnologie seien eingrenzbar und damit auch versicherbar*. Die Tatsache, daß die Kommission empfiehlt, eine Haftungsobergrenze festzulegen weist darauf hin, daß die Kommission selbst nicht an die Eingrenzbarkeit der Risiken glaubt.

Im Ergebnis wird durch die von der Kommission vorgeschlagenen Gefährdungshaftung nicht etwa die Schaffung unabschätzbaren Gefahren untersagt, sondern es ist lediglich eine Regelung zur Verwaltung der Schadensfolgen beabsichtigt.

Es liegt in der Natur dieser Technik und ihrer Folgewirkungen, daß ein *Nachweis der Kausalität zwischen Schadensereignis und dessen Folgen kaum zu erbringen* sein wird. Auch die von der Kommission vorgeschlagene Beweiserleichterung zugunsten des Verletzten ändert hieran nichts. Die von gentechnologischen Produkten und manipulierten Lebewesen ausgehenden Gefahren für Mensch und Natur können sich zudem erst mit großer zeitlicher Verzögerung, unter Umständen auch mit räumlicher Entfernung vom Ort der Herstellung oder Anwendung bemerkbar machen. Vergleichbare Probleme beim Kausalitätsnachweis als Voraussetzung für den Eintritt der Haftung lassen sich heute schon im Falle der erfolglosen Klagen einzelner Städte und Kommunen gegen schadstofffreisetzen- den Industriebetriebe erkennen.

Verschiedene US-amerikanische Versicherungsgesellschaften halten die Risiken gentechnologischer Vorhaben für unabschätzbar. Folgerichtig haben sie in zahlreichen Fällen Forschungsinstituten und Firmen einen *Versicherungsschutz für gentechnische Projekte und Produkte verweigert*. Insbesondere waren sie nicht bereit, gentechnologische Experimente zu versichern, bei denen eine Freisetzung gentechnologisch erzeugter Produkte oder Lebewesen in die Umwelt vorgesehen war (Rifkin 1986).

Die Versicherungsträger haben erkannt, daß das Schadenspotential eines gentechnologischen Unfalls ebensowenig wie das einer atomaren Katastrophe eingrenzbar ist. Während nach einer atomaren Katastrophe die freigesetzte Radioaktivität in langen Zeiträumen allmählich abklingt, nimmt der Schaden nach einem gentechnologischen Unfall durch die Verbreitungs- und Vermehrungsfähigkeit biologischer Organismen noch ständig zu. Die Fol-

gelasten eines gentechnischen Unfalls von Katastrophenausmaß würden die Leistungskapazität eines nichtstaatlichen Versicherungsträgers sprengen. *Selbst die Folgekosten eines begrenzten „Störfalls“ im Routinebetrieb sind nicht kalkulierbar* und weder vom Betreiber, noch von einer Versicherung tragbar. Diesem Problem durch die Einrichtung einer Pflichthaftversicherung mit Haftungsobergrenze begegnen zu wollen, um die „Versicherbarkeit des Risikos zu erleichtern“ (vgl. MV: Zivilrechtliche Haftung), stellt den hilflosen Versuch dar, ein nicht kalkulierbares Risiko versicherungsmathematisch einzugrenzen. Zudem liegt dies auf gleicher Linie mit der Weigerung der Bundesregierung, Katastrophenschutzpläne für den Fall eines gentechnologischen Großunfalls zu entwickeln (s. Antwort der Bundesregierung auf die kleine Anfrage der Fraktion DIE GRÜNEN zur Freisetzung gentechnologisch veränderter Organismen in die Umwelt [Bundestags-Drucksache 10/6034]).

Die Einführung einer zivilrechtlichen Haftung für gentechnische Unfälle ist der zynische Versuch, das „Restrisiko“ wegzudefinieren und es dort, wo dieses um der Glaubwürdigkeit willen nicht mehr möglich ist, juristisch und versicherungstechnisch zu verwalten.

4.d Patentrecht

Die Fraktion DIE GRÜNEN betrachtet die genetischen Ressourcen der gesamten Erde, d. h. nicht nur wildwachsende, sondern auch die vom Menschen genutzten Tiere, Pflanzen und Mikroorganismen, mitsamt ihrer Erbsubstanz, *als Gemeineigentum aller Menschen*. Sie lehnt die *Privatisierung dieser Naturschätze durch Gewährung von Patentrechten* und die damit ermöglichte Aneignung von Lebensformen und Erbsubstanz *entschieden ab*.

Mit der Patentierung von Organismen oder Verfahren zu ihrer Manipulation oder Neukonstruktion wird der Rückgang der genetischen Vielfalt beschleunigt. Der Fortbestand allen Lebens auf der Erde ist aber bereits durch die genetische Erosion einer zunehmenden Bedrohung ausgesetzt. Es ist dringend notwendig, diesen Prozeß aufzuhalten und umzukehren, statt ihn im Interesse der Sicherung von zweifelhaften „Erfindungen“ und damit verbundenen Profiten zu verschärfen.

Grundlage für die bereits in Rechtsurteilen (in den USA wie auch in der BRD) bestätigte Ausdehnung des Patentrechts auf Mikroorganismen und Verfahren zu ihrer genetischen Veränderung war folgende Argumentation: Durch entsprechende wissenschaftliche Techniken seien Mikroorganismen und ihre Erbsubstanz beherrschbar und kontrollierbar geworden und insofern nun mit chemischen Molekülen und ihren Reaktionen zu vergleichen. Von Kritikern wurde in diesem Rechtsstreit die Patentierung von Mikroorganismen u. a. deshalb abgelehnt, weil befürchtet wurde, daß dieser erste Schritt den Weg ebnen könnte für eine Patentierung auch von Pflanzen und Tieren, sobald dies technisch gelingt. Dieses Gegenargument wurde als abwegig abgetan. Inzwischen haben sich solche Befürchtungen aller-

dings bewahrheitet. *Wissenschaftler und Industrievertreter* — im übrigen auch einige Mitglieder dieser Enquete-Kommission — *fordern heute die Ausweitung des Patentrechts auf gentechnologisch manipulierte Pflanzen und Tiere*. Die Kommission hielt es sogar für nötig, die Frage der Patentierung menschlicher Erbabscnitte, die bei Manipulationen des menschlichen Erbguts eingesetzt werden sollen (Gentherapie), zu erörtern.

Begründet auf den Erkenntnissen führender Naturwissenschaftler/innen, wie auf das Empfinden weiter Teile der Bevölkerung stellt die Fraktion DIE GRÜNEN fest:

Die Reduktion von Leben auf bloße chemisch-physikalische Reaktionen ist unangemessen. *Leben ist mehr als die Summe aller in der Zelle ablaufenden biochemischen Prozesse*. Es ist eine verhängnisvolle Illusion, an die Beherrschbarkeit von Techniken zur Neukonstruktion von Lebewesen zu glauben. Reduktion und Beherrschbarkeit sollen hier als wissenschaftliche Postulate die Vermarktung von Leben argumentativ untermauern.

Die Fraktion DIE GRÜNEN empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die Bundesregierung aufzufordern,

- die Patentierung aller Lebensformen, ihrer Erbsubstanz und Methoden zu ihrer genetischen Veränderung mit sofortiger Wirkung zu unterbinden;
- daraufhin zu wirken, daß dies durch entsprechende Maßnahmen international durchgesetzt wird.

4.e Gentechnologie und Grundrechte

In dem vom Deutschen Bundestag am 29. Juni 1984 verabschiedeten Beschluß zur Einsetzung einer Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“ wurde als erste der vier von der Kommission zu erfüllenden Aufgaben die *Betrachtung „möglicher Zielkonflikte zwischen der grundsätzlich garantierten Freiheit der Forschung und anderen Grundrechten“* genannt (Bundestags-Drucksache 10/1581).

Die Kommission wurde also aufgefordert, sich mit dem Spannungsfeld zwischen der Forschungsfreiheit einerseits und dem Schutz des Bürgers vor Verletzung der Menschenwürde, der guten Sitten, der Gesundheit und des Lebens andererseits zu befassen. In der Praxis hat die Kommission diese Fragestellung dann jedoch eingeengt, denn eine Diskussion unter dieser grundsätzlichen Perspektive fand nur im Zusammenhang mit der Frage der Manipulation von menschlichen Keim- und Keimbahnzellen statt.

Wie schon an anderer Stelle in diesem Sondervotum erläutert (s. SV Einleitung), wurde die grundsätzliche Zulässigkeit der Gentechnologie selbst, als wissenschaftlich-technische Methode, nicht zum Thema erhoben.

Immerhin wird die Frage — Ist ein generelles Verbot der Gentechnologie verfassungsrechtlich gebo-

ten? — in der Einleitung zum Abschnitt „Rechtsfragen“ des Mehrheitsberichts kurz erläutert. Zum Schluß heißt es jedoch in Beantwortung dieser Frage, „das ist jedoch nach der Einschätzung der Kommission, mit Ausnahme der Vertreterin der GRÜNEN, nicht der Fall“. Diese Feststellung ist hauptsächlich das Ergebnis der Arbeit einer juristischen Unterkommission und der dort vollzogenen Einnigung dieser Fragestellung, und nicht Resultat einer offenen und kontrovers geführten Auseinandersetzung mit verschiedenen Positionen zu verfassungsrechtlichen Aspekten der Gentechnologie.

Demgegenüber sehen DIE GRÜNEN in der Anwendung gentechnologischer Methoden eine *Gefährdung zweier Grundrechte*: dem auf Schutz des Lebens und der körperlichen Unversehrtheit und dem der Menschenwürde.

Hinsichtlich einer Gefährdung des Lebens und der Gesundheit der Bürger geht es zunächst um die *möglichen Folgen einer mißbräuchlichen Anwendung der Gentechnologie ebenso wie unvorhergesehene Folgewirkungen gentechnologischer Vorhaben*, etwa nach einem Unfall, aber auch in Zusammenhang mit einer künftig beabsichtigten Freisetzung von gentechnologisch veränderten Organismen in die Umwelt. Das Grundgesetz bietet in der heutigen Formulierung und geltenden Interpretation keine explizite Grundlage für einen Schutz vor Umweltgefährdung. Angesichts der anderen politischen Prioritäten und des fehlenden Problembewußtseins in Umweltfragen zum Zeitpunkt der Erarbeitung des Grundgesetzes ist dies auch verständlich. So besteht heute ein Grundrecht auf Schutz vor Umweltgefährdung nur mittelbar, sofern nämlich diese Gefährdung eindeutig Leben und Gesundheit des Menschen bedroht. Inzwischen haben aber das Wissen über globale Lebenszusammenhänge, mehr noch aber die verheerenden Folgen von unzähligen Umweltkatastrophen unsere Einsicht in die Dringlichkeit des Umweltschutzes geschärft: eine Verletzung der außermenschlichen Natur beeinträchtigt zwangsläufig die Qualität menschlichen Lebens, ja stellt möglicherweise das Überleben der Menschheit in Frage. Auf diesem Hintergrund haben DIE GRÜNEN im Bundestag bereits 1984 die Verankerung eines Rechts auf Erhalt der Umwelt im Grundgesetz (erfolglos) beantragt (Bundestags-Drucksache 10/990)

Auch wenn dieser grundgesetzliche Schutz der Umwelt noch nicht gegeben ist, kann der Gesetzgeber verfassungsrechtlich verpflichtet sein, „*gesetzliche Vorkehrungen gegen Gefahren zu treffen, gegen die der Bürger sich nicht selbst wehren kann*“ (Sachstandsbericht Abschnitt E), bis hin zu einem generellen Verbot der entsprechenden Tätigkeit, von der eine Gefahr ausgeht. Dazu müssen die Risiken — hier also die grundsätzlichen Risiken der Gentechnologie als Methode — quantitativ und qualitativ abgeschätzt werden. Das heißt, daß einerseits die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Schadens und andererseits die Schwere seiner Folgewirkungen berücksichtigt werden müssen. Die Kommisionmehrheit schätzt zwar die mögliche Schwere zumindest bestimmter gentechnischer Unfälle als hoch (s. MV ‚Zivilrechtliche Haftung‘), die Wahr-

scheinlichkeit ihres Eintretens jedoch als sehr gering ein. Allerdings leugnet auch die Kommissionsmehrheit ein bestehendes „Restrisiko“ nicht (s. MV: Sachstandsbericht ‚Laborsicherheit‘).

DIE GRÜNEN sind der Ansicht, daß sich das Gefährdungspotential dieses „Restrisikos“ gentechnologischer Verfahren nach wie vor weder quantitativ noch qualitativ bestimmen läßt. Neuere wissenschaftliche Erkenntnisse haben gezeigt, daß eine Überprüfung früherer Annahmen über das qualitative Risikopotential, beispielsweise im Bereich der Retrovirus- und Onkogenforschung, dringend erforderlich wäre. Dieses hat die Kommission nicht, bzw. äußerst unzureichend getan. Ebenso ist der Versuch kaum unternommen worden, für die verschiedenen denkbaren gentechnischen Unfälle antizipierende, d. h. vorausschauende Analysen durchzuführen, um eine annähernde Vorstellung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit solcher Fälle zu erarbeiten (s. MV: Abschnitt Laborsicherheit).

Es ist der Kommissionsmehrheit nicht gelungen, eine Überprüfung und Analyse dieser noch offenen Sicherheitsfragen zu leisten. Auf einer völlig unzureichenden Grundlage hat sie die Frage, ob nämlich das „Restrisiko“ der Gentechnologie für den einzelnen Bürger bzw. für die Gesellschaft sozial tragbar sei dennoch positiv beantwortet. Die Fraktion DIE GRÜNEN kann dieses Ergebnis der Kommissionsmehrheit auf keinen Fall mittragen. Angesichts der Tatsache, daß das Risikopotential der Gentechnologie nach wie vor nicht einschätzbar ist, es aber zunehmend Befunde gibt, die dieses Potential belegen, gehen DIE GRÜNEN davon aus, daß in der Anwendung dieser Technologie eine permanente Gefährdung der Grundrechte des einzelnen Bürgers auf Schutz der Gesundheit und des Lebens gegeben ist.

Die Entwicklung der Gentechnologie wirft ebenso die Frage nach dem grundsätzlichen Schutz der Menschenwürde auf. Im Gegensatz zu einer möglichen Gefährdung des Lebens und Gesundheitsschutzes, geht es hier nicht etwa um die *Folgewirkungen gentechnologischer Unfälle oder mißbräuchlicher Anwendung, sondern um die negativen biologischen und sozialen Konsequenzen einer zumindest technisch gesehen erfolgreichen, gutgemeinten Anwendung der Gentechnologie*. Diese Problematik wurde auch von der Kommissionsmehrheit aufgegriffen.

So heißt es im Berichtsabschnitt zu den Ethik-Kommissionen: „Hier (im Bereich der Gentechnologie in ihrer direkten Anwendung am Menschen, d. V.) besteht noch kein gemeinsames Fundament, auf dessen Grundlage die örtliche Ethik-Kommission ihre Entscheidung treffen könnte. Vielmehr steht zumindest gegenwärtig noch die Klärung elementarer Grundsatzfragen an, etwa dergestalt, inwieweit es dem Menschen erlaubt ist, in den Schöpfungs- und Evolutionsprozeß einzugreifen.“

So hat also die Kommissionsmehrheit diese Frage nur im Zusammenhang mit direkten Eingriffen an menschlichen Keimbahnzellen diskutiert. In anderen Bevölkerungskreisen geht jedoch die Diskus-

sion weit darüber hinaus: Es wird die grundsätzliche Zulässigkeit jeder gentechnischen Manipulation zum Thema gemacht.

Prof. Ernst Benda, Vorsitzender der Interministeriellen Kommission zu den neuen Fortpflanzungstechniken, hat die Ansicht vertreten, daß der *Mensch das Recht hat, „Produkt eines Zufalls zu sein“* (Benda, 1985). Es stellt sich auch die Frage, ob dieses Recht nicht auch für andere Lebewesen zu gelten hat. Bei Laborzüchtung mittels Gentechnologie wird das zufällige Entstehen nützlicher Eigenschaften oder ihre Entdeckung nicht mehr abgewartet. Neue Organismen werden entworfen und konstruiert, die Wissenschaft entscheidet somit, welche Lebewesen bzw. Gene es wert sind, optimiert, neu konstruiert und verwertet zu werden. *Somit ist die Gentechnologie von ihrem Ansatz her eine diskriminierende Methode. Sie bewertet biologische Strukturen implizit in brauchbar oder unbrauchbar, gut oder schlecht, gesund oder krank*. Die Maßstäbe hierfür haben kulturellen Charakter, d. h. sie sind veränderbar und werden von den jeweils vorherrschenden Wertvorstellungen beeinflusst. Demgegenüber sind jedoch die durch die Gentechnologie hervorgerufenen Neukonstruktionen von bleibendem Charakter: sie überleben und vermehren sich.

Wird der Mensch als Teil der Natur und nicht als außerhalb der Natur stehendes, höheres Wesen wahrgenommen, so erscheint dann die Grenzziehung zwischen zulässigen menschlichen Eingriffen an Pflanzen, Tieren und Mikroorganismen einerseits, und unzulässigen Eingriffen am menschlichen Erbgut andererseits völlig willkürlich. Gilt es einmal als technisch möglich und gesellschaftlich akzeptabel, Bakterien, Maispflanzen und Hauschweine als eine Ansammlung von verbesserungsfähigen Molekülen zu handhaben, ist die Übertragung dieser Sichtweise auf den Menschen im Wesentlichen nur durch das technisch Mögliche begrenzt. *Indem er versucht, die außermenschliche Natur zu perfektionieren, mißachtet der Mensch die Individualität und die Einzigartigkeit von allen Lebensformen und damit eben auch seine eigene*. Ähnlich wie bei der Debatte über Tierversuche wird von vielen Menschen eine Verletzung der körperlichen (bzw. im Falle der Gentechnologie, genetischen) Integrität anderer Lebewesen auch als Verletzung der Menschenwürde empfunden. So schrieben z. B. Vertreter der Evangelischen Studentengemeinde, der Katholischen Studentengemeinde und des Evangelischen Stadtjugendpfarramtes Darmstadt in einer auch der Enquete-Kommission zugeleiteten Resolution: „(Der Mensch) überschreitet sein Maß und seine Fähigkeiten, wenn er eine neue Schöpfung durch Eingriffe in die Voraussetzung seines Daseins konstruieren will. . . . Gentechnik stellt einen solchen Eingriff dar . . . Deshalb fordern wir ein Moratorium für die Gentechnik“ (Schreiben vom 11. Juni 1986).

Zwar gilt es, daß der Gebrauch einer Technik nicht schon allein deshalb verboten werden kann, weil sie die Gefahr einer mißbräuchlichen Anwendung mit sich bringt. Nach Ansicht der GRÜNEN jedoch verletzt die Gentechnik schon in ihrem „ordnungsge-

mäßen“ Gebrauch die Grundrechte des Menschen — Schutz der Menschenwürde, der Gesundheit und des Lebens —, denen grundgesetzlich der höchste Rang beigemessen wird.

Folgerichtig hat der Gesetzgeber aufgrund aus der Grundrechtsordnung ableitbarer Schutzpflichten die Anwendung dieser Technologie zu unterbinden.

E. Technologie- und Forschungspolitik

1. Gentechnologische Forschung und Forschungsfreiheit

Mit der *Forderung nach einem prinzipiellen Stopp oder einem Moratorium für die Gentechnologie* stellt sich die Frage, ob dies eine unvertretbare Einschränkung der Forschungsfreiheit sei. Viele kritische Bürgerinnen und Bürger, die der Zulässigkeit gentechnischer Eingriffe skeptisch gegenüberstehen, können eine solche, oft als „Denkverbot“ empfundene Forderung nach einem Verbot der Anwendung der Gentechnologie, nicht unterstützen. Verfassungsrechtlich sei dies ohnehin nur bei einer möglichen Gefährdung anderer Grundrechte — Schutz des Lebens und der Menschenwürde — zu begründen.

Wie im vorherigen Abschnitt dargelegt, hält die Fraktion DIE GRÜNEN eine solche Gefährdung von Grundrechten bei der Anwendung gentechnologischer Methoden prinzipiell für gegeben. Darüber hinaus muß aber, auf dem Hintergrund der heutigen Praxis wissenschaftlicher Forschung und technischer Entwicklung gefragt werden, *ob die heutige Forschungstätigkeit noch dem, was in der Intention des Grundgesetzes als schutzwürdig empfunden wird, entspricht.* Von den Verfassungsschreiber/innen wurde die Forschungsfreiheit den anderen geistigen Freiheiten wie Meinungs- und Glaubensfreiheit gleichgestellt. Diesem weitreichenden Schutz liegt jedoch ein Bild der Wissenschaft und Forschung zugrunde, das bereits schon zur Zeit der Formulierung des Grundgesetzes der Bundesrepublik für die meisten wissenschaftlichen Tätigkeiten überholt war. Dies gilt umso mehr für die jüngste Entwicklung der gentechnischen Forschung. Im Folgenden soll diese Feststellung durch eine kurze Betrachtung der Entwicklung der Genetik und Molekularbiologie und der daraus hervorgegangenen gentechnologischen Forschung belegt werden.

Daß die Gesellschaft Forschungsfreiheit gewährt — also die Tätigkeit von Wissenschaftlern keiner direkten Kontrolle unterwirft — geschieht auf dem Hintergrund zweier Annahmen: erstens, daß Wissenschaft und Forschung selbst keine negativen Folgen haben, und zweitens, daß zwar schädliche Technologien aus wissenschaftlichen Entdeckungen hervorgehen können, die Wissenschaftler aber dafür nicht verantwortlich gemacht werden können (Bartels 1983). Die moderne Forschung stellt jedoch die Gültigkeit dieser Vorstellungen zunehmend in Frage.

Welche Entwicklungen in der gentechnologischen Forschung die Erfüllung der ersten Bedingung in Frage stellen, geht im wesentlichen aus dem Kapitel ‚Laborsicherheit‘ in diesem Sondervotum hervor. Bei der zweiten, für die Gewährung der Forschungsfreiheit grundlegenden Voraussetzung spielen wiederum zwei Aspekte eine wichtige Rolle: erstens die institutionellen *wirtschaftlichen Rahmenbedingungen des heutigen Forschungsbetriebes* und zweitens die *innerwissenschaftliche Entwicklung von Methoden und Fragestellungen*. Diese sollen im Folgenden erläutert werden.

Forschung und Technologieentwicklung sind in steigendem Maße Tätigkeiten, die von der Privatwirtschaft und nicht von staatlichen oder unabhängigen Institutionen betrieben werden. Derzeit sind von ca. 380 000 in diesen Bereichen Tätigen 250 000 in der Industrie beschäftigt. Von den rund 50 Mrd. DM, die in der Bundesrepublik jährlich für Forschung und Entwicklung ausgegeben werden, stammen etwa 30 Mrd. DM aus den Budgets der Industrie und 20 Mrd. DM aus den öffentlichen Händen. Etwa 6,1 Mrd. DM der 13 Mrd. DM an Bundesforschungsmitteln gehen direkt an die Industrie (Zahlen zusammengestellt anhand von Unterlagen des Ausschusses für Forschung und Technologie 1985/86).

Darüber hinaus wird gerade im Bereich der gentechnologischen Forschung auch die Ausrichtung der Forschungsarbeit an Universitäten und anderen unabhängigen Institutionen immer stärker auf die industrielle Verwertung der Ergebnisse ausgerichtet. Deutlichstes Beispiel hierfür sind die in den vergangenen Jahren entstandenen Gen-Zentren in Köln, München, Heidelberg und Berlin (denen weitere in Hamburg und anderen Städten wohl folgen werden), die anteilig aus öffentlichen und Industriegeldern finanziert werden. Stellenbesetzungen, Projektentwicklung und Verwertung der Ergebnisse erfolgen in Absprache mit den beteiligten Chemie- und Pharmakonzernen, ebenso wie die Ausbildung von Fachkräften. In vielen Fällen sind Universitätsprofessoren gleichzeitig Leiter solcher Zentren und zudem als Kleinunternehmer Inhaber einer eigenen kleinen Genfirma (so z. B. Prof. Bautz in Heidelberg). Entsprechend wirken sich die Verflechtungen auf den Bildungssektor aus.

Die Bundesregierung hat mit ihrem Programm „Angewandte Biologie und Biotechnologie“ (1985) explizit das Ziel genannt, in Zukunft verstärkt die „anwendungsorientierte Grundlagenforschung“ zu fördern. Auch die Kommission nennt als Aufgabe staatlicher Forschungspolitik an erster Stelle die „Steigerung der Leistungsfähigkeit und Wettbewerbsfähigkeit der deutschen Volkswirtschaft“ und erst dann „staatliche Daseins- und Zukunftsvorsorge“ (MV: Bewertungen und Empfehlungen zur Förderung der Gentechnologie). Ob diese Zielbestimmung mit der Interpretation dessen, was unter Forschungsfreiheit im Grundgesetz definiert ist, übereinstimmt, bleibt zu prüfen. Daß diese Zielbestimmung nicht ohne Auswirkungen auf Forschungstätigkeit und die der Forschung zugrundeliegenden Fragestellungen bleibt, ist offensichtlich und gewollt.

Aber auch die z. Zt. noch industrieferne Grundlagenforschung gerät zunehmend in den Sog der anwendungsorientierten Ausrichtung. Je mehr es gelingt, auch durch staatliche Maßnahmen den „Personaltransfer zwischen den beteiligten Hochschulen, Max-Planck-Instituten, Großforschungsunternehmen in beiden Richtungen zu verstärken“ (BMFT-Programm 1985), desto mehr werden alle Bereiche der Forschungslandschaft von dieser Industrieorientierung geprägt. Diskussionen und Bewertungen auf Tagungen, in den Hochschulen und in Drittmittel-Vergabegremien (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Privatstiftungen) verändern sich ebenso wie die Aufsätze in den Fachpublikationen und die Stellenanzeigen. Nicht zuletzt wirkt sich dies auf die Formulierung von „Fragen an die Natur“ aus; sie entspringen immer weniger dem Untersuchungsgegenstand selbst oder der freien Phantasie des Forschers, sondern gleichen sich zunehmend der allgemeinen Tendenz zum schnellen Technologietransfer an. Bleibt zu fragen, ob der hochrangige Schutz der Verfassung einer solchen interessengelenkten Forschung noch angemessen ist. Angesichts der immer schnelleren Umsetzung von wissenschaftlichen Erkenntnissen in verwertbare und vermarktete Technologien, scheint eher eine klare Sozialbindung der Forschung angebracht zu sein.

Der Einfluß gesellschaftlicher Bedingungen auf die Grundlagenforschung wird heute in der gentechnologischen Forschung offensichtlich; allerdings zeichnete sich ein solcher Einfluß schon in der historischen Entwicklung der Biologie seit dem letzten Jahrhundert ab. In dieser Zeit begann sich die mechanistische Deutung gegenüber anderen Erklärungsmodellen und den dazugehörigen Methoden durchzusetzen. Mechanistisches Denken betrachtet das Lebendige als komplexe Maschine, die nur analytisch zerlegt und in immer einfachere Teile aufgelöst zu werden braucht, bis das Ganze verstanden werden kann. Andere Ansätze gerieten zunehmend in den Hintergrund, nach deren Leitlinien chemisch-physikalische Erklärungen bestimmte Grundphänomene in lebenden Organismen zwar zu deuten vermögen, diese aber die ganze Komplexität von Lebensvorgängen weder erfassen noch beschreiben können.

Die reduktionistisch-mechanische Sicht von Lebensvorgängen etablierte sich spätestens mit der Entwicklung der Molekularbiologie in den dreißiger und vierziger Jahren. Diese Entwicklung war ihrerseits in starkem Maße von der programmatischen Arbeit Warren Weavers beeinflusst. Weaver war von 1932 bis Kriegsbeginn Chef der Abteilung für Naturwissenschaft der Rockefeller Foundation. Yoxen (1981) schildert, wie Weaver die Verwendung chemisch-physikalischer Untersuchungsmethoden zur Untersuchung von Lebensvorgängen durch eine entsprechende Geldvergabepolitik forcierte. Darüber hinaus hat Weaver mit der Entwicklung neuer Formen des Wissenschaftsmanagements die Richtung biomedizinischer Forschung auch international geprägt. Ähnliches läßt sich feststellen bzgl. des Einflusses der VW-Stiftung bei der Richtungsgebung in der europäischen biologischen Forschung

z. B. durch die Einrichtung eines Europäischen Molekularbiologischen Labors in Heidelberg in den sechziger Jahren. Die VW-Stiftung war an der Realisierung dieser Pläne ebenso maßgeblich beteiligt wie an der Unterstützung der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung in Braunschweig, die einzige aus Bundesmitteln finanzierte Großforschungseinrichtung, die sich auf die Gen- und Biotechnologieforschung konzentriert.

Was Yoxen (1981) für die Molekularbiologie formuliert hat, gilt in noch stärkerem Maße für die Gentechnologie: sie „markiert und fordert einen Wandel in den Ansichten darüber, was als Wissen zählt, welche Eigenschaften der lebenden Materie die Biologie theoretisch erfassen und erklären soll, und was dann als akzeptable oder interessante Erklärung gilt.“ Was als Wissen zählte, war eben in zunehmendem Maße das, was chemisch oder physikalisch meßbar oder, besser noch, in Form von immer wieder reproduzierbaren Reaktionen oder Abläufen zu kontrollieren war. Molekularbiologen erlangten ihr Wissen nicht mehr, indem sie z. B. die Eiweißsynthese in der Zelle selbst beobachteten, sondern indem sie die notwendigen „Bausteine“ aus der Zelle isolierten und die Syntheseprozesse im Reagenzglas nachbauten. (Leider vergaßen und vergessen sie oft, daß das, was sie im Labor simulieren, eben nicht mehr ‚Natur‘ ist und die daraus abgeleiteten ‚Gesetzmäßigkeiten‘ eben nur beschränkt aussagekräftig sind.) Was Bartels für die Embryologie feststellt, gilt für die Molekularbiologie und Gentechnologie ebenso, daß nämlich „das gegenwärtige Verständnis zellulärer Prozesse das Produkt erheblicher Fortschritte in der *manipulativen Kontrolle* ist und somit den Keim der praktischen Anwendung bereits in sich birgt“ (Bartels 1983). *Erkenntnissuche und manipulative Macht fallen zunehmend zusammen.*

In jedem Fall hat die Forcierung solcher Methoden und Fragestellungen, ebenso wie die anwendungsorientierte Ausrichtung der Forschung andere, nicht minder vielversprechende Ansätze verdrängt. So wird der Blick für andere Herangehensweisen verstellt. Ein Hinweis darauf, daß es verschiedene Wege zu denselben wissenschaftlichen Erkenntnissen geben kann, bietet das Werk der Pflanzengenetikerin Barbara McClintock. Auf der Grundlage von eher beobachtenden Techniken hat sie das Phänomen der „springenden Gene“ bereits in den vierziger Jahren entdeckt und interpretiert als Erscheinung, die das zentrale Dogma der Vererbung zumindest relativiert. Molekularbiologen konnten mit anderen Methoden diese Arbeit erst mehr als zwanzig Jahre später bestätigen. Darüber hinaus brauchte McClintock für ihre Arbeit keine gentechnische Manipulation durchzuführen, es entstanden keine neuartigen potentiell gefährlichen Organismen.

Mit der Anwendung genmanipulativer Methoden ist die biomedizinische Forschung weitgehend aus der Rolle einer Wissenschaft herausgetreten, die in erster Linie beobachtet und systematisiert, um die Beobachtungen in theoretischer Denkarbeit umzusetzen. Wie die Chemie und Physik ist sie zu einer

weitgehend experimentellen Wissenschaft geworden, die nun auch konstruieren kann und will. Es läßt sich sogar darüber streiten, ob nicht die biologische Forschungsarbeit mit chemisch-physikalisch-manipulativen Methoden eher ein „Durchspielen“ der vielfältigen technischen Möglichkeiten darstellt, als auf Erkenntnis ausgerichtete wissenschaftliche Denkarbeit.

Wenn nun die *Forderung nach einer neuen Form der sozialen Einbindung und Zielbestimmung dieser Forschung geäußert wird, bedeutet dies also eher eine gesellschaftliche Bestimmung und Kontrolle des experimentellen Handelns und nicht des Denkens.*

2. Forschung, Technologieentwicklung und gesellschaftliche Prioritäten

Bisher wurden Forschung und Anwendung im Bereich der Gentechnologie in der Bundesrepublik nur von einem Gremium überwacht, der Zentralen Kommission für die Biologische Sicherheit. Von den zwölf Mitgliedern waren vier Sachverständige, die selbst auf dem Gebiet der Gentechnologie arbeiten, vier, die in anderen relevanten Bereichen der biomedizinischen Forschung arbeiten, sowie vier „Vertreter des öffentlichen Lebens“. In der Praxis handelte es sich hierbei um Vertreter der Industrie, des Arbeitsschutzes, der forschungsfördernden Organisationen und der Gewerkschaften. Auch wenn nun die Kommissionsmehrheit in ihren Empfehlungen vorschlägt, *„Vertreter solcher Gruppen zu berücksichtigen, die durch die Entwicklung der Gentechnologie besonders betroffen sind“* (MV: Ethik-Kommission in der Gentechnologie), bedeutet dies keineswegs, daß damit eine tatsächliche Erweiterung des bisherigen Personenkreises gemeint ist. Vorliegende Anträge, die eine Beteiligung z. B. von Vertreter/innen von Umweltschutz-, Gesundheits-, Selbsthilfe-, Tierschutz- oder ähnlichen Interessenorganisationen festschreiben wollten, wurden von der Kommissionsmehrheit abgelehnt. Mit der Formulierung „Beteiligung von Betroffenen“ meint die Kommissionsmehrheit also offenkundig nach wie vor die beteiligten Forscher, Industrievertreter, bestenfalls einige Gewerkschaftsvertreter/innen — also der selbe geschlossene Kreis von Interessenvertreter/innen wie bisher. Die Kommissionsmehrheit konnte allerdings dann nicht umhin, den Antrag der Fraktion DIE GRÜNEN auf paritätische Besetzung der Kommission mit Männern und Frauen insofern einzubeziehen, als sie sich für eine „angemessene Beteiligung von Frauen“ aussprechen.

Darüber hinaus spricht sich die Kommissionsmehrheit aus für einen gewissen Ausbau der Arbeit der lokalen Ethik-Kommissionen (die vornehmlich an Krankenhäusern arbeiten), die in Zukunft in ihrem Bereich geplante gentechnische Versuche mit Menschen begutachten sollen.

Die verschiedenen Vorschläge des Mehrheitsberichts können leicht darüber hinwegtäuschen, daß die hier vorgesehenen *Gremien in keiner Weise*

eine breitere gesellschaftliche Kontrolle der gentechnischen Forschung und Praxis ermöglichen können oder sollen. Erst recht sind sie nicht dazu geeignet, im Vorfeld der Entwicklung Einfluß auf die Forschungsprioritäten zu nehmen. In ihren Aufgaben, Kompetenzen, Arbeitsweisen und Zusammensetzungen stimmen sie mit den Vorstellungen der GRÜNEN von einer demokratischen Bestimmung der Technologieentwicklung in keiner Weise überein. So wird explizit ausgeschlossen, daß eine „Kontrolle ... für Forschungsaktivitäten mit Mikroorganismen, und zwar unabhängig davon, ob die Forschung in geschlossenen Systemen oder als Freilandexperiment erfolgen soll“ durch lokale Ethik-Kommissionen ausgeübt wird. Es heißt: „Da hier kein lebender Proband oder Patient final einer besonderen Gefahr ausgesetzt wird, erscheint eine Überwachung derartiger Forschungsprojekte durch lokale Ethik-Komitees unangebracht.“ (MV: Ethik-Kommissionen in der Gentechnologie). Ebenso wird eine Beteiligung der Kommission ausgeschlossen für Projekte, für die es heißt, sie seien dem Versuchsstadium entwachsen und zur Standardtherapie erklärt worden. Damit wird auch eine nachträgliche Einflußnahme in vielen Bereichen effektiv verhindert. Hier muß daran erinnert werden, daß beispielsweise Verfahren der technisierten Befruchtung (insbesondere die In-vitro-Fertilisation — Reagenzglaszeugung) bereits zur Routinetherapie erklärt worden sind, obwohl es nach wie vor keine Langzeitstudien über ihre Folgen gegeben hat, ihre Mißerfolgsrate zwischen 100 und 80% liegt und eine breite gesellschaftliche Diskussion über ihre Anwendung nie stattgefunden hat. Mit den Vorschlägen der Kommissionsmehrheit wird der Weg geebnet für ein ähnliches Vorgehen im Bereich der Gentechnologie.

DIE GRÜNEN halten es für unverzichtbar, neue Formen der gesellschaftlichen Einbindung der Forschungs- und Technologieentwicklung zu erproben und zu etablieren. Eine Beteiligung von einigen Juristen, Theologen oder Sozialwissenschaftlern an der Legimitation der Entscheidungen von Gremien, die letztenendes nur den vorgegebenen Ziele der Forscher und industriellen Nutznießer einer Technikentwicklung folgen, stellt keine Demokratisierung dar. Eine tatsächliche Demokratisierung technologie- und forschungspolitischer Entscheidungsprozesse ist nur möglich, wenn die Entwicklung von Wissenschaft und Technik für die gesamte Gesellschaft verständlich und verhandelbar gemacht wird. Dazu bedarf es an allererster Stelle einer Anpassung des Entwicklungstempos an die Geschwindigkeit der Entfaltung breiter Diskussionsprozesse in der Gesellschaft.

Die Fraktion DIE GRÜNEN empfiehlt dem Deutschen Bundestag, die Bundesregierung aufzufordern,

- jede Anwendung der Gentechnologie zu stoppen, da diese Technologie nicht von einem breiten gesellschaftlichen Konsens getragen wird;
- eine breite Diskussion der ethischen Grundsätze, Ziele, Nützlichkeit, der sozialen und ökologischen Verträglichkeit der biomedizinischen For-

schung und ihrer praktischen Anwendung zu ermöglichen, an der die gesamte Gesellschaft und nicht nur eine kleine Elite von Parlamentariern, Industrievertretern und Wissenschaftlern beteiligt wird;

- zu diesem Zweck ein weitgefächertes System von Gremien auf lokaler, regionaler und nationaler Ebene einzurichten mit folgenden Merkmalen, Aufgaben und Kompetenzen:
 - paritätische Besetzung mit Männern und Frauen;
 - mindestens 50%iger Beteiligung von Personen, die in keiner Weise an der Forschung, ihrer industriellen oder sonstigen Nutzung beteiligt sind oder daraus Gewinne erzielen;
 - Vertretung relevanter Bürgerinitiativen, Vereine, Verbraucherverbände, Umwelt- und Frauenorganisationen und dergleichen;
 - Überwachung der Einhaltung von Sicherheitsvorschriften und ethisch, sozial oder ökologisch begründeten Einschränkungen;
 - Prüfung von vorgeschlagenen Forschungsvorhaben und Mitspracherecht bei der Vergabe von Forschungsgeldern;
 - Initiierung von Forschung in vernachlässigten und sozial nützlichen Bereichen oder Fragestellungen;
 - öffentliche Transparenz der Arbeit dieser Gremien sowie der anderen relevanten staatlichen Organe und Behörden im Bereich der Forschungs- und Technologiepolitik.

Literatur

Bartels, D.: The Uses of in vitro Human Embryos: Can the Public Participate in Decision-Making?, in: Search, (14), Oct./Nov. 1983, S. 9—10

Bartels, D.: Genetische Manipulationen an Krebsgenen, in: Kollek, R. et al. (Hrsg.): Die ungeklärten Gefahrenpotentiale der Gentechnik, J. Schweitzer Verlag, München 1986

Benda, E.: Dürfen wir alles was wir können? Legitimation und Grenzen des wissenschaftlichen Fortschritts, Vortrag an der Universität Bielefeld, 2. 12. 1985

Böni, A. et al.: Chronische Polyarthritits: Erste Ergebnisse mit Interferon-gamma, in: DIA-GM, (13), 1986, S. 3440

Bundesministerium für Forschung und Technologie (Hrsg.): Programm Angewandte Biologie und Biotechnologie, Bonn 1985

Bundesministerium für Forschung und Technologie: Scharioth, Gizycki (Hrsg.): Chancen und Gefahren der Genforschung, Oldenbourg Verlag, München 1980

Bundesministerium für Forschung und Technologie (Hrsg.): Ethische und rechtliche Probleme der Anwendung zellbiologischer und gentechnischer Methoden am Menschen, J. Schweitzer Verlag, München 1984

Commoner, B.: Concluding Adress vor der Konferenz „Creating a Public Agenda for Biotechnology; Health, Food and the Environment“, Washington, D.C., 14. 11. 1986

Dickson, D.: Public Interest Criteria for Technology, Vortrag vor der Konferenz „Creating a Public Agenda for Bio-

technology: Health, Food and the Environment“, Washington, D. C., 13. 11. 1986

v. d. Doel, K.; Junne, G.: Product substitution through biotechnology: impact on the Third World, in: Trends in Biotechnology, April 1986

Doyle, J.: Altered Harvest, Viking Press, New York 1985

Enders, Schwick, in: Beiträge und Mitteilungen der Robert-Koch-Stiftung, (6), 1983

European Parlament, Committee on Agriculture, Fisheries and Food (Hrsg.), F. Graefe zu Baringdorf (Rapporteur): Draft Report on the effects of biotechnology in agriculture, Doc.Nr. PE 107.42g/rev; Brüssel 1986

Feillet, P.: Biotechnology and European Agricultural Policy, in: Documentation of the Biotechnology Hearing, European Parlament, Hearing on 21. 11. 1985, Doc.Nr. PE 98.227/rev, Brüssel 1985

Feith, D. J.: Testimony on Biological and Toxin Weapons before the Subcommittee on Oversight and Evaluation of the House Permanent Select Committee on Intelligence, Washington, D. C., 8. 9. 1986

Gealt, M. A. et al.: Transfer of plasmids pBR 322 and PBR 325 in wastewater from laboratory strains of E. coli to bacteria indigenous to the waste disposal system, in: Applied Environmental Microbiology, (49), 1985, S. 836—841

Grant, J. P.: The state of the world's children, UNICEF Documentation, Oxford University Press, New York 1985

Hobbelink, H.: Biotechnology and Third World Agriculture, International Coalition for Development Action, Brüssel/Barcelona, im Druck

Hohlfeld, R.: Das biomedizinische Modell, in: Herbig, J. (Hrsg.): Biotechnik, Reihe Technologie und Politik (17), Rowohlt, Reinbek 1981, S. 114—134

Hubbard, R.: Mit den Gefahren leben?, in: DIE GRÜNEN im Bundestag, AK Frauenpolitik, Sozialwissenschaftliche Forschung und Praxis für Frauen e. V., Köln (Hrsg.): Dokumentation zum Kongreß — Frauen gegen Gentechnik und Reproduktionstechnik, Verlag Kölner Volksblatt, Köln 1986, S. 40—43

Hunter, T.: Cell growth control mechanisms, in: Nature, (322), 1986, S. 14—16

Industrie-Magazin (ohne Verfasser): Wachstums-Triebe, September 1984, S. 171—176

Kalter, R. J.: The New Biotech Agriculture: Unforeseen Economic Consequences, in: Issues in Science and Technology, Fall 1985, S. 127

Katz Rothmann, B.: The Tentative Pregnancy, Viking Press, New York 1986

Kollek, R.: Sicherheitsaspekte der experimentellen Arbeit mit Retroviren, in: Kollek, R. et al. (Hrsg.): Die ungeklärten Gefahrenpotentiale der Gentechnologie, J. Schweitzer Verlag, München 1986

Kollek, R. et al.: Die ungeklärten Gefahrenpotentiale der Gentechnologie, J. Schweitzer Verlag, München 1986

Levy, S. B. et al.: Survival of E. coli host-vector systems in the mammalian intestine, in: Science, (209), 1980, S. 391 bis 394

Mooney, P. R.: The Law of the Seed, in: development dialogue, (1—2), 1983

Morley, D.: The child's name is today, Contact, USA 1985

Rifkin, J.: Press Release of the Foundation on Economic Trends, Washington, D. C., 7. 5. 1986

Schleicher, R.: Grundzüge einer alternativen Forschungs- und Technologiepolitik, Manuskript, Bonn 1985

Schnell, R. C.; Vali, G.: Biogenic Ice Nuclei: Part I. Terrestrial and marine sources, in: *Journal of Atmospheric Science*, (33), 1976, S. 1554—1564

Sierck, U.; Radtke, N.: Die Wohltäter-Mafia, Selbstverlag, Hamburg 1985

Süßmuth, R.: „Beim Siegeszug der naturwissenschaftlichen Medizin ist der Mensch als Ganzes zu kurz gekommen“: Rede anlässlich der kassenärztlichen Bundesvereinigung im Rahmen der Medica '86

Ueberhorst, R.: Technologiepolitik — was wäre das? Über Dissense und Meinungsstreit als Noch-nicht-Instrumente der sozialen Kontrolle der Gentechnik, in: Kollek, R. et al. (Hrsg.): Die ungeklärten Gefahrenpotentiale der Gentechnologie, J. Schweitzer Verlag, München 1986

Vali, G. et al.: Biogenic ice nuclei. Part II. Bacterial sources, in: *Journal of Atmospheric Science*, (33), 1976 S. 1565 bis 1570

Weiss, R. A.: Retroviruses produced by hybridomas, in: *New England Journal of Medicine*, (307), 1982, S. 1587

Winter, G.: Gentechnik als Rechtsproblem, in: *DVBI*, 15. 6. 1986

Wright, S.: Die Sozialgeschichte der Kontroverse um die rekombinante DNS in den USA, in: Kollek et al. (Hrsg.), Die ungeklärten Gefahrenpotentiale der Gentechnologie, J. Schweitzer Verlag, München 1986

Yoakum, G. H. et al.: Transformation of human bronchial epithelial cells transfected by Harvey ras oncogene, in: *Science*, (227), 1985, S. 1174—1179

Yoxen, E.: Life as a Productive Force: Capitalising the Science and Technologie of Molecular Biology, in: Levi-dow, L.; Young, R. (Hrsg.): *Science, Technology and the Labour Process: Marxist Studies Volume I*, CSE Books, London 1981

Anhang

1. Kommissions-Drucksachen

Nr.	Titel	Verfasser/Hrsg./Quelle
1	Katalog der Anwendungsmöglichkeiten der Gentechnik	Nass-Hennig, G., 20. August 1984
2	Anträge zum vorläufigen Arbeitsplan	Hickel, E.
3	Entwurf eines Arbeitsprogrammes der Enquete-Kommission	Catenhusen, W.-M., 10. September 1984
4	Ethische und rechtliche Probleme der Anwendung zellbiologischer und gentechnischer Methoden am Menschen	BMFT, Schweitzer Verlag, München, 1984
5	Report of the committee of inquiry into human fertilisation and embryology	Department of Health and Social Security, Her Majesty's Stationery Office, London, 1984
6	Überblick über Aktivitäten der Industrie bei der Entwicklung und Nutzung der Gentechnologie	Quadbeck-Seeger, H.-J., 26. September 1984
6a	Stellungnahmen von Chemieunternehmen zur Gentechnologie (Anhang zur Kommissionsdrucksache 6)	Bundesarbeitgeberverband Chemie e. V., Wiesbaden, Informationsbrief für Führungskräfte August 1984
7	Förderungskatalog 1983 (Auszug)	BMFT
8	Chancen und Risiken der Gentechnologie — Stand der Forschung, Marktaussichten, internationaler Vergleich und laufende Fördermaßnahmen —	BMFT, 1984
9	Biotechnologie — Institutionell geförderte Forschung und Projektförderung	Wagner, W.-H., Die Pharmazeutische Industrie, 46, 1984
10	Schwerpunkte der Gentechnologie in der Förderpolitik der Deutschen Forschungsgemeinschaft	Thauer, R. K. (DFG), 22. Oktober 1984
11	Mögliche Entwicklungen von gentechnischen und zellbiologischen Methoden auf menschliche Zellen und den Menschen insgesamt	Kollek, R., 1984
12	Auszug aus Bundesbericht Forschung 1984 (Biotechnologie/Gentechnologie)	Bundesregierung, BT-Drucksache 10/1543, 1984
13	Gentechnologische und biotechnische Möglichkeiten im Rahmen der In-vitro-Befruchtung und des Embryo-Transfers	Mettler, L., Michelmann, H. W., Sperling, K. (Universität Kiel), 1984
14	Internationaler Vergleich von Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch moderne biotechnische Methoden	Schmölling, K., Auszug aus Commercial Biotechnology, OTA-BA-218, Oktober 1984
15	Gentechnologie in Deutschland	ZKBS, Nachr. Chem. Tech. Lab. 30, 4, 1982
16	Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch in-vitro-neukombinierte Nukleinsäuren, 4. überarbeitete Fassung	BMFT, 1981
17a	Addendum zu dem DFG-Antrag „Analyse des menschlichen Genoms mit molekularbiologischen Methoden“	Sperling, K.
17b	Antrag auf Einrichtung eines DFG-Schwerpunktprogramms	Collins, J. et al.
18	Stellungnahme zur Gentechnologie	Hess, B. (MPG), 24. Oktober 1984
19	Abschlußbericht über die 1. Amtsperiode der ZKBS	Trautner, T. A., 6. August 1981
20	Tätigkeitsbericht 1983	ZKBS, 1984
21a	Geschäftsordnung der ZKBS	ZKBS, 7. August 1981
21b	Antragsformular der ZKBS	BGA, Oktober 1981
22	Vorläufige Empfehlungen für den Umgang mit pathogenen Mikroorganismen und für die Klassifikation von Mikroorganismen und Krankheitserregern nach den im Umgang mit ihnen auftretenden Gefahren	BGA, Bundesgesundheitsblatt 24, 22, 347—359, 1981

Nr.	Titel	Verfasser/Hrsg./Quelle
23	Vereinbarung zwischen BASF und Universität Heidelberg	1983
24	Vorläufige Verwaltungs- und Benutzungsordnung des Zentrums für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg	Rektor der Universität Heidelberg, Mitteilungsblatt 13, 7, 1983
25	Literaturliste, Stellungnahmen der Kirche zur Gentechnologie	Reiter, J., 1984
26	Schwerpunkte der Gentechnologie im Bereich der Grundlagenforschung (Vortrag)	Winnacker, E.-L., 26. September 1984
27	Schwerpunkte der Gentechnologie in der Max-Planck-Gesellschaft (Vortrag)	Hess, B., 22. Oktober 1984
28	Antrag auf Studie: Gentechnologie und Ethik-Kommissionen	Deutsch, E., 1984
29	Gefährdungshaftung und erweiterte Verschuldenshaftung für Mikroorganismen und den Einsatz der Gentechnologie	Deutsch, E., 1984
30	Vorschlag zur Vergabe einer Studie und Durchführung einer Anhörung	Walter, J., 12. November 1984
31	Antrag auf Ausarbeitung einer Studie mit dem Thema: „Die Biotechnologie in der Bundesrepublik Deutschland und in anderen Industrieländern — eine vergleichende Bestandsaufnahme“	Quadbeck-Seeger, H.-J., 14. November 1984
32	Antrag der Fraktion DIE GRÜNEN zum Arbeitsplan	Hickel, E., 14. November 1984
33 a	Antrag auf ein Gutachten: Konsequenzen der Gentechnologie aus der Sicht moderner Evolutionstheorie	Reiter, J., 1984
33 b	Antrag auf ein Gutachten: Welche Auswirkungen haben die gegenwärtig wirksamen Werte auf die Beantwortung gentechnologischer Fragen? Wie trug (trägt) ein möglicher Wertewandel dazu bei?	Reiter, J., 1984
33 c	Antrag auf ein Gutachten: Forschungsfreiheit und Verantwortung des Forschers	Reiter, J., 1984
34	Strukturierungsvorschlag	Nass-Hennig, G., 18. September 1984
35	Ergänzung zum Fragenraster	Reiter, J., 16. November 1984
36	Vorschlag zu zwei Gutachten (Freisetzungsproblematik)	Winnacker, E.-L., 18. November 1984
37	Änderungsvorschlag zum Fragenraster	Quadbeck-Seeger, H.-J., 5. Dezember 1984
38	Fragenkatalog zu „Rechtliche Dimension“	Deutsch, E., 28. November 1984
39	Ergänzungsvorschläge zum Fragenraster	Walter, J., 4. Dezember 1984
40	Änderungsanträge zum Fragenraster	DIE GRÜNEN, 5. Dezember 1984
41	Änderungsantrag zum Fragenraster	Odenbach, E., 6. Dezember 1984
42	Bio-Forschung für den Krieg	Stockholm International Peace Research Institute (SIPRI), Waffenexport und Krieg, 4. Rüstungsjahrbuch, rororo 191 ff., 342, 1984
43	Ergänzungen zum Fragenraster	Nass-Hennig, G., 1. Dezember 1984
44	Vorschlag zu Anhörungen/Gutachten	Deutsch, E., 1984
45	Zu Ausführungen von Prof. Dr. Winnacker vom 18. November 1984, Ergänzungen zum Fragenraster	Nass-Hennig, G., 1. Dezember 1984
46	Antrag auf Studie/Projektskizze	Walter, J., 4. Dezember 1984
47	Änderungsvorschlag zu Kom.-Drs. 34	Quadbeck-Seeger, H.-J., 1984
47 n	Überarbeitete Kom.-Drs. 47	Quadbeck-Seeger, H.-J., 1984
48	Antrag auf Durchführung einer empirischen Studie „Einschätzung der Gentechnologie“	Kohn, R., 17. Dezember 1984
49	Erprobung der Menschenwürde am Beispiel der Humangenetik	Benda, E., Antrittsvorlesung Universität Freiburg, 15. November 1984

Nr.	Titel	Verfasser/Hrsg./Quelle
50	Changing Life's Genetic Blueprint	Weaver, R. F., National Geographic 166, 6, 818—847, 1984
51	Skizze für eine Studie „Konsequenzen der Gentechnologie aus der Sicht moderner Evolutionstheorie“	von Weizsäcker, E. U., 4. Januar 1985
52	Antwort des Bundesministers der Verteidigung auf die Anfrage des Vorsitzenden nach Förderung gentechnologischer Arbeiten	Staatssekretär, 23. Januar 1985
53	International developments in biotechnology and their possible impact on certain sectors of the U.S. chemical industry	United States International Trade Commission, USIIC Publication 1589, Washington, 1984
54	Proposal for a Coordinated Framework for Regulation of Biotechnology	Office of Science and Technology Policy, federal register, 49, 252, 50856—50907, 31. Dezember 1984
55	Auswertung einer Umfrage über gentechnologische Aktivitäten im Bereich der Industrie in der Bundesrepublik Deutschland, Stand Februar 1985	Schmölling, K., 1985
56	Antrag auf Studie: Gentechnologie und Ethik-Kommissionen	Deutsch, E., 7. Februar 1985
57	Angebot Meinungsumfrage „Einschätzung der Gentechnologie“	Forschungsbüro Dr. Ronge, 6. Februar 1985
58	Angebot Studie: Gentechnologie aus der Sicht moderner Evolutionstheorie	von Weizsäcker, F. U., 14. Februar 1985
59	Angebot Studie: Soziale Auswirkungen biotechnologischer Produktionsverfahren	Battelle-Institut e. V., 21. Februar 1985
60	Angebot Studie: Soziale Auswirkungen gentechnologischer Produktionsverfahren	Sozialforschungsstelle Dortmund 22. Februar 1985
61	Antrag zur Anhörung „Genetische Analyse“	Hickel, E., 20. Februar 1985
62	Antrag auf Einholung schriftlicher Stellungnahmen zu Fragen der Ethik	Hickel, E., 27. Februar 1985
63	Antrag zu Fragen der Arbeitsgruppe „Ernährung, Landwirtschaft“	Hickel, E., 28. Februar 1985
64	Angebot Studie: Gentechnologie und Evolutionstheorie	Küppers, B.-O., 12. März 1985
65	Resolution zur Gentechnologie	Ev. Akademikerschaft in Deutschland, 13. Februar 1985
66	Angebot Studie: Auswirkungen gentechnischer Verfahren und Produkte auf Produktionsstruktur, Arbeitsplätze und Qualifikationserfordernisse ausgewählter Unternehmen in den USA	Battelle-Institut e. V., 14. März 1985
67	Studienangebot	Sozialforschungsstelle Dortmund, 14. März 1985
68	Safety and Regulations in Biotechnology	Nourish, R. (OECD), Vortragsmanuskript, 13. Februar 1985
69	Risiken der Gentechnik mit Mikroorganismen	Winkler, Vortrag DECHEMA, 1. März 1985
70	Sicherheit in der Biotechnologie	Frommer, W., 1985
71	Safe biotechnology, General considerations	Küenzi, M. et al., Appl. Microbial Biotechnol. 21, 1—6, 1985
72	Entwurf einer Neufassung der Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch in vitro neukombinierte Nukleinsäuren (5. Fassung)	ZKBS, BMFT
73	Was ist Retinitis Pigmentosa?	Deutsche Retinitis Pigmentosa Vereinigung e. V.
74	Bericht über die Tagung des BDI am 29. April 1985 in Köln	Schmölling, K., 3. Mai 1985
75	Konflikte in der humangenetischen Beratung	Eibach, U., Diakonie 11, 2, 110—115, 1985
76	Bericht über die Fachtagung für Juristen „Neue Entwicklungen in der Gentechnik“ der Konrad-Adenauer-Stiftung vom 8. bis 10. Mai 1985	Geiger, M., 21. Mai 1985

Nr.	Titel	Verfasser/Hrsg./Quelle
77	Gene transfer into mouse stem cells	Wagner, E. F. et al., Biotechnology, Dahlem Workshop Report Springer 1986
78	Über die Ursachen der AIDS-Erkrankung	Thauer, R. K. (DFG), 3. Mai 1985
79	Auszug aus der Studie „Markchancen von Produkten aus Biomasse im Energie- und Chemiemarkt mit besonderer Berücksichtigung der Produktlinien aus Ölen und Fetten sowie Lignocellulose“	Verbindungsstelle Landwirtschaft — Industrie e. V., BML — 215-79/2
80	Ausarbeitung über die amerikanischen Bemühungen zur Regelung von Freisetzungsexperimenten mit gentechnisch veränderten Organismen	Mahro, G., 1985
81	Reunion Internationale de Bioethique Rambouillet, Zusammenfassung der Ergebnisse	April 1985
82	Medizinisch unterstützte Fortpflanzung: Ethische und rechtliche Probleme	Eser, A., Vortrag vor der Reunion Internationale de Bioethique, 1985
83	Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der GRÜNEN, B-Waffen-Forschung und gentechnologische Methoden	BT-Drucksache 10/3365, 20. Mai 1985
84	Mögliche Funktion von Ethik-Kommissionen im Rahmen der Gentechnologie	Bork, R., 23. Mai 1985
85	Zusammenstellung der Antworten zur Anhörung „Veränderungen nachwachsender Rohstoffe“	Heiroth, U., 31. Mai 1985
86	Studie „Genomanalyse, genetische Tests und Screening“	van den Daele, W., Universität Bielefeld, Mai 1985
87a	Schwedische Sicherheitsrichtlinien zur Neukombination von Nukleinsäuren	Arbeitsschutzbehörde Schweden, Februar 1984
87b	Schwedische Sicherheitsrichtlinien zur Neukombination von Nukleinsäuren	Arbeitsschutzbehörde Schweden, Februar 1984
88	Konsequenzen der Gentechnologie aus der Sicht moderner Evolutionstheorie	von Weizsäcker, E. U., Vortragsmanuskript, 4. Juni 1985
89	Zusammenstellung der schriftlichen Antworten zur Anhörung „Genetische Analyse beim Menschen“	Geiger, M., 23. Mai 1985
90	Zusammenstellung der schriftlichen Antworten zur Anhörung „Genetische Beratung und genetische Analyse beim Menschen“	Geiger, M., 23. Mai 1985
91	Zusammenstellung der schriftlichen Antworten zum Fragenkatalog „Neugeborenen-Screening“	Geiger, M., 23. Mai 1985
92	Regeln für die In-vitro-Fertilisation und den Embryotransfer	Deutsches Ärzteblatt 82, 22, 1681—1698, 1985, Bericht vom Deutschen Ärztetag 1985
92a	Richtlinien zur In-vitro-Fertilisation und Embryotransfer	Sonderdruck Deutsches Ärzteblatt 82, 22, 1649, 1985, Bundesärztekammer 1985
93	Stellungnahme zur Freisetzung von Mikroorganismen	Domsch, K.-H. (FAL), 6. Juni 1985
94	Points to Consider in the Production and Testing of New Drugs and Biologicals Produced by Recombinant DNA Technology	Office of Biologics Research and Review Center for Drugs and Biologics, 10. April 1985
95	Zusammenstellung schriftlicher Antworten zu Fragen über Freisetzung und Einsatz von gentechnologisch veränderten Pflanzen in die Umwelt	von Raczeck, G., 13. Juni 1985
96	Antrag DIE GRÜNEN zum Richtlinienentwurf der ZKBS	BT-Drucksache 10/3531, 20. Juni 1985
97	Studienangebot „Konsequenzen der Gentechnologie aus der Sicht moderner Evolutionstheorie“	Interdisziplinärer Arbeitskreis „Biologische und kulturelle Entwicklung“/Hüther, G. et al., 8. August 1985
98	Protokoll der öffentlichen Anhörung „Genforschung“	Ausschuß für Wissenschaft, 9. Landtag Baden-Württemberg, 9. Mai 1985
99	Antrag der Fraktion der CDU im Landtag von Baden-Württemberg: Gentechnologie und Verantwortung	Landtag von Baden-Württemberg, Drucksache 9 vom 15. Juni 1985

Nr.	Titel	Verfasser/Hrsg./Quelle
100	Änderung der US-Sicherheitsrichtlinien zu „Recombinant DNA“, Notice of Meeting and Proposed Actions Under Guidelines for Research	Department of Health and Human Services, federal register, 50, 60, 12456 ff., 28. März 1985
101	Zur Ethik nicht-menschlicher Natur	Auer, A., 6. Juli 1985
102	Funktion von Ethik-Kommissionen	Losse, H., 16. Juli 1985
103	Zur Ethik nicht-menschlicher Natur	Altner, G., 7. Juli 1985
104	Gentechnische Forschung in der Bundesrepublik Deutschland, Zusammenfassung der Antworten der Bundesländer	Heiroth, U., 23. Juli 1985
105	Angewandte Biologie und Biotechnologie	Programm der Bundesregierung, 26. Juni 1985
106	Übersicht über in verschiedenen Staaten geltende Richtlinien zur Gentechnologie	Geiger, M., 7. August 1985
107	Wehrmedizinische Entwicklungsaufträge und Forschungen im Bereich von „B-Waffen“, Antwort der Bundesregierung auf die Anfrage der GRÜNEN	BT-Drucksache 10/3718, 12. August 1985
108	Chancen und Risiken der Gentechnologie	CDU/CSU-Fraktion im Deutschen Bundestag, 1985
109	Entschließung des Bundesrates zur Gen- und Fortpflanzungstechnologie	Innenminister Bayern, BR-Drucksache 382/85
110	Arbeitsthemen und Termine 1985	Catenhusen, W.-M., 13. August 1985
111	Angebot für eine Studie zum Thema „Einschätzung der Gentechnologie“	IPOS, 22. August 1985
112	Zusammenstellung der schriftlichen Antworten zur Anhörung „Wissenschaftliche Voraussetzungen für gentechnische Eingriffe beim Menschen“	Hohlfeld, R., 26. August 1985
113	Zusammenstellung der schriftlichen Antworten zur Anhörung „Forschungsergebnisse und Erfahrungen mit Interferonen und Interleukinen“	Kollek, R., 3. September 1985
114	Vorschlag für gesetzliche Regelungen bei der Anwendung gentechnischer Methoden an die Enquete-Kommission des Deutschen Bundestages	SPD-Fraktion im Landtag von Baden-Württemberg, 2. Juni 1985
115	Humangenetik und Recht — eine Zwischenbilanz	Benda, E., NJW 30, 1730 ff., 1985
116	Biotechnologie, Herrschaft oder Beherrschbarkeit einer Schlüsseltechnologie?	Hans-Böckler-Stiftung, Schweitzer Verlag, München, 1985
117	Human Gene Therapy: Scientific and Ethical Considerations	Anderson, W. F., Journal of Medicine and Philosophy, 10, 3, 275—291, 1985
118	Zusammenstellung der schriftlichen Antworten zur Anhörung „Gentechnologie und Pflanzenzüchtung“	von Raczeck, G., 17. September 1985
119	Ethik des menschlichen Handelns in bezug auf die natürliche Mitwelt	Meyer-Abich, K.-M., 30. Juli 1985
120	Resolution der FINRRAGE-Konferenz	FINRRAGE, Juli 1985
121	Technischer Fortschritt und fortschrittliche Technik: Wie nützlich ist die Gentechnologie?	Buchholz, K. et al., Materialien der Studiengruppe „Gesellschaftliche Folgen neuer Biotechniken“ der Vereinigung Deutscher Wissenschaftler, 1985
122	Zusammenfassung des Gesprächs mit Prof. Dr. Knackmuss über den „Abbau von umweltbelastenden Fremdstoffen durch genetisch manipulierte Bakterien. Stand der Forschung und Perspektiven.“	Kollek, R., 10. Oktober 1985
123	Studienangebot zur „Thematisierung der Gentechnologie in der Öffentlichkeit“	Arbeitsgruppe für sozialwissenschaftliche Industrieforschung, Oktober 1985
124	Bericht über den Besuch einer Delegation der Enquete-Kommission in Japan	Deutsche Botschaft, Tokio, 15. Oktober 1985
125	Was ist Gen-Technik?	Nass-Hennig, G., in: Schöpfer Mensch? Wehowsky, S. (Hrsg.), Gütersloher Verlagshaus Mohn, 1985

Nr.	Titel	Verfasser/Hrsg./Quelle
126	Auswirkungen gentechnischer Verfahren und Produkte auf Produktionsstruktur, Qualifikationsanforderungen und Arbeitsplätze ausgewählter Unternehmen in den USA	Battelle-Institut, Studie für die Enquete-Kommission, Oktober 1985
127	Handbook of Declarations	The World Medical Association, Inkon Printers Ltd. Farnborough, 1985
128	Bio-Technica 85	Konferenzzusammenfassungen
129	Freisetzung von gentechnisch veränderten Mikroorganismen in die Umwelt	ZKBS, 5. November 1985
130	Von der Würde werdenden Lebens	Ev. Kirche in Deutschland, EKD-Texte 11, 1—8, 1985
131	Eidgenössische Volksinitiative gegen Mißbräuche der Fortpflanzungs- und Gentechnologie beim Menschen	Beilage zum Schweizerischen Beobachter 20, 1985
132 n	Richtlinien der Bundesärztekammer zur Forschung an frühen menschlichen Embryonen	Wissenschaftlicher Beirat, Deutsches Ärzteblatt, A, 82, 50, 3757—3764, 1985
133	Bericht der Arbeitsgruppe „In-vitro-Fertilisation, Genomanalyse und Gentherapie“	1985
134	Die Menschenwürde als Verfassungsbegriff	Graf Vitzthum, W., Juristen-Zeitung 40, 5, 201—209, 1985
135	Biotechnology Hearing Outline	Ausschuß für Energie, Forschung und Technologie des Europäischen Parlaments, 20./21. November 1985
136	Manipulationen an menschlichen Genen	Ausschuß für Recht und Bürgerrechte des Europäischen Parlaments 27.—29. November 1985
137	Human Gene Therapy, Background Paper	U.S. Congress, OTA-BP.BA-32, Washington Dezember 1984
138	Genomanalyse, DNA-Analytik, Anliegen an den wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer	Bundesvereinigung der Huntington-Gruppen, 9. Dezember 1985
139	Studie „Stand, Aussichten und Notwendigkeit der Förderung naturnaher Abwasserreinigung“	Kickuth, R., et al., 1985
140	Forschungs-Objekt Mensch, Sozialdemokratische Vorschläge ...	SPD, Politik, 9, 4—10, 1985
141	Cloning in Plants, Safety in Recombinant DNA Research	Winnacker, E.-L.
142	Zwischenbericht zur Studie „Auswirkungen gentechnischer Verfahren und Produkte auf Produktionsstruktur, Arbeitsplätze und Qualifikationsanforderungen“	Sozialforschungsstelle Dortmund, Januar 1986
143	Gentherapie und Ethik	Reiter, J., Stimmen der Zeit, 203, 9, 579—591, 1985
144	Gen-Therapie	Zell, R. A., bild der wissenschaft, 3, 78—83, 1986
145	Gen-Diagnose	Karcher, H.-L., bild der wissenschaft, 3, 63—77, 1986
146	Grundlagen und Kriterien zur Bewertung der einzelnen Anwendungsbereiche der Gentechnologie	Reiter, J., 1986
147	Recombinant DNA Safety Considerations	OECD, Ausschuß für Wissenschaftspolitik, 11. Dezember 1985
148	Stellungnahme zu „Gentechnologie und Dritte Welt“	Kamel, W. (UNIDO), 28. Februar 1986
149	Ergänzung zum Bericht des Battelle-Instituts (Kom.-Drs. 126)	Battelle, 4. März 1986
150	Strafbestimmungen zum Schwangerschaftsabbruch	Strafgesetzbuch und BGBl. I, 56, 1976
151	Antworten der Bundesregierung auf Anfragen aus dem Bundestag zum Arbeitsschutz bei Arbeitnehmern	BT-Drucksache 10/4594 und 10/2827

Nr.	Titel	Verfasser/Hrsg./Quelle
152	Psychologische und ethische Bedenken im Hinblick auf eine präsymptomatische Diagnostik bei Risikopersonen für Chorea Huntington aufgrund von familiären DNA-Analysen	Jarka, M., Vorlage für die Enquete-Kommission, März 1986
153	Stellungnahme zum Thema „Gentechnologie und Dritte Welt“	BMZ, 19. März 1986
154	Erklärung zur Gentechnologie und zur Fortpflanzungs- und Gentechnik am Menschen	DIE GRÜNEN, 15./16. Februar 1986
155	Stellungnahme zum Thema „Genetische Beratung und genetische Analyse beim Menschen“	BMA, 19. März 1986
155 a	Stellungnahme zum Thema „Genetische Beratung und genetische Analyse beim Menschen“	BMJFG, 20. September 1985
156	Unterlagen zur zweiten öffentlichen Anhörung vor einem Ausschuß des Europäischen Parlaments zu den ethischen und rechtlichen Problemen der Humangenetik	Ausschuß für Recht und Bürgerrechte des Europäischen Parlaments, 19.—21. März 1986
157	Abschätzung von Risiken bei der Zulassung von Pflanzenbehandlungsmitteln	BGA, 21. März 1986
158	Stellungnahme zu Schädigungen an Neugeborenen	Theile, U., 30. Oktober 1985
159	Stellungnahme zu Schädigungen an Neugeborenen	Schroeder-Kurth, T., 8. Oktober 1985
160	Die berufsrechtlichen Regelungen für IVF, Embryotransfer und für die Forschung an Embryonen	Odenbach, E., Deutsches Ärzteblatt, 83, 12, 781—784, 1986
161	Studie: Auswirkungen gentechnischer Verfahren und Produkte auf Produktionsstruktur, Arbeitsplätze und Qualifikationserfordernisse	Sozialforschungsstelle Dortmund, 1986
162	Stellungnahme zu Rechtsvorschriften für die Durchführung der Genomanalyse bei Arbeitnehmern	BMA, 18. April 1986
163	Derzeitige Praxis der Genetischen Beratung in der Bundesrepublik Deutschland	Odenbach, E., 23. April 1986
164	Bericht der interministeriellen Kommission zur Aufarbeitung von Fragen der Bio-Ethik, Fortpflanzungsmedizin	Ministerium der Justiz Rheinland-Pfalz, 18. März 1986
165	Engineered Organisms in the Environment	Dixon, B., American Society for Microbiology, 1986
166	Entwurf eines Embryonenschutzgesetzes der Bundesregierung	BMJ, 29. April 1986
167	Studie: „Gentechnologie und Ethik-Kommissionen“	Schreiber, H.-L., 1986
167 b	Stellungnahme zu Kom.-Drs. 168	Schreiber, H.-L., 12. Mai 1986
168	Ethik-Kommissionen in der Gentechnologie	Deutsch, E., 1986
169	Bericht über die Internationale Konferenz „Neurowissenschaften und Ethik“	MPG, 20.—25. April 1986
170 a	Sicherheitsrichtlinien, Mai 1986	BMFT, 1986
170 b	Revision der Sicherheitsrichtlinien	BMFT, 1986
171	Guidelines for Research involving Recombinant DNA Molecules	Department of Health and Human Services, federal register 51, 88, 16958—16985, 7. Mai 1986
172	Points to Consider in the Design and Submission of Human Somatic Cell Gene Therapy Protocols	NIH, Milewski, E. A., Recombinant DNA Technical Bulletin, 8, 4, 176—186, 1985
173	Britische Richtlinien für die Risikoabschätzung bei der Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen	Beratungsausschuß zur Gentechnologie, 1986
174	Antwort der Bundesregierung auf eine große Anfrage der F.D.P. zu „nachwachsenden Rohstoffen“	BT-Drucksache 10/5558, 28. Mai 1986
175	Ethik-Kommissionen für medizinische Forschung am Menschen	Czwalinna, J., 1986
176	Gentechnik als Rechtsproblem	Winter, G., DVBl. 585—596, 15. Juni 1986

Nr.	Titel	Verfasser/Hrsg./Quelle
177	Rechtsfragen der Entwicklung, Herstellung und Zulassung gentechnologischer Arzneimittel	Hasskarl, H., 27. Mai 1986
178	Zwischenbericht der Enquete-Kommission „Technologiefolgenabschätzung“	BT-Drucksache 10/5844, 14. Juli 1986
179	Diagnose of genetic disease using recombinant DNA	Cooper, D. N., Schmidtker, J., Hum Genet 73, 1—11, 1986
180	The commissions approach to the regulation of biotechnology	Kommission der Europäischen Gemeinschaft BRIC 1/85, 25. Februar 1986
181 a	Coordinated Framework for Regulation of Biotechnology	Office of Science and Technology Policy, federal register 51, 123, 23302—23349, 26. Juni 1986
181 b	USDA proposed procedures for obtaining permits for release of genetically engineered organisms	Chemical Regulation Reporter, The Bureau of National Affairs INC. Washington, 7-4-86, 419—460
182	Bericht zum Stand der immunbiologischen und virologischen Forschung in der Bundesrepublik Deutschland	Bundesregierung, BT-Drucksache 10/5932, 15. August 1986
183	Appropriate Technology for Birth	World Health Organisation, The Lancet, 24. August 1985
184	EPA Approval of the First Deliberate Release of a Bioengineered Pesticide	Aidala, J., CRS, Washington, 18. November 1985
185	Anfrage die GRÜNEN „Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen in die Umwelt“	Bundesregierung, BT-Drucksache 10/5978, 5. September 1986
186	Anfrage der Fraktion die GRÜNEN zum Thema „Umfassendes Verbot biologischer Waffen“	BT-Drucksache 10/6034, 22. September 1986
187	Beschlüsse des 56. Dt. Juristentages Berlin	1986
188	Rechtsfragen der modernen Biotechnologie	Nicklisch, F., Universität Heidelberg, September 1986
189	Rechtsfragen der Gentechnologie	Lukes, R., Scholz, R., Heymanns Köln, Sonderdruck, 18.—20. November 1985
190	Nichtverlängerung der Zulassung von 36 Pflanzenschutzmitteln mit den Wirkstoffen Captan, Captafol und Folpet	Bundesregierung, BT-Drucksache 10/6037, 22. September 1986
191	Tierschutzgesetz vom 18. August 1986	BGBl. I, 42, 1309—1329, 22. August 1986
192	Entschließungsantrag zu Experimenten in der Gentechnik und mögliche Gefahren	Europäisches Parlament, Entschließungsantrag, Dokument B 2-500/86
193	Die Verwendung menschlicher Embryos und Föten für diagnostische, therapeutische, industrielle und kommerzielle Zwecke	Parlamentarische Versammlung des Europarates, Empfehlung 1046, 24. September 1986
194	Tierzuchtgesetz vom 20. April 1976	BGBl. I, 45, 1045—1053, 1976
195	Statement to the United States Congress on Chemical and Biological Weapons Issues	US-Verteidigungsministerium/Feith, D. J., 8. August 1986
196	Gesetz zu dem Übereinkommen vom 10. April 1972 über das Verbot der Entwicklung ... bakteriologischer Waffen und Toxinwaffen	BGBl. II, 132—138, 21. Februar 1983
197	Stärkung der biotechnologischen FuE-Kapazitäten	BMFT, 43/86
198	Bundestierärzteordnung vom 20. November 1981	BGBl. I, 49, 1194—1203, 1981
199	Die Gesetzgebungskompetenz des Bundes zum Schutz vor Gefahren der Gentechnologie	Bundestagsverwaltung, WF III-142/86
200	Nachwachsende Rohstoffe, Expertenkolloquium	BMFT/BML, 14.—15. Oktober 1986
201	Protokoll der 2. Überprüfungskonferenz für das Verbot von bakteriologischen und Toxin-Waffen	26. September 1986
202	Auszug aus Protokoll 52 des Unterausschusses für Abrüstung und Rüstungskontrolle des Deutschen Bundestages	1. Oktober 1986
203	Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung übertragbarer Krankheiten beim Menschen (Bundes-Seuchengesetz) vom 18. Dezember 1979	BGBl. I, 2262, 1979 geändert durch 5. Änderungsgesetz vom 27. Juni 1985, BGBl. I, 1254, 1985

Nr.	Titel	Verfasser/Hrsg./Quelle
204	Empfehlungen, Früherkennungstest-Komitee	Europäische Sektion der Internationalen Huntington Gesellschaft 1986
205	Die ungeklärten Gefahrenpotentiale der Gentechnologie	Kollek, R. et al., Schweitzer Verlag, München, 1986
206	Gentechnologie, Klärungen und Stellungnahmen	Ökumenischer Arbeitskreis, Ev. Kirchengemeinde Mainz-Hechtsheim-Ebersheim, Dezember 1986

2. Kommissions-Arbeitsunterlagen

Nr.	Titel	Verfasser/Hrsg./Quelle
1	Terminplan 1984/85	Sekretariat, 5. September 1984
2	Vorläufiges Arbeitsprogramm	Sekretariat, September 1984
3	Gentechnologie	Truscheit, E., Bayer-Berichte, 51, 26—41, 1984
4	Finanzierung Genforschung, Zusammenstellung, Stand Oktober 1984	Sekretariat, 17. Oktober 1984
5	Finanzübersicht, Biotechnologieförderung	Bundshaushalt 1985
6	Sicherheitsaspekte, Auszug aus Lehrbuch „Gene und Klone“	Winnacker, E.-L., Verlag Chemie, Weinheim, 1984
7	Fragenraster zur Analyse und Bewertung der Gentechnologie in verschiedenen Bereichen (1. Entwurf)	Sekretariat, 12. November 1984
8	Gentechnik, Antwort der Bundesregierung auf die Große Anfrage der Fraktion DIE GRÜNEN	BT-Drucksache 10/2199, 25. Oktober 1984
9	Biotechnologie/Gentechnik	Gewerkschaftliche Monatshefte, 35, 10, 581—660, 1984
10	Fragenraster (2. Entwurf)	Sekretariat, 10. Dezember 1984
11	Vorgeschlagene Themen für Gutachten und Anhörungen	Kommission, 12. Dezember 1984
12	Liste der Sekretariatsangehörigen	Sekretariat, 1984
13	Vorläufiges Arbeitsprogramm (1. Fortschreibung)	Kommission, 18. Dezember 1984
14	Fragenraster (3. Entwurf)	Sekretariat, 21. Dezember 1984
15	Anlage zum Fragenraster (bewertende Fragen)	Sekretariat, 11. Dezember 1984
16	Fragenraster (3. Entwurf neu gesetzt)	Sekretariat, 21. Dezember 1984
17	Liste der Berichterstattungen (1. Entwurf) vom 19. Dezember 1984	Kommission
18	Zwischenbericht der Arbeitsgruppe „Gesundheit“	1. März 1985
19	Zwischenbericht der Arbeitsgruppe „Pflanzen- und Tierproduktion“	1. März 1985
20	Zwischenbericht der Arbeitsgruppe „Umwelt“	1. März 1985
21	Zwischenbericht der Arbeitsgruppe „Rohstoffe, Energie, Chemie“	1. März 1985
22	Zwischenbericht der Arbeitsgruppe „Genetische Analyse“	1. März 1985
23	Zwischenbericht der Arbeitsgruppe „Gentechnische Eingriffe“	1. März 1985
24	Fragenkatalog zur Anhörung „Genetische Beratung“	Arbeitsgruppe „Genetische Analyse“, 18. März 1985
25	Fragenkatalog zur Anhörung „Neugeborenenenscreening“	Arbeitsgruppe „Genetische Analyse“, 18. März 1985
26	Fragenkatalog zur Anhörung „Genetische Analyse“	Arbeitsgruppe „Genetische Analyse“, 18. März 1985
27	Fragenkatalog zur Anhörung „Gentechnische Eingriffe beim Menschen“	Arbeitsgruppe „Gentechnische Eingriffe“, 18. März 1985
28	Vorläufige Zusammenstellung von Antworten zum Fragenkatalog „Freisetzung von Mikroorganismen in die Umwelt“	Sekretariat, 1. März 1985
29	Fragenkatalog zur Anhörung „Interferone/Interleukine“	Arbeitsgruppe „Gesundheit“, April 1985
30	Antrag an Stiftung Volkswagenwerk „Gentechnologie in den USA und Bundesrepublik Deutschland“	Winter, G., 1985
31	Bericht über das 9. Symposium Plasmide und Gentechnologie, Heidelberg, 20. bis 22. März 1985	Heiroth, U.

Nr.	Titel	Verfasser/Hrsg./Quelle
32	Anmerkungen zum Entwurf der Sicherheits-Richtlinien (5. Fassung)	Walter, J., 10. April 1985
33	Grobstruktur des Kommissionsberichtes (Vorschlag)	Schmölling, K., 2. April 1985
34	Die Spirale des Lebens, Brevier der Gentechnik	Hoechst AG, 1985
35	Fragen zu Insulin und Diabetestherapie	Arbeitsgruppe „Gesundheit“, April 1985
36	Antworten auf den Fragenkatalog „Gentechnische Eingriffe“	Theile, U., April 1985
37	Antworten auf den Fragenkatalog „Genetische Beratung und Analyse“	Schroeder-Kurth, T., 23. April 1985
38	Antworten auf den Fragenkatalog „Gentechnische Eingriffe beim Menschen“	Wagner, E. F., 29. April 1985
39	Gene Therapy: Research in Public	Culliton, B. J., Science, 227, 493—496, 1. Februar 1985
40	Fragenkatalog zur Anhörung „Veränderungen Rohstoffe“ und Liste der Anzuhörenden	Arbeitsgruppe „Rohstoffe“, 30. April 1985
41	Stellungnahme vor einer Unterkommission des US-Repräsentantenhauses	Young, F. E., US-Gesundheitsministerium, 11. Dezember 1984
42	Gefahren der Genmanipulation	Hickel, E., Blätter für deutsche und internationale Politik 3, 340—351, 1985
42a	Gefahren der Genmanipulation?	Starlinger, P., Blätter für deutsche und internationale Politik 7, 883—891, 1985
43	Korrespondenz zwischen Vorsitzendem und Behinderteninitiativen	April 1985
44	Programm „Congress of Biochemistry“, Amsterdam	August 1985
45	Satzung	Deutsche Retinitis Pigmentosa Vereinigung e. V., Karben
46	Sehbehinderte helfen sich selbst	von Gizycki, R., 18. Oktober 1981
47	Mitteilungsblatt	Deutscher Retinitis Pigmentosa Vereinigung e. V., Jg. 8, 15, I/85
48	Verleihung des Retinitis Pigmentosa-Forschungspreises	MPI für physiol. und klin. Forschung 14. Februar 1985
49	Beratungsangebot	Arbeitskreis Behindertenarbeit, Ev. Kirchenkreise Bonn et al.
50	Huntington-Gruppen in der Familienhilfe e. V.	
51	Die Interferone	Lodemann, E., Naturwissenschaften 71, 547—551, 1984
52	Interferons: from common colds to cancer	Balwill, F., New Scientist, 3, 26—28, 1985
53	Vorschlag zur Strukturierung der Anhörung Interferone/Interleukine	Arbeitsgruppe „Gesundheit“, Mai 1985
54	Auszug aus Fragenraster zur Anhörung Interferone/Interleukine	Kollek, R., Mai 1985
55	Stellungnahme zur Anhörung „Erfahrungen in der Anwendung von Interferonen und Interleukinen“	Obert, H. J., Bioferon, Mai 1985
56	Stellungnahme zur Anhörung „Erfahrungen in der Anwendung von Interferonen und Interleukinen“	Hilfenhaus, J., 7. Mai 1985
57	Stellungnahme zur Anhörung „Erfahrungen in der Anwendung von Interferonen und Interleukinen“	Prange, H., Universität Göttingen, 8. Mai 1985
58	Stellungnahme zur Anhörung „Erfahrungen in der Anwendung von Interferonen und Interleukinen“	Pfizenmaier, K., MPI Göttingen, 6. Mai 1985
59	Stellungnahme zur Anhörung „Erfahrungen in der Anwendung von Interferonen und Interleukinen“	Niethammer, D., Universität Tübingen, 10. Mai 1985
60	Stellungnahme zur Anhörung „Erfahrungen in der Anwendung von Interferonen und Interleukinen“	Reiber, H., Universität Göttingen, 12. Mai 1985
61	Stellungnahme zur Anhörung „Gentechnische Eingriffe beim Menschen“	Ewerbeck, H., Kinderkrankenhaus Köln, 9. Mai 1985

Nr.	Titel	Verfasser/Hrsg./Quelle
62	Stellungnahme zur Anhörung „Genetische Beratung und genetische Analyse beim Menschen“	Schulte, F. J., Universitäts-Kinderklinik Hamburg, 10. Mai 1985
63 a	Screening and Counseling for Genetic Conditions	President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research
63 b	The Role of Genetic Testing in the Prevention of Occupational Disease	OTA, Library of Congress
64	Fragenkatalog zur Anhörung „Veränderungen ... nachwachsende Rohstoffe“	8. Mai 1985
65	Untersuchungen bei Morbus Huntington	Lange, H. W. et al., Familienhilfe e. V., Marburg
66	Points to Consider in the Design and Submission of Human Somatic Cell Gene Therapy Protocols	Recombinant DNA Advisory Committee Working Group on Human Gene Therapy
67	Korrespondenz mit Behinderten	13. Mai/23. Mai 1985
68	Bericht über die Forschungsplanung Gen/Biotechnologie in der BBA	26. November 1984
69	Stellungnahme zur Anhörung „Veränderungen ... nachwachsende Rohstoffe“	Sahm, H., KFA Jülich, 20. Mai 1985
70	Bericht über einen Besuch bei Henkel, Düsseldorf	Heiroth, U., 22. April 1985
71	Vorschlag Strukturierung der Anhörung am 4. Juni 1985 (Rohstoffe)	Mai 1985
72	Auszug aus Fragenraster zur Anhörung am 4. Juni 1985 (Rohstoffe)	Heiroth, U., Mai 1985
73	Stellungnahme zur Anhörung „Veränderungen ... nachwachsende Rohstoffe“	Zenk, M. H., Universität München, 28. Mai 1985
74	Anmerkungen zu „Fette als Rohstoffe für die Chemie“	Heiroth, U., 28. Mai 1985
75	Stellungnahme zur Anhörung „Veränderungen ... nachwachsende Rohstoffe“	Präve, P., Hoechst AG, 28. Mai 1985
76	Vorschlag zur Anhörung „Genetische Analyse“ am 19. September 1985	Arbeitsgruppe „Genomanalyse (Humangenetik)“, 30. Mai 1985
77	Vorschlag Sachverständige für die Anhörung „Gentechnologie und Pflanzenzüchtung“ am 18. September 1985	Arbeitsgruppe „Pflanzen- und Tierproduktion“
78	Stellungnahme zur Anhörung „Veränderungen ... nachwachsende Rohstoffe“	Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten, 30. Mai 1985
79	Stellungnahme zur Anhörung „Veränderungen ... nachwachsende Rohstoffe“	Zoebelein, H., Henkel KGaA, 29. Mai 1985
80	Stellungnahme zur Anhörung „Veränderungen ... nachwachsende Rohstoffe“	Röbbelen, G., Universität Göttingen, 30. Mai 1985
81	Genetische Analyse beim Arbeitnehmer	Auszug aus „Fachgespräch beim Bundesminister für Forschung und Technologie“, Schweitzer Verlag, München, 1983
82	Nachwachsende Rohstoffe	Problemskizze des BMFT, 23/1985
83	Ethik und nichtmenschliche Natur	Jonas H., 3. Mai 1985
84	Anmerkungen zum Thema „Wissenschaftliche Voraussetzungen für gentechnische Eingriffe beim Menschen“	Horst, J., Universität Münster, 30. Mai 1985
85	Strukturierung der Anhörung „Pflanzenzüchtung“ am 18. September 1985	Arbeitsgruppe „Pflanzen- und Tierproduktion“, 14. Juni 1985
86	Sachverständigenliste zur Anhörung „Pflanzenzüchtung“ am 18. September 1985	Arbeitsgruppe „Pflanzen- und Tierproduktion“, 14. Juni 1985
87	Studienskizze Abwasserreinigung	Kickuth, R., Gesamthochschule Kassel
88	Register der Huntingtonschen Chorea	Auszug aus 11. Tätigkeitsbericht des Hessischen Datenschutzbeauftragten, 1982
89	Vorschlag eines Fragenkataloges zur Anhörung „Genetische Analyse bei Arbeitnehmern“	Nass-Hennig, G., 10. Juni 1985

Nr.	Titel	Verfasser/Hrsg./Quelle
90	Forschungsprojekte mit gentechnischen Methoden	Schuhmann, G., Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft
91	Stellungnahme zum Thema „Freisetzung von Mikroorganismen“	Pfennig, N., 4. April 1985
92	Schreiben an den Bundesminister für Forschung und Technologie, betr. Sicherheits-Richtlinien	Setsevits, S., 7. Juni 1985
93	Modifikation von Pflanzen durch Gen-Transfer	Schell, J., MPI Köln
94	Gentransfer in höhere Pflanzen	Schell, J., Willmitzer, L.
95	Pharmakogenetik	Forth, W., Deutsches Ärzteblatt, 82, 22, 1985, 1710—1711
96	OECD-Papier „Patent Protection in Biotechnology“	Bundessortenamt
97	Patent developments in microbial technology and genetic engineering	Knuth, S., Gyllenberg, H.-G.
98	Natur des Züchterrechts (Sortenschutzrecht) in Abgrenzung zur patentrechtlichen Erfindung	Lange, P., KWS
99	Symposium, Intern. Verband Pflanzenzüchtung, Genf, 13. Oktober 1982, „Gentechnologie und Pflanzenzüchtung“	UPOV, Nr. 340 (G) 1983
100	Strukturierung und Fragenkatalog zur Anhörung „Genetische Analyse bei Arbeitnehmern“	Geiger, M., 10. September 1985
101	Umweltprobleme der Landwirtschaft, Sondergutachten des Rates für Umweltfragen	Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten, März 1985
102	Pflanzen aus der Retorte	Röbbelen, G.
103	Thesen zur Arbeits- und Umweltsicherheit in der Biotechnologie	Walter, J., 12. Juni 1985
104	Presseerklärung zur genetischen Analyse bei Arbeitnehmern	Walter, J., Juni 1985
105	Symposium, Intern. Verband Pflanzenzüchtung, Genf, 17. Oktober 1984, „Patente und Sortenschutzrechte“	UPOV, Nr. 342 (G), 1985
106	Microbial Plant Pathogenes: Natural Spread and Possible Risks in their Industrial Use	Evans C. G. T., Preece T. F., Sargeant K., Europäische Gemeinschaft, 1981
107	Industrial Property Protection of Biotechnological Inventions	Strauss, J., WIPO, Genf, Juli 1985
108	Patent Protection in Biotechnology: An International Review	Committee for Scientific and Technological Policy, OECD, 9. April 1985
109	Sachverständigenliste, Themenschwerpunkte und Fragenkatalog für die Anhörung „Gentechnologie und Pflanzenzüchtung“	Arbeitsgruppe „Pflanzen- und Tierproduktion“, 22. Juli 1985
110	Stellungnahme zur Anhörung „Genetische Analyse bei Arbeitnehmern“	Korallus, U., Bayer AG, 23. Juli 1985
111	Kurzbericht zum Informationsbesuch bei der Kleinwanzlebener Saatzucht AG	von Raczeck, G., 9. August 1985
112	Was ist gesichert in der Genetik der Atopien?	Propping, P., Voigtländer, V., Allergologie, 6, 5, 160—168, 1983
113	Stellungnahme zur Anhörung „Genetische Analyse bei Arbeitnehmern“ am 19. September 1985	Schiele, R., Universität Erlangen-Nürnberg
114	Stellungnahme zur Anhörung „Gentechnologie und Pflanzenzüchtung“ am 18. September 1985	Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft, 20. August 1985
115	Stellungnahme zur Anhörung „Genetische Analyse bei Arbeitnehmern“ am 19. September 1985	Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung, 27. August 1985
116	Stellungnahme zur Anhörung „Genetische Analyse bei Arbeitnehmern“	Breitstadt, R., Hoechst AG, 27. August 1985
117	Hintergrundpapier zur Tierproduktion	Hohlfeld, R., 30. August 1985
118	Transgenic animals	Lovell-Badge, R. H., Nature 315, 628—629, 1985
119	Manuskript zu „Gameten- und Genmanipulation bei Säugetieren“	Hahn, J.

Nr.	Titel	Verfasser/Hrsg./Quelle
120	Stellungnahme zur Anhörung „Genetische Analyse bei Arbeitnehmern“ am 19. September 1985	Buss, ZefU, 2. September 1985
121	Human Gene Therapy	McCormick, D., Biotechnology, 3, 8, 691—693, 1985
122	Informationen zur zystischen Fibrose	Sekretariat, 3. September 1985
123	Genetically engineered plants: Environmental issues	Biotechnology 3, 5, 437—443, 1985
124	Environmental implication of genetic engineering	Anhörung vor dem Ausschuß für Forschung und Technologie des Repräsentantenhauses der USA, 22. Juni 1983
125	Stellungnahme zur Anhörung „Genetische Analyse bei Arbeitnehmern“ am 19. September 1985	Kless, B., Fachhochschule Braunschweig, 4. September 1985
126	Vorschlag zur Bearbeitung des Themas „Militärische Nutzung der Gentechnologie“	Catenhusen, W.-M., 6. September 1985
127	Kurzbericht über einen Informationsbesuch an der Universität Hohenheim am 14. Mai 1985	von Raczeck, G., 24. Juli 1985
128	Stellungnahme zur Anhörung „Gentechnologie und Pflanzenzüchtung“ am 18. September 1985	Preuschen, Lünzer, September 1985
129	Stellungnahme zur Anhörung „Genetische Analyse bei Arbeitnehmern“ am 19. September 1985	Wiese, G., Universität Mannheim, 11. Oktober 1985
130	Stellungnahme zur Anhörung „Gentechnologie und Pflanzenzüchtung“, 18. September 1985	Kraus, P., Bayer AG, 6. September 1985
131	Stellungnahme zur Anhörung „Genetische Analyse bei Arbeitnehmern“, 19. September 1985	Kollmeier, Bundesanstalt für Arbeitsschutz, 5. September 1985
132	Stellungnahme zur Anhörung „Gentechnologie und Pflanzenzüchtung“, 18. September 1985	Pühler, A., Universität Bielefeld, 6. September 1985
133	Auszug aus der Stellungnahme zum Fragenkatalog „Freisetzung gentechnologisch veränderter Pflanzen“ zur Anhörung am 18. September 1985	Sandermann, September 1985
134	Stellungnahme zur Anhörung „Genetische Analyse bei Arbeitnehmern“ am 19. September 1985	Propping, P., Universität Bonn, 6. September 1985
135	Die Herausforderung und Beunruhigung durch die Gentechniken in der Pflanzenzüchtung	Röbbelen, G., Vortrag Assinsel-Kongreß, Juni 1985
136	Stand und Perspektiven der Pflanzenzüchtung in der Bundesrepublik Deutschland	BML, September 1984
137	Biotechnologie und Pflanzenzüchtung	Wenzel, G., Pflanzenschutz-Praxis 2, 84, 5—6
138	Studienangebot „Die soziale Akzeptanz der Bio- bzw. Gentechnologie“	Infratest, 1. Juli 1985
139	Stellungnahme zur Anhörung „Gentechnologie und Pflanzenzüchtung“ am 18. September 1985	Schell, J., MPI Köln, 6. September 1985
140	Stellungnahme zur Anhörung „Gentechnologie und Pflanzenzüchtung“ am 18. September 1985	Pütz, H.-P., GFP, 9. September 1985
141	Stellungnahme zur Anhörung „Gentechnologie und Pflanzenzüchtung“ am 18. September 1985	Ruckenbauer, P., 11. September 1985
142	Liste der Sachverständigen sowie Fragenkatalog für die Anhörung am 21. Oktober 1985 (Freisetzung)	Sekretariat, Oktober 1985
143	Ergänzende Angaben des Göttinger Arbeitskreises zum Studienangebot „Gentechnologie und Evolution“	September 1985
144	Stellungnahme zum Fragenkatalog „Gentechnologie in der Milchverarbeitung“	Teuber, M./BA für Milchforschung Kiel, 5. September 1985
145	Gentechnologie und Evolution (Fragenkatalog)	Sekretariat, 16. September 1985
146	Stellungnahme zur Anhörung „Gentechnologie und Pflanzenzüchtung“ am 18. September 1985	Dambroth, 13. September 1985
147	Entschließung des Hauptvorstandes der Gewerkschaft Gartenbau, Land- und Forstwirtschaft zur Biotechnologie	26. Januar 1985

Nr.	Titel	Verfasser/Hrsg./Quelle
148	Stellungnahme zur Anhörung „Genetische Analyse bei Arbeitnehmern“ am 19. September 1985	Neumann, H.-G., Univ. Würzburg, 21. September 1985
149	Stellungnahme zur Anhörung am 19. September 1985 „Genetische Analyse bei Arbeitnehmern“	DGB, 12. September 1985
150	Arbeitsthemen, -planungen von Kommission und Sekretariat	Sekretariat, 2. Oktober 1985
151	Stellungnahme zur Anhörung am 19. September 1985 „Genetische Analyse bei Arbeitnehmern“	BGA, Berlin, 16. September 1985
152	Terminplan 1986	Sekretariat, 24. September 1985
153	Bericht über die 1. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Gen-Diagnostik e. V., 13. bis 14. September 1985, Winterscheid	Geiger, M., 20. September 1985
154	Zusammenfassung der mündlichen Stellungnahme von Prof. Dr. Rüdiger auf der Anhörung am 19. September 1985	Sekretariat, September 1985
155	Kurzbericht über Informationsbesuche in München	von Raczeck, G., 29. Oktober 1985
156	Ausarbeitung zum Thema „Gentechnologie und Dritte Welt“	Winnacker, E. L., 2. September 1985
157	Nutzungsmöglichkeiten moderner Erkenntnisse der Biotechnologie für Entwicklungsländer	BMZ (Auszug aus Band 18 Forschungsberichte), Weltforum Verlag, Köln, 1981
158	nicht besetzt	
159	Niederschrift der Rede des Vorsitzenden auf der Tagung der Katholischen Akademie in Hamburg am 8. September 1985	Catenhusen, W. M.
160	Stellungnahme zur Humangenetik	Deutsches Institut für Bildung und Wissen, Paderborn, 3. Oktober 1985
161	Microbial Pesticides, Small Scale Field Testing	EPA, federal register 49, 202, 40659—40662, 17. Oktober 1984
162	Data Requirements for Pesticide Registration	EPA, federal register 49, 207, 42856—42905, 24. Oktober 1984
163	Stellungnahme zur Anhörung „Freisetzung von lebendem Material“	Press, H., Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH, München, 3. Oktober 1985;
164	Stellungnahme zur Anhörung „Freisetzung von lebendem Material“	Lingens, F., Univ. Hohenheim, 23. September 1985;
165	Stellungnahme zur Anhörung „Freisetzung von lebendem Material“	Franz, M., 4. Oktober 1985;
166	Stellungnahme zur Anhörung „Freisetzung von lebendem Material“	Huber, J., BBA für Land- und Forstwirtschaft, 4. Oktober 1985;
167	Stellungnahme zur Anhörung „Freisetzung von lebendem Material“	Sukopp, H., Univ. Berlin, 21. Oktober 1985;
168	Stellungnahme zur Anhörung „Freisetzung von lebendem Material“	Schnetter, W., Univ. Heidelberg, 9. Oktober 1985
169	Bericht vom 13. Internationalen Biochemie-Kongreß in Amsterdam	Heiroth, U., Kollek, R., 11. Oktober 1985
170	Stellungnahme zur Anhörung „Freisetzung von lebendem Material“	Sander, E., 9. Oktober 1985
171	Stellungnahme zur Anhörung „Freisetzung von lebendem Material“	Osche, G., Univ. Freiburg, 15. Oktober 1985
172	Vorschläge zur Behandlung des Themas „Gentechnologie und Dritte Welt“	Dann, H., 17. Oktober 1985
173	Vorschläge zur Behandlung des Themas „Militärische Nutzung der Gentechnologie“	DIE GRÜNEN, 18. Oktober 1985.
174	Studienangebot zum Thema „Gentechnologie und Dritte Welt“	Prognos AG, Basel, AV-Nr. 121—3231, 16. Oktober 1985
175	Vorschlag zur Durchführung einer nichtöffentlichen Sitzung „Militärische Nutzung der Gentechnologie“	Catenhusen, W.-M., 21. Oktober 1985

Nr.	Titel	Verfasser/Hrsg./Quelle
176	Recombinant DNA Advisory Committee Meeting, Recombinant DNA Molecules Research, Proposed Action under Guidelines	NIH, federal register 50, 160, 33462—33467, 19. August 1985
177	Stellungnahme zur Anhörung „Freisetzung von lebendem Material“ am 21. Oktober 1985	Slater, J. H., 17. Oktober 1985
178	Bericht über die „Internationale Konferenz und Ausstellung für Bio- und Gentechnologie — BIO-TEC '85“	Heiroth, U., 23. Oktober 1985
179	Stand und Entwicklung biologischer Waffen, Materialzusammenstellung	Bundestagsverwaltung, WF VIII-102/85
180	Stellungnahme zur genetischen Analyse bei Angehörigen der Streitkräfte	BMVg, 14. März 1985
181	Fragen zur genetischen Eignungsdiagnostik innerhalb des wehrmedizinischen Bereichs	Walter, J., IG Chemie, 25. Oktober 1985
182	Die Bewährung des Übereinkommens über das Verbot der Entwicklung, Herstellung und Lagerung bakteriologischer und von Toxinwaffen sowie über die Vernichtung solcher Waffen vom 10. April 1972 als Instrument der Regierungskontrollpolitik	Bundestagsverwaltung, WF II-146/85
183	Vorschlag für eine Anhörung „Medizinische Aspekte beim Umgang mit gentechnisch veränderten Säugerzellen und zugehörigen Methoden“	Nass-Hennig, G., 22. Oktober 1985
184	Vorgeschlagene Sachverständige für das Expertengespräch „Mögliche militärische Nutzung der Gentechnologie“ Anhang: „Biologische Waffen“	Sekretariat und Nixdorff, K., TH Darmstadt, 29. Oktober 1985
185	Zur Diskussion über Freilassung von Viren	Sander, E., Univ. Tübingen, 26. Oktober 1985
186	Stellungnahme zu herbizidresistenten Pflanzen	Hoechst AG, 4. Oktober 1985
187	Stellungnahme zum MKS-Impfstoff	Schaller, H., ZMBH, Univ. Heidelberg, 15. Oktober 1985
188	Summary of Recommendation and Conclusions	Priorities in Biotechnology, Research for International Development, 1984
189	The effects of the new biotechnologies on the international agricultural research system	Barton, J. H., US AID, Oktober 1984
190	Entwurf einer Arbeitsgrundlage zur Gentechnologie im Bereich Nahrungs- und Futtermittelherstellung	von Raczeck, G., 24. Oktober 1985
191	Befolgung der Sicherheitsrichtlinien durch Industrieunternehmen	Deutscher Bundestag (Fragestunde), Plenarprotokoll 10/170, 12735—36
192	Transnational Legal Aspects of Biotechnology, Berlin-Conference on the law of the world, 21.—26. Juli 1985	Williams, W. L., Arbeitspapier
193	United States Court of Appeals vom 27. Januar 1985: Foundation on economic trends v. Heckler, M., („genetic engineering“)	Federal Reporter 756, 2 d, 143—160, 1985
194	Foundation on economic trends v. Heckler („recombinant DNA“)	Federal Supplement, 587, 753—769, 1984
195	Patente („micro-organism“), Diamond v. Chakrabarty, 16. Juni 1980	U. S. Supreme courtsreports, 65/Ed 2 d
196	U. S. District court, 23. Februar 1978, „DNA“, Mack v. Califano	447 Federal supplement
197	Brief zur militärischen Nutzung der Gentechnik	Brauch, G., Univ. Stuttgart, 13. November 1985
198	Fragenkatalog für die schriftliche Befragung von Sachverständigen zum Thema „Gentechnologie und Dritte Welt“	Winnacker, E. L., 14. November 1985
199	Gesundheitsvorsorge und Arbeitsmedizin	Jung, E., Neue Juristische Wochenschrift, 38, 46, 2729—2733, 1985
200	Putting the Human Genome on the Map	Marx, J. L., Science 229, 150—151, 1985

Nr.	Titel	Verfasser/Hrsg./Quelle
201	Mapping hereditary disorders	de la Chapelle, A., Nature 317, 472—473, 1985
202	Ethical Issues in Testing for Differential Sensitivity to Occupational Hazards	Lappé, M., JOM 25, 11, 797—808, 1983
203	Vorschlag zur schriftlichen Expertenbefragung zum Thema „Gentechnologie und Evolution“ und Aufsatz „Die Evolution des Darwinismus“	Reiter, J., Nass-Hennig, G. und Spektrum der Wissenschaft, 9, 58—71, 1985
204	Bericht über das Wissenschaftliche Kolloquium „Rechtsfragen der Gentechnologie“	Geiger, M., 25. November 1985
205	Auswertung der Anhörung: „Veränderungen bei der Nutzung nachwachsender Rohstoffe durch gentechnologische Verfahrensschritte“	Heiroth, U., 27. November 1985
206	Nachwachsende Rohstoffe	Umschau, 558 f, 1984
207	Einsatz nachwachsender Rohstoffe in der chemischen Industrie — Vorstellungen und Konzeption des Fachausschusses Nachwachsende Rohstoffe im Chemieverband	Verband der Chemischen Industrie e. V.
208	Biotechnologie — ein neuer sanfter Weg?	Heinze, H., Schmutnig, R., Wechselwirkung 11, 11—14, 1981
209	Nachwachsende Rohstoffe in der chemischen Industrie	Semel, J., Steiner, R., Nachr. Chem. Tech. Lab. 31, 632—635, 1983
210	Carbon Source in the Future Chemical Industries	Hofmann, P., Krauch, C. H., Naturwissenschaften 69, 509—519, 1982
211	Biotechnologie der Fette	Werdelmann, B., Schmid, R., Umschau 1, 40—45, 1985
212	Common Scents for Biotech?	Klausner, A., Biotechnology, 3, 534—538, 1985
213	Building for Success in Phenylalanine	Klausner, A., Biotechnology 3, 301—307, 1985
214	Gensynthese und die Konstruktion von Proteinen	Gassen, H. G., BTF-Biotech-Forum 2, 81—88, 1985
215	Enzyme engineering: accomplishments and prospects	Thomas, D., Gelf, G., Endeavour 5, 96—98, 1981
216	Enzyme engineering applications and promise	Rastetter, W. H., Trends in Biotechnology 1, 80—84, 1983
217	Direct Protein „Engineering“ Inches Closer to Realization	Pramik, M. J., Genetic Engineering News 4, 3, 1984
218	Technology and economics of fermentation alcohol — an update	Keim, C., Enzyme Microb. Technol. 5, 103—114, 1983
219	Die Bioäthanolproduktion — keine Perspektive für die mittelbäuerliche Landwirtschaft	Wolffram, R., Markt und Meinung, AGRA-Europe 24, 10—14, 1985
220	Production of fuel alcohol from biomass	Coombs, J., Enzyme Microb. Technol. 3, 171—173, 1981
221	Fermentation Economics in Relation to Genetic Engineering	Flannery, R., Biotechnology 1, 773—776, 1983
222	Brazil's staggering progress in biofuels	Dixon, B., Biotechnology 1, 676, 1983
223	Applied Genetic Engineering as a Place in Petroleum Production	Crull, A. W., Energy B, 24—25, 1982
224	Patentschutz für biotechnologische Erfindungen	Straus, J., Naturwissenschaftliche Rundschau 38, 197—199, 1985
225	Patentrecht in der Gen-Forschung	Häußler, E. O. M., Bio-Engineering 1, 41—43, 1985
226	Biotech's first steps into the business world	Klausner, A., Biotechnology 3, 869—872, 1985
227	Selecting executive talents	Kincannon, K., Biotechnology 3, 880—881, 1985
228	Boom and Bust in Biotechnology	Norman, C., Marshall, E., Science 216, 1076—1082, 1982
229	German Firms Move into Biotechnology	Dickson, D., Science 218, 1287—1289, 1982

Nr.	Titel	Verfasser/Hrsg./Quelle
230	West German Biotech Industry Comes to Life in Spite of Itself	Kobbe, B., Genetic Engineering News 4, 6, 1984
231	The Corporate capture of genetic technologies	Krimsky, S., Science for the people 17, 3, 32—37, 1985
232	Vom Wissen zum Profit	Zell, R. A., Ewe, I., Bild der Wissenschaft 4, 95—111, 1984
233	Amerikas Gen-Firmen liegen vorn	Kobbe, B., Bild der Wissenschaft 4, 112—120, 1984
234	Die Diffusion von Hochtechnologien	Göttinger, H. W., Trischler, J., Umschau 9, 542—545, 1985
235	Auswertung der Anhörung „Genetische Beratung und genetische Analyse beim Menschen“	Geiger, M., 3. Dezember 1985
236	Stellungnahme zum MKS-Impfstoff	Küpper, H. A., Behringwerke AG, 27. November 1985
237	Biotechnologischer Weg für neue Vakzine	Küpper, H. A., Symposium Gentechnologie, 6.—7. Februar 1985, Heidelberg
238	Comparison of the Major Antigenic Determinants of Different Serotypes of Foot- and Mouth Disease Virus	Cheung, A., Journal Virology, 48, 2, 451—459, 1983
239	Vorlage für die Anhörung „Sicherheit bei der Produktion mit gentechnischen Verfahren“	Quadbeck-Seeger, H.-J., Walter, J., Nass-Hennig, G., 6. Dezember 1985
240	Ergänzungen zur Befragung „Gentechnologie und Dritte Welt“	Dann, H., 5. Dezember 1985
241	Special Report, Frozen Embryos: Policy Issues	The New England Journal of Medicine, 312, 24, 1584—1588, 1985
242	Schwachsinn unklarer Genese	Stoekemus, M., Barbuccanu, G., Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1983
243	Targeting in Mammalian Cells	Maniatis, T., Nature 317, 205—234, 1985
244	Expression of a foreign gene in myeloid and lymphoid cells derived from multipotent haematopoietic precursors	Keller, G., et al., Nature, 318, 1985
245	Zwischenbericht über den Stand der Arbeit zur Studie „Gentechnologie und Ethik-Kommissionen“	Schreiber, H.-L., Dezember 1985
246	Wissenschaftliche Voraussetzungen gentechnischer Eingriffe beim Menschen (Auswertung der Anhörung vom 7. Mai 1985)	Hohlfeld, R., 9. Dezember 1985
247	The Impact of the Green Revolution and Prospects for the Future	Pinstrup-Andersen, P., Hazell, P., Food Reviews International, 1, 1—25, 1985
248	Stellungnahme des Deutschen Juristinnenbundes zur Gentechnologie	Coester-Waltjen, D., Univ. Hamburg, Dezember 1985
249	Stellungnahme zum MKS-Impfstoff	Thein, P., Bayer AG, 5. Dezember 1985
250	Genproben, Literaturhinweise	Schmidtke, J., Univ. Göttingen, 1985
251	„Rechtliche Regelungen in den USA“ (Sichelzellanämie/Arbeitnehmer), Florida Statutes	
252	„-----“, Louisiana Statutes	
253	„-----“, Carolina Statutes	
254	Genetic Testing	Matthewman, D., Howard Law Journal, 1185ff., 1984
255	Arbeitsprogramm der Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“	Catenhusen, W.-M., 9. Januar 1986
256	Auszüge aus dem Protokoll der FAO-Sitzung im November 1985 zu den Themen Pflanzliche Gen-Ressourcen und zum Internationalen Kodex zur Handhabung von Pestiziden	
259		
260	Human gene therapy guidelines pass	McCormick, D., Biotechnology, 3, 1985
261	Manipulationen am Erbgut von Säugerzellen	Anderson, F. und Diacumako, G. E.
262	Ergebnisse der öffentlichen Anhörung vom 18. September 1985 (Pflanzenzüchtung)	von Raczeck, G., Januar 1986

Nr.	Titel	Verfasser/Hrsg./Quelle
263	Berufsgenossenschaftlicher Grundsatz G 33	ZefU, St. Augustin, 14. Januar 1986
264	Bemerkungen zum Zwischenbericht „Ethikkommissionen“	Nass-Hennig, G., 10. Januar 1986
265	Gliederungsvorschlag zum Kommissionsbericht	Nass-Hennig, G., 15. Januar 1986
266	Regelungsbedarf	BMFT, 16. Januar 1986
267	Vorschlag zur Gliederung des Endberichts der Kommission	Dann, H., 17. Januar 1986
268	Die Pflanze der Zukunft schützt sich selbst	Research, Bayer-Forschungsmagazin, 1986
269	Die Biotechnologie in der Pflanzenforschung	Kraus, P., Forschungsschwerpunkte bei Bayer, 1985
270	Gliederungsvorschlag „Genetische Analyse beim Menschen“	AG „Genomanalyse“, 20. Januar 1986
271	The use of nuclear-encoded sequences to direct the light-regulated synthesis and transport of a foreign protein into plant chloroplasts	Schreier, P. et al., EMBO Journal 4, 1, 25—32, 1985
271 a	Biotechnologie und Agrarwirtschaft, Stand und Perspektiven biotechnologischer Forschung und Entwicklung	BML 1985
272	Fragenkatalog zum Thema „Arbeitssicherheit bei biotechnologischen Produktionsverfahren mit gentechnisch veränderten Organismen“ (Anhörung am 5. Februar 1986)	Kommission
273	Bericht über den Workshop „Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen“	Kollek, R.
274	Zeitplanung 1986 und vorläufige Gliederung des Kommissionsberichtes	Kommission, 17. Januar 1986
275	Stellungnahmen zur Anhörung „Arbeitssicherheit bei biotechnologischen Produktionsverfahren mit gentechnisch veränderten Organismen“ am 5. Februar 1986	Rehm, H. J., Univ. Münster, 21. Januar 1986
278		Adelmann, BG Chemie, 22. Januar 1986 Frommer, W., Bayer AG, 24. Januar 1986 Johannsen, R., Behringwerke AG 24. Januar 1986
279	Stellungnahme zu einer Anfrage „Abbau organischer Kohlenwasserstoffe“	Umweltbundesamt Berlin, 22. Januar 1986
280	Zusammenfassung der Studie „The Effects of the New Biotechnologies“	Barten, J. H., Kunhardt, H., 18. Dezember 1985
281	Die Genomanalyse: Neue Rechtsprobleme	Deutsch, E., Zeitschrift für Rechtspolitik 19, 1, 1—4, 1986
282	Der todkranke Foetus	Hiersche, H. D., Jahnke, B., Monatszeitschrift für Deutsches Recht 40, 1, 1—5, 1986
283	Lysosomal Storage Diseases Viewed as Potential Targets for Human Gene Therapy Experiments	Freeman, K. et al., GEN 5, 10, November/Dezember 1985
284 bis 288	Zystische Fibrose	Aufsätze aus Nature, November 1985 bis Januar 1986
289	Genetische Analyse bei Arbeitnehmern (Zusammenfassung der Anhörung vom 19. September 1985)	Geiger, M., 28. Januar 1986
290	Stellungnahme zur Anhörung „Arbeitssicherheit in der Produktion“ am 5. Februar 1986	Koch, M. A., BGA, Berlin, 31. Januar 1986
291	Zusammenfassung der Gründe und Änderungsvorschläge für eine Revision der Sicherheitsrichtlinien	BMFT, 31. Januar 1986
292	The Two Faces of Genetic Engineering in Man	Davis, B., Science, 219, 4591, 1381, 1983
293	Impact of Genetic Manipulation on Society and Medicine	Motulsky, A. G., Science 219, 135—140, 1983
294	Gene Therapy Method Shows Promise	Kolata, G., Science 223, 1376—1379, 1984
376		

Nr.	Titel	Verfasser/Hrsg./Quelle
295	Prospects for Human Gene Therapy	Anderson, F. W., Science 226, 401—409, 1984
296	Stellungnahme zu „Auswirkungen der Gentechnologie auf die Dritte Welt“	Swaminathan, Internationales Reisforschungsinstitut, 6. Januar 1986
297	Genetische Beratung „DNA-Analyse und zur Psychodynamik der „Krankheitsverarbeitung“	Jarko, M., Familienhilfe e.V., Marburg
298	Stellungnahme zu „Gentechnologie und Entwicklungsländer“	Behringwerke AG, 14. Februar 1986
299	Stellungnahme zu „Gentechnologie und Entwicklungsländer“	Deinhardt, F., Max v. Pettenkofer-Institut, 14. Februar 1986
300	Stellungnahme zu „Gentechnologie und Evolution“	Zwölfer, H., Univ. Bayreuth, 17. Februar 1986
301	Stellungnahme zu „Sicherheit in der Produktion“	Frommer, W., Bayer AG, 14. Februar 1986
302	Genetische Analyse bei Arbeitnehmern	Walter, J., Februar 1986
303	Handlungsbedarf und Empfehlungen für genetische Analysen an Arbeitnehmern	Walter, J., 1986
304	Genetische Analyse, Grundlagen	AG „Genetische Analyse“ 1986
305	Genetische Beratung und pränatale Diagnostik und Neugeborenen-Screening	van den Daele, W., 1986
306	Genetische Beratung und pränatale Diagnostik	AG „Genetische Analyse“, 1986
307	Neugeborenen-Screening, Bestandsaufnahme	AG „Genetische Analyse“, 1986
308	Gentechnik in der Humangenetik, Gentherapie	AG „Gentechnische Eingriffe“, 22. April 1985
309	Veröffentlichungen zu den Sicherheitsrichtlinien	NIH, federal register 50, August-Dezember 1985
310	Stellungnahme zu Gentechnologie und Evolution	Mayr, E., Harvard University, 18. Februar 1986
311	Retroviral Vector — Mediated Gene Transfer into Human Hematopoietic Progenitor Cells	Gruber, et al., Science 230, 1057—1061, 1985
312	Gliederungsvorschlag für „Gentechnik in der Humangenetik“	Nass-Hennig, G.
313	Tierzucht, neue Techniken	Kräusslich, H., Züchtungskunde 57, 6, 381—393, 1985
314	Gentechnologie im Bereich der biotechnologischen Stoffumwandlung und Rohstoffversorgung	AG „Rohstoffe, Energie, Chemie“, 1986
315	Forschungsergebnisse und Erfahrungen mit Interferonen (Zusammenfassung der Anhörung vom 20. Mai 1985)	Kollek, R., März 1986
316	Rohentwurf eines „Embryonenschutzgesetzes“	BMFT, 2. Januar 1986
317	Stellungnahme zu „Gentechnologie und Dritte Welt“	FAO, 12. März 1986
318	Gentechnologie in der Pflanzenproduktion (Sachstandsbericht)	AG „Pflanzenproduktion“, 11. September 1986
319	Fallstudie: Herbizid-resistente Pflanzen	Nass-Hennig, G., 8. September 1986
320	Stellungnahme zu „Gentechnologie und Evolution“	Loeschke, V., Universität Aarhus, 25. März 1985
321	Stellungnahme zu „Gentechnologie und Evolution“	Wickler, W., MPI Verhaltensphysiologie, 1. April 1986
322	The ethics of human gene therapy	Walters, L., Nature 320, 225—227, 1986
323	Stellungnahme zu „Gentechnologie und Entwicklungsländer“	Eichmann, K., MPI Immunbiologie, 7. April 1986
324	Konzept zur Betreuung von Huntington-Familien	Nass-Hennig, G.
325	Einführung in die Humangenetik	Nass-Hennig, G.
326	Genomanalyse (Sachstandsbericht)	AG „Genetische Analyse“, 25. April 1986
327	Genetische Analyse an Arbeitnehmern (Sachstandsbericht)	AG „Genetische Analyse“
328	Bewertung und Empfehlung zur genetischen und pränatalen Diagnostik	Kommission, 1986

Nr.	Titel	Verfasser/Hrsg./Quelle
329	Zur Anwendbarkeit des Arzneimittelgesetzes auf die Gentherapie	Deutsch, E., 1986
330	Bewertungen und Empfehlungen zur somatischen Gentherapie	Kommission, 1986
331	Bewertung und Empfehlungen zu gentechnischen Eingriffen in die menschliche Keimbahn	Kommission, 1986
332	Strafrechtliche Haftung für gentechnologische Zuwiderhandlungen	Deutsch, E.
333	Ansätze zu einer marktorientierten Landwirtschaft — Biotechnologie —	EG, Diskussionspapier, März 1986
334	Gentechnologie und Umwelt (Sachstandsbericht)	AG „Umwelt“, 12. September 1986
335	Zivilrechtliche Haftung für gentechnologische Unfälle	Deutsch, E., 1986
336	Stellungnahme zu Zahlenangaben über Neugeborenen-Screening	BMJFFG, 28. April 1986
337	Bewertung Neugeborenen-Screening	van den Daele, W., 1986
338	Gewerblicher Rechtsschutz für gentechnologische Entwicklungen	Deutsch, E., 1986
339	Stellungnahme zu Ethik-Kommissionen in der Gentechnologie	van den Daele, W., 1986
340	Stellungnahme zu „Genetische Analysen an Arbeitnehmern“	Quadbeck-Seeger, H.-J., 1986
341	Interspecific Gene Transfer for Crop Improvement	Goodman, R. M., 1985
341 b	Neuropeptides: The brains special messengers	Van Brunt, J., Biotechnology 4, 1986, 109, 1986
342	Cachectin and tumour necrosis factor as two sides of the same biological coin	Beutler, B. et al., Nature 320, 1986, 584
343	Biotech Superstar	Hamilton, J., Int. Business Week v. 14. April 1986, S. 68
344	Molecular genetic strategies for the development of anti-malarial vaccines	Ravetch, J. V. et al., Biotechnology 3, 1985, 729
345	Evolution of tumours and the impact of molecular oncology	Klein, G. et al., Nature 315, 1985, 190
346	Molekularbiologische Suche nach Malaria-Impfstoffen	Godson, G. N., Spektrum der Wissenschaft 7, 1985, 66
347	The genetic manipulation of oncogenes	Bartels, D., Manuskript, 7. März 1986
348	Insulin-Situation	Winnacker, E.-L., Manuskript, 20. Februar 1985
349	Strategies in Unconventional Breeding for Disease Resistance	Wenzel, G., Ann. Rev. Phytopathol 23, 149—72, 1985
350	Gentechnologie und Gesundheit	AG „Gesundheit“, 1986
351	Bewertung und Empfehlungen zur Genomanalyse im Versicherungswesen	Kommission, 1986
352	Stellungnahme zu Bewertung und Empfehlungen der GRÜNEN zum Thema Gentechnologie und Gesundheit	Odenbach, E., 1. Dezember 1986
353	Votum zur Arbeitsunterlage 328 (Bewertung der pränatalen Diagnostik)	Reiter, J., 12. Mai 1986
354	Bewertung und Empfehlungen zum Neugeborenen-Screening	Kommission, 1986
355	Bewertung und Empfehlungen zur Pharmaka- und Ökogenetik	Kommission, 1986
356	Bewertung und Empfehlungen zur Genomanalyse im Strafverfahren	Kommission, 27. Juli 1986
357	Arzneimittelgesetz und Gentechnologie	Deutsch, E., 28. Mai 1986
358	Wissenschaftliche Grundlagen der Gentechnologie	Winnacker, E.-L., 1986
359	Stellungnahme zu Evolution und Gentechnologie	Wuketis, F. M., 13. Juni 1986

Nr.	Titel	Verfasser/Hrsg./Quelle
360	Stellungnahme zu „Entstehung des AIDS-Virus“	Thauer, R. K., DFG, 13. Juni 1986
361	Fragebogen zu „Gentechnologie und Retinitis-Pigmentosa“	Pawlowitzki, I. H.
362	Reisebericht einer Delegation der Enquete-Kommission „Gentechnologie“ nach Japan vom 7. bis 12. Oktober 1985	Schmölling, K.
363	Stellungnahme zur Arbeitsunterlage 334 (Gentechnologie/Umwelt)	Quadbeck-Seeger, H.-J., 20. Juni 1986
364	Information zu „Krebserkrankung am Pasteur Institut in Paris“	BMFT, 5. August 1986
365	Planung der Kommissionssitzungen	Sekretariat, 15. August 1986
366	Bewertung und Empfehlungen zur Gentechnologie in der Pflanzenzüchtung	Seesing, H., 11. September 1986
367	Regelungen zur allgemeinen Unfallversicherung	Sekretariat, 1986
368	Die Nutzung neuer zellbiologischer und gentechnischer Verfahren in der Tierproduktion (Sachstandsbericht)	Hohlfeld, R., Winnacker, E.-L., 14. Oktober 1986
369	Bewertung und Empfehlungen zu Gentechnologie und Umwelt	Kommission, 11. November 1986
370	Sachstandsbericht: Auswirkungen der Anwendung gentechnisch veränderter Organismen in Landwirtschaft und Umwelt (Freisetzungproblematik)	AG „Umwelt“, 6. Oktober 1986
371	Bewertung und Empfehlungen zu „Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen in die Umwelt“ (Einleitung Mikroorganismen)	Kommission, 1986
372	Biotechnology	Environmental management 10, 4, Juli 1986, Springer Verlag New York
373	Stellungnahme zu „Gentechnologie und Dritte Welt“	FINRRAGE, 1. September 1986
374	Verfassungsrechtliche Vorgaben und politischer Handlungsspielraum für die Regelung der Gentechnologie	Juristische AG, September 1986
375	Gesetzliche Verankerung der Sicherheitsrichtlinien	Juristische AG, September 1986
376	Zivilrechtliche Haftung für gentechnologische Unfälle	Juristische AG, September 1986
377	Strafbarkeit von Verstößen gegen die Regeln von Wissenschaft und Technik im Bereich der Gentechnologie	Juristische AG, September 1986
378	Ethik-Kommissionen in der Gentechnologie	Juristische AG, September 1986
379	Gewerblicher Rechtsschutz für gentechnologische Entwicklungen	Juristische AG, September 1986
380	Zulassung gentechnologisch hergestellter Arzneimittel	Neumeister, H., Oktober 1986
381	Sicherheitsrichtlinien in der Biotechnologie (USA)	Colwell, R. K., et al., Ecological Society of America, 24. September 1986
382	Bewertung und Empfehlungen zu Gentechnologie und Gesundheit	Kommission, 23. Oktober 1986
383	Auswirkungen gentechnischer Verfahren und Produkte auf Markt, Branchen, Produktionsstruktur, Qualifikationsanforderungen und Arbeitsplätze	Walter, J., September 1986
384	Anwendung der Gentechnologie zu militärischen Zwecken	Kommission, Oktober 1986
385	Gentechnologie und Länder der Dritten Welt	Heiroth, U., 21. Oktober 1986
386	Sachstandsbericht „Arbeitssicherheit bei biotechnologischen Produktionsverfahren mit gentechnisch veränderten Organismen“	Quadbeck-Seeger, H.-J., Walter, J., Oktober 1986

Nr.	Titel	Verfasser/Hrsg./Quelle
387	Bewertung und Empfehlungen zur „Arbeitssicherheit bei biotechnischen Produktionsverfahren mit gentechnisch veränderten Organismen“	Kommission, Oktober 1986
388	Bewertung und Empfehlungen zum Thema „Anwendung der Gentechnologie zu militärischen Zwecken“	Kommission, Oktober 1986
389	Bewertung und Empfehlungen zum Bereich „Gentechnologische Anwendungen in der Tierzucht“	Kommission, Oktober 1986
390	Bewertung und Empfehlungen zur biologischen Stoffumwandlung und Rohstoffversorgung	Kommission, Oktober 1986
391	Bewertung und Empfehlungen zur Gentechnologie in der Pflanzenzüchtung	Kommission, Oktober 1986
392	Bewertung und Empfehlungen zum Thema „Gentechnologie und Dritte Welt“	Kommission, Oktober 1986
393	Übersicht über gentechnologische Forschung und Entwicklungen — Stand, Förderung und internationaler Vergleich	Sekretariat, November 1986
394	Antrag auf Registrierung eines „Gen-Laboratoriums“ nach den „Gen-Richtlinien“	
394 b	Registrierung von „Gen-Laboratorien“	BGA Berlin, 25. Juli 1986, Az.: AI-01-3-RO/86
395	Bewertung und Empfehlungen zu „Gentechnologie und Arbeitsmarkt“	Kommission, November 1986
396	Bericht über Forschung und Entwicklung in der Gentechnologie	BMFT, 1986
397	Sicherheitsaspekte beim Umgang mit Mikroorganismen und Zellen vielzelliger Lebewesen bei gentechnischen Arbeiten im Labor	Nass-Hennig, G., November 1986
398	Bewertung und Empfehlungen zur Laborsicherheit	Kommission, November 1986
399	Bewertung und Empfehlungen zu „Freisetzung von Viren“	Kommission, November 1986
400	Vorwort zum Kommissionsbericht	Catenhusen, W.-M., November 1986
401	Bewertung und Empfehlungen zu „Freisetzung von Tieren“	Kommission, November 1986
402	Auftrag und Durchführung der Kommissionsarbeit	Schmölling, K., November 1986
403	Gentechnologie und Tierschutz	Seesing, H., November 1986
404	Bewertung und Empfehlungen zu „Förderung der Gentechnologie“	Kommission, Dezember 1986
405	Enquete-Kommissionen als Instrument für Technologiefolgenabschätzung und -bewertung beim Deutschen Bundestag	Seesing, H., Dezember 1986
406	Organisation und Besetzung einer erweiterten ZKBS	Deutsch, E., Dezember 1986
407	Zusammensetzung eines „Zentralen Beirates“	Sekretariat, Dezember 1986
408	Gentechnik, Wissenschaftssystem und gesellschaftliche Verantwortung	Müller, M., Dezember 1986
409	Sondervotum zum Abschlußbericht der Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“	Dann, H., 16. Dezember 1986
410	Zusammenfassung der Empfehlungen der Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“	Kommission, Dezember 1986
411	Mehr Datenschutz für die Biotechnologie	Neue Zürcher Zeitung vom 2. Dezember 1986
412	Materialienband zum Bericht der Enquete-Kommission	Sekretariat, Dezember 1986
413	Vorläufige Stellungnahmen	Dann, H., Mai bis Dezember 1986

3. Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch in-vitro neukombinierte Nukleinsäuren vom 28. Mai 1986

Bekanntmachung der Neufassung der Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch in-vitro neukombinierte Nukleinsäuren

Vom 28. Mai 1986

Die Bundesregierung hat am 28. Mai 1986 einer Neufassung (5. überarbeitete Fassung) der Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch in-vitro neukombinierte Nukleinsäuren des Bundesministers für Forschung und Technologie zugestimmt. Die Richtlinien sind für die unmittelbar oder mittelbar vom Bund geförderten Forschungs- und Entwicklungsarbeiten verbindlich eingeführt worden. Die Anwendung der Richtlinien wird damit zur Bedingung für die institutionelle und die Projektförderung des Bundes gemacht. Da die Richtlinien den Stand von Wissenschaft und Technik widerspiegeln, wird darüber hinaus erwartet, daß sie auch bei allen übrigen Einrichtungen, in denen Nukleinsäuren neukombiniert werden oder von denen entsprechende Forschungsarbeiten gefördert werden, Anwendung finden. Im Hochschulbereich können die Richtlinien durch die Kultusministerien der Länder eingeführt werden. Es wird davon ausgegangen, daß die Richtlinien im Bereich der Industrieforschung und in den sonstigen betroffenen Bereichen im Wege der erklärten freiwilligen Selbstbindung eingeführt werden.

Die für die Durchführung bestimmter gentechnologischer Experimente erforderliche Registrierung der Genlaboratorien muß bei Neuvorhaben vor Aufnahme der Arbeiten erfolgen. Für bereits bei der Zentralen Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS) gemeldete oder durch sie begutachtete Forschungsvorhaben ist dies möglichst umgehend, spätestens bis zum 31. Dezember 1986, zu beantragen.

Die für eine Registrierung notwendigen Unterlagen können vom Bundesgesundheitsamt — Zulassungsstelle —, Am Nordufer 20, 1000 Berlin 65, bezogen werden.

Durch eine entsprechende umfassende Anwendung der Richtlinien soll ein System ausreichender Sicherheitsvorkehrungen eingerichtet werden.

Bonn, den 28. Mai 1986

321 — 7221 — 2 — 7/86

Der Bundesminister für Forschung und Technologie

Im Auftrag
Dr. B i n d e r

**Richtlinien
zum Schutz vor Gefahren durch in-vitro neukombinierte Nukleinsäuren**

Inhalt

	Seite
A. Einführung	383
B. Zweckbestimmung	383
C. Anwendungsbereich	383
D. Begriffsbestimmungen	383
E. Sicherheitsmaßnahmen	384
I. Laborsicherheitsmaßnahmen	384
II. Biologische Sicherheitsmaßnahmen	386
III. Maßnahmen bei der Haltung von Versuchstieren und -pflanzen	387
F. Registrierung der Genlaboratorien	387
G. Klassifizierung von Experimenten	387
H. Überprüfung der Durchführung von gentechnologischen Arbeiten	388
I. Gesundheitsüberwachung	389
J. Beschäftigungsvoraussetzungen	390
K. Beförderung	390
L. Übergangsbestimmungen	390
M. Erläuterungen	390
Anlage 1	
Merkblatt für Personen, die bei Arbeiten zur Neukombination von Nukleinsäuren ab der Sicherheitsstufe L2 B2 beschäftigt werden	392
Anhang	
Vorläufige Empfehlungen für den Umgang mit pathogenen Mikroorganismen und für die Klassifikation von Mikroorganismen und Krankheitserregern nach den im Umgang mit ihnen auftretenden Gefahren	393

Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch in-vitro neukombinierte Nukleinsäuren

A. Einführung

Die Technik zur künstlichen Herstellung neuartiger Nukleinsäurekombinationen

- erlaubt die Gewinnung wichtiger Erkenntnisse über Lebensvorgänge und
- läßt auf längere Sicht praktische Anwendungen, vor allem in Medizin und Landwirtschaft, erhoffen.

Deshalb wird diese neue Technik in der Bundesrepublik Deutschland, wie auch in anderen Ländern, benutzt und fortentwickelt.

Bei der Anwendung dieser Technik sind Risiken aber nicht mit Sicherheit auszuschließen. Risiken können entstehen, wenn Organismen, die Träger neukombinierter Nukleinsäuren sind, das mit den Versuchen betraute Personal infizieren oder sich außerhalb des Labors unkontrolliert verbreiten. Es kann nicht immer vorausgesehen werden, wie sich die durch die neuen Nukleinsäurekombinationen veränderten Organismen verhalten werden, wenn sie in die Umwelt gelangen. Deshalb ist es notwendig, daß die Arbeiten unter sorgfältigen Sicherheitsvorkehrungen durchgeführt werden, um die beteiligten Menschen und die Allgemeinheit vor unerwünschten Folgen zu schützen.

Die Richtlinien sollen in angemessenen Zeitabständen dem jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik neu angepaßt werden.

Rechtsvorschriften, insbesondere solche über Arbeiten, Beförderung und Umgang mit Krankheitserregern, Bestimmungen des Strahlenschutzes und Unfallverhütungsvorschriften, bleiben von diesen Richtlinien unberührt.

B. Zweckbestimmung

1. Zweck dieser Richtlinien ist,

- (1) Leben und Gesundheit von Menschen, Tieren und Pflanzen sowie die Umwelt vor Gefahren zu schützen, die von biologisch aktiven in-vitro neukombinierten Nukleinsäuren sowie von Spender- und Empfängerorganismen ausgehen können,
- (2) die Erforschung, Entwicklung und Nutzung der wissenschaftlichen und technischen Möglichkeiten der Neukombination von Nukleinsäuren zu ermöglichen und zu fördern,
- (3) die Erfüllung internationaler Verpflichtungen der Bundesrepublik Deutschland auf dem Gebiet der Neukombination von Nukleinsäuren zu gewährleisten.

C. Anwendungsbereich

2. (1) Diese Richtlinien gelten für die vom Bund geförderten Forschungs- und Entwicklungsarbeiten. Ihre Anwendung ist Bedingung für die institutionelle und die Projektförderung.
- (2) Die in den Richtlinien enthaltenen Schutzmaßnahmen geben den Stand von Wissenschaft und Technik wieder. Sie sollen daher darüber hinaus bei allen übrigen Einrichtungen, in denen Nukleinsäuren im Sinne der Nummer 3 (1) neukombiniert werden oder die Arbeiten im Sinne der Nummer 3 (2) durchführen, Anwendung finden.

D. Begriffsbestimmungen

3. (1) Neukombination im Sinne dieser Richtlinien ist die in vitro-Verknüpfung von Nukleinsäure-Molekülen zu einem neuen vermehrbaren Molekül.
- (2) Ein gentechnologisches Experiment ist die Einführung solcher Moleküle, z. B. mittels geeigneter Vektoren, wie Plasmide oder Viren, in einen geeigneten Empfängerorganismus, welcher in der Lage ist, solche Nukleinsäure-Moleküle nach Vermehrung weiterzugeben. Auch das Arbeiten mit Organismen, die durch ein gentechnologisches Experiment Träger heterologer

Nukleinsäuren geworden sind, ist als gentechnologisches Experiment anzusehen.

- (3) Als pathogen im Sinne dieser Richtlinien gelten Spender- und Empfängerorganismen sowie Vektoren, von denen erwiesen ist oder die im begründeten Verdacht stehen, daß sie bei Menschen, Tieren oder Pflanzen Krankheiten hervorrufen. Hiermit gleichzusetzen sind in diesem Zusammenhang auch solche Spender, Empfänger und Vektoren, von denen eine Gefährdung der Umwelt erwiesen oder zu vermuten ist.
- (4) Spenderorganismus im Sinne dieser Richtlinien ist der Organismus, dem die Sequenzinformation ursprünglich entstammt.
- (5) Selbstklonierungen im Sinne dieser Richtlinien sind gentechnologische Experimente unter Verwendung genetisch gleicher oder verschiedener Formen nur einer Spezies einschließlich seiner Viren und Plasmide als Spender- und Empfängerorganismus.
- (6) Hochwirksame Toxine im Sinne dieser Richtlinien sind Toxine, die eine LD 50 von weniger als 100 ng/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe in Ratten besitzen.
- (7) Hochwirksame Substanzen im Sinne dieser Richtlinien sind Moleküle, die im Organismus Signalfunktionen haben, z. B. Hormone oder Lymphokine.
- (8) Ein geschlossenes System im Sinne dieser Richtlinien umfaßt das allseits geschlossene Kulturgefäß mit seinen notwendigen Zu- und Ableitungen sowie eine mit dem Kulturgefäß verbundene Einrichtung zur Abtrennung, wenn diese so beschaffen ist, daß lebende Zellen und Kulturflüssigkeiten nicht unkontrolliert austreten können.
- (9) Unter genetischer Therapie im Sinne dieser Richtlinien sind ausschließlich solche Therapieformen zu verstehen, bei denen durch Einbringen eines funktionstüchtigen Gens über somatische Zellen oder andere geeignete Träger in den menschlichen Körper die krankhaften Folgen eines defekten Gens gelindert oder kompensiert werden. Eine Einbringung in Keimbahnzellen darf hierdurch nicht erfolgen.
- (10) Genlaboratorien im Sinne dieser Richtlinien sind Laboratorien und Einrichtungen, in denen Neukombinationen im Sinne der Nummer 3 (1) und/oder gentechnologische Arbeiten im Sinne der Nummer 3 (2) durchgeführt werden.
- (11) Der Betreiber eines Gen-Laboratoriums ist diejenige juristische oder natürliche Person, die für den Betrieb des Genlabors nach den Vorschriften des öffentlichen oder bürgerlichen Rechtes verantwortlich ist.
- (12) Projektleiter im Sinne dieser Richtlinien sind die mit der unmittelbaren Planung, Leitung bzw. Beaufsichtigung von Arbeiten im Sinne der Nummer 3 (1) und (2) beauftragten Personen.
- (13) Biologische Sicherheitsmaßnahmen (B) im Sinne dieser Richtlinien umfassen die Verwendung anerkannter Empfängerorganismen und Vektoren. Es dürfen hierfür nur solche Empfängerorganismen ausgewählt werden, die sich nur unter Bedingungen vermehren können, die außerhalb des Laboratoriums kaum oder überhaupt nicht angetroffen werden bzw. deren Ausbreitung außerhalb des Laboratoriums zu jedem Zeitpunkt durch geeignete Maßnahmen unter Kontrolle gehalten werden kann, die nicht pathogen sind, und von denen experimentell erwiesen ist, daß sie nicht im Austausch mit tier- oder pflanzenassoziierten Organismen stehen.
- (14) Laborsicherheitsmaßnahmen (L) oder Produktionssicherheitsmaßnahmen (LP) im Sinne dieser Richtlinien umfassen bestimmte experimentelle Techniken und eine festgelegte Ausstattung von Laboratorien und Produktionsbereichen. Es werden vier verschiedene Stufen von Laborsicherheitsmaßnahmen und vier verschiedene Produktionssicherheitsmaßnahmen unterschieden, wobei die auf L oder LP folgende anstei-

gende Zahlenreihe den ansteigenden Grad der Sicherheitsvorkehrungen anzeigt.

- (15) Sicherheitsstufen im Sinne dieser Richtlinien sind unterschiedliche Kombinationen von Laborsicherheitsmaßnahmen bzw. Produktionssicherheitsmaßnahmen und biologischen Sicherheitsmaßnahmen. Hierbei kann eine Erniedrigung der biologischen Sicherheitsmaßnahmen durch eine Erhöhung der Labor- bzw. Produktionssicherheitsmaßnahmen ausgeglichen werden. Dies gilt auch umgekehrt.

E. Sicherheitsmaßnahmen

I. Laborsicherheitsmaßnahmen

4. Laborsicherheitsmaßnahmen L1

- (1) L1-Laborsicherheitsmaßnahmen sind die in der Unfallverhütungsvorschrift „Allgemeine Vorschriften“ (VBG 1) und die betreffenden, in der Unfallverhütungsvorschrift „Gesundheitsdienst“ (VBG 103) vorgesehenen Maßnahmen (§ 1 Abs. 1 Nr. 3, §§ 2, 6, 7, 8, 12, 13, 21, 24). Weiter ist zu berücksichtigen § 7 der Verordnung über Arbeitsstätten und zugehörige Richtlinien.

Ebenso ist die „Vorläufige Empfehlung für den Umgang mit pathogenen Mikroorganismen und für die Klassifikation von Mikroorganismen und Krankheitserregern nach den im Umgang mit ihnen auftretenden Gefahren“ (Bundesanzeiger vom 07. 08. 1981) sinngemäß zu beachten.

Das Gen-Laboratorium ist als solches zu kennzeichnen.

- (2) Abfälle, die Mikroorganismen oder neukombinierte Nukleinsäuren enthalten, sind unschädlich zu beseitigen.

5. Laborsicherheitsmaßnahmen L2

- (1) L2-Laborsicherheitsmaßnahmen schließen die L1-Laborsicherheitsmaßnahmen ein und darüber hinaus die in den §§ 9, 10, 11, 23 der Unfallverhütungsvorschrift „Gesundheitsdienst“ (VBG 103) vorgesehenen Maßnahmen.

- (2) Bei Arbeiten, bei denen Aerosole entstehen können, muß in einer typengeprüften Arbeitsbank oder unter einem Abzug gearbeitet werden, bei denen ein Luftstrom vom Experimentator zur Arbeitsöffnung hin gerichtet ist. Die Abluft aus diesem Gerät muß durch einen Hochleistungsschwebstofffilter geführt oder durch ein anderes geprüftes Verfahren keimfrei gemacht werden.

- (3) Ein Autoklav muß im Laboratorium vorhanden oder innerhalb desselben Gebäudes verfügbar sein.

- (4) Die Labortüren sind während der Arbeit geschlossen zu halten. Zutritt zum Labor haben außer den an den Experimenten Beteiligten nur durch den Beauftragten für die biologische Sicherheit (BBS) autorisierte Personen.

6. Laborsicherheitsmaßnahmen L3

- (1) L3-Laborsicherheitsmaßnahmen schließen die L1- und L2-Laborsicherheitsmaßnahmen ein.

- (2) Das Labor muß von seiner Umgebung abgeschirmt sein.

- (3) Es muß eine zweitürige Schleuse vorhanden sein, über die das Labor zu betreten und zu verlassen ist. Die Schleuse muß ein Handwaschbecken mit Ellenbogen-, Fuß- oder Sensorbetätigung enthalten. In der Schleuse ist eine Schutzkleidung, die mindestens Schuhe und hinten zu schließende Mäntel umfassen muß, anzulegen. Beim Arbeiten sind Einweghandschuhe zu tragen.

- (4) Alle Arbeiten müssen unter den in Nummer 5 (2) beschriebenen Bedingungen durchgeführt werden.

- (5) Bei Arbeiten, bei denen Aerosole entstehen können, muß durch eine zweckentsprechende Führung des Luftstroms oder eine Schrankumbauung sichergestellt sein, daß Aerosole nicht in den übrigen Arbeitsbereich gelangen.

- (6) Bei Arbeiten unter L3-Bedingungen ist das Labor unter einem ständigen Unterdruck zu halten, so daß eine gerichtete Luftströmung von außen nach innen gewährleistet ist. Der Unterdruck muß durch ein von außen und innen ablesbares Meßgerät mit akustischem Alarmgeber überprüfbar sein.

- (7) Die gesamte Abluft ist durch ein bakteriedichtes Filter zu filtern. Nach Auswechseln des Filters muß

dieses entweder zuerst sterilisiert oder zwecks späterer Sterilisierung unmittelbar in einem luftdichten Beutel verpackt werden.

- (8) Das Labor darf entweder keine Wasserversorgung enthalten, oder es müssen Einrichtungen für eine Abwaserdesinfektion vorhanden sein. Im ersteren Fall muß eine Einrichtung zur Desinfektion der Hände vorhanden sein. Eine Abdichtung des Labors zwecks eventueller Raumesinfektion muß möglich sein.

- (9) Zutritt zum Labor haben nur besonders autorisierte Personen. Eine Person darf nur dann allein im Labor arbeiten, wenn eine von innen zu betätigende Alarmanlage vorhanden ist.

- (10) Vor Inbetriebnahme des Laboratoriums ist eine den örtlichen Gegebenheiten angepaßte Benutzungs- und Betriebsanleitung zu erstellen. Alle im Laboratorium tätigen Personen haben schriftlich zu bestätigen, daß sie von dieser Anleitung Kenntnis haben und mit ihrem Inhalt vertraut sind. Belehrungen über den Inhalt dieser Anleitung sind in halbjährigem Abstand zu wiederholen.

7. Laborsicherheitsmaßnahmen L4

- (1) L4-Laborsicherheitsmaßnahmen schließen die L1- bis L3-Laborsicherheitsmaßnahmen ein.

- (2) Das Laboratorium muß entweder ein selbständiges Gebäude oder, als Teil eines Gebäudes, durch einen Flur oder Vorraum deutlich von den allgemein zugänglichen Verkehrsflächen abgetrennt sein. Das Laboratorium soll nach Möglichkeit keine Fenster haben. Sind Fenster vorhanden, müssen sie dicht, nicht brechbar und dürfen nicht zu öffnen sein. Es müssen Maßnahmen getroffen werden, die jedes unbeabsichtigte oder unerlaubte Betreten des Laboratoriums verhindern. Alle Türen des Laboratoriums müssen selbstschließend sein. Die Arbeitsräume des Laboratoriums dürfen nur durch eine dreikammerige Schleuse betreten werden können.

Die Schleuse muß gegen den Vorraum und die Arbeitsräume mit einer entsprechenden Druckstaffelung ausgelegt sein, um den Austritt von Luft aus dem isolierten Laborteil zu verhindern. Die mittlere Kammer der Schleuse muß eine Personendusche enthalten. Eine Einrichtung zum Einbringen großräumiger Geräte oder Einrichtungsgegenstände ist vorzusehen.

- (3) Wände, Decken und Fußböden des Laboratoriums müssen nach außen dicht sein. Alle Durchtritte von Ver- und Entsorgungsleitungen müssen abgedichtet sein.

- (4) Alle Innenflächen des Laboratoriums, einschließlich der Oberfläche der Labormöbel, müssen desinfizierbar und gegen in diesem Laboratorium benutzte Säuren, Laugen und organische Lösungsmittel widerstandsfähig sein.

- (5) Das Laboratorium muß mit einem Durchreicheautoklaven ausgerüstet sein, dessen Türen wechselseitig verriegelbar sind. Zum Ein- und Ausschleusen von Geräten und hitzeempfindlichem Material ist ein Tauchtank oder eine begasbare Durchreiche mit wechselseitig verriegelbaren Türen vorzusehen.

- (6) Das Laboratorium muß durch ein eigenes Ventilationssystem belüftet werden. Dieses ist so auszulegen, daß bei Arbeiten unter L4-Bedingungen im Laboratorium gegenüber der Außenwelt ein Unterdruck ständig aufrechterhalten wird. Die Luft darf nicht wieder verwendet werden. Der Unterdruck soll vom Vorraum bis zum Arbeitsraum jeweils zunehmen. Druckunterschiede von 3 mm Wassersäule zwischen den verschiedenen Stufen sind zweckmäßig. Der in der letzten Stufe tatsächlich vorhandene Unterdruck muß von innen wie von außen leicht kontrollierbar und überprüfbar sein. Unzulässige Druckveränderungen müssen durch einen hörbaren Alarm angezeigt werden. Sofort anlaufende Reserveventilatoren müssen installiert sein.

Das Ventilationssystem muß eine Notstromversorgung haben. Die Steuerung der Ventilation muß verhindern, daß bei Ausfall von Ventilatoren ein Überdruck entsteht oder die Luft sich in eine nicht vorgesehene Richtung bewegt.

Die Abluft aus dem Laboratorium muß so aus dem Gebäude gelangen, daß eine Gefährdung der Umwelt nicht eintreten kann.

Zu- und Abluft des Laboratoriums müssen durch HEPA-Filter geführt werden. Die Filter sind so anzu-

ordnen, daß ihre einwandfreie Funktion in situ überprüft werden kann. Zu- und Abluftleitungen müssen hinter den Filtern mechanisch dicht verschließbar sein, um ein gefahrloses Wechseln der Filter zu ermöglichen.

- (7) Abwasser aus Laboratorien, Dusche und das Kondenswasser des Autoklaven müssen thermisch oder chemisch desinfiziert werden, bevor sie in die allgemeine Abwasserleitung gelangen. Durch eine geeignete Anordnung von Ventilen und durch HEPA-Filter gesicherte Entlüftungsventile sind diese Desinfektionsanlagen gegen Fehlfunktion zu schützen.
 - (8) Alle Ver- und Entsorgungsleitungen sind durch geeignete Maßnahmen gegen Rückfluß zu sichern. Gasleitungen sind durch HEPA-Filter, Flüssigkeitsleitungen durch keimdichte Filter zu schützen. Das Laboratorium darf nicht an ein allgemeines Vakuumsystem angeschlossen werden.
 - (9) Arbeiten, die L4-Bedingungen erfordern, dürfen nur in geschlossenen, gasdichten Arbeitsbänken durchgeführt werden. Die Arbeitsöffnungen dieser Bänke sind mit armlangen, luftdicht angebrachten Gummihandschuhen zu versehen.
Die Belüftung dieser Arbeitsbänke erfolgt durch individuelle Zu- und Abluftleitungen, die auf der Zuluftseite durch ein, auf der Abluftseite durch zwei aufeinanderfolgende HEPA-Filter geschützt sind. Die Abluft der Arbeitsbänke wird durch einen eigenen Kanal nach außen geführt. Bei Normalbetrieb haben die Arbeitsbänke im Vergleich zum Arbeitsraum einen Unterdruck von 10 mm Wassersäule. Es muß sichergestellt sein, daß bei einem totalen Ausfall des Stromnetzes Alarm gegeben wird. Wenn auch das Notstromaggregat ausfällt, muß für mindestens 4 Stunden in den Werkbänken ein Unterdruck von 3 mm Wassersäule aufrechterhalten werden. Die Arbeitsbänke müssen eine Vorrichtung für das gefahrlose Ein- und Ausschleusen von Material und Geräten enthalten. Zum Zweck der Desinfektion der Arbeitsbänke muß eine von außen zu bedienende Begasungsanlage vorgesehen werden.
Zentrifugen, in denen Organismen zentrifugiert werden, mit denen nur unter L4-Bedingungen gearbeitet werden darf, dürfen nur in vergleichbaren Arbeitsbänken betrieben werden oder sind entsprechend zu umbauen.
Eine Alternative zu den geschlossenen, gasdichten Arbeitsbänken ist die Verwendung einteiliger, luftdichter, unter Überdruck stehender Sicherheitsanzüge, die es erlauben, die unter den L2-Sicherheitsmaßnahmen beschriebenen Arbeitsbänke zu benutzen. Vor Verwendung dieses Systems ist die Zustimmung der Zentralen Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS) einzuholen.
 - (10) Vor Arbeiten im Laboratorium sind alle Kleidungsstücke im Raum vor der Dusche abzulegen. Eine besondere Schutzkleidung ist anzuziehen. Gummihandschuhe sind zu tragen. Im Labor muß ein mit Ellbogen, Fuß oder Sensor zu betätigendes Handwaschbecken mit Desinfektionseinrichtungen oder ein besonderes Becken mit Desinfektionslösung zum Desinfizieren der Hände vorhanden sein. Eine laborinterne Arbeitsvorschrift für die notwendigen Desinfektionsmaßnahmen ist zu erlassen.
 - (11) Vor Verlassen des L4-Laboratoriums ist in dem Teil der Schleuse, der unmittelbar an die Arbeitsräume angrenzt, die Arbeitskleidung in autoklavierbare Behälter abzulegen. Die Straßenkleidung darf erst nach Duschen mit Abseifen angezogen werden.
Die abgelegte Kleidung verbleibt in der Schleuse und wird beim nächsten Betreten des Laboratoriums nach Autoklavieren ausgeschleust.
 - (12) Im Laboratorium darf niemals eine Person allein tätig sein, wenn unter L4-Bedingungen gearbeitet wird. Eine Wechselsprechanlage nach draußen oder eine Telefonverbindung muß vorhanden sein.
8. Produktionssicherheitsmaßnahmen (LP)
- (1) Für Arbeiten mit gentechnologisch veränderten Organismen in Volumina mit mehr als 10 Litern gelten die Sicherheitsmaßnahmen LP1 – LP3.
Unter bestimmten in Punkt 18 (1) festgelegten Voraussetzungen kann die Sicherheitsmaßnahme LPO (vgl. 8 [4]) angewandt werden.
 - (2) Für die Sicherheitsmaßnahmen LP1 – LP3 sind die unter Nr. 4–6 dargestellten allgemeinen Sicherheitsmaßnahmen für L1 – L3 sinngemäß anzuwenden.
 - (3) Darüber hinaus gelten folgende Besonderheiten: (s. Tabelle 1)

Tabelle 1

	LP1	Sicherheitsmaßnahmen LP2	LP3
1. Arbeiten mit lebenden Organismen sind in einem geschlossenen System durchzuführen	ja	ja	ja
2. Aus dem geschlossenen System austretende Gase und Dämpfe sind so zu behandeln, daß eine Freisetzung lebender Organismen	auf ein Mindestmaß reduziert wird	verhindert wird	verhindert wird
3. Probenentnahme, Medienzugabe und Überführungsvorgänge zwischen geschlossenen Systemen sind so durchzuführen, daß eine Freisetzung lebender Organismen	auf ein Mindestmaß reduziert wird	verhindert wird	verhindert wird
4. Der Inhalt der geschlossenen Systeme darf nur geerntet werden, wenn lebende Organismen durch anerkannte chemische oder physikalische Methoden inaktiviert werden.	fallweise*)	ja	ja
5. Es ist sicherzustellen, daß Kulturflüssigkeiten und Aufarbeitungsrückstände, die lebende Organismen oder biologisch aktive rekombinante Nukleinsäuren enthalten, vor der abschließenden Entsorgung durch anerkannte chemische oder physikalische Methoden inaktiviert werden.	fallweise*)	ja	ja
6. Dichtungen, auch an bewegten Teilen, müssen so beschaffen sein, daß eine Freisetzung lebender Organismen	auf ein Mindestmaß reduziert wird	verhindert wird	verhindert wird
7. Das geschlossene System ist in einem besonderen Kontrollbereich zu installieren.	entfällt	fallweise*)	ja
a) Der Zutritt zum Kontrollbereich ist nur autorisierten Personen erlaubt.	entfällt	fallweise*)	ja durch eine Schleuse
b) Es muß Schutzkleidung getragen werden.	ja (Arbeitskleidung)	ja	vollständiger Kleidungswechsel
c) Es sind geeignete Vorrichtungen zur Personenreinigung und -dekontamination zu installieren.	ja	ja	ja
d) Vor Verlassen des Kontrollbereichs müssen die Personen duschen.	entfällt	entfällt	ja

*) muß von der Zulassungsstelle am Bundesgesundheitsamt von Fall zu Fall festgelegt werden.

	Sicherheitsmaßnahmen		
	LP1	LP2	LP3
e) Abwasser aus Duschen und Waschbecken ist vor der Entsorgung zu sammeln und zu inaktivieren.	entfällt	entfällt	ja
f) Die Belüftung des Kontrollbereichs ist so zu regulieren, daß eine Kontamination der Außenluft vermieden wird.	entfällt	fallweise*)	ja
g) Im Kontrollbereich muß ein Unterdruck gewährleistet sein.	entfällt	entfällt	ja
h) Für den Kontrollbereich ist die Zu- und Abluft über Hochleistungsschwebstofffilter zu führen.	entfällt	entfällt	ja
i) Die technische Konstruktion des Arbeitsbereichs ist so auszulegen, daß auch bei Austreten des gesamten Inhalts des geschlossenen Systems dieser innerhalb des Arbeitsbereichs aufgefangen werden kann.	ja	ja	ja
j) Der Kontrollbereich muß abdichtbar sein, um eine Raumkontamination durch Begasen zu ermöglichen.	entfällt	entfällt	ja
k) Kennzeichnung als biologischer Gefahrenbereich ist vorzunehmen	fallweise*)	ja	ja

*) muß von der Zulassungsstelle am Bundesgesundheitsamt von Fall zu Fall festgelegt werden.

- (4) Die Sicherheitsmaßnahme LPO umfaßt die Einhaltung des für die biotechnologische Produktion gültigen technischen Standards sowie weiterer für den Einzelfall durch die Zulassungsstelle am Bundesgesundheitsamt festzulegende Maßnahmen.

Anwendung finden kann die Sicherheitsmaßnahme LPO nur nach dem in Punkt 18 (1) festgelegten Vorgehen.

II. Biologische Sicherheitsmaßnahmen

9. Kriterien für die Auswahl von Empfängerorganismen und Vektoren

- (1) Für gentechnologische Experimente sollen nur Empfängerorganismen ausgewählt werden, deren Eigenschaften, Stellung im biologischen System und Verhalten in verschiedenen Ökosystemen zureichend bekannt sind.

Darüber hinaus sind folgende Kriterien bei der Sicherheitsbewertung zu berücksichtigen:

- Unschädlichkeit des Organismus für Menschen, Tiere und Pflanzen,
- Eignung in der Natur als Spender oder Empfänger von Nukleinsäuren zu fungieren,
- Vorkommen und Wahrscheinlichkeit des Überlebens im umgebenden natürlichen Ökosystem (z. B. bestimmt durch die Reversionsrate bei Defektmutationen kleiner 10^{-7}),
- Entdeckbarkeit und Beherrschbarkeit im Ökosystem (z. B. durch gezielte Vernichtung) sowie die Rückholbarkeit.

- (2) Bei der Auswahl und Sicherheitsbewertung der bei gentechnologischen Experimenten verwendeten Vektoren sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- eine zureichende Charakterisierung ihrer Genome,
- eine definierte Wirtsspezifität,
- das Fehlen eines eigenen Transfer-Systems,
- eine geringe Co-transfer-Rate,
- eine geringe Mobilisierbarkeit.

- (3) Erfüllen Empfängerorganismen oder Vektoren die unter 9 (1) und 9 (2) genannten Kriterien nicht, müssen gegebenenfalls entsprechend höhere Laborsicherheitsmaßnahmen angewendet werden.

10. Biologische Sicherheitsmaßnahmen B1 und B2

- (1) Es werden bei den anerkannten Empfängerorganismen zur Zeit zwei biologische Sicherheitsmaßnahmen (B1, B2) angewendet, wobei die auf B folgende ansteigende Zahlenreihe den ansteigenden Grad der biologischen Sicherheit anzeigt.

- (2) Biologische Sicherheitsmaßnahmen B1

- a) Als B1-Sicherheitsmaßnahmen können die Bakterienstämme *Escherichia coli* K 12, asporogene, thymin-abhängige Mutanten des *Bacillus subtilis* Stamm 168 und haploide Laborstämme von *Saccharomyces cerevisiae* als Empfängerorganismen sowie die Bacteriophagen und Plasmide und andere Vektoren dieser Organismen unter Beachtung der in Nummer 3 (13) und 9 (2) enthaltenen Forderungen benutzt werden.

- b) Zellkulturen höherer eukaryotischer Organismen, unter Beachtung der in der Gewebekultur üblichen Sicherheitsvorkehrungen.

(3) Biologische Sicherheitsmaßnahmen B2

- a) Als B2-Sicherheitsmaßnahmen können die Bakterienstämme *Escherichia coli* x 1776 und *E. coli* MRC 1 als Empfängerorganismen und die Bacteriophagen und Plasmide dieser Stämme unter Beachtung der in Nummer 3 (13) und 9 (2) enthaltenen Forderungen benutzt werden.

- b) Zellkulturen höherer eukaryotischer Organismen, von denen erwiesen ist, daß sie frei von Helferviren sind, unter Beachtung der in der Gewebekultur üblichen Sicherheitsvorkehrungen.

In B2-Wirt-Vektor-Systemen sollen nur solche Vektoren benutzt werden,

- aa) die keine infektiösen Nachkommen bilden können, z. B. defekte SV-40-Virus-Genome oder defekte Genome der Adenoviren 2 und 5 oder

- bb) die ökologisch unbedenklich und für den Menschen apathogen sind, z. B. Polyomavirus.

11. Die genetische Einheitlichkeit der in gentechnologischen Arbeiten verwendeten Organismen ist regelmäßig zu überprüfen. Verunreinigungen mit anderen Organismen sind auszuschließen. Bei Experimenten der Sicherheitsstufe L2 B2 und höher hat dies während jedes einzelnen gentechnologischen Experiments zu erfolgen.

12. (1) Die Liste der biologischen Sicherheitsmaßnahmen zu Nummer 10 kann entsprechend dem in Nummer 13 festgelegten Verfahren erweitert werden.

- (2) Die ZKBS kann auf Antrag Forschungsarbeiten zulassen, die zum Ziel haben, neue und noch nicht zugelassene Empfängerorganismen und Vektoren auf ihre Eignung als biologische Sicherheitsmaßnahmen hin zu prüfen. Sie kann zusätzlich Sicherheitsauflagen machen. Die Zulassung ist zeitlich befristet. Sie endet mit dem Zeitpunkt des Nachweises der Eignung des neuen Wirt-Vektor-Systems als biologischer Sicherheitsmaßnahme. Anschließende gentechnologische Experimente unter Anwendung der neuen biologischen Sicherheitsmaßnahmen dürfen erst nach Abschluß des unter der Nummer 13 beschriebenen Anerkennungsverfahrens durchgeführt werden.

13. Anerkennung biologischer Sicherheitsmaßnahmen

- (1) Anträge auf Anerkennung neuer biologischer Sicherheitsmaßnahmen sind über die Zentrale Kommission für Biologische Sicherheit (ZKBS) an das Bundesgesundheitsamt zu stellen. Sie sollen eine Beschreibung der neuen biologischen Sicherheitsmaßnahmen unter Beachtung der unter Nummer 9 aufgeführten Sicherheitskriterien enthalten.

- (2) Die ZKBS wird, ggf. unter Hinzuziehung externer Sachverständiger, eine Expertise über die Eignung der neuen biologischen Sicherheitsmaßnahmen sowie ggf. über die Testergebnisse, die bei vorbereitenden Forschungsarbeiten experimentell ermittelt worden sind, anfertigen.

- (3) Das Bundesgesundheitsamt kann nach Anhörung der ZKBS neue biologische Sicherheitsmaßnahmen anerkennen. Die Anerkennung wird im Bundesanzeiger veröffentlicht. Die Anträge auf Anerkennung, die Expertise der ZKBS, ggf. vorliegende weitere Gutachten und die Begründung für die Anerkennung können veröffentlicht oder der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden.

III. Maßnahmen bei der Haltung von Versuchstieren und -pflanzen

14. (1) Für die Haltung von Versuchstieren gelten die Unfallverhütungsvorschrift Gesundheitsdienst (VBG 103) und das Tierschutzrecht. Tierkörper sind nach den Vorschriften des Tierkörperbeseitigungsrechtes, Pflanzen nach denen des Abfallbeseitigungsrechtes zu beseitigen.
- (2) Besteht die Notwendigkeit, Empfängerorganismen, die neukombinierte Nukleinsäuren enthalten, oder neukombinierte Nukleinsäuren Versuchstieren oder Versuchspflanzen zu applizieren, müssen die Tiere bzw. die Pflanzen unter Isolierbedingungen gehalten werden, die der dem betreffenden Experiment zugeordneten Sicherheitsstufe nach diesen Richtlinien entsprechen und für den Einzelfall von der ZKBS bzw. der Zulassungsstelle am Bundesgesundheitsamt festgelegt werden.
- (3) Bei Experimenten ab der Sicherheitsstufe L2 B1 oder L1 B2 müssen erforderlichenfalls die Tiere bzw. die Pflanzen unter isolierten Bedingungen bei Unterdruck gehalten werden. Das Eindringen von Insekten, Nagern und Vögeln muß in geeigneter Weise verhindert werden. Alle Abfälle, Tierkadaver bzw. Pflanzen, Töpfe und die Erde müssen in luftdichten Behältnissen gesammelt werden und dürfen nur luftdicht verpackt aus dem Raum entfernt werden. Danach müssen sie autoklaviert oder verbrannt werden. Ablaufendes Wasser muß desinfiziert werden, bevor es nach außen abgeleitet wird.
- (4) Bei Experimenten, die unter Bedingungen der Sicherheitsstufen L3 B1 und höher durchgeführt werden, müssen die Tiere in einem Raum und die Pflanzen in einer Gewächshauseinrichtung oder in Phytotronen mit Abluftsterilisation und in Isoliereinrichtungen, die den Laborsicherheitsmaßnahmen L3 entsprechen, gehalten werden. Das Eindringen von Insekten, Nagern und Vögeln muß in geeigneter Weise verhindert werden, um eine unbeabsichtigte Übertragung von neukombinierten Nukleinsäuren zu vermeiden. Abfälle, Tierkadaver, Pflanzen, Töpfe und die Erde dürfen nur luftdicht verpackt aus dem Raum entfernt werden. Ihre Sterilisation muß durch Autoklavieren oder durch Extraktion, bei der eine Sterilisation gewährleistet sein muß, in laboreigenen Einrichtungen erfolgen. Autoklaviertes Material muß verbrannt werden. Ablaufendes Wasser muß desinfiziert werden, bevor es nach außen abgeleitet wird. Die Beseitigung der Abfälle und Tierkadaver bzw. der Versuchspflanzen ist zu protokollieren.

F. Registrierung der Gen-Laboratorien

15. (1) Gen-Laboratorien und entsprechende Produktionsbereiche sind beim Bundesgesundheitsamt über das Sekretariat der ZKBS registrieren zu lassen. Für die Registrierung sind folgende Angaben mitzuteilen:
- Name der Institution und des Betreibers,
 - Name des Leiters des Gen-Labors und Nachweiser in Nr. 22 aufgeführten erforderlichen Sachkenntnis,
 - Beschreibung des Laboratoriums insbesondere der sicherheitsrelevanten Einrichtungen (z. B. Autoklaven, Sicherheitswerkbänke, Vorrichtungen zur Sterilisation von Abluft oder Abwasser usw.),
 - Name des Beauftragten für die Biologische Sicherheit oder Liste der Mitglieder des Ausschusses für Biologische Sicherheit und Nachweis der erforderlichen Sachkenntnis.
- (2) Die Registrierung ist zu versagen, wenn in Nr. 22 aufgeführte Sachkenntnis nicht nachgewiesen wird und/oder mindestens die der Sicherheitsmaßnahme L1 entsprechenden Sicherheitsmaßnahmen nicht gewährleistet sind, es sei denn, daß eine Herabstufung nach Nr. 18 (1) erfolgt.
- (3) Die Zulassungsstelle am BGA oder die von ihr beauftragten Personen können jederzeit Gen-Laboratorien besichtigen und bei Feststellung von Mängeln die Registrierung widerrufen.

G. Klassifizierung von Experimenten

16. (1) Auf der Basis vorhandener oder vermuteter Risiken lassen sich gentechnologische Experimente Kategorien mit unterschiedlichen Sicherheitsanforderungen zuordnen. Für die Klassifizierung sind zu berücksichtigen:
- Eigenschaften der Spender und Empfängerorganismen (z. B. Pathogenität)
 - Zweck des Experiments (z. B. Herstellung hochwirksamer Substanzen)
 - Umfang des Experimentieransatzes (z. B. Kulturvolumina größer als 10 l)
- (2) Folgende Arbeiten dürfen nur unter Laborsicherheitsmaßnahmen von mindestens L1 in bei dem BGA registrierten Gen-Laboratorien durchgeführt werden. Einer Anzeige und Sicherheitsüberprüfung einzelner Forschungsvorhaben in registrierten Labors durch die ZKBS bedarf es nicht bei:
- a) Selbstklonierungsexperimenten apathogener Organismen und gentechnologischen Experimenten unter Verwendung von Nukleinsäuren aus einem apathogenen Spenderorganismus, der in natürlichem genetischem Austausch mit dem apathogenen Empfängerorganismus steht,
 - b) gentechnologischen Arbeiten unter Verwendung von apathogenen Prokaryonten (z. B. Risikogruppe I) und apathogenen niederen Eukaryonten (z. B. Risikogruppe I) als Spender- und Empfängerorganismen sowie deren apathogenen Viren und replikationsfähigen Genomelementen (z. B. Plasmide) als Vektoren,
 - c) gentechnologischen Arbeiten mit apathogenen Prokaryonten (z. B. Risikogruppe I) als Spender und im Kulturmedium gehaltenen eukaryoten Zellen, die nicht zu Organismen regeneriert werden können, als Empfänger sowie deren apathogenen Viren (z. B. Risikogruppe I) und replikationsfähigen Genomelementen als Vektoren,
 - d) gentechnologischen Arbeiten mit Eukaryonten als Spender und im Kulturmedium gehaltenen eukaryoten Zellen, die nicht zu Organismen regeneriert werden können, als Empfänger sowie deren apathogenen Viren (z. B. Risikogruppe I) oder charakterisierten subgenomischen Fragmenten, die nachgewiesenermaßen kein pathogenes Potential besitzen, von Viren der Risikogruppe II als Vektoren,
 - e) gentechnologischen Arbeiten mit Eukaryonten sowie deren apathogenen Viren (z. B. Risikogruppe I) als Spender und Prokaryonten als Empfänger sowie deren Viren und replikationsfähigen Genomelementen als Vektoren,
 - f) gentechnologischen Arbeiten mit charakterisierten subgenomischen Fragmenten, die nachgewiesenermaßen kein pathogenes Potential besitzen, von Viren der Risikogruppe II als Spender und Prokaryonten als Empfänger sowie deren Viren und replikationsfähigen Genomelementen als Vektoren.
- Abweichend hiervon bedürfen gentechnologische Arbeiten mit dem Ziel, Organismen zur Produktion biologisch hochwirksamer Substanzen herzustellen, der Sicherheitsüberprüfung und Zustimmung der ZKBS nach Nr. 17 (2).
- (3) Für den Fall, daß nicht als biologische Sicherheitsmaßnahme anerkannte Empfängerorganismen verwendet werden sollen, ist dieses der ZKBS anzuzeigen.
- Im Falle eines Widerspruchs durch die ZKBS, der innerhalb von 6 Wochen erfolgen muß, dürfen die Experimente nicht durchgeführt werden.
17. Folgende Arbeiten müssen in registrierten Labors unter den angegebenen Sicherheitsmaßnahmen durchgeführt werden und bedürfen der Sicherheitsüberprüfung und Zustimmung der ZKBS:
- (1) a) Selbstklonierungsexperimente, soweit sie nicht unter Nr. 16 (2a) fallen.
 - b) Gentechnologische Experimente mit Nukleinsäuren aus Spenderorganismen, die ein pathogenes Potential besitzen, müssen bis zur eindeutigen genetischen Charakterisierung der klonierten Nukleinsäure mindestens unter den Laborsicherheitsmaßnahmen L2 durchgeführt werden. Die bei diesen Experimenten verwendeten Wirt-Vektor-Systeme müssen mindestens die Bedingungen der biologischen Sicherheitsmaßnahme B1 erfüllen.

- c) Produzieren die Spenderorganismen ein hochwirksames Toxin, so müssen mindestens die Sicherheitsstufen L3/B1 oder L2/B2 angewandt werden.
- d) Wird bei Arbeiten entsprechend Nr. 17 (1) a), b) oder c) klonierte Nukleinsäure erhalten, deren Charakterisierung kein pathogenes Potential erkennen läßt, kann die ZKBS auf Antrag die biologischen Sicherheitsmaßnahmen und/oder die geforderten Laborsicherheitsmaßnahmen herabsetzen.
- (2) Gentechnologische Arbeiten mit dem Ziel, biologisch hochwirksame Substanzen zu gewinnen, müssen mindestens unter Einhaltung biologischer Sicherheitsmaßnahmen entsprechend B1 durchgeführt werden. Die Laborsicherheitsmaßnahmen müssen L2 entsprechen. Alternativ sind auch die Sicherheitsstufen L1/B2 möglich.
- (3) Arbeiten mit dem Ziel, aus gentechnologisch veränderten eukaryoten Zellen einen vielzelligen Organismus zu generieren, dürfen nur unter den unter Nr. 14 (2) beschriebenen Sicherheitsmaßnahmen durchgeführt werden, durch die eine unbeabsichtigte Freisetzung dieser Organismen verhindert wird.
18. Folgende Arbeiten bedürfen einer Sicherheitsüberprüfung durch die ZKBS und der Zustimmung der Zulassungsstelle am Bundesgesundheitsamt und müssen unter den angegebenen Sicherheitsmaßnahmen durchgeführt werden:
- (1) Gentechnologische Arbeiten in Volumina von mehr als 10 Litern oder die Vermehrung von gentechnologisch veränderten Organismen in Volumina von mehr als 10 Litern.
- Die Klassifizierung der erforderlichen Sicherheitsmaßnahmen für Produktionsbereiche (LP1–LP3) folgt sinngemäß den Kriterien bei der Klassifizierung der Laborsicherheitsmaßnahmen.
- Die Zulassungsstelle am Bundesgesundheitsamt kann auf Antrag die einzuhaltenden Sicherheitsmaßnahmen herabsetzen.
- Mindestvoraussetzung für eine Herabsetzung auf LPO (vgl. Nr. 8 [4]) ist, daß:
- der Empfängerorganismus und der daraus hervorgegangene neukombinierte Organismus nicht pathogen sind
 - der neukombinierte Organismus die biologischen Eigenschaften wie ein als biologische Sicherheitsmaßnahme entsprechend des Abschnitts E II anerkannter Empfängerorganismus hat
 - ausreichende Erfahrungen im Umgang mit dem Empfängerorganismus in großen Volumina vorliegen.
- (2) Gen-Transfer in somatische Zellen des Menschen.
- Bei der genetischen Therapie gelten für die Isolierung der Gene, Herstellung des Vektors und den Transfer eines oder mehrerer Gene in menschliche Zellen die entsprechenden Nummern dieser Richtlinien (Nr. 9, 10, 16, 17).
- Darüber hinaus muß sichergestellt sein, daß die mit Hilfe eines Vektors oder durch Transplantation von isolierten, durch in-vitro neukombinierte Nukleinsäure veränderten Zellen in einen menschlichen Körper eingebrachte genetische Information umgesetzt wird und daß dem Patienten dadurch kein Schaden zugefügt wird.
- Eine Vererbung der übertragenen Erbinformation auf nachfolgende Generationen darf nicht erfolgen.
- Bestehende medizinische Regeln und Vorschriften sind unabhängig von diesen Richtlinien zu befolgen.
- Alle Gen-Therapien in somatischen Zellen am Menschen bedürfen auch der vorhergehenden Beratung und Zustimmung durch die lokale Ethikkommission. Die medizinischen Gründe für solche genetischen Therapie-Maßnahmen müssen in einem ausführlichen Gutachten dargelegt werden.
19. (1) Folgende gentechnologische Experimente dürfen nicht durchgeführt werden:
- a) die Übertragung von Genen, die Resistenz gegen ein therapeutisch einsetzbares Antibiotikum hervorrufen, gegen das Resistenz in dem Empfängerstamm bisher noch nicht nachgewiesen wurde, und zwar zwischen Mikroorganismen, die natürlicherweise keinen genetischen Austausch durchführen,
- b) die Herstellung von neukombinierten Nukleinsäuren für die Biosynthese von hochwirksamen bakteriellen Exotoxinen wie Botulinustoxin, Tetanustoxin, Diphtherietoxin sowie Schlangengiften,
- c) die Freisetzung gentechnologisch veränderter Organismen.
- (2) Das Bundesgesundheitsamt kann auf Antrag nach Anhörung der ZKBS und für die Nummer 19 (1c) im Einvernehmen mit der zuständigen Biologischen Bundesanstalt Ausnahmen zulassen und den Katalog der Experimente, die nicht durchgeführt werden dürfen, nach der Entwicklung des Standes von Wissenschaft und Technik erweitern oder verringern. Im Falle einer Abweichung von der Empfehlung der ZKBS hat das Bundesgesundheitsamt die Abweichung schriftlich zu begründen.
- (3) Die Einführung von neukombinierten Nukleinsäuren in Keimbahnzellen des Menschen ist nicht zulässig.
20. Abweichend von den unter in den Nummern 16 bis 17 festgelegten Sicherheitsstufen kann die ZKBS die Laborsicherheitsmaßnahmen und/oder die biologischen Sicherheitsmaßnahmen in jedem Durchführungsstadium der Arbeiten erhöhen, z. B. wenn hochwirksame Gen-Produkte zur Expression kommen, oder herabsetzen, wenn z. B. angereicherte oder gereinigte Nukleinsäurefragmente verwendet werden.

H. Überprüfung der Durchführung von gentechnologischen Arbeiten

21. Verantwortlichkeiten des Betreibers eines Gen-Laboratoriums
- Der Betreiber eines Genlaboratoriums ist verantwortlich
- a) für die Benennung von Projektleitern, die die erforderliche Sachkenntnis besitzen,
- b) für die Benennung von Beauftragten für die Biologische Sicherheit (BBS) oder Ausschüssen für die Biologische Sicherheit (ABS),
- c) dafür, daß die gentechnologischen Arbeiten erst nach erfolgter Registrierung aufgenommen werden,
- d) für die Umsetzung von Auflagen und Empfehlungen des Bundesgesundheitsamts zur Registrierung als Gen-Laboratorium,
- e) dafür, daß der Zulassungsstelle am Bundesgesundheitsamt der ZKBS oder den von ihr beauftragten Personen eine Inspektion des oder der Gen-Laboratorien ermöglicht wird.
22. Befähigungen und Verantwortlichkeiten des Projektleiters
- (1) der Projektleiter muß
- a) nachweisbare Kenntnisse in klassischer und molekularer Genetik, praktische Erfahrungen im Umgang mit Mikroorganismen und die erforderlichen Kenntnisse einschließlich der arbeitsschutzrechtlichen Bestimmungen über das Arbeiten im mikrobiologischen Labor sowie über die sachgerechte Ausstattung von mikrobiologischen Laboratorien besitzen,
- b) die seuchenrechtlichen, tierseuchenrechtlichen, tierschutzrechtlichen und pflanzenschutzrechtlichen Vorschriften beachten,
- c) ab der Sicherheitsstufe L2 B2 die Sachkenntnis haben, wie sie in § 22 Abs. 3 des Bundes-Seuchengesetzes bzw. § 4 Abs. 2 der Tierseuchenerreger-Verordnung als Voraussetzung für die Erteilung der Erlaubnis zum Arbeiten mit Krankheitserregern genannt ist,
- d) eine Erlaubnis zum Arbeiten mit Krankheitserregern nach § 19 ff. Bundes-Seuchengesetz oder § 2 ff. der Tierseuchenerreger-Verordnung bzw. der pflanzenschutzrechtlichen Vorschriften haben, falls in seinem Zuständigkeitsbereich mit human-, tier- oder pflanzenpathogenen Spenderorganismen bzw. Vektoren oder toxinbildenden Spenderorganismen gearbeitet wird.
- (2) Der Projektleiter ist verantwortlich
- a) für die Planung und Durchführung der Forschungsarbeiten, die Festlegung ihrer tatsächlichen oder die Abschätzung ihrer potentiellen Risiken und die Auswahl der diesen Risiken entsprechenden Sicherheitsmaßnahmen,

- b) für die Durchführung der notwendigen medizinischen Vorsorge- und regelmäßigen sowie eventuell vorzeitigen Nachuntersuchungen sowie für die sachgerechte Belehrung des beschäftigten Personals,
- c) für die ausführliche Unterrichtung des Beauftragten für die Biologische Sicherheit und ggf. des Ausschusses für die Biologische Sicherheit sowie, soweit vorgeschrieben, der ZKBS über den Inhalt der Forschungsarbeiten und die vorgesehenen Sicherheitsmaßnahmen,
- d) für die Umsetzung von Empfehlungen und Auflagen der Zulassungsstelle am Bundesgesundheitsamt oder der ZKBS und für die Berichterstattung an die ZKBS,
- e) dafür, daß mit überprüfungs- oder zustimmungspflichtigen Experimenten erst dann begonnen wird, wenn die Entscheidung der ZKBS oder Zustimmung der Zulassungsstelle am Bundesgesundheitsamt vorliegt und ggf. deren Auflagen erfüllt sind,
- f) für die Protokollierung der durchgeführten Sicherheitsbelehrungen für das Laborpersonal, der eventuell eingetretenen Laborunfälle sowie der durchgeführten medizinischen Vorsorgemaßnahmen,
- g) für die ausreichende Ausbildung bzw. Einweisung des Laborpersonals,
- h) dafür, daß die ZKBS und der BBS unverzüglich davon in Kenntnis gesetzt werden, wenn während des Verlaufs der Arbeiten angereicherte oder gereinigte Nukleinsäurefragmente verwendet werden, die entgegen der Planung für hochwirksame Genprodukte oder solche mit pathogenem Potential kodieren.
23. Aufgaben des Beauftragten für die Biologische Sicherheit (BBS) und des Ausschusses für die Biologische Sicherheit (ABS).
- (1) Der Betreiber eines Gen-Laboratoriums muß bei Experimenten ab der geforderten Sicherheitsstufe L1 B2/L2 B1 einen BBS benennen, soweit er nicht nach Absatz 3 und 4 einen ABS errichtet bzw. errichten muß. Der BBS soll Erfahrungen im Umgang mit Mikroorganismen und über das Arbeiten in mikrobiologischen Laboratorien sowie die erforderlichen Kenntnisse über die Ausstattung mikrobiologischer Laboratorien besitzen.
- Falls im Zuständigkeitsbereich des BBS mit human-, tier- oder pflanzenpathogenen Spenderorganismen bzw. Vektoren oder mit toxinbildenden Spenderorganismen gearbeitet wird, soll der BBS eine Erlaubnis zum Arbeiten mit Krankheitserregern nach § 19 ff. Bundes-Seuchengesetz bzw. § 2 ff. der Tierseuchenerreger-Verordnung bzw. der pflanzenschutzrechtlichen Vorschriften besitzen.
- (2) Der BBS überprüft die Erfüllung der Aufgaben des Projektleiters.
- (3) Der Betreiber eines Gen-Laboratoriums kann an Stelle eines BBS einen ABS einsetzen, der die Erfüllung der Aufgaben des Projektleiters überprüft.
- Die Mitglieder des ABS sollen die in Absatz 1 geforderten fachlichen Voraussetzungen erfüllen.
- Falls im Zuständigkeitsbereich des ABS mit human-, tier- oder pflanzenpathogenen Spenderorganismen bzw. Vektoren oder mit toxinbildenden Spenderorganismen gearbeitet wird, soll mindestens 1 Mitglied des ABS eine Erlaubnis zum Arbeiten mit Krankheitserregern nach § 19 ff. Bundes-Seuchengesetz bzw. § 2 ff. der Tierseuchenerreger-Verordnung bzw. der pflanzenschutzrechtlichen Vorschriften besitzen.
- (4) Der Betreiber eines Gen-Laboratoriums muß bei Forschungsarbeiten ab der Sicherheitsstufe L4 B1 einen ABS einsetzen, der die Erfüllung der Aufgabe des Projektleiters überprüft. Die Mitglieder des ABS sollen die in Absatz 1 geforderten fachlichen Voraussetzungen erfüllen.
- Falls im Zuständigkeitsbereich des ABS mit human-, tier- oder pflanzenpathogenen Spenderorganismen bzw. Vektoren oder mit toxinbildenden Spenderorganismen gearbeitet wird, sollte mindestens 1 Mitglied des ABS eine Erlaubnis zum Arbeiten mit Krankheitserregern nach § 19 ff. Bundes-Seuchengesetz bzw. § 2 ff. der Tierseuchenerreger-Verordnung bzw. der pflanzenschutzrechtlichen Vorschriften besitzen.
24. Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS)
- (1) Für die Beurteilung von Sicherheitsfragen bei der in vitro Neukombination von Nukleinsäuren ist eine Zentrale Kommission für Biologische Sicherheit eingerichtet worden.
- (2) Die Mitglieder der ZKBS werden durch den Bundesminister für Forschung und Technologie im Einvernehmen mit den betroffenen Bundesministerien und den Bundesländern berufen.
- (3) Die ZKBS
- a) berät alle gentechnologisch tätigen Institutionen und Projektleiter bei der Errichtung von Laboratorien, der Bestellung von BBS oder ABS und bei der Einrichtung von Ausbildungskursen,
- b) begutachtet alle Arbeiten mit gentechnologisch veränderten Organismen entsprechend Nr. 17 und 18 der Richtlinien,
- c) kann Vorschläge für die Anpassung der Richtlinien an den jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik machen.
- (4) Die ZKBS kann einzelne ihrer wissenschaftlichen Mitarbeiter ermächtigen, die Begutachtung von gentechnologischen Vorhaben bis zur Sicherheitsstufe L2 B2 für die ZKBS zu übernehmen. Über das Ergebnis ist die ZKBS zu unterrichten.
- (5) Besetzung der ZKBS
- Die ZKBS soll besetzt werden mit:
- a) vier Sachverständigen, die auf dem Gebiet der Neukombination von Nukleinsäuren arbeiten,
- b) vier Sachverständigen, die über besondere Erfahrungen in der Durchführung von biologischen Forschungsarbeiten, namentlich in der Mikrobiologie, Zellbiologie, Hygiene sowie Ökologie verfügen,
- c) vier weiteren Personen z. B. aus den Bereichen der Gewerkschaften, der Industrie, des Arbeitsschutzes und der forschungsfördernden Organisationen. Für jede der vier Personen ist ein Stellvertreter zu bestellen.
- (6) Die Mitglieder der ZKBS werden für die Dauer von 3 Jahren berufen.
- I. Gesundheitsüberwachung**
25. Der Gesundheitszustand der Beschäftigten, die in Gen-Laboratorien ab der Sicherheitsstufe L2 B2 tätig sind, ist durch arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen (Erstuntersuchung vor Aufnahme der Beschäftigung und Nachuntersuchung während dieser Beschäftigung) zu überwachen.
- Erstuntersuchung**
26. (1) Es dürfen nur Personen beschäftigt werden, die innerhalb der letzten beiden Monate vor Beginn der Beschäftigung von einem Arzt untersucht worden sind und eine von diesem Arzt ausgestellte Bescheinigung darüber vorliegt, daß gesundheitliche Bedenken nicht bestehen.
- (2) Von einer Erstuntersuchung nach Absatz 1 kann abgesehen werden, wenn eine Bescheinigung über eine gleichartige, von einem Arzt durchgeführte arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchung vorliegt und das für die nächste Nachuntersuchung vorgesehene Datum nach Nummer 27 (1) noch nicht überschritten ist.
- (3) Bei der Erstuntersuchung ist Blut zu entnehmen. Das Serum ist bis mindestens zehn Jahre nach Beendigung der Tätigkeit im Gen-Laboratorium bzw. nach Beendigung des Beschäftigungsverhältnisses dort aufzubewahren.
- (4) Bei Tätigkeiten in Gen-Laboratorien an verschiedenen Orten genügt es, wenn die Erst- und notwendigen Nachuntersuchungen an nur einem Ort durchgeführt werden. Die BBS sind darüber zu unterrichten, wo die laufende Gesundheitsüberwachung stattfindet.
- Nachuntersuchungen**
27. (1) Die Untersuchung nach Nummer 26 (1) soll regelmäßig im Abstand von einem Jahr, gerechnet vom Zeitpunkt der Erstuntersuchung an, durch einen Arzt wiederholt werden. Nach Ablauf dieser Frist kann der Beschäftigte nur weiterbeschäftigt werden, wenn eine vom Arzt ausgestellte Bescheinigung darüber vorliegt, daß für die ausübende Tätigkeit weiterhin gesundheitliche Bedenken nicht bestehen.

- (2) Abweichend von der vorgeschriebenen Frist für Nachuntersuchungen hat sich ein Beschäftigter vorzeitig einer Nachuntersuchung zu unterziehen, wenn aufgrund einer zwischenzeitlich durchgemachten Erkrankung oder einer anderen körperlichen Beeinträchtigung Bedenken gegen die Fortsetzung der Beschäftigung bestehen.
- (3) Bei Beendigung der Tätigkeit in Gen-Laboratorien bzw. bei Beendigung des Beschäftigungsverhältnisses ist Blut zu entnehmen. Das Serum ist mindestens zehn Jahre aufzubewahren.
28. Ist ein Beschäftigter nach geltenden Rechtsvorschriften innerhalb eines halben Jahres mehr als einmal einer Nachuntersuchung zu unterziehen, so können diese Nachuntersuchungen an einem Termin vorgenommen werden.
29. Erkrankt der Beschäftigte während seiner Tätigkeit und ist ein Zusammenhang mit dieser Tätigkeit nicht auszuschließen, muß der Projektleiter dem behandelnden Arzt Mitteilung über die besondere Art der Beschäftigung machen.
30. Werden bei Arbeiten pathogene Mikroorganismen verwendet, gegen die eine Immunisierung möglich ist, muß vor Aufnahme der Arbeit eine Immunisierung durchgeführt werden. Der spezifische Immunstatus muß in angemessener Weise kontrolliert werden. Ggf. muß eine erneute Immunisierung erfolgen.

J. Beschäftigungsvoraussetzungen

31. Vor Aufnahme der Tätigkeit und danach jährlich einmal sind die Beschäftigten über die Arbeitsmethoden, die denkbaren Gefahren und die anzuwendenden Sicherheitsmaßnahmen zu unterweisen. Über den Inhalt und den Zeitpunkt der Unterweisung sind Aufzeichnungen zu führen, die von der unterwiesenen Person zu unterzeichnen sind. Im Rahmen der Unterweisung ist das Merkblatt nach Anlage 1 dieser Richtlinien auszuhändigen.
32. Alle Beschäftigten in Gen-Laboratorien müssen ihrer Tätigkeit angemessene Kenntnisse über den Umgang mit gentechnisch veränderten Organismen besitzen. Diese Kenntnisse müssen durch eine besondere Ausbildung bzw. Einweisung erworben sein.

K. Beförderung

33. Organismen, die nach einem gentechnologischen Experiment zu Trägern neukombinierter Nukleinsäuren geworden sind und deren Umgang eine Sicherheitsüberprüfung nach Nr. 17 und Nr. 18 der Richtlinien erfordert, dürfen nur unter Beachtung der entsprechenden nachstehend aufgeführten Vorschriften versandt werden:
- Gefahrgutverordnung Straße,
 - Gefahrgutverordnung Eisenbahn,
 - Gefahrgutverordnung See,
 - Gefahrgutverordnung Binnenschifffahrt,
 - europäisches Übereinkommen über die Beförderung gefährlicher Güter auf der Straße (ADR),
 - internationale Ordnung für die Beförderung gefährlicher Güter mit Eisenbahn (RID),
 - IATA-Dangerous Goods Regulations (IATA-DGR),
 - ICAO-Technical Instructions (ICAO-TI)
 - Bestimmungen der Postordnung,
 - Verträge des Weltpostvereins,
 - Empfehlungen der WHO.

L. Übergangsbestimmungen

Die Richtlinien gelten vom Datum ihrer Bekanntmachung im Bundesanzeiger an auch für alle Forschungsarbeiten, die sich bereits vor diesem Zeitpunkt im Stadium der Durchführung befinden haben. Anträge auf Registrierung der Gen-Laboratorien müssen in den ersten 6 Monaten nach Bekanntgabe dieser Richtlinien bei der Zulassungsstelle am Bundesgesundheitsamt gestellt werden. Hierzu ist ein Formblatt zu verwenden, wie es bei der Zulassungsstelle erhältlich ist.

M. Erläuterungen

Zu A:

Rechtsvorschriften, die unberührt bleiben, sind z. B.: Bundes-Seuchengesetz, Tierseuchengesetz, Pflanzenschutzgesetz,

Arbeitsschutzvorschriften, Bundes-Immissionsschutzgesetz und tierschutzrechtliche Bestimmungen.

Zu Nummer 2 (2):

Soweit die Richtlinien den Stand von Wissenschaft und Technik wiedergeben, kann eine Nichtbeachtung in eventuellen Schadensfällen den Vorwurf der Fahrlässigkeit begründen.

Zu Nummer 5 (2):

Die Arbeitsbänke, die den Standards der USA oder des UK entsprechen, sind gleichermaßen akzeptabel. Die „Empfehlungen zum Einsatz von mikrobiologischen Sicherheitskabinen“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft sollen beachtet werden (Klinische Chemie, 11 [2], 1980, S. 55–60).

Zu Nummer 9:

Es wird davon ausgegangen, daß nur ein als biologische Sicherheitsmaßnahme zugelassener Empfängerstamm für gentechnische Experimente verwendet wird. Sollte dies in Ausnahmefällen nicht möglich sein, so ist dies nach Nr. 16 (3) der ZKBS anzuzeigen bzw. bedarf der Sicherheitsüberprüfung und Zustimmung der ZKBS. Diese wird gegebenenfalls entsprechend höhere Laborsicherheitsmaßnahmen festlegen (nach Nr. 9 [3]).

Zu Nummer 18:

Nach § 19 Bundes-Seuchengesetz bedarf einer Erlaubnis, wer mit lebenden Erregern von auf den Menschen übertragbaren Krankheiten arbeiten will. Nach § 19 Abs. 1 wird dabei unterschieden zwischen lebenden Erregern bestimmter im einzelnen aufgeführter Krankheiten und der anderen auf den Menschen übertragbaren Krankheiten (ausgenommen Maul- und Klauen-seuche und Rotz). Die fachlichen Voraussetzungen für die Erteilung dieser Erlaubnis sind in § 22 Bundes-Seuchengesetz genannt. Auch für das Einführen, Ausführen, Aufbewahren usw. ist die Erlaubnis erforderlich.

Bei strenger Auslegung des § 19 Bundes-Seuchengesetz ist jedoch eine Erlaubnis nur in jedem der einzelnen Fälle erforderlich, in denen Krankheitserreger als Spenderorganismen oder Vektoren benutzt werden oder in denen Krankheitserreger entstehen. Wenn bei einem Versuch keine Krankheitserreger benutzt werden oder entstehen, ist eine Erlaubnis nicht erforderlich. Um aber dem Schutzzweck der Richtlinien voll gerecht zu werden, erfordern es Sinn und Zweck ihrer vorbeugenden Funktion, daß auch in den Fällen, in denen im Ablauf der Versuche in einer bestimmten Anzahl von Fällen Krankheitserreger entstehen können, die Projektleiter schon vor Beginn der Arbeiten zwar keine Arbeiterlaubnis, jedoch eine entsprechende Qualifikation nachweisen müssen, wie sie von § 22 Bundes-Seuchengesetz gefordert wird. Entsprechend sind auch die tierseuchen- und pflanzenschutzrechtlichen Vorschriften zu beachten.

Jahrzehntelange Erfahrung in der Mikrobiologie hat erwiesen, daß den Gefahren, die beim Arbeiten und dem Umgang mit Krankheitserregern entstehen können, am sichersten dadurch begegnet werden kann, daß das entsprechende Personal eine qualifizierte Ausbildung und Erfahrung hat. Sie kann durch keine noch so perfekten technischen Einrichtungen ersetzt werden.

Zu Nummer 17 und 18:

Anträge an die ZKBS müssen unter Verwendung eines von der Kommission erarbeiteten Formblatts gestellt werden.

Zu Nummer 23:

Da der Projektleiter bei Arbeiten mit human-, tier- und pflanzenpathogenen oder toxinbildenden prokaryotischen Spenderorganismen oder Vektoren einer Erlaubnis zum Arbeiten mit Krankheitserregern nach § 19 ff. Bundes-Seuchengesetz oder den entsprechenden tierseuchen- und pflanzenschutzrechtlichen Vorschriften bedarf, sollte auch der BBS, der den Projektleiter insoweit beaufsichtigen und die strikte Einhaltung der notwendigen Sicherheitsmaßnahmen überwachen soll (oder, falls ein ABS eingesetzt ist, mindestens eines seiner Mitglieder) eine derartige Erlaubnis besitzen.

Zu Nummer 25:

Die Gesundheitsüberwachung soll verhindern, daß Personen, die durch Krankheitserreger besonders gefährdet sind, oder bei denen für andere Personen harmlose Keime zu Krankheiten führen können, bei gentechnologischen Arbeiten beschäftigt werden.

Eine verbindliche Liste von Krankheiten, die zum Ausschluß von gentechnologischen Arbeiten führen muß, läßt sich zur Zeit nicht erstellen. Aufgrund klinischer Erfahrung ist jedoch bei einer Reihe von Syndromen Zurückhaltung geboten. Beispielhaft seien hier genannt:

- Immunopathien,
- Anamnese mit häufigen oder schwerer als üblich verlaufenen Infekten,
- Diabetes mellitus,
- chronische Colitis und Diverticulitis,
- Anacidität des Magens,
- Langzeitbehandlung mit z. B.
 - a) Antiinfectiva (z. B. Akne),
 - b) Chemotherapeutica (z. B. Immunosuppressiva),
 - c) Corticoide und
- Allergien.

Zu Nummer 32:

Über ausreichende Kenntnis im Umgang mit Mikroorganismen müssen alle Beschäftigten in Gen-Laboratorien verfügen. Die Zustimmung der ZKBS zur Durchführung von gentechnologischen Experimenten geht grundsätzlich davon aus, daß solche Erfahrungen vorliegen oder bisher unerfahrenen Mitarbeitern vor Aufnahme der Arbeiten vermittelt worden sind. Es wird erwartet, daß die Projektleiter diese Pflicht sorgfältig wahrnehmen.

Es ist unbestritten, daß die wichtigsten und effektivsten Sicherheitsmaßnahmen eine umfassende Ausbildung in mikrobiologischen Sicherheitstechniken und die regelmäßige und disziplinierte Befolgung der Regeln guter mikrobiologischer Technik sind.

Anlage 1

Merkblatt**für Personen, die bei Arbeiten zur Neukombination von Nukleinsäuren ab der Sicherheitsstufe L2 B2 beschäftigt werden**

Die Technik der künstlichen Herstellung neuartiger Nukleinsäurekombinationen verspricht die Gewinnung wichtiger Erkenntnisse über biologische Vorgänge. Von der praktischen Anwendung dieser Technik werden bedeutsame Entwicklungen vor allem in der Medizin und der Landwirtschaft erwartet.

Ob diese neue Technik Gefahren für die Gesundheit bringt, ist zur Zeit schwer abzuschätzen. Denkbare Risiken sollen durch die in den „Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch neukombinierte Nukleinsäuren“ festgelegten Sicherheitsbestimmungen ausgeschlossen werden. Eine sorgfältige, gewissenhafte Beachtung dieser Bestimmungen ist die wirksamste Methode, Risiken für Beschäftigte und Umwelt auszuschalten.

Eine ärztliche Untersuchung vor Beginn und in regelmäßigen Abständen während einer Tätigkeit bei der Neukombination von Nukleinsäuren soll sicherstellen, daß nur ungefährdete Personen beschäftigt werden. Vor Beginn der Tätigkeit wird eine Blutprobe genommen und das Serum aufbewahrt. Dies soll die Möglichkeit geben, u. U. den möglichen Kontakt mit einem Mikroorganismus zu entdecken. Bei Beendigung des Arbeitsverhältnisses wird eine zweite Serumprobe gewonnen und zusammen mit der ersten für mindestens zehn Jahre aufbewahrt, um bei vermuteten Folgekrankheiten eine Zuordnung zu ermöglichen.

Den Anweisungen des Projektleiters und des Beauftragten für die biologische Sicherheit ist Folge zu leisten. Für Laboratorien der Sicherheitsstufe L3 und L4 existieren schriftliche Benut-

zungs- und Betriebsanleitungen. Vorschläge zur Verbesserung der Sicherheit ebenso wie Unfälle oder Verstöße gegen die Sicherheitsbestimmungen sind dem Projektleiter oder dem Beauftragten für die biologische Sicherheit zu melden.

Werden bei der Arbeit pathogene Mikroorganismen verwendet, gegen die eine Immunisierung möglich ist, muß diese vor Aufnahme der Arbeit erfolgen und die Wirksamkeit in geeigneten Zeitabständen kontrolliert werden.

Aus Gründen der Vorsorge ist der Projektleiter gehalten, bei Erkrankung, bei denen ein Zusammenhang mit der Arbeit nicht auszuschließen ist, den behandelnden Arzt über die Art der Tätigkeit des Patienten zu unterrichten.

Der Beschäftigte hat Erkrankungen, bei denen ein Zusammenhang mit seiner Tätigkeit nicht auszuschließen ist, umgehend dem Projektleiter oder dem Beauftragten für die biologische Sicherheit anzuzeigen und dem behandelnden Arzt die Art seiner Tätigkeit mitzuteilen. Hierdurch soll sichergestellt werden, daß eventuell tätigkeitsbedingte Erkrankungen erkannt werden können.

Eine Schwangerschaft ist zum frühestmöglichen Zeitpunkt anzuzeigen.

Bei strikter Beachtung dieses Merkblattes sind nach heutigem Wissen die Risiken bei Arbeiten zur Neukombination von Nukleinsäuren als gering anzusehen.

Anhang

Vorläufige Empfehlungen für den Umgang mit pathogenen Mikroorganismen und für die Klassifikation von Mikroorganismen und Krankheitserregern nach den im Umgang mit ihnen auftretenden Gefahren

**erarbeitet vom Bundesgesundheitsamt, Berlin, und der
Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere, Tübingen**

Vom 7. August 1981

Vorwort

Diese „Vorläufigen Empfehlungen für den Umgang mit pathogenen Mikroorganismen und für die Klassifikation von Mikroorganismen und Krankheitserregern nach den im Umgang mit ihnen auftretenden Gefahren“ wurden vom Bundesgesundheitsamt und der Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere in Abstimmung mit in- und ausländischen Experten erarbeitet.

Durch die Bezeichnung „Vorläufige Empfehlungen“ soll ausgedrückt werden, daß die Erfahrungen bei der Anwendung dieser Empfehlungen bei der Erstellung einer endgültigen Richtlinie berücksichtigt werden sollen. Entsprechend richten wir daher die Bitte an alle Beteiligten, ihre Erfahrungen und ihre ergänzenden Anregungen dem Bundesgesundheitsamt mitzuteilen.

Der Präsident
des Bundesgesundheitsamtes
In Vertretung
Kierski

Der Präsident
der Bundesforschungsanstalt
für Viruskrankheiten der Tiere
Mussgay

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	394
Kriterien für die Klassifikation von Mikroorganismen und Krankheitserregern nach den im Umgang mit ihnen auftretenden Gefahren	394
Klassifizierung der Viren	395
Klassifizierung der Bakterien	396
Klassifizierung der Pilze	397
Klassifizierung der Parasiten	397
Grundregeln guter mikrobiologischer Technik	397
Anforderungen an Laboratorien für Arbeiten mit Viren, Bakterien, Pilzen und Parasiten	398
Anforderungen an Räume für Tierexperimente	398
Kennzeichnung der Laboratoriumsräume und der Räume für Tierexperimente	399
Anhang I: Sicherheitswerkbänke	399
Anhang II: Dekontamination und Desinfektion	400
Anhang III: Wichtige Rechtsvorschriften und Richtlinien, die beim Umgang mit Krankheitserregern zu beachten sind	401

Einleitung

Pathogene Mikroorganismen werden seit mehr als 100 Jahren weltweit untersucht. Es ist bemerkenswert, daß diese intensive Beschäftigung mit zum Teil hochgefährlichen Krankheitserregern nur in relativ wenigen Fällen zu Infektionen und Erkrankungen bei den hier beteiligten Personen geführt hat. Die sorgfältige Ausbildung aller Beschäftigten und die strikte Beachtung erprobter Sicherheitsmaßnahmen haben zu dieser insgesamt günstigen Entwicklung beigetragen.

Moderne Methoden der Diagnostik und die stürmische Entwicklung der Biologie haben dazu geführt, daß der Kreis der Personen, die heute mit Krankheitserregern umgehen, sich sprunghaft vergrößert hat und weiter anwachsen wird. Gleichzeitig wird mit ungewöhnlich hohen Erregerkonzentrationen gearbeitet und/oder es werden die Erreger auch außerhalb weniger Speziallaboratorien in großen Volumina vermehrt. Manche der heute mit pathogenen Mikroorganismen arbeitenden Personen sind hierfür nicht ausreichend ausgebildet, andere haben nur ungenaue Vorstellungen von den möglichen Gefahren.

Diese Klassifikation und diese Empfehlungen versuchen, die Zuordnung angemessener Sicherheitsmaßnahmen zu bestimmten Krankheitserregern zu erleichtern.

Die wichtigsten und effektivsten Sicherheitsmaßnahmen sind eine umfassende Ausbildung in mikrobiologischen Sicherheitstechniken und die disziplinierte Befolgung der Regeln guter mikrobiologischer Technik. Dies kann durch aufwendige apparative Sicherheitsmaßnahmen allenfalls ergänzt, aber nie ersetzt werden.

Kriterien für die Klassifikation von Mikroorganismen und Krankheitserregern nach den im Umgang mit ihnen auftretenden Gefahren

Die Klassifikation lehnt sich an das von der Weltgesundheitsorganisation vorgeschlagene Schema an, das vier Risikogruppen beschreibt:

Risikogruppe I

Fehlendes oder geringes Risiko für die Beschäftigten, die Bevölkerung und Haustiere.

Risikogruppe II

Mäßiges Risiko für die Beschäftigten – geringes Risiko für die Bevölkerung und Haustiere.

Risikogruppe III

Hohes Risiko für die Beschäftigten – geringes Risiko für die Bevölkerung. Nicht heimische Erreger für Haustiere mit unbekanntem Risiko in Mitteleuropa.

Risikogruppe IV

Hohes Risiko für die Beschäftigten – hohes oder unbekanntes Risiko für die Bevölkerung und Haustiere.

Diese Risikoabschätzung gilt, wenn ohne hinreichende Ausbildung und ohne Beachtung der angemessenen Sicherheitsmaßnahmen mit Krankheitserregern gearbeitet wird.

Bei der Einordnung in die verschiedenen Risikogruppen wurden folgende Faktoren berücksichtigt:

- a) Natürliche Virulenz und/oder Pathogenität der Krankheitserreger, z.B. Häufigkeit apparenter Infektionen und Schwere des Krankheitsbildes;
- b) Art der Übertragung, z.B. durch Aerosole, direkten und indirekten Kontakt, durch Verletzungen, Vektoren;
- c) Epidemiologische Situation, z.B. Vorkommen und Verbreitung des Erregers, Ausmaß der Populations-Immunität, Rolle von Vektoren und Reservoirs;
- d) Tenazität der Erreger: Überleben des Erregers unter üblichen Laboratoriumsbedingungen;
- e) Verfügbarkeit von wirksamen Impfstoffen und/oder Therapeutika.

Die Liste umfaßt vor allem die Mikroorganismen oder Krankheitserreger, die häufig auftreten oder Gegenstand wissenschaftlicher Arbeiten sind. Hier nicht genannte Erreger sind entsprechend den Einordnungskriterien zu klassifizieren.

In der Regel ist es nicht möglich, übliches diagnostisches Material einer der Risikogruppen zuzuordnen. Bei gewissenhafter Einhaltung der Grundregeln guter mikrobiologischer Technik beim Umgang mit Krankheitserregern (s. S. 18–19) kann solches Material, das meist nur geringe Konzentrationen der Erreger enthält, gefahrlos unter den der Risikogruppe II zugeordneten Bedingungen bearbeitet werden. Nach diagnostischer Klärung und/oder Vermehrung der Erreger müssen die dem Erreger entsprechenden Sicherheitsmaßnahmen eingehalten werden.

Zusätzliche oder über das übliche Maß hinausgehende Risiken gehen aus von Arbeiten

- mit hohen Erregerkonzentrationen
- mit großen Volumina (> 100 ml)
- bei denen in größerem Umfang Aerosole entstehen, und
- bei denen eine Verletzungsgefahr besteht.

Bei diesen Arbeiten muß durch geeignete Maßnahmen, z.B. Einsatz von Sicherheitswerkbänken, das mögliche außerord-

dentliche Risiko ausgeschaltet werden. Ist dies nicht möglich, dürfen solche Arbeiten nicht durchgeführt werden.

Wegen der besonderen Natur der Experimente müssen gentechnologische Arbeiten mit pathogenen Mikroorganismen in jedem Fall mindestens unter den Bedingungen durchgeführt werden, denen die bearbeiteten Erreger zugeordnet sind.

Für die Herstellung, Prüfung und Lagerung von Sera, Impfstoffen und Antigenen gelten besondere Vorschriften.

Klassifizierung der Viren

Risikogruppe I^{a)}

Viren, die für gesunde Erwachsene apathogen sind, z. B.:

Virusstämme, die zur Lebendimpfung gegen Mumps, Masern, Röteln, Gelbfieber, Poliomyelitis, eingesetzt werden, vorausgesetzt, daß nicht mehr als drei weitere Passagen erfolgen und zur Vermehrung keine anderen als die, die bei der Impfstoffherstellung verwendeten Zellsubstrate benutzt werden.

Risikogruppe II^{a)}

Adenoviren:

(alle Serotypen)^{b)}

Arboviren:

(alle nicht in Gruppen III und IV aufgeführten Viren; da im Verlauf der Passagen Virulenzänderungen auftreten können, ist besondere Vorsicht beim Umgang mit Arboviren angeraten.)^{b), c)}

Arenaviren:

(alle nicht in Gruppe IV aufgeführten Viren)^{b), c)}

Caliciviren:

(alle Serotypen)

Coronaviren:

(alle Serotypen) (TGE-Virus⁺⁺)

Hepatitis B Virus*)

Hepatitis Nicht A-Nicht B Virus (oder Viren)*)

Herpesviren:

Alle menschen- und tierpathogenen Herpesviren mit Ausnahme der in Risikogruppe III genannten.

Varizellen Zoster Virus
Pseudorabies Virus⁺
Bovines Mammilitis-Virus⁺⁺
Entenpest Virus⁺⁺
Equines Rhinopneumonitis Virus⁺⁺
IBR/IPV⁺⁺
Infektiöse Laryngotracheitis⁺⁺
Katarrhalfieber-Virus⁺⁺
Marek Virus⁺⁺
Cytomegalovirus
Epstein-Barr Virus
Herpes simplex I Virus
Herpes simplex II Virus

Myxoviren:

Influenzaviren der Typen A, B und C (alle Serotypen)
Equine Influenza⁺⁺
Klassisches Geflügelpest-Virus⁺⁺
Porcine Influenza⁺⁺
Parainfluenzaviren (alle Serotypen)
Masern Virus
Mumps Virus
Newcastle Disease Virus^{+, ++, b)}
RSV (alle Serotypen)
Staupevirus

Nonarbo Togaviren:

Rubella Virus
Virus der bovinen Diarrhoe und Border Disease⁺⁺
Virus der europäischen Schweinepest^{+, ++, c)}
LDH Virus der Maus
Pferdearteritis Virus⁺⁺

Papovaviren:

BK Virus
JC Virus
Papillomviren (humane und animale)
Polyomavirus
SV40

Parvoviren:

(alle tierpathogenen Typen)

Picornaviren:

Aviäres Encephalomyelitis Virus⁺⁺
Coxsackie A Viren
Coxsackie B Viren
Echo Viren
ECHO Viren
ECHO Viren
Encephalomyocarditis Virus
Entenhepatitis Virus⁺⁺
Hepatitis A Virus
Poliovirus (wild)
Teschens Virus^{+, ++}
Vesiculäres Exanthem-Virus⁺⁺
Virus der Bläschenkrankheit des Schweines⁺⁺
Virus der Theilerschen Krankheit

Pockenviren:

Büffelpocken Virus
Elefantpocken Virus
Geflügelpocken Virus
Kamelpocken Virus
Kaninchenfibrom Virus
Kaninchenpocken Virus
Kuhpocken Virus⁺⁺
Lumpy skin disease Virus⁺⁺
Mäusepocken Virus
Molluscum contagiosum
Myxomatose Virus⁺⁺
Nagerpocken Virus
Orf Virus (Ecthyma)⁺⁺
Pferdepocken Virus^{+, ++}
Schafpocken Virus^{+, ++}
Stomatitis papulosa Virus⁺⁺
Vaccinia Virus
Ziegenpocken Virus⁺⁺

Reoviren:

Reoviren (alle Serotypen)
Colorado Zeckenfieber Virus
Rotaviren (alle Serotypen)
Gumboro Virus⁺⁺
Virus der infektiösen Pankreasnekrose (Salmoniden)^{c)}

Retroviren:

Säugetier-Typ C-Viren
Typ D Viren der Affen und Halbaffen
Geflügel Typ C-Viren
Reptilien Typ C-Viren
Typ B-Viren
Maedi Virus-Visna Virus⁺⁺
Virus der ansteckenden Blutarmut der Einhufer (infektiöse Anämie)^{+, ++}
Bovines Syncytialvirus
Felines Syncytialvirus

Rhabdoviren:

Rabies Virus^{+, ++, b)}
Virus der vesikulären Stomatitis^{++, b)}
Virus der hämorrhagischen Septikämie der Forelle^{c)}
Virus der infektiösen Bauchwassersucht der Karpfen^{c)}
Virus der Rotseuche der Hechte^{c)}

a) Arbeiten mit vermehrungsfähigen Erregern von auf den Menschen übertragbaren Viruskrankheiten bedürfen einer Erlaubnis nach § 19 BSeuchG (s. Anhang III)

b) Von erregerehaltigen Aerosolen geht eine besondere Gefahr aus. Die Benutzung von Sicherheitswerkbänken ist angeraten.

c) Bei der Inokulation von Versuchstieren und/oder dem Umgang mit infizierten Versuchstieren ist besondere Vorsicht geboten.

* Laborinfektionen mit dem Hepatitis B Virus sind bei sorglosem Umgang mit erregerehaltigem Material relativ häufig. Bei Beachtung der Grundregeln insbesondere bei Vermeidung aller Manipulationen, die zu Verletzungen und Selbstinokulation führen können, sind auch Arbeiten mit diesem Virus ohne erhöhtes Risiko durchführbar. Gleiches gilt für Hepatitis Nicht A-Nicht B Virus (oder Viren).

+ Anzeigepflichtig nach § 10 des Tierseuchen-Gesetzes vom 28. März 1980 (s. auch §§ 1 und 2 der Bekanntmachung betreffend Vorschriften über Krankheitserreger vom 31. November 1977).

++ Einfuhr dieser Erreger bedarf nach § 2 bzw. § 3 der Tierseuchenerreger-Einfuhr VO vom 22. Juli 1977 der Genehmigung.

Rhinoviren:

(alle Serotypen)

Unklassifizierte Viren:

Virus der Bornaschen Krankheiten⁺⁺
 Creutzfeld-Jakob Agens
 Kuru Agens
 Scrapie Agens⁺⁺

Risikogruppe III^{a)}

Arboviren:

Dengue Virus
 Gelbfieber Virus (Wildstämme)
 Japanische B-Encephalitis Virus⁺⁺
 Murray Valley Encephalitis Virus
 Frühsommer Meningoencephalitis Virus (FSME, CEE, Zek-
 kenencephalitis)
 Virus der amerikanischen Pferdeencephalitis, Typ Ost,
 West und Venezuela⁺⁺
 Saint Louis Encephalitis Virus (SLE)
 Kalifornische Encephalitis Virus (CE)
 West Nile Virus
 Virus der Springkrankheit der Schafe (Louping ill)⁺⁺
 Powassan Encephalitis Virus
 Kyasanur Forest disease Virus
 Omsk haemorrhagisches Fieber Virus
 Rift Valley Fieber Virus⁺⁺
 Virus der Blauzungkrankheit der Schafe und der Rinder
 (Bluetongue)⁺⁺
 Virus der afrikanischen Pferdepest^{+, ++}
 Nairobi sheep disease Virus⁺⁺

Herpesviren:

Herpes B-Virus

Picornaviren:

Hochpathogene Poliovirusstämme, z.B. Mahoney, Brun-
hilde

Pockenviren:

Affenpockenvirus

Risikogruppe IV^{a)}

Variola major

Variola minor

Afrikanische Haemorrhagische Fieber:

Ebola Virus
 Marburg Virus

Arenaviren:

Junin Virus
 Lassa Virus
 Machupo Virus

Virus der afrikanischen Schweinepest^{+, ++}
 Maul- und Klauenseuche Virus^{+, (++)}
 Rinderpestvirus^{+, ++}

Klassifizierung der Bakterien**Risikogruppe I**

Bakterien, die für gesunde Erwachsene apathogen sind.

Beispielhaft seien genannt:

Bacillus cereus
 Bacillus subtilis
 Escherichia coli K12
 Lactobacillus acidophilus
 bulgaricus
 casei

Risikogruppe IIActinobacillus lignieresii
equuliBacillus anthracis^{+, ++, a), b), c)}

Bordetella pertussis
 parapertussis
 bronchiseptica

Borrelia recurrentis

Brucella canis^{a)}
 ovis^{a)}
 abortus^{+, ++, a), b), c)}
 melitensis^{+, ++, a), b), c)}
 suis^{+, ++, a), b), c)}

Campylobacter fetus

Clostridium haemolyticum
 histolyticum
 novyi
 septicum
 perfringens
 botulinum^{+, b)}
 chauvoei^{+, ++, b)}
 tetani^{+, b)}

Corynebacterium diptheriae^{b)}

ulcerans^{b)}
 pseudotuberculosis
 pyogenes
 renale
 equi
 haemolyticum

Erysipelothrix rhusiopathiae

Escherichia coli (soweit enteopathogen)

Haemophilus ducreyi
influenzae

Klebsielleae

Legionella^{b)}Leptospira interrogans^{a), b), c)}

(Leptospira grippotyphosa⁺⁺
 pomona⁺⁺
 canicola⁺⁺
 icterohaemorrhagia und andere
 Serotypen⁺⁺)

Listeria monocytogenes⁺⁺

Moraxella

Mycobacteriaceae

Mycobacterium avium
 bovis^{+, b), c)}
 leprae^{a)}
 tuberculosis^{a), b), c)}

Mycoplasmataceae

(Mycoplasma mycoides^{+, ++})
 (Mycoplasma agalactiae⁺⁺)

Neisseria gonorrhoea

meningitidis^{b), c)}Nocardia brasiliensis
asteroidesPasteurella multocida^{+, ++, b), c)}

Proteeae

Pseudomonas aeruginosa
 Pseudomonas pseudomallei^{b)}

Salmonella^{a)}

Serratia

Shigella

Staphylococcus aureus

Streptobacillus moniliformis

Streptococcus pyogenes
pneumoniae^{b)}Treponema carateum^{c)}pallidum^{c)}pertenu^{c)}Vibrio cholerae^{a)}

parahaemolyticus

Yersinia enterocolitica

pseudotuberculosis

Chlamydia ovis⁺⁺Rickettsiae (außer Rickettsia prowazekii)^{a)}**Risikogruppe III**

Bartonellaceae

Francisella tularensis^{+, a)}Pseudomonas mallei⁺Yersinia pestis^{a)}Chlamydia psittaci^{+, ++, a)}trachomatis^{a)} (alle Serotypen)Coxiella burnetii^{+, a)}Rickettsiae prowazekii^{a)}

a) Nach § 19 BSeuchG bedarf jeder einer Erlaubnis, wer diese Erreger einführen,
 aufbewahren oder mit ihnen arbeiten will.

b) Von erregerehaltigen Aerosolen geht eine besondere Gefahr aus. Die Benutzung
 von Sicherheitswerkbänken ist angeraten.

c) Bei der Inokulation von Versuchstieren und/oder dem Umgang mit infizierten
 Versuchstieren ist besondere Vorsicht angeraten.

+ Anzeigepflichtig nach § 10 des Tierseuchen-Gesetzes vom 28. März 1980 (s. auch
 §§ 1 und 2 der Bekanntmachung betreffend Vorschriften über Krankheitserreger
 vom 31. November 1917).

++ Einfuhr dieser Erreger bedarf nach § 2 bzw. § 3 der Tierseuchenerreger-Einfuhr
 VO vom 22. Juli 1977 der Genehmigung.

Klassifizierung der Pilze¹**Risikogruppe I**

Für gesunde Erwachsene apathogene Organismen, z. B.:

Cladosporium spp.
Geotrichum candidum
Neurospora crassa
Penicillium glaucum
Saccharomyces cerevisiae
Candida spp.
Torulopsis spp.

Risikogruppe II

Cryptococcus neoformans
Absidia spp.
Mucor spp.
Rhizopus spp.
Entomophthora spp.
Aspergillus spp.
Histoplasma farciminosum⁺⁺
Blastomyces dermatitidis^{c)}
Paracoccidioides brasiliensis^{c)}
Sporothrix schenckii^{c)}
Phialophora spp.^{c)}
Microsporium spp.^{c)}
Trichophyton spp.^{c)}
Epidermophyton floccosum^{c)}

Risikogruppe III^{g)}

Coccidioides immitis^{++ a)}
Filobasidiella neoformans (perfekte Form v. c. neoformans)
Histoplasma capsulatum
Histoplasma capsulatum var. duboisii

Klassifizierung der Parasiten**Risikogruppe I**

Für gesunde Erwachsene apathogene Organismen z. B.:

Naegleria gruberi
apathogene Darmamöben

Risikogruppe II^{d)}

Trypanosoma gambiense
rhodesiense
cruzi^{++ a)}
equiperdum⁺⁺
vivax, congolense, brucei, evansi⁺⁺
Leishmania spec.
Trichomonas vaginalis
foetus⁺⁺⁺⁺
Giardia spec.
Entamoeba
Naegleria für den Menschen pathogene
Acanthamoeba Arten bzw. Stämme
Plasmodium vivax^{a)}
malariae^{a)}
ovale^{a)}
falciparum^{a)}
andere Arten^{a)}
Toxoplasma gondii^{a), +++}
Sacrocystis
Isospora
Eimeria
Babesia⁺⁺
Theileria⁺⁺
Anaplasma⁺⁺
Besnoitia⁺⁺
Schistosoma
Clonorchis
Paragonimus
Fasciolopsis

¹ Alle Hyphomyceten (Fadenpilze), die bei 37°C wachsen und durch eine Sporenabgabe in die Luft charakterisiert sind, dürfen nur unter Bedingungen bearbeitet werden, die eine Inhalation und Streuung der Sporen in die Umgebung unmöglich machen.

++ Einfuhr dieser Erreger bedarf nach § 2 bzw. § 3 der Tierseuchenerreger-Einfuhr VO vom 22. Juli 1977 der Genehmigung.

a) Nach § 19 BSeuchG bedarf jeder einer Erlaubnis, wer diese Erreger einführen, aufbewahren oder mit ihnen arbeiten will.

b) Von erregerehaltigen Aerosolen geht eine besondere Gefahr aus. Die Benutzung von Sicherheitsbänken ist angeraten.

c) Bei der Inokulation von Versuchstieren und/oder dem Umgang mit infizierten Versuchstieren ist besondere Vorsicht geboten.

g) Die Züchtung dieser Erreger sollte nur in Röhrchen oder dicht schließenden Flaschen erfolgen.

Taenia saginata

solum

Hymenolepis

Echinococcus^{f)}

Ascaris

Trichuris

Enterobius

Strongyloides

Ancylostoma

Necator

Trichinella

Filariae

Ixodidae (infizierte Tiere)^{e)}

Argasidae (infizierte Tiere)^{e)}

Sarcoptes spec.

Psoroptes (Räude bei Schaf, Einhufer)⁺

Chorioptes

Sarcoptes scabiei

Acarapis woodii⁺

Hexapoda (infizierte Tiere^{e)} einschl. Dasselfliegen)⁺⁺⁺⁺

Grundregeln guter mikrobiologischer Technik

Die Sicherheitsmaßnahmen umfassen in erster Linie die Beachtung der Grundregeln guter mikrobiologischer Technik

- Türen der Arbeitsräume müssen während der Arbeiten geschlossen sein.
- In Arbeitsräumen darf nicht getrunken, gegessen oder geraucht werden. Nahrungsmittel dürfen im Laboratorium nicht aufbewahrt werden.
- Laborkittel oder andere Schutzkleidung müssen im Arbeitsraum getragen werden.
- Mundpipettieren ist untersagt, mechanische Pipettierhilfen sind zu benutzen.
- Spritzen und Kanülen sollen nur wenn unbedingt nötig benutzt werden.
- Bei allen Manipulationen muß darauf geachtet werden, daß keine vermeidbaren Aerosole auftreten.
- Nach Beendigung eines Arbeitsganges und vor Verlassen des Laboratoriums müssen die Hände sorgfältig gewaschen werden.
- Laboratoriumsräume sollen aufgeräumt und sauber gehalten werden. Auf den Arbeitstischen sollen nur die tatsächlich benötigten Geräte und Materialien stehen. Vorräte sollen nur in dafür bereitgestellten Räumen oder Schränken gelagert werden.
- Die Identität der benutzten Mikroorganismen ist regelmäßig zu überprüfen.
- In der Mikrobiologie unerfahrene Mitarbeiter müssen über die möglichen Gefahren unterrichtet werden und sorgfältig angeleitet und überwacht werden.
- Ungeziefer muß, wenn nötig, regelmäßig bekämpft werden.

Für den Umgang mit Krankheitserregern kommen folgende Grundregeln hinzu:

- Alle Arbeitsplätze sind täglich zu desinfizieren (s. Anhang III).
- Schutzkleidung darf nicht außerhalb der Arbeitsräume getragen werden.
- Arbeitsgeräte müssen vor Reinigung autoklaviert oder desinfiziert werden.

a) Nach § 19 BSeuchG bedarf jeder einer Erlaubnis, wer diese Erreger einführen, aufbewahren oder mit ihnen arbeiten will.

d) Für Parasiten dieser Gruppe sind gegebenenfalls erregerspezifische Maßnahmen zu ergreifen, die ein Entkommen bzw. eine Übertragung verhindern.

e) Mit Krankheitserregern infizierte Tiere müssen mindestens in die den Krankheitserregern zukommende Risikogruppe eingeordnet werden.

f) Bei Versuchen mit Endwirten müssen Bedingungen wie für Erreger der Risikogruppe III eingehalten werden.

+ Anzeigepflichtig nach § 10 des TierSG vom 28. März 1980 (s. auch §§ 1 und 2 der Bekanntmachung betreffend Vorschriften über Krankheitserreger vom 31. November 1977).

++ Einfuhr dieser Erreger bedarf nach § 2 bzw. § 3 der Tierseuchenerreger-Einfuhr VO vom 22. Juli 1977 der Genehmigung.

+++ VO über meldepflichtige Tierseuchen vom 29. April 1980.

++++ VO zum Schutz gegenüber Geschlechtskrankheiten der Rinder vom 3. Juni 1975.

+++++ Gesetz zur Bekämpfung der Dasselfliege vom 24. Mai 1968.

- Erregerhaltiger Abfall muß gefahrlos gesammelt und dann durch Autoklavieren unschädlich gemacht werden.
- Wird infektiöses Material verschüttet, muß sofort der kontaminierte Bereich desinfiziert werden.
- Wird mit Erregern gearbeitet, gegen die ein wirksamer Impfstoff zur Verfügung steht, sollten die Beschäftigten, soweit nicht bereits immun, geimpft und die Immunität in geeigneter Weise regelmäßig überprüft werden.
- Der Gesundheitszustand des Personals ist durch arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchung zu überwachen, d.h. Erstuntersuchung bei Arbeitsaufnahme und jährliche Nachuntersuchungen.
- Das Personal ist bei der Einstellung und danach fortlaufend über den Umgang mit Krankheitserregern zu belehren.
- Hinweise für Erste Hilfe bei Unfällen mit pathogenen Mikroorganismen müssen im Laboratorium sofort greifbar sein. Alle Unfälle sind sofort den zuständigen Vorgesetzten zu melden.

Weitere Sicherheitsmaßnahmen können sein:

- die Benutzung von Sicherheitswerkbänken (s. Anhang I),
- die Beschränkung und Kontrolle des Zugangs zu bestimmten Arbeitsräumen,
- Benutzung besonderer Schutzkleidung und evtl. Respiratoren,
- Desinfektion aller erregerhaltigen Materialien bevor sie den Arbeitsraum verlassen (s. Anhang II),
- ein Unterdruck im Arbeitsraum durch künstliche Belüftung. Die Abluft kann durch geeignete Maßnahmen ausreichend keimfrei gemacht werden.

Anforderungen an Laboratorien für Arbeiten mit Viren, Bakterien, Pilzen und Parasiten

Durch entsprechende Auswahl der Sicherheitsmaßnahmen lassen sich Bedingungen schaffen, die es erlauben, mit allen Viren, Bakterien, Pilzen und Parasiten gefahrlos zu arbeiten. Entsprechend werden den Risikogruppen folgende vier Typen von Laboratorien zugeordnet:

Laboratorium für Mikroorganismen der Risikogruppe I (L1)

- Räume sollen ausreichend groß sein.
- Autoklav muß im Gebäude vorhanden sein.
- Fußböden müssen leicht zu reinigen sein.
- Handwaschbecken muß vorhanden sein.

Laboratorium für Erreger der Risikogruppe II (L2)

- Zusätzlich zum o.a. ist mindestens eine Werkbank der Klasse I oder II erforderlich (s. Anhang I), wenn Manipulationen durchgeführt werden, bei denen erregerhaltige Aerosole entstehen oder wenn mit hohen Erregerkonzentrationen gearbeitet wird, oder mit Erregern, die über die Atemwege infizieren.
- Betriebsfremde Personen haben keinen Zutritt während Arbeiten mit Krankheitserregern durchgeführt werden und dürfen auch außerhalb dieser Zeiten die Räume nur mit Erlaubnis der Laboratoriumsleitung betreten.
- Arbeiten mit Parasiten der Risikogruppe II erfordern gegebenenfalls erregerspezifische Maßnahmen, die ein Entkommen oder eine Verschleppung der Parasiten verhindern (z.B. Schleusen, Schutzkleidung, Abwasserdesinfektion usw.).
- Laboratorium muß ausreichend gekennzeichnet sein (s.S. 28).

Laboratorium für Erreger der Risikogruppe III (L3)

Zusätzlich zu L2:

- Alle Arbeiten mit infektiösem Material müssen in Werkbänken der Klasse I oder II durchgeführt werden (s. Anhang 1).
- Laboratorium hat keinen unmittelbaren Zugang von den allgemeinen Verkehrswegen innerhalb des Gebäudes.
- Durch einen Unterdruck im Laboratorium muß eine von außen nach innen gerichtete Luftströmung gewährleistet sein. Die Abluft muß über Hochleistungsschwebstoff-Filter der Klasse S geführt werden.
- Fußböden und Wände müssen gegen die üblichen Desinfektionsmittel resistent sein.
- Im Laboratorium muß ein Autoklav vorhanden sein.
- Für die Beschäftigten muß besondere Schutzkleidung bereitliegen, die nicht außerhalb des Laboratoriums getragen werden darf.
- Infektiöses Material darf nicht in das Abwasser gelangen, wenn keine Abwasserdesinfektionsanlage vorhanden ist.

Laboratorium für Erreger der Risikogruppe IV (L4)

- Das Laboratorium muß entweder ein selbständiges Gebäude oder, als Teil eines Gebäudes, durch einen Flur oder Vorraum deutlich von den allgemein zugänglichen Verkehrsflächen abgetrennt sein. Das Laboratorium soll nach Möglichkeit keine Fenster haben.
- Sind Fenster vorhanden, müssen sie dicht, nicht brechbar und dürfen nicht zu öffnen sein. Es müssen Maßnahmen getroffen werden, die jedes unbeabsichtigte oder unerlaubt Betreten des Laboratoriums verhindern. Alle Türen des Laboratoriums müssen selbstschließend sein. Die Arbeitsräume des Laboratoriums dürfen nur durch eine dreikammerige Schleuse betreten werden können.
- Die Schleuse muß gegen den Vorraum und die Arbeitsräume mit einer entsprechenden Druckstaffelung ausgelegt sein, um den Austritt von Luft aus dem isolierten Laborteil zu verhindern. Die mittlere Kammer der Schleuse muß eine Personendusche enthalten. Eine Einrichtung zum Einbringen großräumiger Geräte oder Einrichtungsgegenstände ist vorzusehen.
- Wände, Decken und Fußböden des Laboratoriums müssen, entsprechend dem Stand der Technik, nach außen dicht sein. Alle Durchtritte von Ver- und Entsorgungsleitungen müssen abgedichtet sein.
- Alle Innenflächen des Laboratoriums, einschließlich der Oberfläche der Labormöbel, müssen desinfizierbar und gegen in diesem Laboratorium benutzte Säuren, Laugen und organische Lösungsmittel widerstandsfähig sein.
- Das Laboratorium muß mit einem Durchreicheautoklaven ausgerüstet sein, dessen Türen wechselseitig verriegelbar sind. Zum Ein- und Ausschleusen von Geräten und hitzempfindlichem Material ist ein Tauchtank oder eine begasbare Durchreiche mit wechselseitig verriegelbaren Türen vorzusehen.
- Das Laboratorium muß durch ein eigenes Ventilationssystem belüftet werden. Dieses ist so auszulegen, daß bei Arbeiten unter L4-Bedingungen im Laboratorium gegenüber der Außenwelt ein Unterdruck ständig aufrecht erhalten wird.
- Die Luft darf nicht rezirkuliert werden. Der Unterdruck soll vom Vorraum bis zum Arbeitsraum jeweils zunehmen. Druckunterschiede von 3 mm Wassersäule zwischen den verschiedenen Stufen sind zweckmäßig. Der in der letzten Stufe tatsächlich vorhandene Unterdruck muß von innen wie von außen leicht kontrollierbar sein. Unzulässige Druckveränderungen müssen durch einen hörbaren Alarm angezeigt werden. Sofort anlaufende Reserveventilatoren müssen installiert sein.
- Das Ventilationssystem muß eine Notstromversorgung haben. Die Steuerung der Ventilatoren muß verhindern, daß bei Ausfall von Ventilatoren ein Überdruck entsteht oder die Luft sich in eine nicht vorgesehene Richtung bewegt. Die Abluft aus dem Laboratorium muß so aus dem Gebäude gelangen, daß eine Gefährdung der Umwelt nicht eintreten kann.
- Zu- und Abluft des Laboratoriums müssen durch HEPA-Filter geführt werden. Die Filter sind so anzuordnen, daß ihre einwandfreie Funktion in situ überprüft werden kann. Zu- und Abluftleitungen müssen hinter den Filtern mechanisch dicht verschließbar sein, um ein gefahrloses Wechseln der Filter zu ermöglichen.
- Abwasser aus Laboratorien, Dusche und das Kondenswasser des Autoklaven müssen thermisch oder chemisch desinfiziert werden, bevor sie in die allgemeine Abwasserleitung gelangen. Durch eine geeignete Anordnung von Ventilen und durch HEPA-Filter gesicherte Entlüftungsventile sind diese Desinfektionsanlagen gegen Fehlfunktion zu schützen.
- Alle Ver- und Entsorgungsanlagen sind durch geeignete Maßnahmen gegen Rückfluß zu sichern. Gasleitungen sind durch HEPA-Filter, Flüssigkeitsleitungen durch keimdichte Filter zu schützen. Das Laboratorium darf nicht an ein allgemeines Vakuumsystem angeschlossen werden.

Anforderungen an Räume für Tierexperimente

Bei Tierexperimenten mit Erregern der Risikogruppe II sind die Tiere in verschließbaren Räumen zu halten, die ausreichend gekennzeichnet sind (s. S. 28). Eine gefahrlose Beseitigung von Tierkadavern, infiziertem Futter und Einstreu muß gewährleistet sein. Im übrigen gelten sinngemäß die Grundregeln für mikrobiologische Arbeiten.

Für Tierexperimente mit Erregern der Risikogruppe III gilt zusätzlich:

- die Tierräume dürfen nur über eine Schleuse begehbar sein
- die Räume sollen zwangsbelüftet sein, Zu- und Abluft wird durch Hochleistungsschwebstoff-Filter geführt
- die Räume müssen desinfizierbar sein
- die Abwässer müssen desinfiziert werden
- die Beschäftigten müssen besondere Schutzkleidung tragen und bei Versuchen mit humanpathogenen Erregern zusätzlich Gummihandschuhe, Augen- und Mundschutz.

Bei Tierexperimenten mit Erregern der Risikogruppe IV sind die für L4-Laboratorien beschriebenen Sicherheitsmaßnahmen sinngemäß anzuwenden.

Insbesondere gilt:

- In Räumen, in denen infizierte Tiere gehalten werden, muß ein Unterdruck bestehen.

- Tiere, die mit humanpathogenen Erregern infiziert sind, müssen in einer Sicherheitswerkbank der Klasse III (s. Anhang I) oder in Räumen, die nur mit Sicherheitsanzügen (s. S. 25) betreten werden dürfen, gehalten werden.

Kennzeichnung der Laboratoriumsräume und der Räume für Tierexperimente

Alle Räume, in denen mit Krankheitserregern gearbeitet wird, müssen ausreichend gekennzeichnet sein.

Als Warnzeichen ist das internationale Symbol für Biogefährdung (Abb. I) anzubringen.

Dieses Symbol ist auch zur Kennzeichnung von Kühlräumen, Kühlschränken, Gefriertruhen oder anderen Behältern, in denen Krankheitserreger aufbewahrt werden, zu benutzen.

Anhang I

Sicherheitswerkbänke

Entsprechend der unterschiedlichen Luftführung werden 3 Klassen von Sicherheitswerkbänken unterschieden:

Klasse I

Klasse I Sicherheitswerkbänke haben eine vorgegebene Arbeitsöffnung, durch die ständig Luft aus dem Laboratorium angesaugt wird. Dieser gerichtete Luftstrom soll verhindern, daß in der Werkbank freiwerdende Mikroorganismen nach außen gelangen. Die Abluft dieser Werkbänke wird in Hochleistungsschwebstoff-Filtern der Klasse S gefiltert.

Die für die Sicherheit maßgeblichen Parameter dieser Werkbänke sind:

- 1) eine Eintrittsgeschwindigkeit der Luft von nicht weniger als 0,5 m/sec und nicht mehr als 1,0 m/sec,
- 2) das Bestehen eines Testes, in dem weniger als 10^{-5} eines Testaerosols außerhalb der Sicherheitswerkbank nachgewiesen wird, und
- 3) die Effektivität und Dichtigkeit der Abluftfilter.

Klasse II

Der Arbeitsbereich dieser Sicherheitswerkbänke wird mit in Hochleistungsschwebstoff-Filtern steril gereinigter Luft nach dem Laminar-Flow-System mit turbulenzarmer Verdrängungsströmung vertikal durchspült. Durch Schlitze an der Tischvorderkante wird Raumluft angesaugt, so daß sich vor der Eintrittsöffnung ein Luftvorhang ausbildet. Dieser Luftvorhang soll eine Querverbindung von geschütztem Arbeitsbereich und übrigen Raum verhindern. Die Abluft wird über Hochleistungsschwebstoff-Filter abgeführt.

Die für die Sicherheit maßgeblichen Parameter dieser Werkbänke sind:

- 1) eine Einströmgeschwindigkeit an der Arbeitsöffnung vor mindestens 0,4 m/sec und eine vertikale Luftströmung in der Werkbank zwischen 0,3 und 0,5 m/sec.
- 2) wie für Klasse I
- 3) wie für Klasse I

Arbeiten in diesen Werkbänken sollen nur von hieran ausgebildeten Personen und nur nach sorgfältiger Vorplanung durch-

geführt werden. Da jede Bewegung den laminaren Luftstrom stört, müssen alle überflüssigen Bewegungen vermieden werden. Weiterhin wird die Wirksamkeit dieser Werkbänke negativ beeinflusst durch

- Einbringen voluminöser Gegenstände
- Apparate, die aufgrund von Eigenbewegung den Luftstrom stören
- Apparate, die Wärme abgeben, oder Bunsenbrenner
- Aufstellung der Werkbänke an Orten, wo starke Luftbewegungen auftreten, wie z.B. in der Nähe von Türen, Belüftungsanlagen etc.

Werkbänke der Klasse II sollen verwendet werden, wenn der Produktschutz bedeutsam ist. In allen anderen Fällen ist Werkbänke der Klasse I der Vorzug zu geben.

Auch bei sorgfältigstem Einsatz der Werkbänke der Klassen I und II bieten sie keinen absoluten Schutz.

Klasse III

Geschlossene Arbeitsboxen, in denen ein Unterdruck aufrechterhalten wird. Die Arbeitsöffnungen sind mit armlangen luftdichten Handschuhen versehen. Die Zu- und Abluft dieser Werkbänke wird durch Hochleistungsschwebstoff-Filter geführt. Diese Werkbänke bieten hervorragenden Objekt- und Personenschutz, allerdings bei deutlicher Beeinträchtigung der Arbeitsmöglichkeiten.

Sicherheit und Effizienz aller Sicherheitswerkbänke sind abhängig von der fachgerechten Aufstellung, der sorgfältigen Behandlung und einer regelmäßigen Überprüfung der Wirksamkeit der Filter.

Die Integrität der Filter, der Filtergehäuse und der Dichtungen muß überprüft werden

- bei Aufstellung
- nach Veränderungen am oder Wechsel der Filter
- wenn der Stellplatz der Werkbank verändert wurde.

Ein jährlicher zusätzlicher Test ist empfehlenswert. Zur Überprüfung der Filter und ihrer Halterung wird die Abscheidung eines Test-Aerosols (z.B. Dioctylphtalat, Natriumchlorid, Bacillus subtilis Sporen) durch die Filter bestimmt. Prüfungen ohne Verwendung des Test-Aerosols geben keinen Aufschluß über die Effektivität und Integrität der Filter.

Weitere Einzelheiten sind in den Empfehlungen der DFG zum Einsatz von mikrobiologischen Sicherheitskabinen zu finden.

Anhang II

Dekontamination und Desinfektion

Es gehört zu den Grundregeln guter mikrobiologischer Technik, verunreinigende Mikroorganismen zu entfernen (= Dekontamination) und wenn immer möglich, abzutöten (= Desinfektion).

Die physikalischen und chemischen Verfahren der Desinfektion lassen sich in vier Gruppen einordnen:

- 1) Desinfektion durch Hitze einwirkung
- 2) Desinfektion durch flüssige Desinfektionsmittel
- 3) Desinfektion durch Dämpfe und Gase
- 4) Desinfektion durch ultraviolette oder ionisierende Strahlen

1) Die sicherste Methode der Desinfektion ist das Autoklavieren mit 120° heißem Wasserdampf. Bei ordnungsgemäßer Anwendung werden durch Autoklavieren alle bekannten Krankheitserreger abgetötet. Ähnlich sicher ist das Verbrennen. Auskochen in Wasser mit 0.5% Sodazusatz kann ein annehmbarer Notbehelf sein. (Nicht ausreichend wirksam gegen bakterielle Sporen). Trockene Hitze ist zur sicheren Desinfektion verunreinigter Gegenstände ungeeignet.

2) Flüssige Desinfektionsmittel werden verwendet für Gegenstände, die nicht autoklaviert werden können, bei der Dekontamination und/oder Desinfektion von Oberflächen sowie zur Abwasserdesinfektion, wenn Desinfektion durch Erhitzen nicht möglich ist.

Die Wirkung flüssiger Desinfektionsmittel ist abhängig von der Art und Konzentration des Wirkstoffes, dem pH, der Temperatur, der Einwirkungszeit und vor allem der Menge an organischem Material, die neben den Mikroorganismen vorhanden ist.

Gleichzeitig muß bedacht werden, daß verschiedene Arten oder Formen der Mikroorganismen in unterschiedlicher Weise gegen Desinfektionsmittel resistent sind.

Flüssige Desinfektionsmittel mit dem größten Wirkungsbereich sind 5% Formalin oder Chlor abspaltende organische oder anorganische Verbindungen in Konzentrationen die 500 ppm freies Chlor gewährleisten.

Eine detaillierte Übersicht über Desinfektionsmittel enthält die Liste der vom BGA geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und -Verfahren.

3) Desinfektion durch Gase und Dämpfe kann mit einer Reihe von Agentien durchgeführt werden, wie z. B. BPL, Äthylenoxid etc.

Als Mittel der Wahl kann hier nur Formaldehyd empfohlen werden: Verdampfung oder Vernebelung von verdünnten Formaldehydlösungen mit geeigneten Apparaten.

Dosierung: 5 g Formaldehyd/m³ Rauminhalt bei mindestens 70% Luftfeuchtigkeit.

Andere Mittel sind entweder hoch toxisch, explosiv, karzinogen oder verlangen Anwendungsbedingungen, die nur in wenigen Fällen herzustellen sind.

4) Desinfektion mit Hilfe von ultravioletten oder ionisierenden Strahlen hat keine praktische Bedeutung für die routinemäßige Anwendung im mikrobiologischen Laboratorium. Während ionisierende Strahlen wegen ihrer Nebenwirkungen nicht für die Desinfektion in Frage kommen, sind die ultravioletten Strahlen auf Grund ihrer geringen Penetrationskraft nur unzuverlässig wirksam. UV-Strahlung kann allenfalls in sehr kleinen Räumen oder in Werkbänken in der Luft schwebende Mikroorganismen abtöten.

Für den täglichen Gebrauch ist es ratsam, sich auf ein oder wenige Desinfektionsmittel zu beschränken. Das ermöglicht es, alle Mitarbeiter mit der optimalen Anwendung, den Wirkungen und den Nebenwirkungen vertraut zu machen. Dies ist vor allem bei der Bewältigung von Laboratoriumsunfällen, bei denen es zur Freisetzung von Mikroorganismen kommt, von großer Bedeutung.

Die Liste der vom Bundesgesundheitsamt geprüften Desinfektionsmittel und Desinfektionsverfahren entsprechend § 10c BSeuchG wird im Bundesgesundheitsblatt veröffentlicht und in regelmäßigen Abständen auf den neuesten Stand gebracht. Sonderdrucke dieser Veröffentlichungen können beim Robert Koch-Institut des Bundesgesundheitsamtes bezogen werden.

Listen empfohlener und geprüfter Desinfektionsmittel, insbesondere von Mitteln zur Desinfektion der Hände, werden von der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie und für das Gebiet der Veterinärmedizin durch den Desinfektionsmittelausschuß der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft veröffentlicht.

**Wichtige Rechtsvorschriften und Richtlinien,
die beim Umgang mit Krankheitserregern zu beachten sind**

Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung übertragbarer Krankheiten beim Menschen (Bundes-Seuchengesetz) in der Fassung der Bekanntmachung vom 18. Dezember 1979 (BGBl. I S. 2262, 1980 S. 151), zuletzt geändert durch Gesetz vom 27. Juni 1985 (BGBl. I S. 1254) §§ 3, 8, 9, 19–29

Bekanntmachung betreffend Vorschriften über Krankheitserreger vom 21. November 1917 (Reichsgesetzbl. S. 1069, BGBl. III S. 2126–1–1) §§ 1, 2

Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts vom 24. August 1976 (BGBl. I S. 2445), geändert durch Gesetz vom 24. Februar 1983 (BGBl. I S. 169) §§ 4, 13–20, 32, 35

Tierseuchengesetz, in der Fassung der Bekanntmachung vom 28. März 1980 (BGBl. I S. 386) § 10

Verordnung über die Einfuhr von lebenden Tierseuchenerregern und von Impfstoffen, die lebende Tierseuchenerreger enthalten (Tierseuchenerreger-Einfuhrverordnung) vom 7. De-

zember 1971 (BGBl. I S. 1960, zuletzt geändert durch Änderungsverordnung vom 19. Juli 1983 BGBl. I S. 958)

Verordnung über das Arbeiten mit Tierseuchenerregern (Tierseuchenerreger-Verordnung) vom 25. November 1985 (BGBl. I S. 2123)

Verordnung über gefährliche Arbeitsstoffe (Arbeitsstoffverordnung) vom 29. Juli 1980 (BGBl. I S. 1071, ber. S. 1536) §§ 11–21

Gesetz über Betriebsärzte, Sicherheitsingenieure und andere Fachkräfte für Arbeitssicherheit (Arbeitssicherheitsgesetz) vom 12. Dezember 1973 (BGBl. I S. 1885)

Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch in-vitro neukombinierte Nukleinsäuren (5. überarbeitete Fassung), Bundesanzeiger Nr. 109 vom 20. Juni 1986.

Auszüge aus einschlägigen Unfallverhütungsvorschriften der Berufsgenossenschaften

4. Durch die Empfehlungen der Kommission betroffene Regelungen

Die durch die Empfehlungen der Kommission berührten Anwendungsbereiche der Gentechnologie sind bereits durch zahlreiche bestehende Rechtsvorschriften erfaßt. Nachfolgend sind die wesentlichen Vorschriften aufgeführt, die durch die Empfehlungen der Kommission unmittelbar oder mittelbar betroffen sind:

1. Gesetze

- Arzneimittelgesetz
- Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz
- Futtermittelgesetz
- Bundesseuchengesetz
- Tierschutzgesetz
- Tierseuchengesetz
- Gesetz über die Errichtung des Bundesgesundheitsamtes
- Bürgerliches Gesetzbuch
- Bundesdatenschutzgesetz
- Patentgesetz
- Sortenschutzgesetz
- Pflanzenschutzgesetz
- Bundes-Immissionsschutzgesetz
- Abfallbeseitigungsgesetz
- Abwasserabgabengesetz
- Arbeitssicherheitsgesetz
- Gesetz für die Beförderung gefährlicher Güter

- Chemikaliengesetz
- Gerätesicherheitsgesetz
- Tierkörperbeseitigungsgesetz
- Strafprozeßordnung
- Gewerbeordnung
- Reichsversicherungsordnung
- Trinkwasserverordnung
- Störfallverordnung
- Abwasserschädlichkeitsverordnung
- Arbeitsstättenverordnung
- Arbeitsstoffverordnung
- Schädlingsbekämpfungsverordnung
- Strahlenschutzverordnung
- Wassergefährdende-Stoffe-Verordnung

2. Unfallverhütungsvorschriften

- Qualifikation und Ausbildung von beschäftigten Personen an Sicherheitswerkbänken VBG 103/§ 2/DIN Norm 58956: medizinisch-mikrobiologische Laboratorien
- Betriebsärzte VBG 123
- Arbeitsmedizinische Vorsorge VBG 100 (und Durchführungsanweisungen)
- Gesundheitsdienst VBG 103
- Biotechnologie VBG (Entwurf)
- Arbeitsmedizinische Vorsorge VBG 103

5. Abkürzungsverzeichnis

AA	Auswärtiges Amt
ABS	Ausschuß für Biologische Sicherheit
ADA	Adenosin-Desaminase
AG	Arbeitsgruppen
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AMG	Arzneimittelgesetz
ASiG	Arbeitssicherheitsgesetz
BÄK	Bundesärztekammer
BAGUV	Bundesverband der Unfallversicherungsträger der öffentlichen Hand
BAnz	Bundesanzeiger
BAU	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Unfallforschung
BBA	Biologische Bundesanstalt
BBS	Beauftragter für Biologische Sicherheit
BDA	Bundesvereinigung der Deutschen Arbeitgeberverbände
BDSG	Bundesdatenschutzgesetz
BGA	Bundesgesundheitsamt
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BGH	Bundesgerichtshof
BGHSt	Entscheidungen des Bundesgerichtshofs in Strafsachen
BGHZ	Entscheidungen des Bundesgerichtshofs in Zivilsachen
BMA	Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung
BMFT	Bundesministerium für Forschung und Technologie
BMJ	Bundesministerium der Justiz
BMJFFG	Bundesministerium für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit
BML	Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten
BMVg	Bundesministerium der Verteidigung
BMZ	Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit
BSeuchG	Bundeseseuchengesetz
BVerfGE	Entscheidungen des Bundesverfassungsgerichts
CIP	Centro Internacional de la Papa (Internationales Kartoffelforschungsinstitut in Lima/Peru)
DAAD	Deutscher Akademischer Austauschdienst
DECHEMA	Deutsche Gesellschaft für Chemisches Apparatewesen
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMBL	Europäisches Laboratorium für Molekularbiologie

EPA	Environmental Protection Agency
FAL	Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft
FAO	Food and Agriculture Organization
FDA	Food and Drug Administration
FhG	Fraunhofer Gesellschaft
F und E	Forschung und Entwicklung
GBF	Gesellschaft für Biotechnologische Forschung
GFE	Großforschungseinrichtungen des Bundes
GG	Grundgesetz
GSF	Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung
G6-PD	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
HPRT	Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase
ICGEB	International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology
KFA	Kernforschungsanlage Jülich
KfK	Kernforschungszentrum Karlsruhe
LM	Lindemeier/Möhring, Nachschlagewerk der Rechtsprechung des Bundesgerichtshofs
MAK	Maximale Arbeitsplatzkonzentration
MPG	Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften
MPI	Max-Planck-Institut
NIH	National Institutes of Health
NJW	Neue Juristische Wochenschrift
NSF	National Science Foundation
OECD	Organisation for Economic Cooperation and Development
OLG	Oberlandesgericht
OSHA	Occupational Safety and Health Administration
OTA	Office of Technologie Assessment
PatG	Patentgesetz
PHS	Public Health Service
PNP	Purin-Nukleosid-Phosphorylase
Rdnr.	Randnummer
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism
RGZ	Entscheidungen des Reichsgerichts in Zivilsachen
RNA	Ribonukleinsäure
mRNA	messenger (Boten-)Ribonukleinsäure
tRNA	transfer (Überträger-)Ribonukleinsäure
RVO	Reichsversicherungsordnung
SFB	Sonderforschungsbereich
SFS	Sozialforschungsstelle, Dortmund
StGB	Strafgesetzbuch

StPO	Strafprozeßordnung
TNF	Tumor Necrosis Factor
TPA	Tissue Plasminogen Activator
UNIDO	United Nations Industrial Development Organization
USDA	United States Department of Agriculture
UVV	Unfallverhütungsvorschrift
VCI	Verband der Chemischen Industrie
VVG	Versicherungsvertragsgesetz
WEU	Westeuropäische Union
WHO	World Health Organization
ZefU	Zentralstelle für Unfallverhütung und Arbeitsmedizin
ZKBS	Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit

