

Studien des Büros für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag

TAB

9

Christoph Revermann
Leonhard Hennen

Das maßgeschneiderte Tier

Klonen in Biomedizin
und Tierzucht

edition
sigma



Revermann/Hennen: Das maßgeschneiderte Tier

9 Studien des Büros für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag

Das Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) berät das Parlament und seine Ausschüsse in Fragen des gesellschaftlich-technischen Wandels. Das TAB ist eine organisatorische Einheit des Instituts für Technikfolgenabschätzung und Systemanalyse des Forschungszentrums Karlsruhe.

Die „Studien des Büros für Technikfolgen-Abschätzung“ werden vom Leiter des TAB, Professor Dr. Armin Grunwald, und seinem Stellvertreter, Dr. Thomas Petermann, wissenschaftlich verantwortet.

Christoph Revermann
Leonhard Hennen

Das maßgeschneiderte Tier

Klonen in Biomedizin
und Tierzucht



Die Deutsche Bibliothek - CIP-Einheitsaufnahme

Revermann, Christoph :

Das maßgeschneiderte Tier : Klonen in Biomedizin und
Tierzucht / Christoph Revermann ; Leonhard Hennen. -
Berlin : Ed. Sigma, 2001

(Studien des Büros für Technikfolgen-Abschätzung beim
Deutschen Bundestag ; 9)
ISBN 3-89404-818-2

© Copyright 2001 by edition sigma® rainer bohn verlag, Berlin.

Alle Rechte vorbehalten. Dieses Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Mikroverfilmungen, Übersetzungen und die Einspeicherung in elektronische Systeme.

Textverarbeitung: TAB, Berlin.

Druck: Rosch-Buch, Scheßlitz

Printed in Germany

Inhalt

Zusammenfassung	9
I. Einleitung.....	23
1. Ausgangslage und Hintergrund.....	23
2. Zielsetzung und Vorgehensweise.....	26
3. Aufbau des Endberichtes	28
II. Grundlagen, Stand der Technik.....	31
1. Definitionen	31
2. Biologische Grundlagen.....	34
3. Klonierungsverfahren	38
3.1 Abspaltung totipotenter Zellen (Blastomeren-Isolation).....	38
3.2 Embryosplitting (mikrochirurgische Embryonenteilung).....	40
3.3 Kerntransfer.....	41
3.4 Forschungsgruppen im In- und Ausland	54
III. Klonen in der Biomedizin.....	59
1. Klonen in medizinischer Forschung und angewandter Medizin.....	59
1.1 Gene Pharming	59
1.2 Tiermodelle - Modelltiere.....	65
1.3 Transplantation von körpereigenem Gewebe	72
1.4 Xenotransplantation.....	76
2. Offene Fragen und Risiken	80
2.1 Forschungsfragen.....	81
2.2 Risiken für das geklonte Tier.....	86
2.3 Umweltspezifische Probleme des Klonens	88
2.4 Fazit.....	89

IV.	Klonen in der Nutztierzucht.....	93
1.	Anwendungsperspektiven des Klonens bei Nutztieren	93
1.1	Entwicklungsstand der Klonierung und assoziierter Biotechniken.....	94
1.2	Ausgangsmaterialien für die Klonierung	105
1.3	Anwendungsmöglichkeiten in der Nutztierzucht	108
1.4	Zeithorizonte	113
1.5	Akzeptanz	115
1.6	Offene Forschungsfragen.....	119
2.	Auswirkungen des Klonens und assoziierter Biotechniken.....	120
2.1	Wirkungen auf die Tiergesundheit und die genetische Vielfalt	120
2.2	Ökonomische Auswirkungen	124
2.3	Wirkungen auf die Umwelt.....	136
2.4	Klonen und ökologischer Landbau	139
2.5	Rechtliche Rahmenbedingungen.....	140
V.	Ethische Aspekte	149
1.	Gesellschaftliche Debatte.....	150
1.1	Argumente und Motive im gesellschaftlichen Diskurs	150
1.2	Systematische Darstellung ethischer Argumentationsebenen	161
1.3	Resümee	167
2.	Tierethische Konzepte zur Beurteilung des Klonens von Tieren	169
2.1	Exklusiv-anthroporelationale Konzepte	169
2.2	Trans-anthroporelationale Konzeptionen	170
2.3	Versuch einer ethischen Bewertung des Tierklonens.....	172
VI.	Klonen und Tierschutzgesetzgebung	181
1.	Klonen und Tierschutzgesetz	181
1.1	§ 7 Abs. 1 Tierschutzgesetz (Tierversuche)	182
1.2	§ 11 b Tierschutzgesetz (Qualzuchtungen)	188
2.	Tierschutz als Rechtsgut mit Verfassungsrang?.....	189
2.1	Tierschutz und Artikel 20 a Grundgesetz.....	190
2.2	Verfassungsgemäßheit eines Verbotes des Klonens?.....	191
2.3	Staatsziel "Tierschutz"	192
3.	Rechtliche Regulierung des Klonens im Ausland	195

VII. Schlussfolgerungen	201
1. Grundlagenforschung.....	202
2. Medizinische Anwendungen.....	203
3. Anwendungen in der Landwirtschaft	205
4. Ethik und Recht	208
Literatur	213
1. In Auftrag gegebene Gutachten.....	213
2. Weitere Literatur.....	214
Anhang.....	229
1. Tabellenverzeichnis	229
2. Abbildungsverzeichnis.....	229
3. Internetadressen	230
4. Abkürzungsverzeichnis.....	232
Glossar	235

Zusammenfassung

Das TA-Projekt "Chancen und Risiken der Entwicklung und Anwendungen des Klonens sowie der Gentechnik und der Reproduktionstechnik bei der Züchtung von Tieren für die Forschung, bei der Züchtung von Labortieren und bei der Nutztierzucht" geht auf einen Antrag der Fraktion Bündnis 90/Die Grünen im Deutschen Bundestag zurück (BT-Drs. 13/7160). Mit dem Ziel einer verbesserten Informations- und Meinungsbildungsgrundlage sollte das TAB beauftragt werden, eine Bestandsaufnahme der komplexen und wertsensiblen Thematik vorzunehmen. Das vom TAB konzipierte TA-Projekt "*Klonen von Tieren*" wurde im Sommer 1997 vom Ausschuss für Bildung, Wissenschaft, Forschung, Technologie und Technikfolgenabschätzung des Deutschen Bundestages beschlossen und Anfang 1998 begonnen. Zielsetzung des Projektes war es zu untersuchen,

- welche Einflüsse vom Einsatz des kerntransferbasierten Klonens auf die biologische Grundlagenforschung ausgehen können,
- welche Beiträge für die verschiedenen anwendungsorientierten Bereiche in der Medizin zu erwarten sind,
- welche Auswirkungen für Tierzucht und Landwirtschaft erkennbar sind,
- und schließlich, welche Problemfelder zu identifizieren sind und welche Schlussfolgerungen abgeleitet werden können.

Es zeigte sich schon während der Konzepterstellung, dass eine perspektivische Beschränkung auf rein technische, medizinische und ökonomische Aspekte der Anwendung des Klonens bei Tieren unbefriedigend gewesen wäre. Das Klonen bedarf auch unter rechtlichen und ethischen Aspekten der Beachtung. Der Bericht widmet sich daher der Frage, ob bzw. welchen Regelungen das Klonen von Tieren in Deutschland nach gegenwärtigem Recht unterliegt und ob das Klonen gegebenenfalls gesetzlichen Beschränkungen oder gar Verboten unterworfen werden darf. In Anbetracht der Möglichkeiten, die eine Weiterentwicklung der Klonierungstechniken im Hinblick auf mögliche Anwendungsfelder beim Menschen birgt (Arzneimittel, Transplantation, Gewebezüchtung etc.), erschien zudem eine Reflexion des Handelns von Medizinern, Biotechnologen und Tierzüchtern im Spannungsfeld von wissenschaftlich-technischem Fortschritt und ethischen Anforderungen notwendig. An die Ethik wurde die Frage gerichtet, ob die herkömmlichen ethischen Prinzipien sowie die klassischen Argumentationen und einschlägigen Muster ethischer Urteilsbildungen für die moralische Bewertung des Klonens ausreichen.

Im Folgenden werden die wichtigsten Untersuchungsergebnisse in den einzelnen Themenfeldern und Schlussfolgerungen wiedergegeben.

Grundlagen: Verfahren des Klonens

Ein Klon ist ein Individuum, das mit einem anderen genetisch identisch ist. Klonen ist eine in der Natur weit verbreitete Form der ungeschlechtlichen Vermehrung von Lebewesen. Bei Einzellern und Pflanzen ist sie ein ganz normaler Vorgang (Zweiteilung, vegetative Vermehrung); bei höheren Wirbeltieren können genetisch identische Individuen auf natürliche Weise dadurch entstehen, dass sich Embryonen in frühen Teilungsstadien spontan aufspalten und sich die Teile getrennt in unabhängige Individuen weiterentwickeln (Zwillinge bzw. Mehrlinge).

Zur *künstlichen Erzeugung von Klonen* höherer Organismen stehen im Prinzip zwei Verfahren zur Verfügung, die Embryoteilung (Embryosplitting) und das Klonen durch Zellkerntransplantation in Ei- oder Embryozellen, denen ihr eigenes genetisches Material entfernt wurde (Kerntransfer). Klonierungsverfahren (Klontechniken) zählen zum Bereich der Biotechnologie, und zwar zu den (biotechnischen) Verfahren, die die Erbsubstanz innerhalb der Zellkerne nicht verändern. Klontechniken werden in der Regel jedoch nicht isoliert, sondern im Verbund mit anderen (die Erbsubstanz verändernden, transgenen) Bio- und Gentechniken angewendet. Dabei sind manche Biotechniken unabdingbarer Bestandteil eines Klonverfahrens, andere optional.

Embryosplitting und Kerntransfer unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Technik und des Grades der erzielten genetischen Identität der resultierenden Embryonen fundamental. *Das Embryosplitting verändert weder das Alter noch die (Toti-) Potenz der verwendeten Zellen.* Die aus der Teilung hervorgehenden (beiden) Embryonen befinden sich im selben Entwicklungsstadium, sind also genauso alt, wie es der ungeteilte Embryo nun wäre, und sind genetisch völlig identisch. Die Technik des Klonens mit Hilfe des *Kerntransfers* beschreitet einen anderen Weg, indem das genetische Programm (des Zellkerns, das gewünschte Erbgut) einer totipotenten Blastomere oder einer nicht mehr totipotenten Zelle, sei es eine embryonale, eine fötale oder sogar eine differenzierte Körperzelle, in eine unbefruchtete Eizelle übertragen wird, deren Zellkern zuvor entfernt worden ist. Somit ist mit dieser Methode grundsätzlich die *Möglichkeit gegeben, ein erwachsenes Individuum und dessen genetisches Programm zu vervielfältigen.* Es

entsteht ein neues Individuum, dessen Existenz nicht auf die Befruchtung einer Eizelle durch eine Samenzelle zurückzuführen ist.

Das Überraschende an dem Klonierungsverfahren, das 1997 zu Dolly führte, ist, dass sich eine Säugereizelle, der ein Kern einer ausdifferenzierten Körperzelle übertragen wird, zu einem vollständigen Organismus entwickeln kann. Das genetische Material im Zellkern einer ausdifferenzierten Körperzelle ist im Vergleich zum genetischen Material im Zellkern einer befruchteten Eizelle in vielfältigster Hinsicht *funktionell differenziert und modifiziert*. Bis dahin war man davon ausgegangen, dass Zellkerne von differenzierten bzw. spezialisierten Körperzellen prinzipiell nicht mehr reprogrammiert werden können, um sich entsprechend wieder zu einem Individuum entwickeln zu können. Das "Experiment Dolly" hat insofern das Problem aufgeworfen, den Begriff der Totipotenz einer Zelle (Entwicklungspotenzial, in alle Zell- und Gewebetypen differenzieren zu können) neu definieren zu müssen.

Prinzipiell gibt es vielversprechende Perspektiven in der Anwendung des Klonens sowohl in der biomedizinischen Grundlagenforschung als auch in der Landwirtschaft, insbesondere in Kombination mit transgenen Techniken. Doch bevor es zu relevanten und vor allen Dingen auch effizienten Anwendungen kommen kann, muss noch eine Reihe wichtiger Fragen geklärt werden. *Kerntransferbasiertes Klonen gelingt bislang nicht immer und nicht immer dauerhaft erfolgreich*. Viele der so erzeugten Embryonen gehen zu Grunde, nicht selten auch noch kurz vor oder kurz nach der Geburt. Doch auch die überlebenden Tiere sind noch häufig mit "Defiziten" behaftet, die ihrer Entwicklung im Wege stehen und ihre Gesundheit beeinträchtigen. Man weiß heute noch nicht genau und im Einzelnen, wo die Fehlerquellen liegen, die das kerntransferbasierte Klonen derzeit noch ineffizient machen. Die Mechanismen der differentiellen Genaktivierung in normalen Fortpflanzungs- und Entwicklungsvorgängen sind sicherlich noch nicht genügend bekannt. Es bleibt die Frage, welche Unterschiede zwischen natürlichen Entwicklungsprozessen und denen, die nach einem künstlichen Kerntransfer stattfinden, bestehen.

Biomedizinische Forschung und Anwendung

Klone höherer Organismen sind von großem Interesse für die biomedizinische Grundlagenforschung sowie die anwendungsorientierte medizinische Forschung. Derzeit werden im Wesentlichen vier mögliche Anwendungsfelder des kerntransferbasierten Klonens für medizinische Zwecke diskutiert.

Tiere als Arzneimittelproduzenten

Ein erster Bereich ist das sog. Gene Pharming, also die Verwendung transgener Tiere zur Erzeugung therapeutisch nutzbarer (humaner) Proteine, z.B. in der Milch. Hier liegt auf absehbare Zeit eines der möglichen Hauptanwendungsgebiete des kerntransferbasierten Klonens, da es die Erzeugung der entsprechenden transgenen Tiere im Vergleich zu den herkömmlichen Verfahren effektiver und zielgerichteter macht. Vorteile dieser durch biogenetische Herstellungsverfahren gewonnenen Wirkstoffe, wie Insulin oder Blutfaktoren oder andere menschliche körpereigene Substanzen, bestehen darin, dass diese Wirkstoffe viel reiner gewonnen werden können als bei der herkömmlichen Methode über Zwischenprodukte von Tieren und Menschen. Bei Verfügbarkeit solcher Tiere kann die Wirkstoffproduktion in großen Mengen und verhältnismäßig preiswert erfolgen. Allerdings entstehen für die Tiere auch Risiken, die durch die genetische (transgene) Manipulation, durch die biologische Aktivität des produzierten Proteins und durch das Klonverfahren selbst bedingt sind. Gefährdungen für Menschen können durch Veränderungen der Produkte sowie durch mögliche Krankheits(erreger)-Übertragung entstehen, müssen also durch sorgfältige Arzneimittelprüfungen so weit wie möglich ausgeschlossen werden.

Tiermodelle

Ein weiterer Bereich, in dem das Klonen möglicherweise eingesetzt werden könnte, ist die Herstellung von transgenen Tieren als Tiermodelle für menschliche Krankheiten. Tiermodelle dienen dem Studium der biochemischen und physiologischen Grundprozesse und liefern wertvolle Hinweise zu ihrem Verständnis auch beim Menschen, natürlich auch seiner Krankheiten und Heilungsmöglichkeiten. Zum anderen lassen sich neue Substanzen auf ihre Toxizität und pharmakologische Wirkung am Menschen an Tiermodellen vornehmen. Ein großes Hindernis bei der Weiterentwicklung von Tiermodellen zeigte sich darin, dass es bislang nur bei der Maus gelang, genetisch manipulierte Zellen so stabil in die Keimbahn eines Empfängertieres zu integrieren, dass die genetischen Veränderungen vererbt werden können. Die physiologischen und anatomischen Unterschiede zwischen Maus und Mensch sind jedoch so groß, dass die Symptome der bei der Maus eingeführten genetischen Veränderung oft nicht dem beim Menschen beobachteten Krankheitsbild entsprechen.

Das Klonen mit Hilfe des Kerntransfers unter Verwendung somatischer Zellen eröffnet die Möglichkeit, bei verschiedenen Spezies gezielte genetische

Veränderungen zu induzieren (Gene Targeting und Gene Knock-out). Auch ließen sich auf diesem Wege erstmalig Krankheitsmodelle in transgenen Großtieren schaffen, die je nach zu untersuchender Krankheit im Hinblick auf anatomische, physiologische oder genetische Charakteristika bisherigen Mausmodellen überlegen sein könnten. Es wird allgemein erwartet, dass dies mittelfristig dazu beitragen wird, die Krankheitsbilder genetisch bedingter humaner Erkrankungen besser zu verstehen und darauf aufbauend wirksame Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln. Forschungen und Realisierungsmöglichkeiten auf diesem Gebiet sollten daher zielgenau gefördert werden.

Züchtung körpereigenen Gewebes

Das Klonen könnte des Weiteren bei der Transplantation von körpereigenem (autologem) Gewebe einen technischen Beitrag leisten sowie bei der sog. Zelltherapie. Das optimale Transplantationsgewebe ist einfach zu kennzeichnen: Seine Zellen sollten mit denen des Empfängers genetisch möglichst identisch sein. Das Immunsystem des Patienten erkennt es dann nicht mehr als fremd, und jedes Problem der Abstoßung entfiere. Deshalb wäre eine optimale Lösung die Schaffung genetisch identischen Ersatzgewebes. Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass dies nun mittels des kerntransferbasierten Klonens erreichbar werden könnte.

Zur Züchtung von humanem Ersatzgewebe ist prinzipiell ein weiterer Weg denkbar: Mit Hilfe der Kerntransfermethode würde ein früher Embryo erzeugt, aus diesem könnten in Kultur pluripotente embryonale Stammzellen gewonnen werden. Die Gewinnung solcher Zellen ist beim Menschen allerdings auch aus *in vitro* gezeugten Embryonen noch nicht gelungen. Außerdem würde ein solches Verfahren die *ethisch und rechtlich höchst problematische Erzeugung und Verwertung eines menschlichen Embryos erfordern*, es sei denn, es könnten Eizellen von Tieren als Empfänger der Zellkerne verwendet werden. Doch diese Entwicklung steht noch am Anfang und beinhaltet eigene Probleme, insbesondere ebenfalls schwerwiegende ethische Probleme.

Xenotransplantation

Ein vierter Bereich, in dem der Einsatz (transgener) geklonter Tiere denkbar ist, ist die Xenotransplantation (Transplantation tierischer Organe in den Menschen). Um jedoch "Spendertiere" zu konstruieren, müssten z.B. beim Schwein bis zu etwa einem Dutzend Gene verändert werden. Mit den herkömmlichen Methoden

der genetischen Veränderung ist dies praktisch nicht machbar. Durch das Klonen könnte nun die Möglichkeit gegeben sein, zunächst Zellen in Kultur mit den gewünschten genetischen Veränderungen zu versehen, bevor aus ihnen mit Hilfe des kerntransferbasierten Klonens ein vielfach genetisch verändertes Tier erzeugt werden könnte. Aber auch wenn das "ideale" Spendertier auf diesem Wege geschaffen werden könnte, würden die grundsätzlichen Probleme der Abstoßung vermutlich bestehen bleiben. Auch ist unsicher, ob das tierische Fremdorgan seine Funktion im menschlichen Empfänger tatsächlich erfüllt. Bestehen bleibt auch das Problem einer Anpassung tierischer Viren an den Menschen mit der möglichen Folge von Epidemien (vgl. TAB 1999).

Nutztierzucht und Landwirtschaft

Biotechnische Methoden werden schon seit einiger Zeit in der Tierzucht und Tierproduktion eingesetzt. Die Entwicklung begann vor mehr als 50 Jahren mit der Einführung der *künstlichen Besamung*. Schnell erlangten die züchterischen Möglichkeiten der künstlichen Besamung besondere Bedeutung (so werden heute z.B. in Bayern rund 90% der Rinder und 60% der Schweine künstlich besamt). Ein Zuchtfortschritt ist jedoch (insbesondere beim Rind) dadurch begrenzt, dass pro Jahr und Kuh nur ein Kalb geboren werden kann. Der sog. *Embryotransfer* bietet hier die Möglichkeit, z.B. von wertvollen Kühen zehn und mehr Nachkommen in einem einzigen Jahr zu erzeugen. Inzwischen wird der Embryotransfer beim Rind in beträchtlichem Umfang durchgeführt. Von weiteren Biotechniken, wie beispielsweise der In-vitro-Fertilisation, der Geschlechtsdiagnose oder -selektion, der Gendiagnostik und dem Gentransfer verspricht man sich große Fortschritte in der Tierzucht, wenn es gelingen sollte, diese Biotechnologien nebenwirkungsfrei, kostengünstig und praxisreif einzusetzen.

Das Klonen selbst ist kein Züchtungsverfahren, sondern eine Technik, die die genetisch identische Vermehrung von Individuen ermöglicht. Klonen allein bewirkt also keinen züchterischen bzw. genetischen Fortschritt bei den resultierenden Klonen im Verhältnis zum Ausgangsindividuum. Maßgebend für die Wirtschaftlichkeit und Zweckmäßigkeit des Klonens im tierzüchterischen Einsatz in der Landwirtschaft sind die Effektivität der Klonierungstechnik und der (züchterische) Wert des für die Klonierung verfügbaren genetischen Materials. Sollte sich die Methode des Klonens von erwachsenen Tieren zu einem Routineverfahren weiterentwickeln lassen, ergäben sich daraus auch Auswirkungen für

die Tierproduktion, deren Ausmaß im Wesentlichen von den Kosten der Klonierung bestimmt wird. Solange das Verfahren noch sehr teuer ist, werden wohl nur einzelne Spitzentiere geklont werden, z.B. könnte bei einem Ausfall (durch Alter oder Krankheit) eines züchterisch sehr wertvollen Tieres das Tier durch einen Klon von sich selbst ersetzt werden.

Transgene Klone

Mit dem erwarteten Zuwachs genetischen Wissens auch im Nutztierbereich und den damit verbundenen Möglichkeiten zur Erstellung transgener Tiere können in Kombination mit dem kerntransferbasierten Klonen neue Strategien in Tierzucht und Tierproduktion eingesetzt werden. Erwartet wird, dass mit Hilfe dieser Technologien auch transgene Tiere mit veränderten (landwirtschaftlichen) Eigenschaften effizienter als bisher möglich "hergestellt" werden können. Die wichtigsten Ziele des Gentransfers in der Nutztierzucht in Verbindung mit der Klonierung sind: Qualitätssteigerung, Gene Pharming, Steigerung der Krankheitsresistenz und Kostenreduktion.

Leistungssteigerung mittels Gentransfer steht bei landwirtschaftlichen Nutztieren mittlerweile nicht mehr so im Vordergrund, da z.B. für Fleisch- und Milchleistung komplexe, multigene Merkmale verantwortlich sind, die nur schwer zu verändern sind und sich zudem mit konventioneller Züchtung ausreichend bearbeiten lassen. Teilweise wird mit Gentransfer versucht, die Futtermittelverwertung zu verbessern bzw. die Fettbildung insbesondere beim Schwein zu reduzieren. Dies ist z.B. ein Aspekt der hauptsächlich gewünschten Qualitätsverbesserung tierischer Produkte, wie auch die angestrebte geänderte Milchzusammensetzung: gearbeitet wird an der Erhöhung des Proteingehaltes, insbesondere des Kaseins, und der Reduzierung oder völligen Entfernung von Milchzucker (Lactose). Solche Milch wäre auch für Menschen verträglich, die eine Lactose-Intoleranz besitzen. Eine Weiterführung dieses Ansatzes führt zum schon beschriebenen Gene Pharming. Auf Grund hoher krankheitsbedingter Kosten in der Massentierhaltung kommt der genetischen Modifikation der Krankheitsresistenz von Tieren in der Tierzucht eine große Bedeutung zu. Durch Übertragung spezifischer Krankheitsresistenzgene oder das Ausschalten von Genorten, die spezifische Krankheiten determinieren, könnte die Tiergesundheit und damit die Qualität tierischer Produkte (theoretisch) verbessert werden.

Veränderungen der Agrarstrukturen

In der landwirtschaftlichen Zuchtpraxis könnte die Einführung der (praxistauglichen) Klonierung (insbesondere in der Rinderzucht) möglicherweise zu einer *Umstrukturierung der Züchtungsorganisationen* führen. Sowohl aus Kostengründen als auch wegen der personellen Qualifikationsanforderungen würden voraussichtlich spezialisierte, kapitalintensive, erwerbswirtschaftlich ausgerichtete Zuchtunternehmen entstehen. Es ist fraglich, ob die bestehenden Züchtervereinigungen in der Lage sein werden, die biotechnischen Arbeiten in effizienter Weise durchzuführen. Ferner wären in der Folge eines umfassenden Einsatzes des Klonens *Veränderungen auf der Ebene der Produktionsstufe* mit unterschiedlichen Auswirkungen in Abhängigkeit von den Betriebsformen und Betriebsgrößen zu erwarten. Diese könnten den *Strukturwandel* innerhalb dieses Sektors verstärken und insgesamt zu einer Verringerung von Betrieben und Arbeitsplätzen im Agrarbereich führen.

Es ist nicht auszuschließen, dass die vom Klonen ausgehenden Wirkungen auf die *Nutzungsstruktur der Agrarflächen* eine Verstärkung der seit den 60-er Jahren beobachteten Entwicklungstendenzen im Agrarsektor bewirken werden: Die vollständige Ausschöpfung möglicher Leistungsfortschritte durch intensivste und industriemäßige Wirtschaftsweise führt zu sinkenden Preisen und neben der tierbezogenen Flächenbedarfsminderung zu einer weiteren Einschränkung des Agrarraums und einer Verkleinerung der landwirtschaftlichen Nutzfläche bei gleichzeitiger Zunahme der Veredelungsbetriebe und -regionen. Deshalb dürfte auch in den sehr wettbewerbsorientierten Veredelungsregionen eine Zunahme der regionalen Umweltbelastungen zu erwarten sein.

Rechtliche Aspekte

Unter rechtlichen Aspekten ist insbesondere die Beantwortung der Frage von Bedeutung, welchen Regelungen das Klonen von Tieren in Deutschland (und im Ausland) unterliegt, unter welchen Voraussetzungen das Klonen rechtlich zulässig bzw. nicht zulässig ist.

Tierversuche - Qualzüchtungen

Eine ausdrückliche Berücksichtigung der Klonierungstechniken findet sich im Tierschutzgesetz nicht. Das Klonen von Tieren könnte jedoch durch die *Rege-*

lungen des § 7 Abs. 1 TierSchG erfasst sein, da dieser Paragraph Bestimmungen zu Tierversuchen enthält und die Klonierungsverfahren sich überwiegend noch im Versuchsstadium befinden. Anwendung und Auswirkung dieses Paragraphen werden jedoch sehr unterschiedlich diskutiert: Sieht man das Entkernen der Eizelle nicht als eine Erbgutveränderung im rechtlichen Sinne an, stellt auch das Übertragen der Eizelle in das austragende Tier keinen Tierversuch dar. Gelingt man jedoch (wie z.B. das BML u.a.) zu der Auffassung, dass das Klonen mittels Kerntransfer unter die Bestimmungen von § 7 Abs. 1 Satz 2 des Tierschutzgesetzes fällt, weil es sich hierbei um Eingriffe am Erbgut handelt und zudem die Klonierungsversuche für die erbgutveränderten Tiere (oder Trägetiere) mit Schmerzen oder Schäden verbunden sein können, wären Klonierungsversuche mittels Kerntransfer eindeutig genehmigungspflichtig. Das Klonen von Tieren könnte auch und insbesondere dann durch den § 11 b TierSchG (*Qualzucht*) eingeschränkt werden, wenn diese Verfahren Praxisreife erreicht haben und beispielsweise bei der Produktion und Züchtung landwirtschaftlicher Nutztiere eingesetzt würden. Dies gälte allerdings nur dann, wenn mit Hilfe des Klonens quälerrische Veränderungen an den Tieren provoziert würden, die in der weiteren Züchtung Bestand hätten.

Nach der gängigen Rechtsauffassung scheint somit durch § 7 und § 11 b Tierschutzgesetz eine rechtliche Regelung der Klonierung insoweit zu bestehen als hiermit Leiden, Schmerzen oder Schäden für die Tiere verbunden sein könnten. Ein Verbot der Klonierung würde jedoch nur dann in Betracht gezogen werden können, wenn erhebliche Leiden für die Tiere tatsächlich feststellbar sind.

Verletzung von Grundrechten

Aus verfassungsrechtlicher Sicht würde ein Klonierungsverbot die Grundrechte des Forschenden und der Berufstätigen aus Art. 5 Abs. 3 (*Forschungsfreiheit*) und Art. 12 Abs. 1 GG (*Berufsfreiheit*) verletzen. Ein Klonierungsverbot oder sonstige Beschränkungen des Klonens würden ebenso einen Eingriff in die verfassungsrechtlich garantierte *Wissenschaftsfreiheit* darstellen. Eine verfassungsimmanente Schranke, die den Eingriff rechtfertigen könnte, besteht offensichtlich nicht. Nach Art. 12 Abs. 1 GG wäre deshalb ein Klonierungsverbot verfassungswidrig, da es mit dem Wohl der Allgemeinheit nicht vereinbar und durch den Gesetzesvorbehalt des Art. 12 Abs. 1 S. 2 GG nicht erfasst wäre.

Das *Klonen von Tieren* ist unter den augenblicklichen Bedingungen somit *prinzipiell zulässig und unterliegt nur bedingt Einschränkungen nach gültigem Recht*.

Tierschutz ins Grundgesetz

Eine neue Situation könnte sich bei einer Aufnahme des Staatsziels Tierschutz in das Grundgesetz ergeben. Ein Vergleich mit anderen Staaten zeigt, dass ein verfassungsrechtlich gewährleisteteter Tierschutz bislang nur in der Schweiz existiert. Durch den Begriff der "Würde der Kreatur" kommt dem Tierschutz dort Verfassungsrang im Bund zu (nach Art. 24 novies Abs. 3) und stellt z.B. eine Schranke für das Grundrecht der Forschungsfreiheit dar. In Deutschland wird zurzeit der Entwurf eines entsprechenden Verfassungsartikels diskutiert. Einen Gesetzesantrag im 13. Deutschen Bundestag zur Änderung des Grundgesetzes durch Einführung einer Staatszielbestimmung Tierschutz hat der Bundesrat am 28.11.1997 gebilligt.

Der *Antrag des Bundesrates* zielte auf die Einfügung eines Art. 20 b in das Grundgesetz mit der Zielbestimmung, dass "Tiere als Mitgeschöpfe geachtet und im Rahmen der Gesetze vor vermeidbaren Leiden und Schäden geschützt werden". Dabei wird der Tierschutz zumeist im Hinblick auf die Beschränkung von Tierversuchen verstanden, aber auch in Bezug auf die Intensivtierhaltung, den Tiertransport oder die Tiertötung. Im Bundestag wurde über diesen Antrag beraten, ohne dass eine Entscheidung über den Antrag erging. Für eine definitive Entscheidung bleibt die jetzige 14. Legislaturperiode abzuwarten. Sollte der entsprechende Artikel in das Grundgesetz aufgenommen werden, könnte das Klonen von Tieren möglicherweise gegen ein verfassungsrechtlich geschütztes Gut, den Tierschutz, verstoßen, da eine verfassungsimmanente Schranke für Art. 5 Abs. 3 GG bestehen könnte. Zumindest kann jedoch darauf verwiesen werden, dass mit einer verfassungsrechtlichen Gewährleistung des Tierschutzes im Einzelfall in der Gesetzesanwendung und Rechtsprechung die erforderliche Abwägung zu anderen, ebenfalls verfassungsrechtlich geschützten Rechtsgütern (etwa der Forschungs- und Wissenschaftsfreiheit, aber auch der Berufsfreiheit und Eigentumsgarantie) erreicht werden könnte. Ein "Staatsziel Tierschutz" schließt wohl insofern die Nutzung von Tieren durch den Menschen nicht schlechthin aus, sie erhöht aber die Anforderungen an deren erforderliche Rechtfertigung.

Ethische Aspekte

An die rechtlichen bzw. rechtsethischen Überlegungen knüpfen die ethischen Überlegungen zur Mitgeschöpflichkeit und einer ethischen Bewertung des Klonens von Tieren an. Unterschiedliche Positionen in der gesellschaftlichen Dis-

kussion und Bewertung des Klonens von Tieren lassen sich zum Teil auf unterschiedliche grundlegende Wertannahmen zurückführen. Von diesen hängt es auch ab, ob der Klonierung von Tieren z.B. eine gegenüber herkömmlichen oder auch anderen neuen Verfahren der Tierzucht neue Qualität zugeschrieben wird. Einigen theologisch begründeten Positionen gilt die Klonierung z.B. als ein dem Menschen nicht zustehender Eingriff in die Schöpfung. Wer Tieren einen "Eigenwert" oder eine "Kreaturwürde" zuschreibt, wird das Klonen von Tieren in der Regel für moralisch mindestens problematisch halten. Aus einer anthropozentrischen Perspektive stehen vor allem die Frage nach der Sicherheit von mit Hilfe des Klonierungsverfahrens erzeugten Produkten und die mit seiner Anwendung möglicherweise verbundenen ökologischen (Verarmung der genetischen Vielfalt) und sozialen (industrielle Massenproduktion, Kapitalkonzentration, neue Abhängigkeitsverhältnisse) Risiken und Gefahren im Vordergrund. Andere Positionen sehen die Klonierung von Tieren eher als einen Trendverstärker, der bereits jetzt beobachtbare, durch die Nutzung anderer biotechnischer und gentechnischer Reproduktionsverfahren induzierte, unerwünschte Tendenzen noch verstärken könnte, und nicht als einen qualitativ neuen Schritt in der Reproduktionstechnologie.

Die verschiedenen gesellschaftlichen Positionen stehen für das Bemühen, für ein bestimmtes moralisches oder ethisches Ideal zu werben und dadurch ggf. auch das politische Klima zu beeinflussen. Angesichts eines schwierig zu erreichenden moralischen Konsenses ist darüber nachzudenken, an welchen ethischen Prinzipien sich ein möglicher Einsatz der Tierklonierung zu orientieren hat. Das heißt, dass nicht nur ein möglicher Einsatz des Tierklonens ethisch gerechtfertigt sein muss, sondern auch ein Verzicht auf die Anwendung der mit diesem Verfahren gegebenen (therapeutischen) Möglichkeiten. Unter dieser Perspektive steht im Mittelpunkt der ethischen Beurteilung des Klonens die Frage, ob die für das Klonen von Tieren in Anspruch genommenen Ziele oder Zwecke und die in deren Rahmen eingesetzten Mittel oder Methoden einen Eingriff in die Interessensphäre der betroffenen Tiere implizieren und ob in diesem Fall der Eingriff im Sinn der genannten Abwägung ethisch gerechtfertigt werden kann.

Als hochrangig werden von Ethikern in der Regel die Ziele in der biomedizinischen Forschung und Anwendung betrachtet, denen in Bezug auf die Gesundheit des Menschen besondere Dringlichkeit oder gar Lebensnotwendigkeit zukommt und die nur mit Hilfe des Klonens von höheren Tieren erreicht werden können. Auch Ziele im Bereich der Grundlagenforschung können als hochrangig betrachtet werden und ein Klonen von höheren Tieren rechtfertigen, so-

fern keine alternativen Methoden zur Verfügung stehen. Sollte das Klonen jedoch mit erheblichem Leiden für das betroffene Tier verbunden sein, ist zu prüfen, ob bereits das bloße Erkenntnisinteresse des Menschen einen hinreichenden Rechtfertigungsgrund darstellt oder ob Rechtfertigungen nur bei bestimmten Zielen möglich sind, d.h. dann, wenn sie erforderlich sind, um erhebliches menschliches Leid zu vermeiden. Als den genannten Zielen im Rang nachgeordnet werden zumeist Ziele im Bereich der Nutztierzucht genannt, sofern sie nicht explizit zur Sicherstellung der Nahrungsbasis des Menschen dienen.

Schlussfolgerungen

In der angewandten Forschung eröffnet das kerntransferbasierte Klonen neue Wege zur Herstellung transgener Tiere. Einige therapeutisch wirksame Proteine können auf diesem Wege kostengünstig hergestellt werden. Vielversprechend in medizinischer und ethischer Hinsicht erscheint die Gewinnung von körpereigenem Ersatzgewebe, entsprechende Forschungsaktivitäten sind daher besonders förderungswürdig. Unklar ist, ob es gelingen kann, bessere Untersuchungsmodelle für menschliche Krankheiten in Nutztieren zu schaffen, doch sollten wegen der nicht geringen medizinischen Bedeutung auch in diesem Bereich die Anstrengungen verstärkt und unterstützt werden. *Insgesamt erscheint der potenzielle Nutzen des kerntransferbasierten Klonens für die Bereiche Forschung und Medizin als relativ hoch.*

Im Bereich der Landwirtschaft verspricht die (praxistaugliche) Erstellung von Klonen den Züchtern tierbezogene Leistungs- sowie Qualitätssteigerung bei gleichzeitiger betriebswirtschaftlicher Kostenreduktion. Es ist wahrscheinlich, dass die Klonverfahren die bislang schon bestehenden Trends zur weiteren Optimierung der Leistungspotenziale von Nutztieren, d.h. von Hochleistungstieren, noch verstärken. Im Hinblick auf die Aspekte des genetischen Fortschritts und der genetischen Vielfalt in der Tierzucht kann die Selektion auf spezifische Leistungseigenschaften mit Hilfe des Klonens eine diesbezügliche Vereinheitlichung des (Zucht-)Tierbestandes zum Ziel und damit zugleich eine allgemeine Vereinheitlichung zwangsläufig zur Folge haben. Der hierdurch erzielte (und gewünschte) "genetische Status Quo" ist deshalb sehr wahrscheinlich zugleich mit einer Einschränkung der genetischen Vielfalt verbunden. Obwohl grundsätzlich noch ein großer Forschungsbedarf zur genaueren Erfassung des Status Quo besteht, sollten dennoch bereits jetzt geeignete Maßnahmen ergriffen werden, die eine "künstliche" Herstellung von immer mehr Nachkommen

einzelner Tiere ggf. beschränken. Das betrifft Techniken von der routinemäßigen Künstlichen Besamung bis zum Klonen.

Weiterhin steht zu vermuten, dass die Einführung des Klonens im Zusammenhang mit anderen Reproduktions- und genetischen Züchtungstechniken eine erhebliche Auslagerung der Erzeugung von Zuchtprodukten (Zuchttieren) aus landwirtschaftlichen Betrieben in gewerbliche Unternehmen auslösen bzw. verstärken wird. Damit käme es auch in der Tierzucht zu einer ähnlichen Situation wie in der Pflanzenzüchtung, wo eine pyramidenförmige Struktur aus wenigen Zuchtunternehmen, einer großen Zahl von Vermehrungsbetrieben und vielen Produktionsbetrieben besteht. Der Druck auf die zuständigen Organe der EU und auf nationale Regierungen, für die kommerzielle Nutzung von Gen- und Klonierungstechniken günstige Rahmenbedingungen zu schaffen, wird vermutlich ansteigen. Hierzu zählen etwa Forderungen, sog. "wettbewerbsverzerrende Vorschriften" - wie Quotenregelungen, Förderobergrenzen oder Bestandsobergrenzen - abzuschaffen. Die Folgen einer möglichen weiteren Forcierung dieser seit den 70-er Jahren im Agrarbereich feststellbaren Entwicklung sind nicht nur quantitativer sondern auch qualitativer Art. Hier wäre seitens der Politik darauf zu achten, dass nicht eine Situation entsteht, in der mögliche negative Effekte der Spezialisierung in der Tierzucht auf den unterschiedlichen Ebenen von Züchtung, Arbeitsmarkt und Betriebsstruktur ggf. immer schwieriger oder gar nicht mehr zu revidieren wären. *Insgesamt gesehen erfordert die Anwendung des kerntransferbasierten Klonens in den Bereichen der Landwirtschaft eine sorgfältige Abwägung der Vor- und Nachteile.* Bezüglich der Quantität und der Qualität menschlicher Ernährung besteht keine unmittelbare Notwendigkeit, Tiere für die landwirtschaftliche Nutzung zu klonen. Zudem sind die zurzeit absehbaren Auswirkungen auf das einzelne Nutztier - aber auch auf Populationen (Zuchtbestände), Rassen und evtl. auch Arten - möglicherweise ebenso gravierend wie die Auswirkungen auf die Landwirtschaftsstrukturen und die sozioökonomischen Bedingungen der in der Landwirtschaft tätigen Personen.

Unter ethischen Gesichtspunkten hat eine Bewertung des Klonens von Tieren sich im Prinzip an denselben Kriterien zu orientieren, die auch bei der traditionellen Tierzucht als maßgeblich anzusetzen sind (bzw. angesetzt werden müssten). Diesbezüglich wird verschiedentlich auch die *Einrichtung einer nationalen Ethikkommission* problematisiert, die sich mit den moralisch-ethischen Fragen des Fortschrittes der biologischen und biomedizinischen Technologie insgesamt bzw. mit den Folgen des Fortschrittes in Biologie und Medizin im nicht-humanen Bereich zu befassen hätte. Ihre Aufgabe bestünde in der Beratung politischer Entscheidungsträger und der Information der Öffentlichkeit.

Möglicherweise wäre auch eine intensive Zusammenarbeit mit einer ebenfalls diskutierten nationalen Ethikkommission im Humanbereich wünschenswert, u.U. auch eine einzige, mit dem gesamten menschlichen wie nicht-menschlichen Bereich der wissenschaftlichen und technischen Entwicklungen in der Biologie und Biomedizin befasste Ethikkommission sinnvoll. Da weite Teile der Öffentlichkeit auch eine Anwendung der Klonierungsverfahren am Menschen befürchten, könnte die *Implementierung partizipativer Verfahren* der Meinungsbildung und Politikberatung (wie Konsensuskonferenzen oder Bürgerforen) sinnvoll sein. Die Notwendigkeit zu vorhersehenden und rechtzeitigen Überlegungen und ggf. rechtlichen Regelungen im Hinblick auf das Klonen von Menschen sind jedenfalls keineswegs von der Hand zu weisen.

Eine Analyse der rechtlichen Aspekte des Klonens von Tieren ergab, dass es zurzeit zulässig ist und nur bedingt Einschränkungen nach gültigem Recht unterliegt. Grundsätzlich steht in Deutschland zurzeit die Tierschutzrelevanz teilweise im Widerspruch zu den eigentlichen Ansprüchen des Tierschutzgesetzes, und grundsätzlich steht der Tierschutz hinter der grundgesetzlich verbürgten Forschungsfreiheit zurück. Eine andere Sichtweise und entsprechende Konsequenzen könnten sich bei einer Änderung des Grundgesetzes durch Einführung einer Staatszielbestimmung Tierschutz ergeben. Die praktischen Auswirkungen eines verfassungsrechtlich verankerten Tierschutzes wären vermutlich relativ groß. Ein solches Postulat würde die Justiz zwingen, permanent Güterabwägungen zwischen sich widerstreitenden Grundrechten und Staatszielen vorzunehmen. Die Entwicklungen im Bereich des Klonens können prinzipiell die Notwendigkeit verdeutlichen, dem Tierschutz ggf. grundgesetzlichen Rang zuzugestehen, ebenso wie die Notwendigkeit einer in Politik und Gesellschaft zu führenden Grundsatzdebatte über den (bisher) praktizierten Umgang mit Tieren in Forschung und Landwirtschaft.

I. Einleitung

Das TA-Projekt "Klonen von Tieren" geht auf einen Antrag der Fraktion Bündnis 90/Die Grünen im Deutschen Bundestag zurück, der auf ein generelles "Verbot des Klonens von Tieren" (BT-Drs. 13/7160) zielte. Der Deutsche Bundestag überwies am 14. März 1997 diesen Antrag zur Beratung an den Landwirtschaftsausschuss, den Rechtsausschuss, den Ausschuss für Gesundheit, den Ausschuss für Angelegenheiten der Europäischen Union sowie den Ausschuss für Bildung, Wissenschaft, Forschung, Technologie und Technikfolgenabschätzung (BFTA). Teil I des Antrages - ein generelles Klonierungsverbot - wurde abgelehnt. Unter Teil II des Antrages war formuliert worden, das TAB (durch den BFTA) mit einer Bestandsaufnahme und umfangreichen Evaluierungsarbeit zu dem Bereich Klonen von Tieren zu beauftragen. Dieser Teil des Antrages wurde von allen Fraktionen im BFTA angenommen. Die Berichterstatter für TA wurden gebeten, in Abstimmung mit dem TAB den Auftrag für ein TA-Projekt zu präzisieren. Das im Anschluss daran vom TAB konzipierte TA-Projekt "Chancen und Risiken der Entwicklungen und Anwendungen des Klonens sowie der Gentechnik und der Reproduktionstechnik bei der Züchtung von Tieren für die Forschung, bei der Züchtung von Labortieren und bei der Nutztierzucht" (Kurzform: "Klonen von Tieren") wurde Anfang 1998 begonnen.

1. Ausgangslage und Hintergrund

Technische Fortschritte bei der Handhabung und Manipulation von Keimzellen und Embryonen, dem gezielten Transfer von Genen sowie der identischen Vervielfältigung von Tieren haben die politische und ethische Debatte um die Auswirkungen der modernen Gen- und Reproduktionstechnologien in ein neues Stadium treten lassen. Die öffentlichen Diskussionen im Zusammenhang mit der 1997 durch das schottische Forscherteam um Ian Wilmut erfolgten Bekanntgabe einer erstmals erfolgreich praktizierten Herstellung eines Säugetiers mit dem identischen Erbgut eines anderen erwachsenen Tieres, unter Verwendung von ausdifferenzierten Körperzellen (das klonierte Schaf Dolly), haben für weltweites Aufsehen gesorgt sowie viele Fragen aufgeworfen.

Eine wichtige Frage, nämlich ob, wie und mit welchem Aufwand das "Dolly-Experiment" wiederholbar sei - ob Dolly "echt" sei oder eine "Ente" (Albrecht

1998) -, ist inzwischen durch die Erfolge anderer internationaler Forschergruppen bei verschiedenen Klonierungsverfahren mit etlichen Säugetierarten beantwortet worden. Die zweite wichtige Frage, was man mit diesem Wissen anfangen kann, darf und sollte, harrt noch der Antwort. Was bedeutet dieser weitere Schritt in der Kette der "Eingriffe des Menschen in die Natur"? Gibt es Grenzen, die durch gesellschaftlich akzeptierte, ethische und rechtliche Prinzipien gezogen werden? Reichen bestehende rechtliche Ver- und Gebote aus, um die Einhaltung möglicher oder nötiger Grenzen national wie international zu sichern?

Grundsätzlich scheint nicht nur das Herstellen identischer Nachfahren von Tieren, sondern auch das Klonen von Menschen möglich. Gerade die Möglichkeit der Anwendung der Klonierungstechnik am Menschen hat die öffentliche Diskussion seit der Klonierung des Schafes Dolly besonders beschäftigt. Auch wenn das Klonen von Menschen nicht durchgeführt werden sollte, so kann doch festgehalten werden, dass vom ersten Retortenbaby (Louise Brown, 1978 in Großbritannien geboren) bis zu den heutigen Möglichkeiten der Klonierung und des Gentransfers der "Manipulationsanteil" (zumindest die Möglichkeit) bei der Entstehung des jeweiligen Lebewesens stetig ansteigt.

Auch wurde deutlich, dass sowohl die schnellen Fortschritte in Forschung und Entwicklung als auch die Umsetzung von Ergebnissen der Grundlagenforschung und die Realisierung bislang für (biologisch oder methodisch) nicht erreichbar gehaltener Forschungs- und Anwendungsziele einer kontinuierlichen, aktuellen und präzisen Analyse ihrer Folgen bedürfen. Beispielsweise geht das *Klonen* von Nutztieren in seinen Auswirkungen (deutlich) erkennbar über die bisherigen Formen der Tierzucht hinaus, da es *sich über bislang biologisch gegebene Barrieren hinwegsetzt*. Und mit dem rasanten Tempo der technischen Entwicklungen geht einher, dass die Zeitspanne, die bisher bei der langdauernden Züchtung über viele Generationen zumeist vorhanden war, um Erfahrungen mit den Auswirkungen der von Menschen vorgenommenen Gestaltung auf die Tiere selbst und ihre Umgebung zu sammeln, erheblich verkürzt wird.

Insgesamt betrachtet, stößt das Klonen also in der öffentlichen Diskussion auf zahlreiche Vorbehalte. Es werden aber in der Wissenschaft sowie in Industrie und Wirtschaft eine Reihe positiver Effekte erwartet:

- In der *Nutztierzucht* erhofft man sich mit Hilfe einer (technisch ausgereiften) Klonierungstechnik, dass die gewünschten (und teils auch mit Gentransfer erreichten) Eigenschaften der Tiere an die Nachkommen nahezu exakt und vollständig weitergegeben werden und somit unter Ausschaltung des "Lotteriespiels" der Vererbung Tiere mit genau bekannten Merkmalen in - je

nach Fortschritt der Technik - beliebiger Anzahl erzeugt werden könnten. Zum anderen wird eine gezieltere und effektive Steigerung der Leistungsmerkmale der Tiere erwartet, wie z.B. in der Milch- und Fleischproduktion bei einem in etwa gleich bleibendem Futtermiteinsatz, sowie möglicherweise eine bessere Anpassung der Tiere an die Umweltbedingungen. Weniger Tiere bei gleicher Leistung könnten weniger Umweltprobleme (Gülle, Gase, Dünger etc.) bedeuten.

- Die Forschungen zur Klonierung stehen auch im Zusammenhang mit dem Ziel, mit Hilfe von Säugetieren bestimmte *Arzneimittel* in größeren Mengen zu erzeugen (Gene Pharming). Es handelt sich vorwiegend um Stoffe, die heute aus dem Blutplasma gewonnen werden oder mit Hilfe von Zellkulturen hergestellt werden (z.B. Insulin, Blutgerinnungsfaktoren oder Mittel gegen zystische Fibrose). Durch die Einschleusung von einem oder mehreren Artunspezifischen Genen, die für die gewünschten Eigenschaften verantwortlich sind, ist es diesen sog. *transgenen* Tieren möglich, therapeutisch nutzbare Proteine in teils hohen Konzentrationen in der Milch oder einer anderen Körperflüssigkeit zu produzieren. Könnte man diese Tiere wiederum klonen, wäre eine höhere Wirtschaftlichkeit im Bereich des Gene Pharming denkbar. Schon heute existieren solche Kaninchen, Schweine, Schafe und Rinder. Auch das aus dem gleichen Labor wie "Dolly" stammende Schaf "Polly" trägt ein artfremdes menschliches Gen. Die Vorteile des *Gene Pharming* sollen z.B. darin liegen, dass sich gegenüber Blutplasma eine höhere Sicherheit vor übertragbaren Krankheiten (wie AIDS) ergäbe und gegenüber Zellkulturen unter Umständen das Risiko spezieller Verunreinigungen geringer wäre.
- Ein anderes Anwendungsfeld wäre die Züchtung und genetische Manipulation von Tieren, um sie als *Organspender* für den Menschen einsetzen zu können (sog. Xenotransplantation). Die Xenotransplantation wird als eine Möglichkeit angesehen, den Mangel an Spenderorganen umgehen bzw. beheben zu können. Besonders geeignet dafür scheinen aus anatomischen und physiologischen Gründen Schweine zu sein (TAB 1999).
- Des Weiteren ließe sich z.B. durch die Klonierung die Zahl der *Tierversuche* evtl. senken, da theoretisch beliebig viele Kopien eines Tieres erstellt werden könnten, um an ihnen die Nebenwirkungen von Arzneimitteln zu erproben oder mittels Tiermodellen die Entstehung und Wirkung von Krankheiten (beim Menschen) erforschen zu können.

2. Zielsetzung und Vorgehensweise

Angesichts der zahlreichen unklaren Entwicklungsperspektiven und der damit verbundenen Unsicherheit bei der Bewertung der Ziele und Folgen des Klonens, war es das Ziel des TA-Projektes, eine möglichst ausgewogene und umfassende Darstellung des Gesamtkomplexes zu geben. Die Aufarbeitung der Thematik erfolgte in vier Themenblöcken:

- *Stand von Forschung und Technik*
 - Definition des Klonens, biologische Grundlagen
 - theoretisch mögliche und bereits praktizierte Klonierungstechniken und verwandte biotechnische Verfahren
 - Kurzbeschreibung der wesentlichen deutschen und internationalen Projekte
- *Klonen in der biomedizinischen Forschung*
 - Diskussion des durch Klonen erwarteten wissenschaftlichen und praktischen Nutzens sowie der Risiken im Bereich der biologischen Grundlagenforschung und der angewandten Forschung im Gesundheitsbereich
 - Analyse der Anwendungsmöglichkeiten im Bereich der Herstellung biologischer und pharmazeutischer Wirkstoffe
 - Beurteilung der Leistungsmöglichkeiten der Klonierungstechniken bei der Entwicklung und Züchtung von Tiermodellen und Modelltieren (Labor- und Versuchstiere)
- *Klonen in der Nutztierzucht*
 - Entwicklungen der Reproduktionstechniken für die Anwendung in der landwirtschaftlichen Praxis; Tierarten oder Tierrassen, für die Klonierungsverfahren entwickelt werden; Wechselwirkungen mit Massenhaltung, insbesondere den Haltungssystemen
 - Risiken und gesundheitliche Auswirkungen des Klonens von Nutztieren; Auswirkungen auf die Veterinärmedizin; Gesundheit und Wohlbefinden der geklonten Tiere und der Trägartiere; Übertragung von Krankheiten; genetische Defekte; Leistungsdepression; Beurteilung der hygienischen Anforderungen an landwirtschaftliche Betriebe; Auswirkungen auf die Erzeugung und Vermarktung von Lebensmitteln
 - Mögliche Folgewirkungen im Hinblick auf die Umwelt im Allgemeinen und insbesondere auf die genetische Vielfalt und Struktur der Nutztierpopulationen; Erhaltung vom Aussterben bedrohter Arten und Rassen

- Beschreibung agrarstruktureller Folgen des Einsatzes geklonter Tiere in der Landwirtschaft; soziale, ökologische und ökonomische Konsequenzen für die Landwirtschaft
- *Ethische, rechtliche und politische Beurteilung*
 - Analyse der ethischen Diskussion im Blick auf die Gewinnung von Maßstäben und Kriterien für die Beurteilung des Klonens
 - Rechtsgrundlagen, insbesondere für staatliche Maßnahmen und deren verfassungsrechtliche Grenzen sowie der europäischen und internationalen Rahmenbedingungen; Prüfung des gesetzgeberischen Handlungsbedarfs (national und international)
 - Entwicklung politischer Handlungsoptionen unter Berücksichtigung der Handlungs- und Gestaltungsvorschläge gesellschaftlicher Gruppen

Folgende Gutachten wurden zur Aufarbeitung des wissenschaftlichen Diskussionsstandes in Auftrag gegeben und ausgewertet:

- *Erzeugung genetisch-identischer Mehrlinge (Klonen) bei landwirtschaftlichen Nutztieren: Entwicklungsstand und Anwendungsperspektiven* (Prof. Dr. Dr. Heiner Niemann und Dr. Christine Wrenzycki, FAL, Institut für Tierzucht und Tierverhalten, Abteilung Biotechnologie, Mariensee/Neustadt)
- *Klonen bei Tieren - Auswirkungen in der Nutztierzucht* (Prof. Dr. Dr. h.c. Jürgen Zeddis, Institut für Landwirtschaftliche Betriebslehre, Universität Hohenheim, und Prof. Dr. Arno Henze, Institut für Agrarpolitik und Landwirtschaftliche Marktlehre, Universität Hohenheim)
- *Klonen in der biomedizinischen Forschung: Möglichkeiten und Perspektiven, Grenzen und Risiken* (Prof. Dr. Regine Kollek sowie Dr. Stephan Hartung und Dipl.-Biochem. Christina de Wit, Forschungsschwerpunkt Biotechnik, Gesellschaft und Umwelt (FSP BIOGUM), Forschungsgruppe Medizin/Neurobiologie, Universität Hamburg)
- *Chancen und Risiken der Entwicklung und Anwendung des Klonens sowie der Gentechnik und der Reproduktionstechnik bei der Züchtung von Tieren für die biomedizinische Forschung* (Priv.-Doz. Dr. Carmen Birchmeier und Dr. Stefan Britsch, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin)
- *Rechtliche Aspekte des Klonens von Tieren* (Prof. Dr. Jürgen Simon sowie Susanne Braun und Dr. Jan Vesting, Europäische Akademie für Umwelt und Wirtschaft e.V. sowie Forschungszentrum Biotechnologie und Recht, Universität Lüneburg)

- *Klonen von Tieren - Ethische und politische Beurteilung* (Prof. Dr. Kurt Bayertz sowie Dr. Johann S. Ach, Dipl.-Soz. Rainer Paslack, Dr. Katrin Platzer und Dr. Kurt W. Schmidt, argos-Institut für gesellschaftswissenschaftliche Studien, praktische Philosophie und Bildung e.V. (argos), Münster)
- *Klonen von Tieren - Kriterien einer ethischen Urteilsbildung* (Prof. Dr. Ludger Honnefelder sowie Dr. Dirk Lanzerath und Ingo Hillebrand M.A., Institut für Wissenschaft und Ethik e.V. (IWE), Bonn)
- *Kommentargutachten* zu den Themen "Erzeugung genetisch-identischer Mehrlinge (Klonen) bei landwirtschaftlichen Nutztieren: Entwicklungsstand und Anwendungsperspektiven" sowie "Klonen bei Tieren - Auswirkungen in der Nutztierzucht" (Dr. Anita Idel, Barsbek)

3. Aufbau des Endberichtes

Die umfangreichen inhaltlichen Zusammenhänge machten eine Beschränkung des vertieft erarbeiteten Themenspektrums notwendig. Eine grundsätzliche Perspektiven-Einschränkung ergibt sich auftragsgemäß durch den weitgehenden Bezug des TA-Projektes auf den Bereich des Klonens von Tieren. Die *Schwerpunkte des Berichtes* sind die Beschreibung von Anwendungsperspektiven des Klonens bei Nutztieren, die Auswirkungen des Klonens in der Nutztierzucht sowie die Möglichkeiten, Grenzen und Risiken des Klonens hier wie auch im biomedizinischen Bereich. Einen breiteren Raum nimmt auch die Darstellung einer in Wissenschaft und Öffentlichkeit kontroversen ethischen Debatte über das Klonen ein sowie eine entsprechende Identifizierung von Argumentations- und Kritikmustern und eine Unterscheidung verschiedener argumentativer Ebenen.

Der Bericht beginnt mit einer *Beschreibung der biologischen und technischen Grundlagen (Kap. II)*. Nach einer Definition wichtiger Begriffe wird ein Überblick zum aktuellen Kenntnisstand bei den fortpflanzungs- und entwicklungsbiologischen Grundlagen sowie eine Darstellung der verschiedenen Verfahren zur Erstellung genetisch identischer Nachkommen (Klonierungsverfahren) gegeben. Eine kurze Vorstellung der auf diesem Gebiet tätigen Forschungsgruppen im In- und Ausland schließt sich an.

Das *Potenzial des kerntransferbasierten Klonens für die grundlagenorientierte und angewandte biomedizinische Forschung bildet das Thema von Kapitel III*. Ein Teil des Kapitels ist dem Beitrag des Klonens als Methode zur

Erweiterung des Wissens über grundlegende biologische Prozesse gewidmet, ein anderer der Fragestellung, ob und in welchen Bereichen das Klonen dazu beitragen kann, vorhandene wissenschaftliche oder technische Probleme in der angewandten biomedizinischen Forschung zu lösen, und ob das Klonen als solches auch neue Handlungsfelder für die Medizin eröffnet. Des Weiteren werden die spezifischen biologischen Risiken und technischen Grenzen des kerntransferbasierten Klonens behandelt sowie Überlegungen angestellt, ob Alternativen zum Klonen auf der methodischen Ebene existieren.

Kapitel IV befasst sich mit den Anwendungsperspektiven des Klonens bei Nutztieren, den Potenzialen, aber auch den Fragen nach der Akzeptanz und Realisierbarkeit, den Problemen und Risiken. Besondere Aufmerksamkeit wird auch den Auswirkungen des Klonens und assoziierter Fortschritte in der Nutztierzucht auf die Produktion, Wirtschaftlichkeit und Agrarstruktur gewidmet. Fragen der potenziellen Leistungsfähigkeit der Klone, Nutzungsdauer, Preis- und Kostenberechnungen, Konkurrenzsituation auf der Betriebs- und Marktebene sowie Aspekte eines möglichen Wandels in der Agrarstruktur werden erörtert.

Ethische Fragestellungen in Wissenschaft und Öffentlichkeit bezüglich der Ziele, Zwecke und Folgen des Klonens von Tieren sind Gegenstand des Kapitel V. In diesem Kapitel wird der Versuch einer systematischen Darstellung ethischer Argumentationsebenen unternommen. Sowohl die Unterschiede in den in der Diskussion zur Geltung gebrachten intuitiven sittlichen Überzeugungen und in den für die verschiedenen Rechtsbereiche geltenden rechtlichen Regelungen als auch die Unterschiede in den ethischen Theorien, die in der ethischen Reflexion zur Prüfung vorhandener oder zur Gewinnung neuer Normen verwendet werden, werden offengelegt.

Kapitel VI befasst sich mit den rechtlichen Aspekten des Klonens. Eine Darstellung der wichtigsten einschlägigen rechtlichen Regelungen auf nationaler wie internationaler Ebene, insbesondere das Tierschutzgesetz und das Tierzuchtgesetz, und eine entsprechende Prüfung ihrer Anwendbarkeit und Relevanz werden in diesem Kapitel vorgenommen. Eine Skizzierung europarechtlicher Rahmenbedingungen sowie eine Erörterung von Fragen des Verbraucherschutzes und des Patentrechtes bezüglich der Produkte aus Klonierungsverfahren schließen sich an.

Kapitel VII enthält Schlussfolgerungen: Im Sinne eines Resümees werden zu den Themenfeldern eine kurze Zusammenfassung der Hauptergebnisse aus dem Projekt gegeben und diese (wo möglich) mit Handlungsoptionen verknüpft. Ein *Glossar* der wichtigsten Begriffe findet sich im Anhang.

Verwendung der Gutachten

Der vorliegende Bericht basiert in weiten Teilen auf den genannten Gutachten. Die Gutachten von Kollek et al. sowie Niemann/Wrenzycki bildeten eine wichtige Grundlage vor allem für Kapitel II, das Gutachten von Kollek et al. auch für Kapitel III, das von Niemann/Wrenzycki auch für Kapitel IV. Die Arbeit von Birchmeier/Britsch ist überwiegend in Kapitel III, aber auch in Kapitel II eingeflossen, das Gutachten von Henze/Zeddies bildete die Grundlage für Kapitel IV, insbesondere Kapitel IV.2. Die Arbeiten von Bayertz et al. sowie Honnefelder et al. sind vor allem in Kapitel V ausgewertet worden, das Gutachten von Simon et al. bildete die Grundlage für das Kapitel VI. Die Verantwortung für Auswahl und Interpretation der Gutachten (sowie des Kommentares von Idel), insbesondere für eventuell dabei unbeabsichtigt vorgenommene Verkürzungen und Veränderungen liegt selbstverständlich bei den Verfassern.

Allen Gutachterinnen und Gutachtern sei sehr herzlich für die gute Zusammenarbeit gedankt, ebenso wie den Expertinnen und Experten, die Informationen zur Verfügung gestellt haben, die Entwurfsversion des Berichtes kommentiert oder bei der Erstellung einzelner Kapitel mitgewirkt haben, insbesondere: Herr Joachim Tiedau, Frau Dr. Wille (BML), Herr Dr. Meyer (TAB), Herr Dr. Petermann (TAB), Herr Dr. Sauter (TAB). Schließlich gilt ein besonderer Dank Frau Gaby Rastätter (TAB) für die Gestaltung des Endlayouts.¹

1 Ein Hinweis zur Schreib- bzw. Leseweise: Der Begriff "Klonieren" ist heute in der Fachliteratur zumeist rein molekularbiologisch besetzt. Im Bericht werden die Begriffe Klonen, Klonieren und Klonierung (analog auch die Begriffe Kerntransfer und Zellkerntransplantation sowie Embryoteilung und Embryosplitting) als jeweils synonyme Fachtermini verwendet. Je nach Kontext, zitierter Literatur oder Gutachten kommt es zu unterschiedlicher Verwendung dieser in der Bedeutung jedoch (in diesem Bericht) als identisch verstandenen Begriffe.

II. Grundlagen, Stand der Technik

Nach einer Definition wichtiger Begriffe wird ein Überblick zum aktuellen Kenntnisstand der fortpflanzungs- und entwicklungsbiologischen Grundlagen sowie eine Darstellung der verschiedenen Verfahren zur Erstellung genetisch identischer Nachkommen (Klonierungsverfahren) gegeben. Eine kurze Vorstellung der auf diesem Gebiet tätigen Forschungsgruppen im In- und Ausland schließt sich an.

1. Definitionen

Als allgemeine Grundlage werden zunächst die für die Klonierungsverfahren kennzeichnenden Begriffe Klonen (Klonierung), Klon, Embryosplitting und Zellkerntransplantation (Kerntransfer) kurz erläutert.

Klon und Klonen

Der Begriff "Klonen" bzw. das Wort "Klon" ist dem Griechischen entnommen und bedeutet Spross oder Sprössling, Ast oder Zweig. In der Biologie versteht man unter einem *Klon* ein Individuum, das mit einem anderen *genetisch identisch*, also erbgleich, ist, oder eine Gruppe solcher genetisch identischer Individuen. Der Begriff ist mithin doppeldeutig - er bezeichnet einzelne Individuen wie auch eine Gruppe. Individuen in diesem Sinne können sein: DNA-Moleküle (molekulare Klone), einzelne Zellen (zelluläre Klone, wie einzellige Bakterien oder Kulturen eines vielzelligen Organismus) oder mehrzellige Lebewesen wie z.B. Zwillinge. Unter *Klonierung* (Klonen) wird insbesondere die in der Natur weit verbreitete Form der ungeschlechtlichen Vermehrung von Lebewesen verstanden, bei Einzellern und Pflanzen ist sie als Fortpflanzungsmechanismus ein ganz normaler Vorgang. Bakterien beispielsweise vermehren sich durch einfache Verdopplung ihres genetischen Materials und anschließende Teilung des Zellkörpers. Die von einem einzigen Bakterium abstammenden Bakterien sind somit alle Klone. Auch viele Pflanzen vermehren sich, indem sie eine genetische Kopie ihrer selbst bilden, einen Ableger (ähnlich auch Knospung, Sprossung oder Pfropfung in der Pflanzenzucht). Das Phänomen der Klonierung wird jedoch auch bei Säugetieren beobachtet. Hier sind Klone das Ergebnis einer

Zellteilung oder der Aufspaltung eines frühen Embryos in zwei sich nebeneinander weiterentwickelnde Embryonen, wie es bei der Entstehung von eineiigen Zwillingen geschieht. So werden Zwillinge zu etwa 1 % bei den Nachkommen von Säugetieren gefunden (beim Menschen 0,3 %), davon sind ca. 20-40 % monozygot, d.h. stammen von einem Embryo und sind damit genetisch identisch (Haniel 1998; Kollek et al. 1998; Niemann/Wrenzycki 1998).

In den Biowissenschaften werden drei unterschiedliche Methoden des (künstlichen) Klonens definiert, wobei zu berücksichtigen ist, dass im Mittelpunkt der definitorischen Betrachtungen stets das genetische Material eines Lebewesens steht, sein Genom. Dieses Genom besteht aus Genen, die aus DNA-Molekülen aufgebaut sind. Die einfachste (erste) Form des Klonens ist die Herstellung von Kopien einzelner Gene oder Genabschnitte, d.h. von DNA-Kopien in der Molekularbiologie, ein in den molekularbiologischen Laboratorien der Welt täglich hunderttausendfach praktiziertes Verfahren (Beier 1998, S. 401). Eine weitere Form des Klonens ist die Herstellung identischer Mehrlinge, das Embryosplitting, die dritte Form ist die Technik des sog. Kerntransfers.

Klone im Sinne von genetisch identischen Molekülen oder Zellen sind aus der modernen biologischen und medizinischen Forschung nicht mehr wegzudenken. Für Genetiker/Biologen sind sie Werkzeug und Studienobjekt zugleich. Ohne Klonierungstechniken lässt sich weder die Basensequenz eines Gens bestimmen noch ein menschliches Protein wie etwa Insulin in Bakterien herstellen, jedenfalls nicht mit den üblichen Methoden. Klonierungstechniken gaben den biomedizinischen Wissenschaften in den letzten Jahren enormen Anschlag (Kollek et al. 1998).

Embryosplitting

Als zweite Form oder Technik des Klonens bezeichnet man die Herstellung identischer Mehrlinge (organismische Klone), seien es von der Natur hervorgebrachte eineiige Zwillinge, seien es bei der natürlichen Fortpflanzung der Gürteltiere regelmäßig entstehende eineiige Vier- oder Achtlinge oder seien es die tierexperimentell erzeugten identischen Mehrlinge aus isolierten Zellen (Beier 1998, S. 401). Diese Form zur Erzeugung organischer Klone bei Säugern wird *Embryosplitting* (auch mikrochirurgische Teilung) genannt. Die Durchtrennung eines frühen Embryos, in Nachahmung der natürlichen Entstehung eineiiger Zwillinge, wurde 1892 erstmals von Hans Driesch an frühen Embryonen von Seeigeln durchgeführt. Das Embryosplitting wird häufig an dem Tier entnommenen Eizellen durchgeführt. Diese Eizelle wird dann in-vitro künstlich

befruchtet. Danach wird eine während der ersten Zellteilungen entstehende totipotente Zelle abgetrennt (Blastomerenisolation), aus der sich dann ein vollständiger Organismus in einem Empfängertier zu entwickeln vermag. Totipotent sind dabei alle Zellen, die sich zu einem vollständigen und intakten erwachsenen Organismus entwickeln können. Anders erfolgt das z.B. beim Rind schon in die züchterische Praxis überführte Embryosplitting. Hier basiert es ausschließlich auf der mikrochirurgischen Teilung in vivo gewonnener Embryonen (Tag 6-8 nach der Befruchtung), und die unmittelbare Übertragung der entstandenen Hälften auf Empfängertiere (Niemann/Wrenzycki 1998).

Organismische Klone waren bislang in der Biomedizin von untergeordneter Bedeutung, nicht zuletzt deswegen, weil sie gerade bei Säugern recht schwierig zu erzeugen sind.

Kerntransfer

Die dritte Technik des Klonens (und zugleich der zweite Weg zur Erzeugung organismischer Klone) beschreitet einen gänzlich anderen Weg, *ein Verfahren, das in der Natur ohne Beispiel ist*: die Überführung eines diploiden Zellkerns in das Zytoplasma einer entkernten Eizelle (Eihülle), die Zellkerntransplantation oder kurz "Kerntransfer". Bei diesem Verfahren wird der Zellkern (und damit das gesamte genetische Programm, mit Ausnahme der mitochondrialen DNA der Eizelle) einer nicht mehr totipotenten Zelle, sei es eine embryonale, eine fötale oder gar eine ausdifferenzierte Körperzelle eines erwachsenen Tieres, in eine entkernte, unbefruchtete Eizelle eines anderen Tieres übertragen. Durch einen elektrischen Impuls werden die beiden Zellen miteinander verschmolzen, das Zellplasma aktiviert und die DNA des Spenderkerns reprogrammiert. Diese Embryozellen werden dann bis zur (ca. achtfachen) Zellteilung weiterkultiviert - in vitro oder in vivo bei einem Zwischenwirt - und schließlich auf das endgültige Empfängertier übertragen. Der in die Eizelle eingebrachte fremde Zellkern (das transferierte Genom) kann die Entwicklung der Eizelle zum Embryo steuern, mitunter auch bis zum ausgewachsenen Tier. Dieses besitzt dann die genetische Ausstattung des Organismus, aus dem der Zellkern stammt, und hat mit der ursprünglichen Eizelle genetisch nichts gemein. Es ist gleichsam ein verspäteter eineiiger Zwilling des Kernspenders.

Der wesentliche Unterschied zwischen den Verfahren des Embryosplitting und Kerntransfer liegt also darin, dass sich mit Hilfe des Kerntransfers Duplikate schon ausgewachsener Lebewesen herstellen lassen. Während bei der zuvor erwähnten Klonierungstechnik des Embryosplittings eineiige Geschwister

entstehen, die stets alle das neu kombinierte mütterliche und väterliche Erbgut besitzen, entsteht bei dem Verfahren durch Kerntransfer ein neues Lebewesen, dessen genetisches Programm mit dem der elterlichen, aber eben entweder nur "mütterlichen" oder nur "väterlichen" Spenderzelle gleich ist. Somit ist mit dieser dritten definierten Klonierungstechnik die Möglichkeit gegeben, ein erwachsenes Individuum mit dem gleichen genetischen Programm zu vervielfältigen (Beier 1998).

2. Biologische Grundlagen

Die Entwicklung moderner molekulargenetischer und -biologischer Techniken lässt sich auf zwei zentrale Ereignisse in der modernen biologischen Forschung zurückführen: Einerseits die fundamentale Erkenntnis, dass DNA das Schlüssel-molekül für alle Lebensvorgänge darstellt, da in ihm die Erbinformation festgelegt ist, zum anderen die Entwicklung von Werkzeugen, die es ermöglichen, DNA molekular zu untersuchen und gezielt zu verändern.

Die DNA ist in einzelne Abschnitte, die Gene, gegliedert. Jedes Gen enthält Informationen für ein Genprodukt, im Allgemeinen für ein Protein (Eiweiß). Ein einzelner Organismus oder selbst eine Zelle des Organismus ist das komplexe Produkt vieler Proteine und ihrer Gene. So enthält zum Beispiel das Genom eines Säugers vermutlich bis zu 100.000 Gene. Selbst so einfache Organismen wie das Bakterium "Escherichia coli" besitzen 1.000 Gene. Entwicklungen der 70-er und 80-er Jahre erlaubten es, einzelne Gene oder Genabschnitte zu isolieren und in Bakterien zu vervielfachen. Gene wurden dadurch erstmals einer molekularen Analyse zugänglich.

In Ergänzung der Strukturanalyse von Genen geht die funktionelle Analyse der Frage nach, welche Funktion ein Gen übernimmt. Dabei ging es in den Anfängen der Molekularbiologie zunächst darum, grundlegende und allgemeine Prozesse zu verstehen: Wie wird DNA vervielfacht, wie wird die Information in Proteine übersetzt?

Durch die aktuelle Entwicklung sog. *transgener Techniken* wurde es möglich, biologische Vorgänge in Säugern in vivo auf molekularer Ebene zu untersuchen und die *Funktion einzelner Gene direkt zu bestimmen*. Der dabei eingeschlagene Weg, d.h. die Veränderung eines einzelnen Gens und die Analyse der Konsequenzen, erlaubt es, trotz der Komplexität von Säugern zu eindeutigen Aussagen zu gelangen. Durch schrittweise Analyse einzelner Gene können

so, wie bei einem Puzzlespiel, die einzelnen Ergebnisse zu einem Gesamtbild zusammengefügt werden. Transgene Techniken haben auch in der medizinischen Forschung große Bedeutung gewonnen. Krankheitsgene, die primär im Menschen identifiziert wurden, können durch diese Techniken gezielt auf einen Tierorganismus übertragen werden. In vielen Fällen lässt sich hierdurch das Krankheitsbild im transgenen Tier reproduzieren. Solche Tiermodelle für menschliche Krankheiten (Kap. III.1.1) können außerordentlich hilfreich sein bei der Entwicklung und Erprobung neuer therapeutischer Substanzen und Verfahren. Sie ermöglichen es außerdem, das molekulare Verständnis von Krankheitsursachen zu vertiefen und die Gültigkeit tierexperimenteller Befunde zu verbessern.

Totipotenz und Zelldifferenzierung

Das Problem, wie DNA vervielfacht, wie die Information in Proteine übersetzt wird, soll kurz noch an einem weiteren Beispiel eines biologischen Phänomens, der Totipotenz bzw. der Zelldifferenzierung, erläutert werden. Höhere Organismen entwickeln sich regulär aus einer befruchteten Eizelle, die sich zunächst weiter in noch totipotente Zellen teilt, aus denen eine Vielzahl unterschiedlicher Zelltypen mit unterschiedlichen Funktionen hervorgehen. Das Klonverfahren, das zur Erzeugung des Schafes Dolly führte (vgl. Abschnitt 3.3), hat das Problem aufgeworfen, den Begriff *Totipotenz einer Zelle* neu bedenken oder definieren zu müssen. Bisher war man in der Biologie paradigmatisch davon ausgegangen, dass die Differenzierung der Zellen bei allen Säugetieren schon in sehr frühen Phasen zu nicht reversiblen genetischen Modifikationen führe. Das "Experiment Dolly" zeigt jedoch, dass es offensichtlich möglich ist, ausdifferenzierte Zellen zu reprogrammieren und sie damit in einen Zustand zu versetzen, in dem sie alle Möglichkeiten, selbst die Möglichkeit der Ausbildung eines kompletten neuen Lebewesens, wieder besitzen, sie damit wieder totipotent sind.

Der wissenschaftliche und medizinisch-embryologische Begriff "Totipotenz" kann je nach Fragestellung auf unterschiedliche biologische Kompartimente bzw. auf unterschiedliche zellbiologische oder histologische Einheiten bezogen werden (Bundesregierung 1998; Niemann/Wrenzycki 1998):

- *Totipotenz einer Zelle*: Eine Zelle ist dann als totipotent anzusehen, wenn sie sich zu einem ausgereiften Lebewesen entwickeln kann. (Auf den Menschen bezogen bedeutet dies beispielsweise nach § 8 Abs. 1 zweiter Halbsatz

EschG, dass jede einem Embryo entnommene totipotente Zelle, die sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum zu entwickeln vermag, einem Embryo gleichgestellt wird.) Die Frage, wann die Totipotenz der Zellen eines frühen Embryos endet, ist derzeit Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. (Im Zusammenhang mit den rechtlichen Fragestellungen des Klonens und den Implikationen für den Menschen wird in Kapitel VII des vorliegenden Berichtes auf diesen Problembereich eingegangen).

- *Totipotenz eines Zellkerns*: Ein totipotenter Zellkern ist Voraussetzung für ein erfolgreiches Klonen bei Anwendung der Methode der Kerntransplantation. Nicht erforscht ist, unter welchen Voraussetzungen ein isolierter transferierter Zellkern sich in einer entwicklungsfähigen Zelle, nach gegenwärtiger wissenschaftlicher Erkenntnis nur in einer Eizelle, deren eigener Zellkern entfernt worden ist, weiterentwickeln und schließlich zu einem ausgereiften Lebewesen heranbilden kann. Es handelt sich hierbei um grundlegende Fragen der molekularen Genetik und um aktuelle entwicklungsphysiologische Fragen.

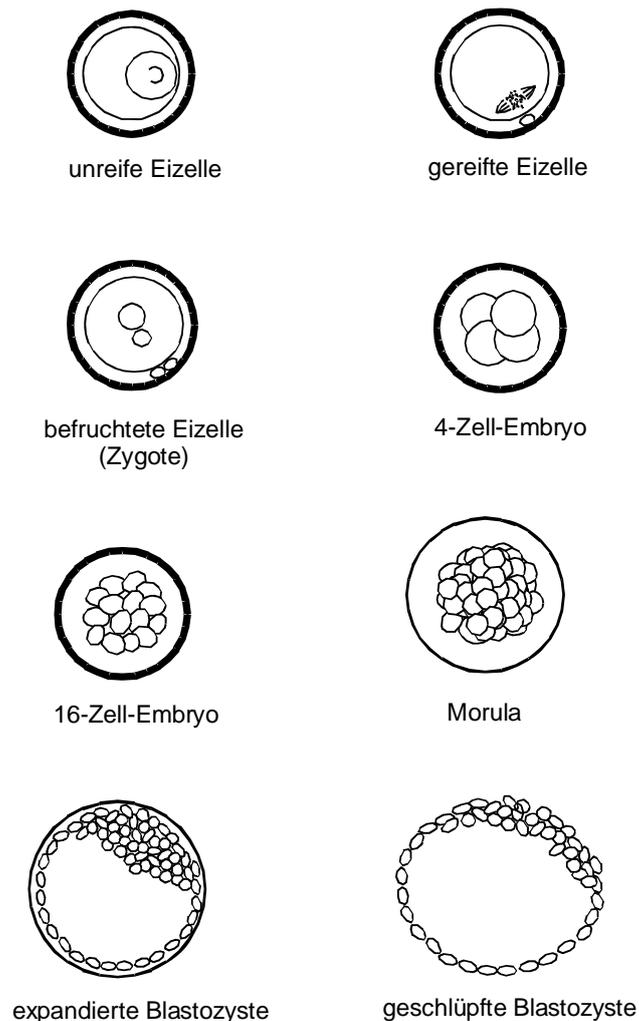
Fortpflanzungsbiologie

Die Voraussetzung für die biogenetische Manipulation von Säugern (das Herstellen transgener Tiere oder das Klonen) war das Verständnis ihrer Fortpflanzungsbiologie. Techniken zur Isolation und kurzzeitigen Kultivierung (in vitro) von befruchteten Eizellen oder auch Embryonen sowie für den Transfer von Eizellen und Embryonen in Ammenmütter wurden in den 50-er und 60-er Jahren entwickelt (Birchmeier/Britsch 1998).

Bereits wenige Tage nach der Geburt befindet sich im Ovar (Eierstock) eines weiblichen Säugetieres ein Pool sämtlicher Oozyten (Eizellen), die im gesamten Leben eines Tieres gebildet werden (200.000 bis 400.000 Oozyten), bei den meisten Arten ist deren Vermehrung in der Tat bereits pränatal beendet (so auch beim Menschen). Die Oozyten sind in der sog. Prophase der ersten meiotischen Teilung arretiert und verharren in diesem Reifestadium über lange Zeit. Mit Beginn der Geschlechtsreife beginnt eine weitere Wachstumsperiode der Eizellen, die sog. *Oozytenreifung*, die in Kern- und zytoplasmatische Reifung unterteilt wird. Es erfolgt nun die Fortsetzung der meiotischen Teilungen: Jede Säugerzelle besitzt zwei Chromosomensätze (diploider Chromosomensatz), die jeweils von der Mutter oder dem Vater stammen. Bei den Reifeteilungen wird der diploide Chromosomensatz auf einen haploiden, d.h. einen einzigen

Chromosomensatz reduziert und im weiteren Zellteilungsverlauf erlangt die Oozyte durch Verlassen einer schützenden Hülle (Follikel) die vollständige Befruchtungskompetenz.

Abb. 1: Oozytenreifung und frühe Embryonalentwicklung



Quelle: Niemann/Wrenzycki 1998, S. 11

Die *Embryonalentwicklung* (Abb. 1) beginnt mit der Befruchtung der Eizelle durch ein Spermium, die Oozyte beendet die zweite meiotische Teilung und der zweite Polkörper wird ausgebildet. Membranen bilden sich um den mütterlichen und väterlichen Chromosomensatz und bilden so den weiblichen und männli-

chen Vorkern. Diese Kerne verschmelzen, wodurch die befruchtete Eizelle und damit alle Tochterzellen wieder einen diploiden Chromosomensatz erhalten. Danach werden die weiteren Zellteilungen eingeleitet. Bei manchen Tierspezies (z.B. Amphibien) laufen diese Zellteilungen während der frühen Embryonalentwicklung sehr schnell ab und schon nach 24 Stunden sind mehr als 60.000 Zellen vorhanden. Im Gegensatz dazu benötigen Säuger sehr viel mehr Zeit. Bei der Maus wird z.B. das Zwei-Zell-Stadium nach 16 Stunden erreicht, nach 3 bis 4 Tagen sind es etwa 64 Zellen, die eine Blastozyste bilden. Eine Implantation (Einnistung) in den Uterus findet nach 4 bis 5 Tagen statt. *Der relativ langsame Ablauf der frühen Entwicklung bei Säugetieren macht es überhaupt erst möglich, während dieser Stadien am Embryo verändernd einzugreifen* (Birchmeier/Britsch 1998, S. 26 ff.; Niemann/Wrenzycki 1998, S. 9 ff.).

3. Klonierungsverfahren

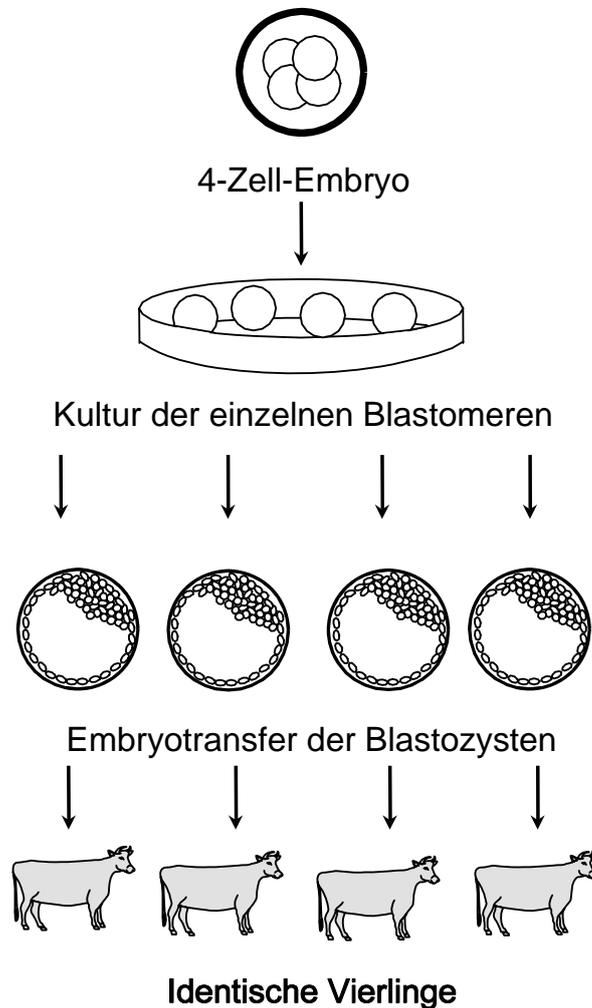
Künstliche Klonierungsverfahren können angewandt werden zur Herstellung von Kopien einzelner Gene, Zellen oder ganzer Organismen. Die Klonverfahren sind somit Vermehrungs- bzw. Vervielfältigungstechniken. Klontechniken zählen zum Bereich der Biotechnologie. Beim *Klonen* wird die Erbsubstanz innerhalb der Zellkerne nicht verändert.

Für das Klonen von Säugetieren (bzw. von vollständigen Organismen) kommen folgende zu unterscheidende Verfahren in Betracht: die Entwicklung isolierter embryonaler Zellen (*Blastomeren-Isolation*), das *Embryosplitting* und der *Kerntransfer*.

3.1 Abspaltung totipotenter Zellen (Blastomeren-Isolation)

Bei dem Verfahren der sog. Blastomeren-Isolation werden von einem "frühen Embryo" totipotente Zellen (Blastomeren) abgespalten und getrennt zur Entwicklung gebracht. Ein solcher Eingriff, der die natürliche Zwillings-/Mehrlingsbildung nachahmt, wie sie auch beim Menschen zu beobachten ist, führt zu eineiigen Mehrlingen, die in der Regel in ihrer Erbinformation identisch sind. Abbildung 2 dokumentiert die Erstellung genetisch identischer Vierlinge mit Hilfe dieses (noch relativ neuen) Verfahrens, bei dem die Blastomeren einzeln *in vitro* zu Zellen kultiviert werden und die entstandenen Blastozysten (nach vielfachen Zellteilungen) auf Empfängertiere übertragen werden.

Abb. 2: Genetisch-identische Vierlinge durch Blastomeren-Isolation



Quelle: Niemann/Wrenzycki 1998, S. 18

Neue Untersuchungsergebnisse zeigen, dass es beim Rind gelungen ist, nach Vereinzelung der vier Blastomeren von einem 4-Zell-Embryo vier entwicklungsfähige Blastozysten zu erhalten, die nach Transfer zu regulären Trächtigkeiten und später zur Geburt von vier identischen Kälbern führten.

3.2 Embryosplitting (mikrochirurgische Embryonenteilung)

Das Verfahren der Blastomerenisolation ist heute in der Praxis durch vereinfachte mikrochirurgische Teilungsverfahren (Embryosplitting) abgelöst worden. Denn auch in späteren Stadien der Embryonalentwicklung können durch Teilung des Embryos noch Mehrlinge erzeugt werden, die in der Regel genetisch identisch sind. Das *Embryosplitting ist die technisch einfachste Klontechnik*. Ihre gängigste Version ist die sog. Zwillingsproduktion, bei der versucht wird, aus einem Embryo zwei Embryonen zu machen. Embryonen sind von einer Eihülle (Zona pellucida) umgeben, die sich vor der Einnistung in die Gebärmutter auflöst (Kap. II.2.1). Beim Splitting wird die Eihülle von Embryonen im Morula- oder Blastozystenstadium (ca. 40 bis etwa 80 Zellen) eröffnet. Dann wird die Hälfte der Zellen abgesaugt. Die Teilung der Embryonen erfolgt dabei mikrochirurgisch möglichst exakt in zwei Hälften. Danach wird die Eihülle mit den verbleibenden Zellen wieder verschlossen, die abgesaugten Zellen werden in eine andere Eihülle, aus der zuvor die Zellen einer unbefruchteten Eizelle komplett entfernt worden sind, eingefügt, die anschließend verschlossen wird. Die Hälften werden dann auf geeignete Empfängertiere übertragen (Niemann/Wrenzycki 1998, S. 20 f.).

Die erreichbaren Ergebnisse der mikrochirurgischen Teilung lassen sich am besten im nachfolgenden Beispiel verdeutlichen. Die Teilung von 50 Rinderembryonen in 100 Hälften kann nach Transfer auf 100 Empfänger eine 50 %-ige Trächtigkeitsrate (d.h. 50 Trächtigkeiten) ergeben, was im Vergleich zu nicht mikrochirurgisch geteilten Embryonen eine durchschnittliche Steigerung der Effizienz um 30-40 % darstellt (basierend auf einer durchschnittlichen Trächtigkeitsrate von etwa 60 % bei nicht mikrochirurgisch geteilten Embryonen). Etwa 25-40 % der Nachkommen können monozygote Zwillinge sein (Saito/Niemann 1993). Ähnliche Entwicklungsquoten können auch bei Schaf und Ziege erzielt werden. Im Gegensatz dazu ist die Effizienz beim Schwein deutlich geringer, da zum einen die Anzahl der geborenen Ferkel nach mikrochirurgischer Embryonenteilung mit etwa 20 % gegenüber 50 % nach Transfer unbehandelter Embryonen deutlich reduziert ist und zum anderen der Anteil an monozygoten Zwillingspaaren nur bei etwa 2 % liegt. Das Schwein weist damit in dieser Hinsicht ähnliche "Erfolgsraten" wie die Labortiere Maus und Kaninchen auf (Reichelt/Niemann 1994).

Eine beliebige weitere Teilung von Embryonen zur Generierung einer größeren Anzahl genetisch-identischer Nachkommen scheitert grundsätzlich an dem

Unterschreiten einer kritischen Zellzahl, die für die Aufrechterhaltung einer Embryonalentwicklung erforderlich ist. Über Nachkommen, die z.B. durch Viertelung von Embryonen entstanden sind, ist nur sehr vereinzelt berichtet worden (Niemann/Wrenzycki 1998, S. 21).

3.3 Kerntransfer

Nur mit Hilfe des Kerntransfers lassen sich potenziell größere Gruppen genetisch weitgehend identischer Nachkommen erstellen. Das Verfahren geht auf Arbeiten von Hans Spemann zurück, in denen er nachweisen konnte, dass sich normale Nachkommen aus einem der vielen embryonalen Kerne beim Wassermolch entwickeln konnten und für die er später den Nobelpreis erhalten hat. Hans Spemann berichtete im Jahr 1938, dass er bereits 1905 mit einem Babyhaar eine unvollständige Ligatur durch eine befruchtete Eizelle (Zygote) vom Wassermolch gelegt hatte. Daraufhin begann die Seite mit dem Kern sich normal zu teilen und im 16-Zellstadium wanderte ein Kern in die kernlose Hälfte. Die Ligatur wurde nun festgezogen, um eine vollständige Trennung der beiden Hälften zu erreichen. Es entwickelten sich aus den beiden Hälften zwei identische Larven. Auf der Grundlage dieser Befunde entwickelte Spemann das Konzept für den Kerntransfer, wie es noch heute bekannt ist (Niemann/Wrenzycki 1998, S. 23).

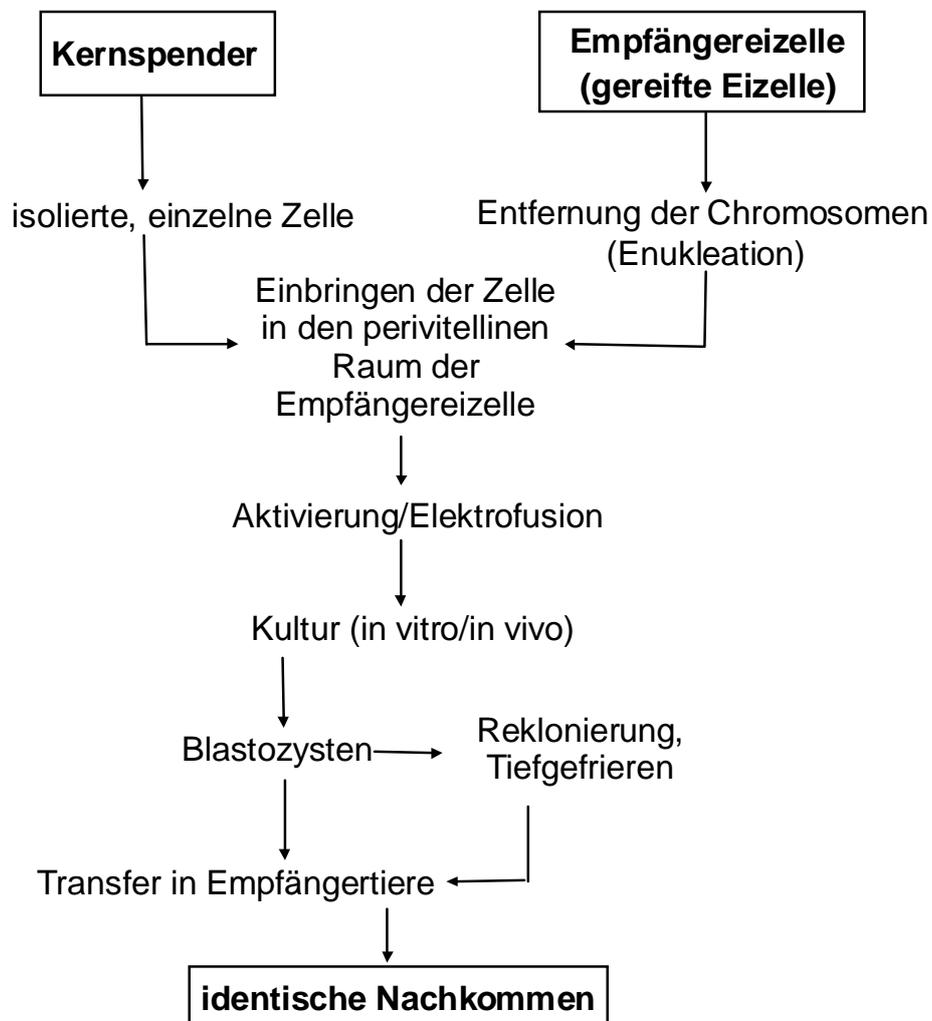
Embryosplitting und Kerntransfer unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Technik und der genetischen Identität der resultierenden Embryonen fundamental. Das Embryosplitting verändert weder das Alter noch die (Toti-)Potenz der verwendeten Zellen. Die aus der Teilung hervorgehenden (beiden) Embryonen befinden sich im selben Entwicklungsstadium, sind also genauso alt, wie es der ungeteilte Embryo nun wäre, und sind genetisch völlig identisch. Die Technik des Klonens mit Hilfe des Kerntransfers beschreitet einen anderen Weg, indem der Zellkern (das gewünschte Erbgut) einer totipotenten Blastomere oder einer nicht mehr totipotenten Zelle (eine embryonale, eine fötale oder sogar eine differenzierte Körperzelle) in eine unbefruchtete Eizelle übertragen wird, deren Zellkern (mit dem nicht gewünschten Erbgut) zuvor entfernt worden ist. Somit ist mit dieser Methode grundsätzlich die Möglichkeit gegeben, sozusagen ein erwachsenes Individuum mit seinem gleichen genetischen Programm zu vervielfältigen. Gleichzeitig bedeutet dieser Fortpflanzungsweg aber auch, dass ein neues Individuum entsteht, dessen Existenz nicht auf die Befruchtung einer Eizelle durch eine Samenzelle zurückzuführen ist.

3.3.1 Technischer Ablauf des Kerntransfers

Die Grundlagen für das heute bekannte Klonen von Embryonen landwirtschaftlicher Nutztiere wurden 1986 von Willadsen von der Universität Cambridge (Großbritannien) beschrieben, der mit dieser Technik beim Schaf erstmalig identische Nachkommen erzeugen konnte (Willadsen 1986).

Mit einer Pipette wird die Spenderzelle in den perivitellinen Raum (Zwischenraum zwischen Zytoplasma und Zona pellucida) der Empfängeroozyte eingesetzt, der vorher die eigenen Chromosomen im Vorgang der so genannten *Enukleation* (Kernentnahme) entfernt worden sind (Abb. 3).

Abb. 3: Schematische Darstellung des Klonens durch Kerntransfer



Unter der Voraussetzung, dass die Membranen von Spenderzelle und Empfänger-oocyte eng und in ausreichendem Umfang aneinanderliegen, kann durch Anlegen geeigneter elektrischer Pulse eine lokal begrenzte *Fusion* der beiden Membranen erreicht werden. Dadurch wird die Spenderzelle in das Zytoplasma der Empfängerzelle aufgenommen (vgl. Bondioli et al. 1990). Vor, während oder nach der Fusion erfolgt die *Aktivierung der Empfängereizelle* durch geeignete chemische oder elektrische Stimuli. Nachdem die Spenderzelle in das Zytoplasma aufgenommen worden ist, sind eine Reihe molekularer und biochemischer Veränderungen erforderlich, um den Kern der Spenderzelle zurückzuprogrammieren ("Reprogramming") und damit entwicklungsmäßig identisch mit dem Kern einer Zygote zu machen (vgl. Kono 1997). In den meisten Fällen kann man ein Anschwellen des übertragenen Kernes beobachten. Nach erfolgreicher Fusion erfolgt die *In-vivo-* oder *In-vitro-Kultur* der rekonstituierten Embryonen bis zum gewünschten Entwicklungsstadium. Es schließt sich eine *Übertragung der Embryonen* auf die endgültigen Empfängertiere an, oder ein *Tiefgefrieren* oder ein *Reklonieren*, d.h. die Zellen werden erneut als Spender in einem weiteren Kerntransferzyklus verwendet.

3.3.2 Kerntransfer mit embryonalen und fötalen Zellen

Bei Säugern gelang das kerntransferbasierte Klonen erst in den achtziger Jahren und (vor Dolly) nur *mit Kernen embryonaler Zellen*. Beim Kerntransfer mit embryonalen oder fötalen Zellen stammen die Zellkerne aus Embryonen oder Föten. Dazu werden Zellen aus der Eihülle eines Embryos gesaugt und nach *In-vivo-* oder *In-vitro-Reifung* einzeln mit je einer Zelle fusioniert, die vorher zur Entfernung des ungewünschten Erbgutes entkernt wird.

Karl Illmensee von der Universität Genf und Peter Hoppe vom Jackson-Laboratorium in Bar Harbor (Maine, USA) behaupteten 1981, dass es ihnen gelungen sei, drei Mäuse aus relativ weit entwickelten embryonalen Zellkernen zu klonen (Illmensee/Hoppe 1981). Doch konnte dieses Experiment zunächst weder von ihnen noch von sonst jemand erfolgreich wiederholt werden, so dass ihre Veröffentlichung bald mit erheblichem Zweifel behaftet war (Albrecht 1998) (inzwischen gelten sie jedoch als rehabilitiert). McGrath/Solter (1984a) postulierten sogar, dass es biologisch unmöglich sei, Mäuse selbst aus Kernen von frühen embryonalen Zellen (Blastomeren) zu klonen. Damals nahm man allgemein an, dies gelte für alle Säuger. Gleichwohl erwies sich das Klonen

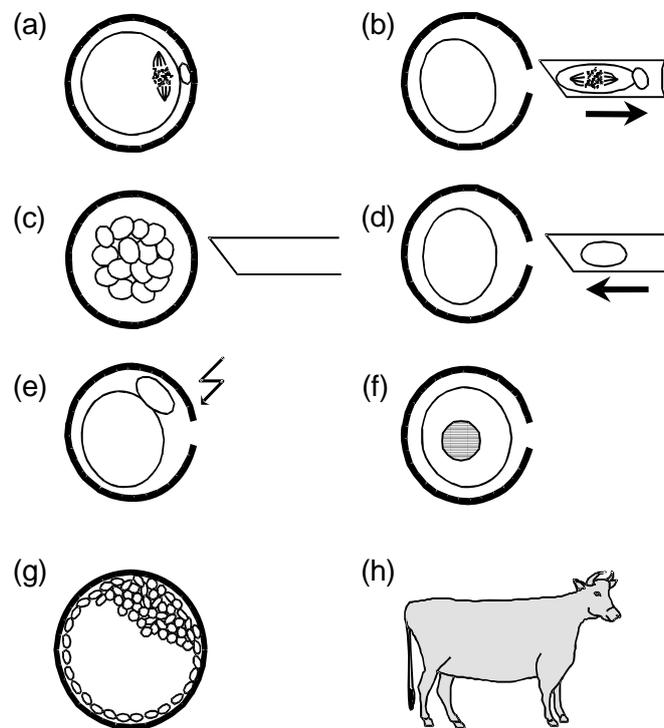
von Säugern (auf Basis und unter Weiterentwicklung der von McGrath und Solter entwickelten Kerntransfertechnik) schließlich doch als durchführbar.

Dies gelang allerdings nur mit embryonalen Zellen. Als Erster hatte Steen Willadsen am AFRC-Institut für Tierphysiologie in Cambridge (UK) bei Schafen Erfolg: Er fusionierte Blastomeren aus Embryonen des 8-Zell-Stadiums mit entkernten Oozyten und gewann aus diesem Experiment offensichtlich gesunde Lämmer (Willadsen 1986). Kurz darauf gelang der Arbeitsgruppe um Randall Prather und Neil First von der Universität Wisconsin in Madison bei Rindern mittels der Kerntransfertechnik Kälber aus Blastomeren des 8- bis 16-Zell-Stadiums zu klonen (Prather et al. 1987). Stice und Robl von der Universität Massachusetts in Amherst dokumentierten im anschließenden Jahr das Klonen von Kaninchen aus Blastomerenkernen des 8-Zell-Stadiums (Stice/Robl 1988). Ebenso gelang das Klonen von Schweinen (bis heute jedoch nur ein Ferkel) aus Blastomerenkernen des 4-Zell-Stadiums (Prather et al. 1989; Robl/Stice 1989), von Mäusen aus solchen des 2-, 4- und 8-Zell-Stadiums (Cheong et al. 1993; Kono et al. 1992; Tsunoda et al. 1987), von Ziegen aus 32-Zell-Blastomeren (Zhang/Li 1998) und schließlich auch von Primaten: Eine Arbeitsgruppe um Don Wolf vom Oregon Regional Primate Research Center in Beaverton gelang das Klonen von Rhesusaffen aus Blastomerenkernen des 4- bis 8-Zell-Stadiums (Meng et al. 1997).

Doch nicht nur die Zahl der erfolgreich durch Kerntransfer geklonten Säugerarten stieg, auch bei der Verwendung von Spenderzellkernen aus weiter differenzierten Zellen wurden Fortschritte gemacht. Bei den obigen Beispielen stammen die Spenderkerne noch aus frühen Blastomeren, also aus Zellen, die bei den ersten Furchungsteilungen einer befruchteten Eizelle entstehen. Solche Blastomeren sind in der Regel ohnehin totipotent: Wenn sich etwa die Blastomeren eines 4-Zell-Säugerembryos voneinander lösen, kann sich theoretisch aus jeder von ihnen noch ein vollständiges Tier entwickeln. Man könnte also zur Gewinnung von Klonen aus einem 4-Zell-Embryo, oft auch noch aus einem 8-Zell-Embryo, diesen einfach durchtrennen und wäre auf die Kerntransfer-technik gar nicht angewiesen.

Anders wird es, wenn der Embryo sich weiterentwickelt und an Zellzahl zunimmt: Irgendwann verlieren seine Zellen ihre ursprüngliche Totipotenz - das heißt, eine solche Zelle ist dann alleine und aus sich heraus nicht mehr im Stande, sich zu einem ganzen Tier zu entwickeln. Derartige Zellen haben begonnen, sich zu differenzieren, etwa zu Haut- oder Nervenzellen, zu Muskel- oder Knochenzellen oder zu Zellen des Verdauungstrakts.

Abb. 4: Schematische Darstellung des Kerntransfers mit embryonalen Zellen



- (a) Metaphase II-Oozyte
- (b) Metaphase II-Oozyte nach Entfernung der Chromosomen
- (c) Spenderembryo mit 16 Blastomeren
- (d) entkernte Empfängeroozyte vor Transfer der Blastomere
- (e) Oozyte und Blastomere nach Transfer
- (f) Aufnahme der Blastomere im Ooplasma nach Elektrofusion und Kernschwellung als Zeichen der Reprogrammierung
- (g) Kultur bis zur Blastozyste
- (h) genetisch-identischer Nachkomme nach Transfer auf ein Empfängertier

Quelle: Niemann/Wrenzycki 1998, S. 30

Doch wie sich zeigte, bewahren die Kerne von Zellen fortgeschrittener Embryonen offenbar ihr Potenzial zur Totipotenz und können, in eine Eizelle eingebracht, diese Totipotenz wiedergewinnen: So erwiesen sich bei Kaninchen Kerne aus 32- bis 64-Zell-Embryonen (Yang et al. 1992) und bei Rindern

Kerne aus 48- bis 64-Zell-Embryonen (Bondioli et al. 1990) noch als fähig, die Entwicklung einer Eizelle zumindest bis zur Geburt zu steuern. Ferner gelang es, embryonale Zellen von Rindern und Schafen in Kultur zu vermehren und solche kultivierten Zellen erfolgreich zum kerntransferbasierten Klonen einzusetzen (Campbell et al. 1996; Wells et al. 1997). Damit zeichnete sich bereits die Möglichkeit ab, Zellen vor dem Kerntransfer in Kultur genetisch zu manipulieren (Kap. 3.3.3). Der Vorgang des Kerntransfers mit embryonalen Zellen als Spenderzellen ist in Abbildung 4 dargestellt.

3.3.3 Kerntransfer mit adulten Zellen ("das Schaf Dolly")

In jüngerer Zeit sind auch somatische Zellen als Spenderzellen eingesetzt worden. Wissenschaftlern am Tierzuchtinstitut Roslin bei Edinburgh war 1997 im Zuge von Kerntransplantationen ein Klonierungsexperiment gelungen, das zur Geburt des inzwischen weltweit bekannten Schafes "Dolly" geführt hat.

Bei den Experimenten in Schottland verfolgten die Wissenschaftler *drei parallele Ansätze* (vgl. Wilmut et al. 1997, S. 810 ff.). Als Spenderzellen für die Klonierung waren Zellen von jungen Schafsembryonen, Fibroblastenzellen (Bindegewebszellen) von Föten eines Schafes und schließlich auch Zellen von Milchdrüsengewebe (Zellen aus einer Euterzell-Linie) eines sechs Jahre alten ausgewachsenen Schafes in der Gewebekultur gezüchtet worden. Jeweils fünf Tage vor dem Klonierungsexperiment hatte man die Nährstoffkonzentration durch Entzug des Kulturmediums der Spenderzellen drastisch verringert. Dadurch kamen alle Zellen in der Kultur in eine Notlage (sie "hungerten"), die zum Wachstumsstillstand und zur Zellteilungsruhe führte. Diese Phase des Zellzyklus bezeichnet man als G₀-Phase. Die Überführung der Spenderzellen in die G₀-Phase scheint nach heutigem Kenntnisstand aber keine unbedingt notwendige Voraussetzung für den Erfolg des Kerntransfers zu sein, da beim Rind Kälber nach Verwendung von fötalen Fibroblasten in der sog G₁-Phase als Spenderzellen geboren wurden. Von entscheidender Bedeutung für einen möglichst großen Erfolg des Kerntransfers erscheint die *Synchronisation des Zellzyklus der Spender- und Empfängerzelle*. Eine Kombination von nicht passenden Entwicklungsstadien des Spenderzellkerns mit der Empfängereizelle resultiert in Chromosomenschäden oder einer Fehlverteilung der Chromosomen, und damit ist eine "normale" Weiterentwicklung der Embryonen nicht gewährleistet (Niemann/Wrenzycki 1998, S. 32 ff.).

Zwei Tage vor der *in einem mikroelektrischen Feld durchgeführten Klonierungsfusion von Spenderzellkern und Empfängereizelle* hatten die schottischen Forscher mehrere Schafe hormonell stimuliert, um sie als Leihmütter für die geklonten Embryonen zu konditionieren, d.h. die geklonten Embryonen in eine "passende" Gebärmutter (also in ein drittes beteiligtes Tier) einpflanzen zu können. Nach derart synchronisierten Embryotransfers entwickelten sich

- von 385 aus Embryonalzellen geklonten Keimen vier bis zur Geburt von Lämmern,
- von 172 geklonten Embryonen aus fötalen Zellen entwickelten sich drei bis zur Geburt von Lämmern,
- aus 277 geklonten Keimen, die aus Milchdrüsenzellen ausgewachsener Schafe entstanden waren, entwickelte sich nur ein einziges geklontes Lamm "Dolly".

Das überraschende an dem Experiment Dolly ist, dass sich eine Säugereizelle, der ein Kern einer ausdifferenzierten Körperzelle übertragen wird, zu einem vollständigen Organismus entwickeln kann. Das genetische Material im Zellkern einer ausdifferenzierten Körperzelle ist im Vergleich zum genetischen Material im Zellkern einer befruchteten Eizelle in vielfältigster Hinsicht funktionell differenziert und modifiziert. Bislang war man (als ein biologisches Paradigma) immer davon ausgegangen, dass diese angesprochenen Modifizierungen irreversibel sind (Kap. III.2). Man hatte angenommen, dass Zellkerne von Körperzellen prinzipiell nicht mehr in der Lage sind, reprogrammiert werden zu können, um sich entsprechend wieder entwickeln zu können (also wieder totipotent zu werden).

Die vielfach geäußerten Zweifel an der Herkunft von Dolly sind inzwischen durch die Ergebnisse von DNA-Mikrosatelliten-Analysen (Ashworth et al. 1998) und DNA-Fingerprinting (Singer et al. 1998) ausgeräumt worden, in denen Dollys Abstammung aus der Euterepithelzelle eines namenlosen Finn Dorset Schafes bestätigt wurde (Solter 1998). Dolly wurde nach Erreichen der Geschlechtsreife verpaart und hat im Frühsommer 1998 gesunde Nachkommen zur Welt gebracht. Weitere, ebenfalls gesunde Drillinge wurden im Frühjahr 1999 geboren, was auf eine ungestörte Fruchtbarkeit dieses Tieres hinweist (Niemann 1999, pers. Mitt.).

Von französischen Forschern wurde über Trächtigkeiten und erfolgte Geburten beim Rind nach Transfer von Embryonen berichtet, bei denen die Spenderzellen aus der Haut oder Muskulatur von Kälbern stammten (vgl. Butler 1998). Japanische Arbeitsgruppen haben die Geburt geklonter Kälber nach Verwen-

dung von somatischen Zellen aus der Gebärmutter bekannt gegeben (Nature 1998). Auch von einer neuseeländischen Arbeitsgruppe wurde die Geburt eines Kalbes nach Verwendung einer Euterzelle als Kernspender berichtet (HAZ 1998). Inzwischen kann durch eine Reihe wissenschaftlicher Originalpublikationen belegt werden, dass eine Vielzahl verschiedenster Zellen erfolgreich im Kerntransfer verwendet und nachfolgend damit normale Jungtiere geboren werden können (Koto et al. 1999; Renard et al. 1999; Wells et al. 1999; Zakhartchenko et al. 1999).

Die bisher vorliegenden Daten bei landwirtschaftlichen Nutztieren, insbesondere bei Rind und Schaf, zeigen, dass Zellen unterschiedlichen Ursprungs im Kerntransfer eingesetzt werden können und eine weitere Entwicklung möglich ist. Danach sind beim Rind embryonale Zellen, kultivierte embryonale Zellen, kultivierte fötale Zellen sowie kultivierte adulte Zellen erfolgreich im Kerntransfer verwendet worden. Beim Schaf wurden neben den für das Rind bekannten Zellen auch kultivierte adulte Zellen eingesetzt. Bei den anderen Spezies sind die Daten in dieser Hinsicht dagegen noch sehr präliminär. Bemerkenswert erscheint, dass offenbar fötale Fibroblasten relativ gut für den Kerntransfer geeignet erscheinen, was unter praktischen Bedingungen von besonderem Interesse erscheint, da diese Zellen in Kultur gut zu handhaben sind, *auch wenn die Etablierung einer echten klonalen Zell-Linie noch nicht gelungen ist* (Niemann/Wrenzycki 1998, S. 32 ff.).

Gleichheit der Nachkommen

Auch nach Kerntransfer ist zu berücksichtigen, dass die *Nachkommen nicht vollständig genetisch-identisch* sind, denn im Zytoplasma der Empfängeroozyte befinden sich auch nach Entfernung des eigenen Chromosomensatzes noch Mitochondrien, die ein eigenes kleines Genom besitzen. Beim Menschen enthält dieses Genom 13 Gene, was etwa 0,01-0,02% des Gesamtgenoms entspricht. Die Mitochondrien, die wesentlich für die Energiebereitstellung einer jeden Zelle sind, unterliegen beim Säuger einem mütterlichen Erbgang. Mitochondriale DNA (mt-DNA) befindet sich in jeder Zelle zu etwa 10^3 bis 10^4 Kopien. Die überwiegende Mehrzahl der Kopien der mt-DNA ist bei der Geburt identisch (Homoplasmie). *Die mitochondriale Genetik wird bis heute nur in Ansätzen verstanden.* Aus Kerntransfer resultierende Nachkommen können aus folgenden Gründen nicht vollständig identisch mit dem jeweiligen Vorfahr sein:

- *genetische Faktoren*
 - Unterschiedliche mitochondriale DNA, die von unterschiedlichen Empfängeroozyten her stammt
 - akkumulierte somatische Mutationen, beispielsweise durch endogene Retroviren und andere Viren
 - Variationen in den Telomeren
- *epigenetische Faktoren*
 - Unterschiede im Imprinting
 - Interaktionen der Spenderchromosomen mit neuer Mikroumgebung der Empfängeroocyte, deren Art bisher weitgehend unbekannt sind
- *umweltbedingte Faktoren*
 - Extrazelluläre Umgebung
 - uterine Umgebung
 - postnatale Umgebung
 - Umwelteinflüsse

Es wird heute davon ausgegangen, dass aus Kerntransfer entstehende Nachkommen sich dennoch von ihrem Elternteil unterscheiden und auch etliche Variationen zwischen Kloneschwistern vorhanden sein werden. Bei einem Eigen-Kerntransfer (Empfänger- und Spenderzelle stammen von einem Individuum) würde allerdings ein höchstmöglicher Grad an Erbgleichheit erreicht werden. Mitochondriale DNA kann bei Nutztieren durchaus erkennbaren Einfluss auf wichtige Merkmale ausüben, beispielsweise auf solche, die erhebliche Energiemengen benötigen wie die Milchleistung. *Kloneschwister nach Kerntransfer werden sich aus den genannten Gründen deutlicher voneinander unterscheiden als monozygote Zwillinge aus mikrochirurgischer Embryonenteilung.* Immer ist zu berücksichtigen, dass sich der Phänotyp aus dem genetischen Anteil und dem Anteil der Umwelt zusammensetzt (Niemann/Wrenzycki 1998, S. 61).

Normalität der Nachkommen

In den letzten Jahren ist deutlich geworden, dass eine In-vitro-Phase (d.h. künstliche Erzeugung und Kultivierung) während der frühen Embryonalentwicklung gravierende Auswirkungen auf die späteren Föten und Nachkommen haben kann. Die Ursachen dafür sind bisher noch nicht vollständig bekannt. Vermutlich kommt es zu Veränderungen in der Transkriptionsaktivität während der Embryonalphase. *Inzwischen wurde sowohl bei Mäuse- und Rinderembryonen gezeigt, dass die In-vitro-Kultur gravierende Effekte auf das Expressions-*

muster entwicklungsrelevanter Gene haben kann. Beispielsweise wurde ein Gen, das wesentlich für die Ausbildung interzellulärer Verbindungen verantwortlich ist (Connexin 43), bei in vitro produzierten Rinderblastozysten nicht exprimiert, während entsprechende In-vivo-Stadien (Blastozysten) dieses Gen exprimierten (Niemann/Wrenzycki 1998, S. 58).

Nach Übertragung von Schafembryonen, die 5-6 Tage in vitro bis zur Blastozyste kultiviert worden waren, wurde bei einem beträchtlichen Anteil der Empfängertiere *deutlich verlängerte Trächtigkeitsdauern* beobachtet. Die Lämmer wiesen *erhöhte Geburtsgewichte* und eine *erhöhte neonatale Mortalität* auf. Auch beim Rind ist ein beträchtlicher Anteil der aus In-vitro-Produktion erstellten Kälber von diesem so genannten "*Large Calf Syndrome*" betroffen (Kruip/DenDaas 1997).

Ähnliche Beobachtungen wurden für Nachkommen nach Übertragung von Kerntransfer-Embryonen gemacht. *Totgeborene Lämmer zeigten eine unvollständige Entwicklung im Bereich des Urogenitaltrakts und des Gefäßsystems.* In allen anderen physiologischen Systemen waren die Tiere normal. Aus Kerntransfer resultierende Kälber waren bei der Geburt durchschnittlich um etwa 20-25 % größer als Kälber, die im normalen Embryotransfer oder über künstliche Besamung erstellt worden waren. Dieses stark beschleunigte Wachstum hielt jedoch nicht weiter an, so dass nach etwa einem Jahr keine Unterschiede mehr zwischen Tieren aus Kerntransfer, Embryotransfer oder künstlicher Besamung festzustellen waren (vgl. Wilson et al. 1995). Durchschnittlich sind 60-70 % der Kälber nach Kerntransfer unauffällig und normal. Etwa 30-35 % sind jedoch deutlich größer als normal, verbunden mit einer verlängerten Trächtigkeitsdauer. Diese übergroßen Kälber können zu *erheblichen Problemen bei der Abkalbung und erhöhten Verlusten*, sowohl bei den Kälbern als auch bei den Empfängertieren, führen. Wenn solche Kälber durch Kaiserschnitt gewonnen werden, überleben die meisten und entwickeln sich innerhalb weniger Monate zu normal großen Tieren. Ungefähr 10 % der Kälber weisen *auch andere Abnormalitäten, insbesondere im Gelenkbereich*, auf (Seidel 1992). Diese Befunde stammen von Kälbern, die nach Kerntransfer unter Verwendung von embryonalen Zellen (Blastomeren) geboren wurden. Es zeigte sich ferner, dass bei Rinder-Föten aus Kerntransfer-Blastozysten unter Verwendung von stammzellähnlichen Spenderzellen die Kotyledonen (fötaler Anteil der Plazentome) fehlten und hämorrhagische Veränderungen in den Karunkeln (mütterlicher Anteil der Plazentome; Plazentome dienen der Verbindung von fötalem und mütterlichem Gewebe) vorhanden waren, was auf *Störungen im Imprintingstatus wichtiger Gene* hindeuten kann (Niemann/Wrenzycki 1998, S. 59).

In einer Studie wurden postnatale Eigenschaften von Kälbern (40 Brangus-Kälber), die aus Kerntransferembryonen stammten, untersucht (Garry et al. 1996). Alle Kälber wurden durch Kaiserschnitt entbunden. Die Geburtsgewichte variierten sehr stark mit einem beträchtlichen Prozentsatz an Tieren mit beachtlichem Übergewicht. Die meisten Kälber zeigten sehr schwache Saugreflexe. In 34 von 40 Fällen wurden in den ersten Stunden Hypoxämie, Hypoglykämie, eine metabolische Azidose und eine Hypothermie beobachtet. Nur durch medizinische Hilfe konnte das Überleben der Tiere sichergestellt werden. Bei diesen Tieren wurden direkt nach der Geburt stark erniedrigte Thyroxin- und Trijodthyronin- (beides Schilddrüsenhormone) und stark erhöhte Insulinwerte festgestellt. Dies deutet auf zeitweilige Störungen in der Homöostase hin. Dementsprechend wurde *eine gestörte Energieregulation in der Gebärmutter als Ursache für das abnorme Wachstum der Kälber aus Kerntransfer* angesehen (Garry et al. 1996).

Diese Befunde haben einen kommerziell züchterischen Einsatz des Kerntransfers beim Rind bisher verhindert. Die vorliegenden Befunde bei Schaf und Rind deuten allerdings daraufhin, dass auch bei Verwendung anderer Spenderzellen (fötale Fibroblasten, somatische Zellen) mit übergroßen Nachkommen gerechnet werden muss (Niemann/Wrenzycki 1998, S. 60).

Serieller Kerntransfer

Alle Kerntransfertechniken versuchen größere Zahlen geklonter Nachkommen zu erzielen. Auch das sog. *Reklonieren* oder *serieller Kerntransfer* ist versucht worden. Hierbei wurde ein junges Embryonalstadium, das aus einem Kerntransfer entstanden ist, für erneute Klonierungen aufgeteilt und die entstandenen embryonalen Zellen wieder mit entkernten Eizellen fusioniert. Bei diesem Vorgehen gelangt also ein Embryo, der mit einer Klonierungstechnik erzeugt wurde, nicht zur Weiterentwicklung bis hin zur Geburt, sondern wird für einen neuen, zweiten Klonierungsschritt verwandt.

Wie oben beschrieben, dient hierbei ein geklonter Embryo (Morula oder Blastozyste) als Zellkernspender für die folgende Serie der Kerntransplantation. Wenn so z.B. in einem ersten Klonierungs-Durchgang zehn geklonte Blastozysten erzielt würden, könnten im nächsten Klonierungszyklus mehr als 100 neue Embryonen entstehen und in den folgenden Zyklen schließlich nach beliebiger Wiederholung eine theoretisch unbegrenzte große Zahl von Klonen erzeugt werden. So die theoretische Vorstellung, doch gegenwärtig ist die Realisierung dieses Konzepts noch nicht möglich, weil die Mortalität der jeweiligen

Embryonen von einem Klonierungsschritt zum nächsten rapide ansteigt und noch zahllose zellbiologisch und embryologisch erkennbare Probleme weit von einer Lösung im praktischen Bereich entfernt sind (Bundesregierung 1998).

3.3.4 Transgene Klone (Kerntransfer in Kombination mit gentechnischen Veränderungen)

Eine viel versprechende Perspektive in der Anwendung des Klonens sowohl in der Grundlagenforschung als auch in der Landwirtschaft besteht in der Kombination mit sog. transgenen Techniken (Kap. III und IV). In diesem Zusammenhang ist die Strategie, *embryonale Zell-Linien* bzw. sog. *embryonale Stammzellen (ES)* herzustellen, von sehr großem Interesse. Während der ersten Teilungen im Embryo werden Zellen produziert, die alle das gleiche Entwicklungspotenzial besitzen. Der erste klare Differenzierungsschritt (beim Säuger) läuft während der Bildung der Blastozyste ab, wenn die innere Zellmasse und das sog. Trophektoderm entstehen (Kap. II.2). Das Trophektoderm entwickelt sich nach der Implantation zu den extraembryonalen Membranen, die den Embryo umgeben und schützen und zur Bildung der Plazenta beitragen. Die innere Zellmasse entwickelt sich zum eigentlichen Embryo. Von diesen Zellen der inneren Zellmasse können Zell-Linien etabliert werden (dauerhaft vermehrungsfähige Zellen). Solche Zellen können auch nach einer Kultivierung noch in die meisten verschiedenen Zelltypen mit unterschiedlichen Funktionen differenzieren; sie sind totipotent (d.h. Zellen mit vollständiger Entwicklungspotenz). Diese Zellen werden deshalb embryonale Stammzellen genannt. Insgesamt steht die Entwicklung hier noch am Anfang. Trotz vielfältiger Bemühungen ist es bisher nicht gelungen, ES bei anderen Spezies als der Maus sicher zu etablieren (Birchmeier/Britsch 1998, S. 27).

Wie inzwischen zahlreiche Studien bei der Maus prinzipiell gezeigt haben, können embryonale Stammzell-Linien genetisch über Techniken der sog. *homologen Rekombination* verändert werden, wobei ganz gezielt Varianten eines bestimmten Gens (Allele) gegen eine andere ausgetauscht werden. Da solche Ereignisse einer homologen Rekombination immer nur in einem sehr geringen Anteil der Zellen einer Zell-Linie auftreten, müssen bei einem solchen Vorgang große Zahlen an geeigneten Zellen verfügbar sein. In vitro können und müssen diese Zellen auf die richtige Integration und Ausprägung des jeweiligen veränderten Gens überprüft werden, bevor sie dann ggf. als Spenderzelle mit dem gewünschten und veränderten Genom für eine Klonierung mittels Kern-

transfer verwendet werden. Diese Vorgehensweise führt zu transgenen Tieren. Durch homologe Rekombination in Verbindung mit der ES-Technologie können dann bestimmte Genabschnitte deletiert werden ("Knock-Out-Tiere"). Modifikationen der gleichen Technik erlauben es außerdem, völlig neue Genabschnitte gezielt an einen bestimmten Ort des Genoms einzubringen ("Knock-In"). Der Vorteil des Knock-In liegt darin, dass dieser neue Genabschnitt unter der Kontrolle der "natürlich" im Genom schon vorhandenen regulatorischen Elemente ausgebildet (exprimiert) wird, d.h. in einem vorhersagbaren Muster (Birchmeier/Britsch 1998, S. 31).

Bei Labortieren (z.B. Mäuse) gibt es auf Grund von Besonderheiten in der Embryonalentwicklung bislang keine sehr effizienten Kerntransferverfahren. Hier müssen transgene Tiere auf anderem Wege erzeugt werden. Bei Nutztieren, bei denen die aufgezeigten Kerntransferverfahren ja schon eingesetzt werden (können), konnte bislang nicht entsprechend verfahren werden, weil bei diesen Tieren keine Zell-Linien für eine gezielte genetische Veränderung des Genoms verfügbar waren. Doch zumindest konnte 1997 erstmalig gezeigt werden, dass Bindegewebszellen eines Schaf-Fötus, die bereits erfolgreich im Kerntransferverfahren verwendet wurden, auch für die Erzeugung gentechnisch veränderter (transgene) Tiere eingesetzt werden können. Es wurden In-vitro-Zellen (Zell-Linien) genetisch verändert, anschließend wurden die Zellen auf die erfolgreiche (erwünschte) Veränderung hin überprüft und dann zur Klonierung verwandt. *Das so erzeugte transgene Schaf "Polly" trägt ein Genkonstrukt für den menschlichen Blutgerinnungsfaktor IX, das in der laktierenden Milchdrüse exprimiert* (zur Geltung kommt und somit die mit dem Faktor IX angereicherte Milch produziert) wird (Niemann/Wrenzycki 1998, S. 64; Schnieke et al. 1997, S. 2130 ff.).

3.3.5 Offene Fragen

Kerntransferbasiertes Klonen gelingt bislang nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit, und die Erfolgswahrscheinlichkeit ist offenbar umso höher, je weniger differenziert die verwendete Spenderzelle ist und je länger die Zeitspanne reicht, die zur Reprogrammierung des eingebrachten Kerns zur Verfügung steht. Durch Kunstgriffe lässt sich (wie bei der Maus Cumulina) diese Zeitspanne zwar offenbar verlängern, doch auch dann erreichen nur höchstens eines oder zwei Tiere aus hundert Kerntransfers die Geburt. Das Klonierungsverfahren gehorcht keiner direkten Kausalbeziehung in dem Sinn, dass man

einen Zellkern in eine entkernte Eizelle verpflanzt und dadurch unweigerlich ein Tier erhält. Vielmehr gehen viele der so erzeugten Embryonen zu Grunde, und selbst die, die sich fortentwickeln, sterben nicht selten noch kurz vor oder kurz nach der Geburt ab (Tsunoda/Kato 1998). Denn zu bestimmten Zeitpunkten der Individualentwicklung müssen bestimmte Gene aktiviert werden. Wenn diese Aktivierung nicht möglich ist, aus welchem Grund auch immer, stirbt der Embryo oder das Tier oder erleidet Schäden (Kollek et al. 1998, S. 24). Das legt nahe, dass auch überlebende Tiere mit "Defiziten" behaftet sein könnten, die zwar ihrer bisherigen Entwicklung nicht im Wege standen, jedoch möglicherweise noch künftig ihre Gesundheit beeinträchtigen (Albrecht et al. 1998; Clarke 1992; Clarke et al. 1998).

Ob dies auf Dolly und die anderen aus mehr oder weniger differenzierten Zellen erzeugten Klontiere tatsächlich zutrifft, ist bislang immer noch offen. Zurzeit ist noch nicht genau bekannt, welche Mechanismen im Einzelnen zur Reprogrammierung und Dedifferenzierung des Donorgenoms führen, wie die daran beteiligten "Reprogrammierungsfaktoren" beschaffen sind und wo die Fehlerquellen liegen, die das kerntransferbasierte Klonen derzeit noch wenig effizient machen. Einer der Gründe dafür ist schlicht der, dass auch über die Mechanismen der differenziellen Genaktivierung in normalen Zygoten recht wenig bekannt ist. Letztlich sind Spermium und Oozyte ebenfalls hochdifferenzierte Zellen, deren Chromatin nach dem Befruchtungsvorgang umgeformt und reprogrammiert werden muss (Kap. III.2).

3.4. Forschungsgruppen im In- und Ausland

Die folgende kurze Darstellung der internationalen und nationalen Forschungsgruppen und ihrer Schwerpunkte im Bereich der vorwiegend anwendungsorientierten Arbeiten zum Klonen erfolgt größtenteils in Anlehnung an eine von Niemann/Wrenzycki erstellte Übersicht (1998, S. 85 ff.).

International

Zahlreiche Arbeitsgruppen haben in den letzten 20 Jahren dazu beigetragen, die mikrochirurgische Embryonenteilung bis zur praktischen Anwendungsreife (insbesondere beim Rind) zu entwickeln. Die Auswirkungen dieses Eingriffs auf die weitere Entwicklung bei Nutztieren sind deshalb heute gut bekannt. Arbeiten zur Proliferation bzw. Aggregation embryonaler Zellen bei landwirt-

schaftlichen Nutztieren wurden in den 80-er Jahren, insbesondere am AFRC Institute in Cambridge (UK), durchgeführt; der Schwerpunkt der Untersuchungen lag beim Schaf. Einzelne kanadische und US-amerikanische Arbeitsgruppen haben ebenfalls Resultate zur Proliferation embryonaler Zellen bei Schwein und Rind vorgelegt.

Die *Kerntransfertechnologie* wurde nach Publikation der ersten Ergebnisse beim Schaf (Willadsen 1986), insbesondere für das Rind durch die Forschungsgruppe der Granada Biosciences in Marquez (Texas, USA) mit dem Ziel einer schnellen praktischen Anwendung entwickelt. Dort sind in der zweiten Hälfte der 80-er Jahre einige tausend Kälber nach Übertragung von Kerntransfer-Embryonen geboren worden, wobei embryonale Zellen als Spender dienten. Auch nach Auflösung dieser Firma Anfang der 90-er Jahre wurden die Ergebnisse noch ausgewertet sowie international publiziert. Ebenso wie bei Granada Biosciences stand bei der kanadischen Zuchtorganisation Alta Genetics in Calgary die kommerzielle Anwendung dieser Technologie in der Rinderzucht im Vordergrund. Einen etwas anderen Ansatz hat die Arbeitsgruppe von ABS (Animal Breeder Services, eine der großen amerikanischen Zuchtorganisationen) beschritten. Dort wurde frühzeitig versucht, permanente embryonale Zell-Linien zu etablieren und solche Zellen als Spender im Kerntransfer zu verwenden. Auch die Resultate dieser Arbeitsgruppe sind in mehreren Publikationen dokumentiert und kulminierten in der Geburt des ersten geklonten Kalbes "Gene", über das im Jahre 1997 in einer kurzen Pressenotiz berichtet wurde.

An der University of Wisconsin (Madison, USA) wurden wichtige wissenschaftliche Grundlagen für die Weiterentwicklung des Kerntransfers bei Nutztieren erarbeitet. Dort sind die ersten geklonten Rinder- und Schweinenachkommen geboren und erstmalig kultivierte Zellen aus der Inneren Zellmasse als Spenderzellen erfolgreich verwendet worden. Mit kommerzieller Zielstellung hat eine Kooperation zwischen der Monash University in Melbourne (Australien) und australischen Zuchtorganisationen größere Anzahlen an klonierten Embryonen aus embryonalen Zellen erstellt. In der Nachfolge der Veröffentlichung von "Dolly" haben Arbeitsgruppen in Neuseeland, Frankreich sowie in Japan über die erfolgreiche Verwendung fötaler Fibroblasten, Haut- oder Muskelzellen sowie uteriner Zellen mit fortgeschrittenen Trächtigkeitsstadien oder Geburten von Kälbern in kurzen Pressenotizen berichtet.

Beim Schaf hat neben dem Roslin-Institut (Schottland) eine Arbeitsgruppe am Ruakura Agricultural Research Center in Neuseeland die erfolgreiche Verwendung fötaler Zellen mit der Geburt gesunder Nachkommen berichtet. In Italien arbeitet eine Arbeitsgruppe an der Universität Sardinien in enger Kooperation

mit dem Roslin Institut an der Weiterentwicklung des Kerntransfers beim Schaf. Beim Schwein sind die Arbeitsgruppen an der University of Missouri in Columbia (USA) sowie die Arbeitsgruppe der Firma BresaGen an der University of Adelaide (Australien) mit der Entwicklung des Kerntransfers beschäftigt. Bisher sind allerdings keine Trächtigkeiten oder Nachkommen bekannt geworden. Erfolgreicher Kerntransfer ist auch bei der Ziege durch eine chinesische Arbeitsgruppe mit der Geburt mehrerer Gruppen identischer Nachkommen nach Verwendung embryonaler Zellen berichtet worden. Beim Kaninchen sind von Arbeitsgruppen an der University of Massachusetts in Amherst (USA) und einer französischen Arbeitsgruppe bei INRA Nachkommen nach Verwendung rekonstituierter Embryonen erstellt worden. Eine amerikanische Arbeitsgruppe am Primate Center der University of Oregon hat über die erfolgreiche Klonierung bei Rhesusaffen berichtet.

National

In Deutschland ist seit den 80-er Jahren die mikrochirurgische Embryonenteilung für Embryonen für Rind, Schaf und Schwein unter verschiedenen Gesichtspunkten bis hin zur praktischen Anwendungsreife entwickelt worden. An der Tierärztlichen Hochschule Hannover wurden in Zusammenarbeit insbesondere mit der Rinderproduktion Niedersachsen (RPN) und dem Besamungsverein Neustadt a.d. Aisch mehrere Untersuchungen mit der Zielsetzung einer praktischen Anwendung durchgeführt, die in Veröffentlichungen und Tagungsbeiträgen sowie Dissertationen dokumentiert sind. Beiträge zur Weiterentwicklung der mikrochirurgischen Embryonenteilung beim Rind stammen aus den Arbeitsgruppen der Universität München und Mariensee, wo sowohl Grundlagen als auch anwendungsorientierte Aspekte untersucht und die Ergebnisse in mehreren Publikationen dokumentiert werden konnten. Bei den kleinen Wiederkäuern Schaf und Ziege haben Arbeitsgruppen von den Universitäten Gießen und Göttingen Untersuchungen zur mikrochirurgischen Embryonenteilung berichtet. Beim Schwein sind Arbeiten aus Göttingen und Mariensee bekannt. Die Arbeiten in Gießen ebenso wie in Mariensee wurden zeitweilig durch die DFG unterstützt. Grundlegende Untersuchungen zur Charakterisierung monozygoter Mäusezwillinge wurden an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) durchgeführt. Diese führten zur Entwicklung der so genannten "Intangible Variance"-Theorie; auch diese Arbeiten wurden durch die DFG finanziell gefördert. Die Ergebnisse der Arbeitsgruppen in Gießen, Göttingen und Hannover liegen in Form mehrerer Veröffentlichungen vor.

Untersuchungen zur Proliferation bzw. Aggregation embryonaler Zellen sind bei Schaf und Ziege aus der Universität Gießen sowie aus Mariensee für das Schwein bekannt. Diese Arbeiten waren sehr grundlagenorientiert, wurden überwiegend *in vitro* durchgeführt und durch die DFG im Normalverfahren bzw. im SFB 330 (Mariensee) finanziell gefördert. Die Ergebnisse zur Proliferation embryonaler Zellen sind in mehreren internationalen Publikationen dokumentiert.

Die Arbeitsgruppe an der Ludwig-Maximilian-Universität (LMU) in München hat sich schwerpunktmäßig mit der Weiterentwicklung des Kerntransfers beim Rind beschäftigt und dazu einige methodische Weiterentwicklungen liefern können, die in Form mehrerer Publikationen in internationalen Fachzeitschriften dokumentiert sind. Diese Arbeiten wurden überwiegend *in vitro* durchgeführt. Nach Transfer solcher aus Kerntransfer resultierenden Embryonen wurde bei den Empfängern eine etwas erhöhte Abortrate festgestellt. Die Arbeiten wurden durch finanzielle Mittel der bayerischen Forschungstiftung gefördert, zusätzlich erfolgte in jüngster Zeit eine Unterstützung durch die DFG. In Zusammenarbeit zwischen dem Institut für Reproduktionsmedizin und dem Besamungsverein in Neustadt a.d. Aisch wurde durch die Tierärztliche Hochschule Hannover 1992 die Geburt eines ersten Kalbes nach Kerntransfer berichtet. Diese Arbeiten wurden zu Gunsten einer Schwerpunktsetzung in München (LMU) aber nicht fortgeführt. Forschungsarbeiten zur Etablierung des Kerntransfers beim Schwein werden seit etwa einem Jahr in der Arbeitsgruppe Biotechnologie in Mariensee in engster Kooperation mit der Abteilung Zellbiologie im Fraunhofer Institut für Toxikologie und Aerosolforschung in Hannover durchgeführt. Zielsetzung der Arbeitsgruppen in München und Mariensee/Hannover ist die Etablierung fötaler oder somatischer Zell-Linien, die Möglichkeit einer effektiven Transfektion und möglicherweise einer gezielten genetischen Modifikation über Gene Targeting erlauben würden. Die Arbeiten der Marienseer/Hannoveraner Arbeitsgruppe werden durch das BMBF und die DFG (SFB 265) finanziell unterstützt.

Obwohl in Deutschland nur eine sehr begrenzte Anzahl an Arbeitsgruppen Kapazitäten besitzt, aufwendige Forschungsarbeiten im Klonen bei Nutztieren durchzuführen, ist eine relativ gute Infrastruktur vorhanden. Insbesondere anwendungsorientierte Forschungsarbeiten sind vielfach durch die Zuchtorganisationen und Besamungsstationen finanziell und materiell unterstützt worden. Dies unterstreicht das große Interesse der praktischen Tierzucht an diesen Verfahren. Die deutschen Arbeitsgruppen sind im internationalen Maßstab wettbewerbsfähig, wie an den international angesehenen Fachpublikationen abzulesen ist. Beim Kerntransfer bestehen aktuell Schwerpunkte bei den Arbeitsgruppen in München (Rinder) sowie in Mariensee (Schweine).

Diese kurze Übersicht kann nicht vollständig sein, da insbesondere in der Folge der "Dolly"-Veröffentlichung sich aktuell etliche neue Arbeitsgruppen in diese Thematik begeben haben, deren Publikationen von Arbeitsergebnissen in naher Zukunft zu erwarten sind.

III. Klonen in der Biomedizin

In diesem Kapitel soll das Potenzial des (kerntransferbasierten) Klonens für die angewandte biomedizinische Forschung erörtert werden. Im ersten Teil (III.1) wird die Frage erörtert, in welchen Bereichen das Klonen dazu beitragen kann, die Bearbeitung wissenschaftlicher oder technischer Probleme in der angewandten biomedizinischen Forschung zu verbessern, und ob sich durch die Verfahren des Klonens neue Handlungsfelder für die Medizin eröffnen. Im zweiten Teil (III.2) geht es um die Probleme, Grenzen und Risiken des kerntransferbasierten Klonens.

1. Klonen in medizinischer Forschung und angewandter Medizin

Derzeit werden im Wesentlichen vier *mögliche Anwendungsfelder des kerntransferbasierten Klonens für medizinische Zwecke* diskutiert:

- Herstellung transgener Tiere zur Erzeugung therapeutisch nutzbarer Proteine (Gene Pharming)
- Nutzung geklonter Tiere in der präklinischen Forschung, etwa als Modelle für menschliche Krankheiten und/oder zum Testen von Pharmaka
- Nutzung der Klonierung zur Gewinnung von körpereigenem Gewebe zur Zelltherapie und Transplantation
- Konstruktion und Vermehrung von Tieren, die als Organspender für den Menschen dienen könnten (Xenotransplantation)

Welche Anwendungsmöglichkeiten sich dadurch im Einzelnen eröffnen, soll im Folgenden dargestellt werden.

1.1 Gene Pharming

Ein wichtiger Bereich, in dem durch Gentransfer (in Kombination mit kerntransferbasiertem Klonen) große Fortschritte erwartet werden, ist das Gene Pharming. Damit ist die Erzeugung pharmazeutischer Produkte mit Hilfe von transgenen Tieren gemeint. Transgene Tiere wie Rind, Schaf, Ziege oder

Schwein könnten in ihren Milchdrüsen in größeren Mengen pharmakologisch wirksame Stoffe erzeugen, die leicht durch Melken zu gewinnen sind.

Es gibt eine Reihe von Krankheiten, die auf den Mangel an bestimmten Proteinen zurückzuführen sind, wie etwa insulinabhängiger Diabetes mellitus. Insulin lässt sich seit einigen Jahren gentechnisch in Bakterien herstellen, so dass man nicht mehr auf die Gewinnung aus Rindern oder Schweinen angewiesen ist. Die gentechnische Produktionsweise in Bakterien ist jedoch nicht bei allen medizinisch nutzbaren Proteinen gangbar, da in Säugern vielen Proteinen nach ihrer Synthese zusätzliche Molekülgruppen angehängt werden, die ihre biologische Aktivität beeinflussen. Bakterien können dies nicht leisten. Proteine dieser Art mussten daher bislang direkt aus menschlichem Blutplasma gewonnen werden, was jedoch sehr teuer und in vielen Fällen gar nicht praktikabel ist, da die Konzentrationen der gewünschten Proteine im Plasma meist viel zu niedrig liegen. Zudem sind mit dieser Gewinnungsweise Infektionsrisiken verbunden: Viele Bluterkrankte haben sich in der Vergangenheit über Plasmapräparate mit Aids oder Hepatitis infiziert (Kollek et al. 1998, S. 50).

Die Suche nach Möglichkeiten, billiger als bisher menschliche Proteine für pharmazeutische Zwecke zu gewinnen, war daher ein wesentliches Ziel bei den Forschungen, die zur Entstehung von Dolly führten, und so erklärt sich auch, dass die praktische Anwendung des kerntransferbasierten Klonens beim sog. Gene Pharming am weitesten fortgeschritten ist.

Die Milchdrüse als Produktionsort rekombinanter pharmazeutischer Proteine scheint insofern besonders geeignet, als sie schon von Natur aus zur Produktion großer Mengen von Proteinen ausgelegt ist und zudem ihre Produkte nach außen abgibt, so dass sich die Gewinnung einfach gestaltet und keinen Eingriff in das Tier erfordert. Bereits heute werden in der Milchdrüse transgener Schafe und Ziegen beachtliche Mengen pharmazeutischer Proteine in biologisch aktiver Form produziert, die auf anderem Wege nicht zu erhalten wären (Niemann/Wrenzycki 1998, S. 71). Die Strategie dabei ist, das Gen für ein gewünschtes Protein mit einer Kontrollsequenz zu versehen, einem genetischen Schalter, der die Expression des Proteins in der Milchdrüse - und möglichst nur in diesem Organ - gewährleistet, um zu vermeiden, dass das Tier durch Expression in anderen Organen belastet wird. Das ist prinzipiell möglich, da eine Reihe von genetischen Sequenzen, die die Expression von Milchproteinen kontrollieren, bekannt sind. Das gesamte Genkonstrukt wird dann in das Genom des Tieres eingeschleust, in der Hoffnung, dass dieses das gewünschte Protein mit seiner Milch abgibt (Kollek et al. 1998, S. 51).

Gewinnung transgener Tiere

Genomanalyse

Unter Genomanalyse versteht man die systematische Identifizierung der für bestimmte Merkmale wichtigen Gene auf den Chromosomen. Daraus kann für jede Tierart eine sog. Genkarte erstellt werden. Sie zeigt die Stellen, auf denen identifizierte Gene auf den Chromosomen liegen. Diese Genkarten können, wenn bekannt ist, welche Gene an einer Merkmalsausprägung beteiligt sind, eine wichtige Entscheidungshilfe für die Zucht von Nutztieren bzw. die Herstellung bestimmter Tiere mit spezifischen (gewünschten) Eigenschaften darstellen. Die im Zuge der Genomanalyse gewonnenen Erkenntnisse bilden eine wesentliche *Voraussetzung für eine sinnvolle Anwendung des Gentransfers* bei der Erzeugung von transgenen Tieren für die biomedizinische Forschung und die medizinische Anwendung sowie in der Nutztierzucht.

Gentransfer

Gentransfer ist die Übertragung von DNA in den Kern einer Empfängerzelle und die anschließende Integration der übertragenen DNA in die Erbsubstanz dieses Organismus. Dabei ist durchaus auch ein Transfer von Genen über die Artgrenzen hinweg möglich. Um den Einbau des DNA-Abschnittes in die gesamte Erbsubstanz zu erreichen, wird der Gentransfer zumeist im frühen embryonalen Entwicklungsstadium des entsprechenden Organismus durchgeführt. Ein solcher Gentransfer ist seit einiger Zeit bei Labortieren und bei Nutztieren durch die sog. Mikroinjektion des ausgewählten DNA-Abschnittes in eine befruchtete Eizelle möglich. Ist die transferierte DNA im gesamten Genom des Empfängers integriert, bezeichnet man dieses Tier als transgen. Letztlich will man mit Hilfe des Gentransfers erreichen, dass bestimmte Eigenschaften im Empfängerorganismus beeinflusst oder neu eingeführt werden sollen. Das in das Genom integrierte Transgen ist nur dann von medizinischem oder züchterischem Interesse, wenn es auch an die Nachkommen vollständig weitergegeben wird. Die Methode des Gentransfers mit Hilfe der Mikroinjektionstechnik ist nach wie vor noch nicht sehr effizient. Kaum mehr als 2% der mit einer Mikroinjektion befruchteten Eizellen entwickeln sich tatsächlich zu transgenen Tieren.

Entsprechende Experimente sind erfolgreich durchgeführt worden. So gibt es bereits Schweine, die Protein C (einen Gerinnungshemmer), Ziegen, die anti-koagulierendes Antithrombin III, und Schafe, die α_1 -Antitrypsin mit ihrer Milch abgeben. Die beiden letzteren Substanzen befinden sich bereits in der dritten Stufe der klinischen Prüfung. Diese Tiere sind freilich nach der "klassischen" Methode entstanden, also durch Injektion der fremden DNA in einen der Vorkerne befruchteter Eizellen (Niemann/Wrenzycki 1998, S. 71).

Das transgene Schaf Polly ist das erste "Gene-Pharm-Tier", das mit Hilfe eines Klonverfahrens erzeugt wurde. Es enthält das menschliche Gen für den Blutgerinnungsfaktor IX. Dieses Genkonstrukt wurde zunächst in kultivierte fötale Schafs-Gewebezellen eingeschleust, und *aus erfolgreich manipulierten Zellen wurden dann mit Hilfe der Kerntransfermethode ganze Lämmer geklont, darunter Polly*, das den gewünschten Faktor IX in ihrer Milch produziert. Am Beispiel "Polly" können die Vorteile des kerntransferbasierten Klonens deutlich gemacht werden (Tab. 1 u. 2):

- *Es müssen weniger Tiere eingesetzt werden als bei der (ungenauen) Injektionsmethode.* Um ein lebendes transgenes Lamm zu erzeugen, waren so z.B. bei der Firma PPL in den Jahren 1989 bis 1996 mit der Injektions-Methode durchschnittlich rund 51 weibliche Tiere als Oozytenspenderinnen und Ersatzmütter notwendig, bei dem Polly-Experiment jedoch nur noch 21 Tiere.
- *Die manipulierten Kernspenderzellen werden zuerst auf Anwesenheit des fremden Gens getestet, bevor aus ihnen ein Embryo erzeugt wird. Daher werden von vornherein nur gesichert transgene Embryos in die Ersatzmütter implantiert, so dass alle Lämmer, die zur Geburt gelangen, auch tatsächlich transgen sind.* Bei der Injektionsmethode ist dagegen unsicher, ob das Gen überhaupt eingebaut wird: Von den insgesamt 1286 geborenen Lämmern bei PPL, bei denen die Geninjektion angewendet wurde, waren nur 56 transgen (4%). Zudem kann bei der alten Methode eine verzögerte Integration (nach der ersten Teilung der Eizelle) dazu führen, dass das entstehende Lamm ein "genetisches Mosaik" ist. Dann ist das fremde Gen zwar in vielen Zellen des Lamms präsent, aber vielleicht nicht in der Milchdrüse (was das Tier als Produzenten ungeeignet macht) und/oder nicht in den Keimzellen, so dass das Transgen nicht weitervererbt werden kann.
- *Es lassen sich als Kernspender von vornherein weibliche Zellen auswählen.* Bei der Injektions-Methode ist dagegen zunächst unklar, ob sich aus der befruchteten Eizelle, in die das neue Gen injiziert wird, ein weibliches oder männliches Tier entwickeln wird. Ist das transgene Lamm männlich, muss

man es kreuzen und eine weitere Generation abwarten, bevor man weiß, ob das gewünschte neue Protein auch wirklich in der Milch erscheint - bei Großtieren ein erheblicher Zeitverzug.

- *Es können theoretisch in einem Verfahrensablauf (Reklonierung) genügend Tiere (z.B. Kühe) generiert werden, um damit für die meisten in Frage kommenden therapeutisch nutzbaren Proteine den Weltbedarf zu decken. Die Kühe wären alle transgen und genetisch identisch, und es muss nicht mehr über viele Generationen eine große Herde herangezüchtet werden (vgl. Kollek et al. 1998, S. 52 f.).*

Das Gene Pharming stellt also zum einen die Produktion von zum Teil vollkommen neuartigen Arzneimitteln in Aussicht. Zum anderen erlaubt sie bei einigen bereits bekannten Pharmazeutika eine rentablere Produktion ausreichender bzw. größerer Mengen.

Tab. 1: Vergleich zwischen Mikroinjektion und Klonen für die Erzeugung rekombinanter Proteine in der Milchdrüse transgener Rinder

	<i>Mikroinjektion</i>	<i>Klonen</i>
erste induzierte Laktation (Durchführung präklinischer Studien, Phase I/II)	24 Monate 1-3 Kühe 1-30 g/Tag	18 Monate 10-30 Kühe 10-300 g/Tag
erste natürliche Laktation (Phase III, Beginn der Produktion)	40 Monate 1 Kuh 10-100 g/Tag	34 Monate 5-10 Kühe 50-1.000 g/Tag
zweite natürliche Laktation (Produktion)	58 Monate > 10 Kühe 100-1.000 g/Tag	52 Monate > 100 Kühe 1.000-10.000 g/Tag

Quelle: Niemann/Wrenzycki 1998, S. 72, nach Genzyme Transgenics 1998. Berechnungen wurden unter folgenden Annahmen erstellt: Expression: 1-10 g/L; induziertes Laktationsvolumen: 2 L/Tag; natürliches Laktationsvolumen: 20 L/Tag; 50% Ausbeute bei der Aufreinigung.

Gene Pharming intendiert darüber hinaus zudem die Produktion sog. *therapeutischer Nahrungsmittel (Nutraceuticals)*, deren Notwendigkeit und Wert in Wissenschaft und Öffentlichkeit zur Zeit jedoch zumindest umstritten ist. In Kühen ist zunächst geplant, humane Milchproteine einzuführen, zur besseren Verwertbarkeit von kuhmilchbasierter Säuglingsnahrung und zur Herabsetzung von Allergien (Lactose-Unverträglichkeit). Eine mutierte Version des Lactal-

bumins, das kein Phenylalanin mehr enthält, ist - als Kost für Säuglinge, die an der erblich bedingten Phenylketonurie leiden - ebenfalls in Planung. Durch den Einsatz des Klonens mit Kerntransfer könnte die Produktion solcher sog. rekombinanter Proteine möglicherweise erheblich beschleunigt, verbessert und verbilligt werden, wie Berechnungen (Tab. 1 und 2) ergeben haben.

Tab. 2: Mögliche Kostenvorteile durch Einsatz transgener gekloner Nutztiere bei der Erzeugung rekombinanter pharmazeutischer Proteine

	<i>gestern</i>	<i>heute</i>	<i>morgen</i>
Verfahren	Zellkultur/ Mikroorganismen	transgene Tiere (Mikroinjektion)	transgene Tiere (Klonen)
Nachfrage	im Kilogramm- bereich	10-100 kg	100 kg bis mehrere Tonnen
Produktionskosten	hoch	niedrig	niedrig
Aufreinigungskosten	hoch	hoch	niedrig
Kosten pro Gramm	1.000 US\$	10-100 US\$	1-10 US\$

Quelle: Niemann/Wrenzycki 1998, S. 72, nach Genzyme Transgenics 1998

Unabhängig von der angewandten Methode gibt es nach wie vor eine Reihe von Fragen und Problemen bei der Herstellung und Nutzung transgener bzw. rekombinanter Proteine (vgl. Kollek et al. 1998, S. 54 f.):

- Nach dem Einbringen eines Transgens - ob durch Injektion oder mittels Kerntransfer - stellt sich grundsätzlich die Frage, ob es tatsächlich expriert wird und vor allem in ausreichender Höhe, damit sich die Isolierung des Proteins auch wirtschaftlich lohnt.
- Das transgene Protein muss biologisch aktiv und frei von unverträglichen Nebenwirkungen sowie identisch mit dem Originalprotein im Menschen sein; dies ist jedoch nicht stets der Fall. Möglicherweise funktioniert die Milchdrüse des Erzeugertieres nicht immer so wie das Organ, in dem das Protein im Menschen (meist die Leber) normalerweise synthetisiert wird.
- Das Transgen muss genetisch stabil sein. Im ersten transgenen Schaf, das humanes α_1 -Antitrypsin erzeugte (Tracy), war das nicht so. Tracy selbst hatte 14 bis 16 Kopien des Transgens in ihrem Genom, ihre erste Tochter

dagegen nur noch vier, ihr erster Sohn acht. Kopien des Transgens können also nach Mehrfachintegrationen im Zuge normaler sexueller Reproduktion wieder verloren gehen.

- Das Tier könnte geschädigt werden: Transgene werden in der Regel zufällig an einer Stelle des Genoms integriert, können also auch vorhandene wichtige Gene negativ beeinflussen. Da Säuger von fast allen Genen zwei Kopien besitzen, würde sich dies erst in späteren Generationen (bei normaler sexueller Reproduktion) im Falle einer Reinerbigkeit für das Transgen bemerkbar machen.
- Das Protein könnte in anderen Organen als beabsichtigt exprimiert werden. Man versucht zwar, das Transgen mit allen Kontrollelementen auszustatten, die eine ausschließliche Expression im Gesäuge sicherstellen, doch gelegentlich kommt eine sog. Sickerexpression in anderen Geweben vor.
- Für Patienten, die diese Produkte nehmen, bestehen Risiken, sich mit tierischen Pathogenen zu infizieren. Auch könnten Infektionswege für neue, zuvor unbekannte Pathogene eröffnet werden, für die noch keine Tests verfügbar sind. Therapeutische Proteine dürfen in der Regel nicht denaturiert werden, sonst sind sie unwirksam; und viele von ihnen werden ins Blut injiziert, so dass eine wesentliche Schutzbarriere (Passage durch den Verdauungstrakt und durch die Darmschleimhaut) wegfällt.

1.2 Tiermodelle - Modelltiere

Die Möglichkeit des Klonens hat den Überlegungen, wie Tiere in der medizinischen Forschung erkenntnisfördernd eingesetzt werden können, neue Impulse verliehen. Der Einsatz geklonter Tiere und des Kerntransferverfahrens scheint besonders im Hinblick auf zwei Anwendungsfelder vielversprechend zu sein:

- zur Entwicklung von spezifischen und adäquaten Tiermodellen für menschliche Krankheiten bei gleichzeitig (theoretisch) unbegrenzter Reproduktionsmöglichkeit der Tiere durch das Klonen und
- zum Wirkungsvergleich von Arzneimitteln, mit der Möglichkeit, durch das Klonen eine größere Zahl identischer - und damit besser vergleichbarer - Tiere zur Verfügung zu haben.

Versuchstiere in der Forschung

Tierversuche sollen dazu dienen, das Verständnis über biochemische und physiologische Grundprozesse auch beim Menschen zu verbessern. Aus wissenschaftlich-technischen und ethischen Gründen lassen sich nicht alle Aspekte menschlicher Krankheiten ohne weiteres am Menschen erforschen, und gegen eine direkte Prüfung neuer Arzneimittel am Menschen können ethische Vorbehalte geltend gemacht werden. Solche Untersuchungen werden deshalb an Tieren vorgenommen. Obwohl viele menschliche Krankheiten bei anderen Säugetieren keine direkte Entsprechungen finden, ist es im Laufe der Zeit gelungen, Tierstämme zu isolieren oder zu züchten, die vergleichbare physiologische oder genetische Störungen bzw. Krankheiten aufweisen.

Kritik an Tierversuchen basiert zum einen auf ethischen Vorbehalten. Diese Vorbehalte haben sich in vielen Ländern in Tierschutzgesetzen niedergeschlagen. Methodische Vorbehalte und Zweifel am Sinn von Tierversuchen orientieren sich häufig daran, ob sich Krankheiten des Menschen im Tier simulieren lassen und ob die an Tieren erhobenen Befunde (z.B. Arzneimittelversuche) auf Menschen übertragbar sind. Die Vorbehalte verweisen auf die biologischen Unterschiede, die trotz vieler Gemeinsamkeiten bei Säugetieren zwischen Menschen und beispielsweise Ratten oder Mäusen bestehen, die in der medizinischen Forschung am häufigsten eingesetzt werden. Zudem werden Vorbehalte dahingehend geltend gemacht, dass Krankheiten des Menschen nicht nur körperliche, sondern auch seelische und soziale Komponenten haben, die sich bei Tieren kaum simulieren lassen (vgl. Kollek et al. 1998).

Trotz der o.g. Vorbehalte sind Untersuchungen an Tieren in der modernen biomedizinischen Forschung aus praktischen und konzeptionellen Gründen kaum zu ersetzen. In Deutschland wurden 1996 innerhalb der Grundlagenforschung 308.569 Tiere, innerhalb der medizinischen Forschung (Erforschung oder Erprobung von Methoden zur Diagnostik, Prophylaxe oder Therapie) 247.453 Tiere als Versuchstiere eingesetzt. Dabei wurden nur Wirbeltiere erfasst. In beiden Kategorien zusammen waren 84 % der Wirbeltiere Säugetiere, 96 % dieser Säuger waren Nagetiere (BML 1997). Unter den übrigen Säugern spielen zahlenmäßig lediglich Kaninchen und Schweine eine Rolle.

1996 wurden ca. 455.000 *Nagetiere* in Deutschland als Versuchstiere eingesetzt, der Anteil von Mäusen betrug dabei fast 65 %, der von Ratten mehr als 30 %. Nager ähneln dem Menschen und anderen großen Säugern in Bauplan und Physiologie und können in vielen Fällen als relativ gutes Modell für den Menschen oder für Nutztiere betrachtet werden. Ihre Haltung ist zumeist ein-

fach und die Generationsdauer relativ kurz (bei Mäusen und Ratten ca. zwölf Wochen), zudem zeichnen sie sich durch hohe Fruchtbarkeit aus. Nager werden für verschiedenste Fragestellungen in der medizinischen Forschung eingesetzt. Sie dienen als Tiermodelle für viele wichtige menschliche Krankheiten (z.B. Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen) und zur Erprobung neuer therapeutischer Substanzen und Verfahren. Mäuse sind das wichtigste Säugetiermodell in der Entwicklungsbiologie, Immunologie und für die Anwendung transgener Techniken (Birchmeier/Britsch 1998).

Kaninchen eignen sich als Modelle zur Erprobung von neuen Chemotherapieverfahren in der Krebsforschung. Sie werden ferner als Operationsmodelle z.B. für die Augenheilkunde und in der gentherapeutischen Grundlagenforschung eingesetzt.

Die Mehrzahl der Experimente, für die *Schweine als Modell für den Menschen* eingesetzt werden, dienen der Entwicklung und Erprobung neuer chirurgischer und bildgebender (radiologisch-)diagnostischer Verfahren. Gründe hierfür liegen in erster Linie in den mit dem Menschen vergleichbaren Organdimensionen, die es u.a. erlauben, chirurgische Standardinstrumente und Techniken zu verwenden. Bei der chirurgischen Forschung steht das Herz-Kreislauf-System im Vordergrund (z.B. Optimierung gefäßchirurgischer Techniken, Erprobung neuer Herzklappenprothesen). Schweine werden ebenfalls in der intensivmedizinischen Forschung (Pathophysiologie des Schocks, künstliche Beatmungstechniken, Narkosetechniken) eingesetzt. Weitere medizinische Bereiche sind Wundheilung und Transplantationsbiologie. Das erste transgene Schwein wurde 1986 produziert (Hammer et al. 1986), und 1997 gelang es, ein transgenes Schweinemodell für die Augenerkrankung "Retinitis pigmentosa" zu entwickeln (Birchmeier/Britsch 1998).

Menschenaffen werden in Deutschland seit 1990 nicht mehr als Versuchstiere eingesetzt. Von den übrigen *Primatenarten* wurden 1996 in Deutschland 425 Tiere als Versuchstiere, hauptsächlich in den Bereichen Infektiologie, Immunologie sowie Neurobiologie und Verhaltensforschung eingesetzt. In diesen Bereichen wurden 1996 auch 652 *Katzen* als Versuchstiere benutzt. Primaten und Katzen werden zu Untersuchungen von AIDS eingesetzt. Das krankheitsverursachende HI-Virus kann auf Menschenaffen, nicht aber auf andere Säuger oder Primaten übertragen werden. Diese Tiermodelle werden für die Entwicklung von Impfstoffen genutzt. Bisher wurden Primaten außerdem in der Malaria-Forschung und z.B. bei der Entwicklung von Impfstoffen gegen Kinderlähmung (Poliomyelitis) erfolgreich eingesetzt. Katzen und Primaten als Versuchstiere sind darüber hinaus in der neurobiologischen Forschung von Be-

deutung: Gegenwärtig werden sie z.B. als Tiermodelle in der Alzheimer- und Parkinson-Forschung und zur Analyse kognitiver Funktionen eingesetzt. Über die Arbeit mit transgenen Katzen oder Primaten ist zurzeit nichts bekannt (Birchmeier/Britsch 1998).

Transgene Tiere

Von der Analyse der Krankheitsmodelle beim Tier erhofft man sich Erkenntnisse über die Ursachen und Entstehungsmechanismen einer Krankheit, ihren Verlauf, die Ausprägung der jeweiligen Symptome sowie neue therapeutische Strategien für die Behandlung von Patienten. Bei der Konzeption von Tiermodellen muss entsprechend sehr gründlich geprüft werden, ob das Krankheitsmodell, das unter den bei dem betreffenden Tier gegebenen biologischen Voraussetzungen nach genetischen Eingriffen erreicht werden kann, tatsächlich weitgehend mit der beim Menschen vorfindbaren Krankheit identisch ist.

Früher wurden entsprechende Tiere hauptsächlich durch Zufall gefunden. Sie basierten auf spontanen oder induzierten Mutationen, die in den Tieren zu ähnlichen Symptomen führen, wie sie bei entsprechenden menschlichen Krankheiten auftreten. Bei einer weiteren Zucht dieser Tiere gehen die gewünschten Eigenschaften oftmals jedoch schon in der nächsten Generation wieder verloren, sie sind nicht stabil.

Beim Einsatz experimenteller genetischer Modelle zur funktionellen und genetischen Analyse von Mechanismen der Krankheitsentstehung z.B. bei Säugetieren werden heute insbesondere sog. transgene Modelle genutzt, die in ihrer Funktion spezifischer konstruiert und eingesetzt werden, als dies früher möglich war. Transgene Techniken können dazu genutzt werden, um ein dem Organismus fremdes Gen zusätzlich in dessen Keimbahn zu integrieren, aber auch zur gezielten Veränderung oder Inaktivierung vorhandener Gene. Der Genotyp eines Organismus wird somit manipuliert, die daraus resultierenden Veränderungen können untersucht werden. *Dadurch wird es möglich, die Funktion einzelner Gene und ihre Beteiligung an der Entstehung von Krankheiten zu untersuchen.* Erkenntnisse erhofft man sich dabei nicht nur in Bezug auf die klassischen monogenen Erbkrankheiten, sondern auch im Hinblick auf andere Leiden, bei deren Entstehung oder Ausprägung genetische Einflüsse vermutet werden (vgl. Bedell et al. 1997a, b). Diesbezüglich erscheint das *Klonen geeignet, eine Reihe von Problemen, die derzeit noch bestehen, zu lösen.*

Die *Injektion von DNA (das Transgen)* in den Zellkern ist die älteste transgene Technik. Sie wurde häufig an Mäusen und vereinzelt an Ratten, Kanin-

chen, Schafen und Rindern eingesetzt (Birchmeier/Britsch 1998, S. 42). Ein Problem stellt die Tatsache dar, dass nach der Injektion von fremder DNA, die nicht zum Erbgut des Organismus gehört, in den Zellkern einer befruchteten Eizelle dieses Transgen zufällig an einer beliebigen Stelle des Erbguts integriert wird. Daraus können unter anderem unerwünschte Genexpressionen resultieren: Entweder kann eine totale Inaktivierung die Folge sein oder auch eine inadäquate Überexpression. Möglich ist aber auch, dass die eigentlich erwünschte Eigenschaft zwar auftritt, aber nicht an dem richtigen Ort. Um solche Effekte zu verhindern, wird vielfach versucht, neben dem gewünschten Gen große Abschnitte der flankierenden Gen-Region mit zu integrieren, um die gewünschte gewebespezifische Expression in richtiger Ausprägung und an richtiger Stelle zu erreichen (Ganten 1998, S. 59).

Neben der DNA-Injektion ist eine weitere transgene Technik etabliert, mit deren Hilfe gezielt bestimmte Gene ausgeschaltet (*Gene Knock-out*) oder durch eine mutierte Version ersetzt werden können (*Gene Targeting*). Diese gezielten genetischen Veränderungen sind bisher nur bei Mäusen gelungen (ca. 2.000 verschiedene Mausstämme wurden bisher hergestellt). Bis heute sind zahlreiche "*Knock-out-Modelle*" bekannt, die bis dahin unbekannte Einblicke in physiologische und pathologische Mechanismen erlauben. So wurden transgene Mäuse eingesetzt, um die Beteiligung von Genen an der Krebsentstehung zu untersuchen. Sie trugen wesentlich zur Entwicklung des heutigen Verständnisses von Krebskrankheiten bei. Inzwischen wird versucht, Tiermodelle zur Untersuchung einer Vielzahl weiterer menschlicher Krankheiten heranzuziehen, darunter neurodegenerative Erkrankungen wie die Alzheimer-Krankheit, aber auch die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Gefäßkrankheiten wie Atherosklerose, kardiovaskuläre Erkrankungen wie Bluthochdruck, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, Brustkrebs und sogar Substanzmissbrauch und Suchtverhalten oder psychosomatische Erkrankungen (vgl. Birchmeier/Britsch 1998; Ganten 1998; Kollek et al. 1998).

Um aus den gezielt veränderten Zellen (bei Knock-out bzw. Targeting) ganze Organismen als Tiermodelle zu gewinnen, wird die sog. *homologe Rekombination an embryonalen Stammzellen (ES-Technologie)* durchgeführt (Kap. II.3.3), die anschließend durch eine Mikroinjektion in das Frühstadium eines Embryos, die Blastozyste, eingebracht werden. So entsteht ein Gemisch aus zwei Zellpopulationen (Chimären-Bildung), nämlich den totipotenten endogenen Zellen der Blastozyste und den gentechnisch manipulierten totipotenten Embryonalen Stammzellen (ES). Im Rahmen der embryonalen Entwicklung differenzieren sich diese beiden Zellpopulationen zu verschiedenen Geweben bzw. Gewebe-

teilen. Ein solcher Organismus mit internen Unterschieden in der genetischen Ausstattung wird als Chimäre bezeichnet. Wenn sich aus den gentechnisch veränderten injizierten Zellen Keimzellen (also Ei- bzw. Samenzellen) entwickeln, wird die veränderte Eigenschaft an einen Teil der Nachkommen vererbt. Durch Inzucht können dennoch Tiere selektiert werden, die das gewünschte Merkmal aufweisen, weil sie für diese geänderte Eigenschaft homozygot (reinerbig) sind.

Diese Verfahren gehen bislang jedoch mit einem erheblichen Zeitaufwand einher (Ganten 1998). Als ein Haupthindernis bei der Weiterentwicklung der "ES-Technologie" zeigte sich bislang aber auch die Tatsache, dass es nur bei der Maus, sonst jedoch in keiner anderen Spezies, gelungen war, genetisch manipulierte ES stabil in die Keimbahn eines Empfängertieres zu integrieren (Birchmeier/Britsch 1998; Ganten 1998). Darüber hinaus sind in vielen Fällen die Unterschiede zwischen Maus und Mensch doch so groß, dass die Symptome der bei der Maus eingeführten genetischen Veränderung nicht dem beim Menschen beobachteten Krankheitsbild entsprechen.

Das Klonen transgener Tiere

Das Verfahren der Klonierung durch Kerntransplantation kann zur Etablierung von transgenen Tieren mit den oben erwähnten Techniken kombiniert werden, und zwar in vorteilhafter Hinsicht. Bei vielen Problemen der genannten Methoden zur Generierung transgener Tiere verspricht die Technik des kerntransferbasierten Klonens Abhilfe sowohl hinsichtlich methodischer Probleme als auch im Hinblick auf die tatsächliche Anwendungsbezogenheit transgener Techniken bzw. dem gewünschten Erkenntnisgewinn, z.B. bei der Entstehung und Behandlung von Krankheiten oder zur Gewinnung von Arzneimitteln durch Gene Pharming. Die Nutzung (bzw. "Produktion") solcher transgener Tiere, z.B. Schafe oder Kühe, die besonders große Mengen rekombinanter Faktoren wie den menschlichen Blutgerinnungsfaktor in ihrer Milch produzieren, war bisher ausschließlich durch Züchtung einer geeigneten transgenen Linie möglich. Dies könnte in Zukunft direkt durch Klonierung erfolgen.

Das Klonen mit Hilfe des Kerntransfers unter Verwendung somatischer Zellen eröffnet *erstmalig die Möglichkeit*, um bei (theoretisch) allen Spezies *gezielte genetische Veränderungen induzieren bzw. in den Nachkommen auch beibehalten zu können*, und eröffnet somit aus heutiger Kenntnis für die o.g.

Stammzellen

Embryonale Stammzellen (ES) sind das Ausgangsmaterial für alle Gewebe. Bis zum Acht-Zell-Stadium kann aus jeder Zelle ein ganzer Organismus entstehen. Man sagt, die Zelle ist noch totipotent, ein Alleskönner sozusagen. Ab dem 16-Zell-Stadium, der Embryo ist jetzt vier Tage alt (beim Menschen, aber auch bei den meisten anderen Säugetieren), kann aus den Zellen noch jedes beliebige Gewebe entstehen, aber kein ganzer Organismus mehr. Deshalb nennt man diese Stammzellen nicht mehr totipotent, sondern pluripotent. Je weiter der Differenzierungsprozess fortschreitet, desto mehr verlieren die Zellen ihre Vielseitigkeit und gewinnen ihre späteren spezialisierten Fähigkeiten. Sie differenzieren sich z.B. zu einer Blutzelle, einer Nervenzelle, einer Hautzelle oder einer anderen Organzelle aus. Seit der Geburt des Klon-Schafes Dolly hat man die Gewissheit, dass es grundsätzlich möglich ist, diesen Prozess der Differenzierung einer Zelle wieder zu revidieren. Will man eine bereits ausdifferenzierte Körperzelle klonen, so entdifferenziert man sie zunächst, isoliert den Kern aus der Zelle und pflanzt ihn in eine zuvor entkernte Eizelle wieder ein.

Klonen von Stammzellen

In jüngster Zeit wird versucht, Embryonale Stammzellen dauerhaft in Zellkulturen (in vitro) am Leben zu erhalten, bis zum 4- oder 8-Zell-Stadium zu kultivieren und dann die entstandenen Zellen wieder zu klonen (der Zellkern einer Zelle wird wieder in eine entkernte Eizelle transferiert, wächst wieder bis zum 8-Zell-Stadium usw.: Reklonierung). Zusätzlich könnten diese Zellen wiederum auch noch genetisch manipuliert werden (Gentransfer) und/oder mit der DNA anderer Zellen vermischt werden (Chimären-Bildung) sowie anschließend wieder geklont (und reklamiert) werden. Diese Zellen stehen (bzw. stünden) für die Zucht bestimmter Tiere (medizinische Tiermodelle), die Herstellung spezifischer Produkte (Pharmazeutische Proteine) oder die Erzeugung von Gewebe oder Organen (Transplantation) zur Verfügung. Ziele aktueller Forschung sind, die Zahl der Stammzellen in einem Embryo erhöhen zu können, zum gewünschten Zeitpunkt deren Differenzierung in Gang zu setzen und dabei dann auch noch die Art des Gewebes zu bestimmen, das entstehen soll. Über eine erfolgreich geklonte Maus, die sich aus einer kultivierten (und zuvor auch schon geklonten) embryonalen Stammzelle zu einem gesunden Tier entwickelte, wurde erst kürzlich berichtet (Vogel 1999).

Forschungs- und Anwendungsgebiete in mehrfacher Hinsicht Vorteile bzw. neue Anwendungsperspektiven:

- Gezielte genetische Veränderungen in Tieren können ohne Zuhilfenahme von embryonalen Stammzellen und somit *wesentlich rascher* als bei der ES-Technik erreicht werden.
- Mit Hilfe des kerntransferbasierten Klonens erweitert sich das Instrumentarium zur Erzeugung transgener Tiere. Die gezielte Erstellung von Krankheitsmodellen z.B. auch in Großtieren, die eventuell *besser geeignete Modelle* für (genetisch bedingte) humane Erkrankungen darstellen und heute äußerst selten und schwierig zu erzeugen sind, wird denkbar.
- Die einmal erhaltenen transgenen Tiere können mit Hilfe des Klonens effizienter vermehrt und zugleich *vielfach reproduziert* werden (Reklonierung), ohne dass die gewünschten Eigenschaften der Tiere bei der Zucht wieder verloren gehen.

Ob allerdings aber z.B. die Entwicklung von "Großtiermodellen" tatsächlich attraktiv und erfolgreich für die präklinische Forschung sein wird, ist schwer vorherzusagen. Einige Faktoren sprechen dagegen. Möglicherweise besteht nur ein begrenzter Bedarf für große Versuchstiere (wie Primaten oder Rinder), da über deren Genetik wenig bekannt ist, sie lange Generationsintervalle bei zumeist kleinen Wurfgrößen aufweisen, die Haltung schwieriger und kostspieliger als bei Kleintieren ist und Forschungsergebnisse sich vergleichsweise nur langsam erzielen lassen.

Auch könnte wissenschaftlicher Konservatismus und Pragmatismus die Umstellung von Klein- auf Großtiere in Laborführung und Forschung verhindern, zumal auch die Öffentlichkeit sich an Mäuse ("Schädlinge") als Versuchstiere gewöhnt hat und diese als Versuchstiere eher als (leidende) Nutztiere akzeptiert (Birchmeier/Britsch 1998, S. 43 f.; Kollek et al. 1998, S. 89).

1.3 Transplantation von körpereigenem Gewebe

Ein weiterer Bereich, in dem das Klonen einen erheblichen Beitrag leisten könnte, ist die Transplantation von körpereigenem (autonem) Gewebe. Das optimale Transplantationsgewebe ist einfach zu kennzeichnen: Seine Zellen sollten mit denen des Empfängers genetisch (möglichst) identisch sein. Das Immunsystem des Patienten erkennt es dann nicht mehr als fremd, und Probleme der Abstufung entfielen.

Eine zurzeit diskutierte Möglichkeit zur Herstellung von Ersatzgewebe (bzw. Organen) wäre die *Erzeugung eines sog. frühen Embryos (Morula oder Blastozyste) mittels Kerntransfer*. Aus diesem Embryo würden embryonale Stammzellen gewonnen und in Kultur zur gerichteten Differenzierung in das gewünschte Ersatzgewebe veranlasst. Der betreffende Embryo müsste dazu nicht in eine Gebärmutter implantiert, sondern könnte ebenfalls in Kultur gehalten werden. Nicht zuletzt um dem ethischen Problem einer solchen instrumentellen Nutzung früher menschlicher Embryonen auszuweichen, wird daran geforscht, ob Eizellen von Tieren als Empfänger von Zellkernen anderer Spezies (auch Menschen) geeignet sind (Choren 1998; Penisse 1998b; Schuh 1998). In diesem Falle würde der Zellkern einer somatischen Zelle des Patienten in die Eizelle zum Beispiel einer Kuh transferiert. Dort steuerte er die Entwicklung bis zur Blastozyste, aus der dann das "körpereigene" Ersatzgewebe gewonnen würde (ohne dass durch dieses Verfahren ein "richtiger" menschlicher Embryo entstünde, s.u.). Ein gangbarer Weg dahin könnte sein, dass (vgl. Kollek et al. 1998)

- zunächst geeignete Zellen (beziehungsweise deren Kerne) des jeweiligen Patienten in den unspezialisierten "Embryonalzustand" zurückversetzt werden und
- anschließend durch spezifische Faktoren dazu gebracht werden, sich in die Richtung zu entwickeln, die zur Entstehung des benötigten Ersatzgewebes führt.

Beim kerntransferbasierten Klonen erfolgen beide Schritte (wenn alles funktioniert) offensichtlich von selbst: Die entkernte Eizelle übernimmt die Reprogrammierung des eingebrachten Spenderkerns, und die Differenzierung in die einzelnen Gewebe erfolgt dann im Zuge der (mehr oder weniger normalen) Embryonalentwicklung. Will man jedoch gezielt Ersatzgewebe gewinnen und dabei die Entwicklung eines Embryos oder Fötus vermeiden, muss der zweite Schritt künstlich gesteuert werden. Soll die Erzeugung eines Embryos gänzlich umgangen werden, muss auch der erste Schritt *in vitro* erfolgen, also ohne dass die Spenderzelle zuvor in eine Eizelle transplantiert wird. Diese Steuerung des ersten Schrittes ist derzeit nicht durchführbar. Wenn diese Strategie weiter verfolgt werden soll, wird man noch geraume Zeit auf den Kerntransfer in entkernte Eizellen angewiesen bleiben und mithin zumindest frühe Embryonen erzeugen müssen. Der zweite Schritt dagegen lässt sich in Zellkulturen untersuchen und sogar jetzt schon begrenzt beeinflussen (Kollek et al. 1998).

Ein wichtiger Schritt auf dem Weg zur *Schaffung genetisch identischen Ersatzgewebes* wäre die Gewinnung ES-ähnlicher Zellen mit dem Genotyp des zukünftigen Empfängers. *Neueste Forschungsergebnisse zeigen, dass dies mittels des kerntransferbasierten Klonens erreichbar erscheint.* Kürzlich gelang es, durch Kerntransfer aus fötalen Rinderfibroblasten ES-ähnliche Zellen zu erzeugen, die nach Injektion in frühe Rinderembryonen an der Bildung von unterschiedlichen Geweben mitwirkten (Cibelli et al. 1998; First/Thomson 1998). Demnach wäre der oben skizzierte Weg der Gewinnung nahezu totipotenter embryonaler Stammzellen auch in anderen Säugern als der Maus nicht mehr unrealistisch. In der Tat wurde schon beschrieben, dass sich Zellkulturlinien mit ES-ähnlichen Eigenschaften auch von Primaten gewinnen lassen, es wurde sogar von der erstmaligen Isolierung und Kultur einer solchen Stammzell-Linie aus menschlichem Embryonalgewebe berichtet (Dickmann 1997; Lewis 1997; Thomson/Marshall 1998; Travis 1997), ohne dass diese ihr universelles Entwicklungspotenzial verloren hätten.

Tierische Eizellen und menschliche Zellkerne

Die Gewinnung totipotenter embryonaler Stammzellen beim Menschen zur Züchtung autologen Ersatzgewebes wirft zahlreiche (auch ethisch-rechtliche) Probleme auf. Um autologe Stammzellen (bzw. embryonale Stammzellen) herzustellen, müsste zunächst mit Hilfe der Kerntransfertechnik ein Embryo erzeugt werden. Hierfür müsste ein (eigener) somatischer Zellkern in eine zuvor entkernte (eigene oder gespendete) Eizelle transferiert werden. Daraus entstünde in Kultur ein sog. Präimplantations-Embryo (der also nicht in eine "Leihmutter" implantiert würde), aus dem sich Stammzellen gewinnen ließen, die sich schließlich durch gezielte Behandlung mit Wachstums- und Differenzierungsfaktoren in das erstrebte Transplantationsgewebe entwickeln würden. *Auf Grund des Embryonenschutzgesetzes ist dieses Vorgehen in Deutschland allerdings nicht gangbar, da bei diesem Verfahren Embryonen zu einem anderen Zweck als zur Herbeiführung einer Schwangerschaft erzeugt (§ 1 Abs. 1 Nr. 2) und verwendet (§ 2 Abs. 1 ESchG) würden.*

Ein Ausweg wäre die oben erwähnte Verwendung von tierischen Eizellen als Empfänger menschlicher somatischer Zellkerne. Der deutschen Rechtssituation zufolge macht sich nach § 7 (Chimären- und Hybridbildung), Abs. 1 Nr. 3 des Embryonenschutzgesetzes nur strafbar, wer durch die Befruchtung einer tierischen Eizelle mit dem Samen eines Menschen einen differenzierungsfähigen

Embryo erzeugt. *Der Transfer somatischer Zellkerne ist dadurch nicht abgedeckt*, ist also weder strafbar noch ausdrücklich erlaubt.

Allerdings vertritt die Bundesregierung in einem "Bericht zur Frage des gesetzgeberischen Handlungsbedarfs beim Embryonenschutzgesetz auf Grund der beim Klonen angewandten Techniken und der sich abzeichnenden weiteren Entwicklung" die Auffassung, dass es "...bei dem Verbot der Herstellung von Hybridwesen nach § 7 Abs. 1 Nr. 3 ESchG (...) letztlich um den ethisch begründeten Respekt vor der Schöpfungsordnung (geht), die der Mensch durch die Konjunktion humaner und tierischer Gameten nicht sprengen darf..." Von daher wird empfohlen sicherzustellen, dass das Verfahren der Transplantation menschlicher somatischer Zellkerne in tierische Eizellen von den Vorschriften des § 7 Abs. 1 Nr. 3 mit erfasst wird (Bundesregierung 1998).

Die wissenschaftlichen Erfahrungen mit solchen Hybrid-Embryonen sind bislang noch gering, wenngleich solche Experimente dieser Art gemacht worden sind (Cohen 1998; Mei et al. 1993; Pennisi 1998a), in jüngster Zeit in den USA auch mit menschlichen Zellkernen, die in Kuh-Eizellhüllen transferiert wurden: Der *in vitro* entstandene Embryo wurde nach 14 Tagen getötet. Es ist jedoch noch unklar, ob ein auf diese Weise erzeugtes Transplantationsgewebe im menschlichen Körper seine Funktion erfüllen könnte. Es ergeben sich im Wesentlichen zwei Fragen (vgl. Kollek et al. 1998, S. 80 ff.):

- Wie gut können die Reprogrammierungsfaktoren der Eizelle ihre Funktion an einem artfremden Zellkern erfüllen? Kann das Zytoplasma einer tierischen Eizelle einen menschlichen somatischen Zellkern so reprogrammieren, dass ein früher Hybridembryo entsteht, aus dem sich ES-ähnliche Zellen gewinnen lassen? Lassen sich diese dann tatsächlich in das Gewebe differenzieren, das ein Patient benötigt? Arbeitet es nach der Implantation gemäß seiner gewünschten Funktion?
- Wie gut arbeitet der eingebrachte Zellkern mit dem mitochondrialen Genom (Chondrom) des Empfängerzytoplasmas zusammen? Das Genom der Mitochondrien ist zwar klein, und die meisten ihrer Funktionen werden genetisch vom Zellkern gelenkt, doch steuert auch die mitochondrieneigene DNA wesentliche Funktionen. Wenn man davon ausgeht, dass die Kooperation zwischen Zellkern und Chondrom sich je nach Spezies anders entwickelt hat, dürften beim Transspezies-Klonen Probleme auftreten, denn die Mitochondrien eines Hybridembryos steuert die Empfängeroozyte bei. Der transferierte Zellkern muss also mit einem fremden Chondrom zusammenarbeiten.

Die beschriebene Möglichkeit der Herstellung von humanem Ersatzgewebe mittels des kerntransferbasierten Klonens weist also noch erhebliche Probleme auf. Es besteht eine große Unsicherheit darüber, ob diese Gewebe tatsächlich ihre Funktion erfüllen können, ganz zu schweigen davon, dass natürlich auch ein großer Unterschied zwischen einem Gewebe und einem kompletten Organ (z.B. Niere etc.) besteht.

1.4 Xenotransplantation

Die Organtransplantation stellt bei der Behandlung zahlreicher chronischer Erkrankungen entweder die einzige Möglichkeit zur Lebensrettung dar oder verspricht zumindest eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Die Nachfrage nach transplantierbaren Organen steigt ständig. Gründe dafür sind u.a. verbesserte Techniken der Immunsuppression, wodurch auch frühere Risikogruppen wie Säuglinge, Diabetiker und ältere Personen von dieser Technik profitieren können. Allein in Deutschland wurden 1996 rund 2.000 Nieren, 500 Herzen und 700 Lebern transplantiert. Ungefähr doppelt so viele Patienten warten auf eine Leber oder ein Herz, mehr als 8.000 Dialysepatienten warten auf eine Niere (Eurotransplant 1997, nach Kollek et al. 1998). Dieser Mangel an geeigneten Spenderorganen führte zu einem starken Interesse an alternativen Organressourcen.

Der Xenotransplantation, also der Transplantation von Tierorganen in den Menschen, wird dabei häufig eine Schlüsselstellung zugeschrieben. So wird vielfach der Hoffnung Ausdruck gegeben, dass die Realisierung der Xenotransplantation mittels verträglicher und funktionsfähiger tierischer Organe eventuell das Leben vieler auf Organe wartender Menschen retten könnte, weil die Transplantationszeitpunkte nicht mehr nach Organverfügbarkeit, sondern nach medizinischen Kriterien bestimmt werden könnten (TAB 1999).

Die Xenotransplantation stellt somit einen potenziellen Anwendungsbereich für die Herstellung und den Einsatz transgener Tiere dar. Dazu ist es jedoch notwendig, Organe oder Gewebe von Tieren für Menschen besser verträglich zu machen. Besonders bei der Realisierung der Xenotransplantation solider Organe wie Herz, Niere, Leber und Lunge setzen Wissenschaftler auf gentechnische Methoden und die Züchtung geeigneter transgener Tiere. Je besser das menschliche Immunsystem die tierischen Organe akzeptieren würde, um so geringer wäre die Belastung des Patienten durch eine Unterdrückung der Immunabwehr.

Das Ziel, Tiere genetisch so zu verändern, dass die Gefahr der Abstoßung ihrer Organe im Menschen zumindest reduziert wird, erscheint durch kerntransferbasiertes Klonen schneller erreichbar als bislang. Die Kerntransfer-technik könnte den Weg dahin öffnen, durch ein gezieltes Ausschalten von Genen (wie zuvor nur bei der Maus gelungen) und mit Hilfe geeigneter embryonaler Stammzellen auch solche Tiere herzustellen, die als Organquelle für den Menschen in Frage kommen. *So gewonnene Organspendertiere könnten durch kerntransferbasiertes Klonen zumindest theoretisch unbegrenzt oft kopiert werden.* Dadurch wäre gewährleistet, dass die künstlich eingebrachten Genveränderungen als kompletter Satz in den geklonten Tieren zusammenbleiben. Die natürliche Vermehrung eines geeigneten vielfach transgenen Tieres wäre zwar billiger, doch kaum zweckmäßig, da bei dieser Vorgehensweise die Transgene unabhängig voneinander vererbt würden. Dadurch könnten die entstehenden Nachkommen die veränderten oder hinzugefügten Gene ganz oder teilweise verlieren und wären von daher als Organspender für Menschen nicht mehr geeignet (Kollek et al. 1998).

Organquellen

Als mögliche Organquellen für den Menschen werden mittlerweile von den meisten Experten Schweine favorisiert. Gründe hierfür sind zum Beispiel die Verfügbarkeit, eine für die Transplantation auf den Menschen geeignete Organgröße sowie Anspruchslosigkeit und geringe Haltungskosten. Auf Grund der entwicklungsgeschichtlichen Entfernung ist außerdem die Übertragung von Krankheitserregern von Schweinen auf den Menschen weniger wahrscheinlich als bei näher verwandten Arten (z.B. Affen). Schließlich werden auch weniger ethische Kontroversen erwartet (vgl. Cooper et al. 1991; Kollek et al. 1998).

Aber auch wenn die Erzeugung vielfach transgener Schweine (wie sie für die Xenotransplantation gebraucht würden) mit Hilfe der Kerntransfermethode schneller erreichbar sein würde, wäre ihre Vermehrung noch ein schwieriges logistisches Problem. Der vermutete Bedarf an Spenderorganen würde das Klonen und die entsprechende (unter hygienischen Gesichtspunkten sehr aufwendige) Haltung tausender Schweine erfordern. Alternativ ließen sich u.U. aus einer kleinen Zahl durch Klonen erzeugter transgener "Ursprungsschweine" durch Inzucht Kreuzungen Nachkommen züchten, die schließlich in allen verlangten transgenen Merkmalen reinerbig sind. Aus diesen Nachkommen könnten dann ggf. die Herden entstehen, die den Bedarf an Transplantationsorganen decken (Kollek et al. 1998, S. 60).

Abstoßungsreaktionen

Die Erkennung eines fremden Organs durch die Immunabwehr des Empfängers bereitet schon bei der Organübertragung von Mensch zu Mensch größere Probleme, allerdings verlaufen die Abstoßungsreaktionen bei Xenotransplantationen viel ausgeprägter als bei der Transplantation von Organen innerhalb einer Spezies. Die Abstoßung solider Organe wie Herz oder Niere unterscheidet sich darüber hinaus von der Abstoßung zellulärer oder Gewebetransplantate, da erst nach der Transplantation der Anschluss des Transplantats an das Gefäßsystem des Empfängers durch dessen eigene Zellen erfolgt. Die Formen der Organabstoßung lassen sich nach dem Zeitpunkt des Auftretens und nach dem Auslösemechanismus unterscheiden in

- hyperakute Abstoßung,
- akute vaskuläre Abstoßung (verzögerte Abstoßung),
- zellvermittelte Abstoßung und
- chronische Abstoßung.

Bei der Transplantation zwischen verwandtschaftlich weit entfernten Arten, wie z.B. zwischen Mensch und Schwein, erfolgt innerhalb von Minuten bis Stunden die *hyperakute Abstoßung* des Xenotransplantats. Es kommt zur Bildung von Blutungen und Blutgerinnseln und schließlich zum Absterben des Transplantats. Für eine Verlängerung der Überlebenszeit des Xenotransplantats über den Zeitraum der hyperakuten Abstoßung hinaus sind grundsätzlich Eingriffe am Organempfänger oder im Spendertier bzw. im transplantierten Organ denkbar.

Ziel der meisten aktuellen Ansätze ist es, statt einer systemischen Immunsuppression des Patienten lediglich eine lokale Hemmung der Immunreaktion zu induzieren. Die zu diesem Zweck notwendigen speziellen genetischen Veränderungen im Gewebe des zu transplantierenden Organs sollen in transgenen Tieren verwirklicht werden. Hier sind in der Tat erste Erfolge zu verzeichnen, so dass das Problem der hyperakuten Abstoßung zum Teil sogar als prinzipiell überwindbar gilt (TAB 1999, S. 25 f.).

Selbst wenn die hyperakute Abstoßungsreaktion verhindert werden kann, kommt es dennoch innerhalb von Tagen oder Wochen zur Abstoßung des Xenotransplantats, der sog. *akuten vaskulären Abstoßung*. Eine Rolle spielt wahrscheinlich molekulare Unverträglichkeit, die die normale Regulation der Blutgerinnung verhindert. Es lässt sich jedoch darüber hinaus auch eine Entzündungsreaktion feststellen. Eine erfolgreiche Transgenese ist für diesen Bereich erst in allerersten Ansätzen erkennbar (TAB 1999, S. 27 f.).

Die *zelluläre (zellvermittelte) Abstoßung* erfolgt innerhalb von Tagen oder Wochen nach der Transplantation und ist wahrscheinlich auch an der chronischen Abstoßung beteiligt. Die zelluläre Immunreaktion gegen Xenotransplantate wird hauptsächlich durch die sog. T-Zellen und NK-Zellen (natürliche Killerzellen) vermittelt, die über verschiedene Mechanismen zu einer Schädigung des transplantierten Organs führen (vgl. Malyguine et al. 1996 u. 1997).

Die *chronische Abstoßung* tritt einige Monate nach der Transplantation auf. Die primäre Schädigung besteht wahrscheinlich in einer entzündlichen Reaktion, die zur verminderten Organversorgung führt. Erst infolge der pathologischen Veränderungen der Transplantatgefäße kommt es zur Rückbildung funktionsfähiger Zellen. Auf Grund der größeren Dringlichkeit der zuvor auftretenden Probleme steht die Bedeutung der chronischen Abstoßung für die Xenotransplantation nicht im Vordergrund. Hier, wie auch bei der Alлотransplantation, gibt es bisher noch keine wirksamen Strategien zur Unterdrückung oder Behandlung der chronischen Abstoßungsreaktion (Kollek et al. 1998).

Die Überwindung der Abstoßungsmechanismen bei der Xenotransplantation ist durch konventionelle Methoden der Immunsuppression kaum vorstellbar. Nur aus vielfach transgenen Tiere scheinen ggf. Organe gewonnen werden zu können, die das menschliche Immunsystem nicht als fremd erkennt. Es ist unwahrscheinlich, in solcher Hinsicht "perfekte" Schweine als Organquelle für die Xenotransplantation mit Hilfe konventioneller Transgenesis zu erzeugen.

Aus heutiger Perspektive erscheint es zudem sehr aufwendig und schwierig, die vielen notwendigen und wünschbaren Veränderungen selbst in kultivierten Zellen zu erzeugen. Wenn dies jedoch - und sei es nur in Form einzelner Schritte - tatsächlich gelänge, *könnte theoretisch das kerntransferbasierte Klonen helfen, aus einer solchen Zelle ein vollständiges Tier werden zu lassen*. Dies ist jedoch nur ein Schritt in einer langen Reihe komplizierter Manipulationen zur Veränderung eines extrem komplexen biologischen Mechanismus. Bis zu einem "perfekten Organspenderschwein" ist es also ein weiter Weg. Auch wären damit die Probleme der chronischen Abstoßung, des Infektionsrisikos und der Organfunktion noch längst nicht gelöst (vgl. TAB 1999).

Auch wenn die Verfahren der Klonierung als ein potenzieller Ausweg aus dem Mangel an Transplantationsorganen diskutiert werden, so ist doch festzuhalten, dass die kerntransferbasierte Klonierung nur an einer Schnittstelle im Problemfeld der Herstellung von Xenoorganen eine Rolle spielt bzw. spielen könnte: bei der *Vervielfältigung* entsprechender transgener Tiere. Der Stellenwert des Klonens ist also zu relativieren und betrifft nur einen Teilaspekt bei der Suche nach den o.g. Auswegen. Relevant würde es zudem erst dann, wenn

tatsächlich eine kommerzielle Anwendung der Xenotransplantation, bzw. erste klinische Versuche stattfinden würden. Dies ist aber immer noch Zukunftsmusik.

Auch wenn die Xenotransplantation möglicherweise einmal als Ergänzung zur zwischenmenschlichen Organtransplantation fungieren könnte, so bleiben auf absehbare Zeit prinzipielle Probleme wie die der Organabstoßung bestehen, Probleme, deren Lösung von Fortschritten in den Klonierungstechniken wohl nicht besonders wird profitieren können. Der Verfolgung alternativer Strategien, geeignete Transplantationsorgane in ausreichender Zahl erhalten zu können, sollte daher in Zukunft noch mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden. Hierzu gehört sicherlich und insbesondere die o.g. Züchtung körpereigenen (autologen) Ersatzgewebes bzw. ganzer Organe.

2. Offene Fragen und Risiken

Die Erzeugung von Tieren mit Hilfe eines technischen Verfahrens, das die bisherigen Gesetzmäßigkeiten der Reproduktion und Embryonalentwicklung umgeht, provoziert Fragen nach den damit verbundenen Unwägbarkeiten und Risiken. Zunächst ist daran zu erinnern, dass entgegen dem Eindruck, der zwischenzeitlich in der Öffentlichkeit teilweise entstanden ist, die wichtigen Fragen bezüglich des kerntransferbasierten Klonens von Säugern nicht wirklich geklärt sind. Fortschritte sind zwar erreicht worden, denn anders hätten die Schafe "Dolly" und "Polly", die Rinder "George" und "Charly" und schließlich die Maus "Cumulina" kaum entstehen können. Dennoch gelingt kerntransferbasiertes Klonen bislang nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit.

Die publizierten Klonierungs-Experimente haben gezeigt, wie relativ gering zurzeit noch die Chance eines durch Kerntransfer geklonten Embryos ist, lebend und ohne Schäden geboren zu werden, und dass zudem selbst eine Lebendgeburt noch keine Garantie für das normale Heranwachsen ohne Spätfolgen bietet. Das Gelingen kerntransferbasierten Klonens scheint eher von Zufällen abhängig zu sein und Einflüssen zu gehorchen, die noch unbekannt sind. Kausale Mechanismen sind nicht erkennbar, z.B. in dem Sinne, dass ein Zellkern in eine entkernte Eizelle verpflanzt wird und man dadurch wie selbstverständlich ein (gesundes) Tier erhält. Das Problem beim Klonen ist, dass differenzierte Zellen reprogrammiert bzw. dedifferenziert werden müssen (s.u.), und man nicht genau weiß, welche Mechanismen im Einzelnen zur Reprogrammierung des

Spendererbgutes (Donorgenoms) führen, wie die daran beteiligten Faktoren zur Dedifferenzierung beschaffen sind und wo die Fehlerquellen genau liegen. Anscheinend müssen zahlreiche Prozesse im Genom ablaufen, damit ein Klon sich richtig entwickeln kann, und nur selten realisieren sich alle zum richtigen Zeitpunkt und in der richtigen Reihenfolge. Geschieht dies nicht, stirbt der Embryo oder das Tier erleidet zumindest Schäden, die auch zu einem späteren Zeitpunkt der Individualentwicklung auftreten können (Campbell et al. 1996b; Schnieke et al. 1997; Wakayama et al. 1998; Wilmut et al. 1997).

Im Folgenden werden die derzeit erkennbaren Grenzen, Probleme und Risiken, die mit der Anwendung der Klonierungstechniken - in der Hauptsache das kerntransferbasierte Klonen - verbunden sind, erörtert.

2.1 Forschungsfragen

Zu den biologischen Grundvorgängen, zu deren Verständnis die Methode des kerntransferbasierten Klonens beitragen kann, zählen solche, die für die Entwicklung von Säugetieren von fundamentaler Bedeutung sind. Es handelt sich dabei hauptsächlich um diejenigen, die aus einer befruchteten Eizelle (Zygote) einen vielzelligen Organismus entstehen lassen: Prozesse der Differenzierung, der frühen Embryonalentwicklung, der gesteuerten Aktivierung und Inaktivierung von Genen. Diese Prozesse laufen bei der Klonierung prinzipiell in eben solcher Weise ab. *Allerdings geht beim Klonen aus differenzierten Zellen zusätzlich ein umgekehrter Vorgang vonstatten: Das Genom des Donorzellkerns muss seine Spezialisierung verlieren* - die empfangende Eizelle muss es "dedifferenzieren" oder "reprogrammieren", ihm die Fähigkeit zurückverleihen, künftig alle Programme auszuführen, die bei der Entwicklung des geklonten Tieres zum richtigen Zeitpunkt, altersgemäß und funktionsrichtig erforderlich sind.

2.1.1 Zelldifferenzierung und Reprogrammierung

Differenzierung ist ein Vorgang, durch den Zellen innerhalb einer Entwicklung allmählich ihre Gestalt verändern. Das Ergebnis sind ausdifferenzierte Zellen, die im ausgewachsenen Körper bestimmte Funktionen erfüllen: Nervenzellen, Hautzellen, Leberzellen, Darmzellen, Muskelzellen und viele andere Zelltypen mehr. Was solche Zellen jeweils zu dem macht, was sie sind, sind u.a. die Gene, die sie abliest: Gängiger Theorie zufolge exprimiert jeder Zelltyp im Wesentlichen nur das Sortiment von Genen, deren Produkte er für seine Funk-

tionen benötigt, der Rest des Genoms wird "ignoriert". Grundsätzlich besitzen alle Zellen eines Organismus dasselbe Genom. Der Informationsgehalt des Genoms bleibt also in der Regel im Zuge der Differenzierung einer Zelle offenbar grundsätzlich erhalten. Einer der entscheidenden Punkte ist, wie eine gegebene Zelle den Informationsgehalt ihres Genoms selektiv verwertet. Nach dem, was man heute weiß, greifen dabei verschiedene Mechanismen ineinander und beeinflussen sich gegenseitig. Dazu gehören im Wesentlichen (vgl. Lewin 1998a, S. 681 ff.):

- Wechselwirkungen zwischen Proteinen, die die "Ablesbarkeit" der DNA regulieren (Transkriptionsfaktoren), und Kontrollabschnitten auf der DNA (Enhancern und Promotoren),
- chemische Modifikationen der DNA (Methylierung), die deren eigentlichen Informationsgehalt unberührt lassen, nicht aber dessen Umsetzung und
- die Verpackungsweise der DNA im Chromatin und damit die Erreichbarkeit eines gegebenen Gens für den zellulären Transkriptionsapparat.

Eine differenzierte Zelle produziert ein bestimmtes Sortiment von allgemeinen und gewebespezifischen Faktoren, mit deren Hilfe sie diejenigen Gene abliest, die sie für ihre Funktionen und für ihr Überleben braucht. Diese Gene liegen in der Regel in einer aufgelockerten Chromatinstruktur vor und sind zumeist nicht oder nur gering methyliert (sozusagen: verpackt). Andere, nicht benötigte Gene hingegen sind häufig hypermethyliert und befinden sich in einer stärker kondensierten Chromatinstruktur - sie sind gleichsam in Schubladen verschlossen und für den Ablese- oder Übertragungsvorgang nicht mehr zugänglich.

Differenzierte Zellen sind also durch einen bestimmten Satz von Transkriptionsfaktoren, ein bestimmtes Methylierungsmuster ihrer DNA und eine bestimmte Struktur und Organisation ihres Chromatins gekennzeichnet. Dadurch unterscheiden sie sich von Zellen anderer Gewebe, und dadurch ist gewährleistet, dass sie nur die Gene exprimieren, die benötigt werden. Gleichwohl ist dieser differenzierte Zustand (des Genoms) nicht starr: Wenn man etwa unterschiedliche somatische Zelltypen miteinander fusioniert, beispielsweise eine Muskelzelle mit einer Zelle aus einem anderen Gewebe, können Transkriptionsfaktoren der Muskelzelle im Zellkern des Fusionspartners muskelspezifische Gene aktivieren (Blau et al. 1985).

Fötale Zellen sind zwar noch nicht endgültig differenziert, also noch nicht am Endpunkt ihrer Entwicklung angelangt, doch haben sie bereits wesentliche Differenzierungsschritte durchlaufen, sie sind (anders als frühe embryonale Blastomeren) nicht mehr totipotent. Um so mehr gilt dies für ausdifferenzierte

adulte Zellen. Kerne aus beiderlei Zellen können aber offensichtlich durch Transfer in Eizellen ihren totipotenten Embryonalzustand zurückgewinnen.

Ob man allerdings Techniken wird entwickeln können, um jeden schon ausdifferenzierten Zellkern eines jeden Säugers wieder in den entwicklungs-offenen Anfangszustand zurückzubringen, ist nicht geklärt. Offensichtlich gibt es auch tierartsspezifische Unterschiede bei der Effizienz des kerntransferbasierten Klonens, und anscheinend ist es leichter, ein Tier aus einer embryonalen Zelle zu klonen als aus einer fötalen, und fötale Zellen wiederum scheinen dazu besser geeignet als adulte, zumindest nach der bisherigen Kenntnislage. Zudem zeigen auch innerartlich verschiedene adulte Zelltypen unterschiedliche Effizienzen in ihrer Funktion als Kernspender für den Klonierungsvorgang (vgl. Kollek et al. 1998; Wakayama et al. 1998).

Auswirkungen

Weitgehend unklar ist noch, welche Auswirkungen die Prozedur der Klonierung auf die Entwicklung des dadurch entstandenen Embryos haben kann. DNA-Methylierung und Chromatinstruktur sind Eigenschaften des Genoms, die das Expressionsverhalten von Genen und Genombereichen beeinflussen, nicht aber deren in der DNA-Sequenz festgelegten Informationsgehalt. Sie sind dem Genom gleichsam als "Zusatzvermerke" beigefügt, die der Zelle sagen, wie sie mit dem jeweiligen Sequenzinhalt verfahren soll. *Beim kerntransferbasierten Klonen könnten solche Zusatzvermerke im Zuge einer unvollständigen Reprogrammierung des Donorkerns verfälscht werden*, mit dem Ergebnis, dass wichtige Gene künftig nicht mehr zur Expression gelangen oder Gene zur unpassenden Zeit und am falschen Ort aktiviert werden. Das hätte in der Regel sehr negative Konsequenzen für den betreffenden Embryo und das Tier, das eventuell aus diesem entsteht. Hier könnte eine wesentliche Problematik der Klonprozedur liegen, da dieser innerzelluläre Prozess durch eine Modifikation des Verfahrens kaum oder nur sehr schwer zu kontrollieren sein dürfte. Es gibt etliche Hinweise, dass solche epigenetisch bedingten Expressionsveränderungen nach einem Kerntransfer tatsächlich auftreten können. Ebenso ist das vorhandene Wissen um mögliche Gefahren und Folgen des Verfahrens für die eventuellen Nachkommen eines geklonten Tieres sehr dürftig (Kollek et al. 1998, S. 30).

2.1.2 Telomere

Ein weiterer Faktor, der den *Klonierungserfolg* beeinflussen könnte, ist die Länge der sog. Telomere an den Chromosomenenden des Spenderkerns. Telomere sind gleichsam die Schutzkappen an den Enden eines Chromosoms. Wie man aus Zellkulturbefunden schließen kann, geht in Zellen bei jeder Zellteilung ein kleines Telomerstück an beiden Enden eines Chromosoms verloren; mithin stellt die Telomerlänge ein Maß für das Alter einer Zellabstammungslinie dar. Sind die Telomere schließlich verbraucht, kann sich die Zelle zwar noch teilen, doch ihre Tochterzellen verlieren unter Umständen essenzielle genetische Informationen am Ende der Chromosomen; zudem kann es zu fatalen Chromosomenumlagerungen kommen (Blasco et al. 1997; Weinberg 1996).

Auswirkungen

Wird also ein gealterter Zellkern mit kurzen Telomeren zum kerntransferbasierten Klonen verwendet, könnte ein daraus entstandenes Tier früh altern oder zumindest vorzeitige Schäden erleiden, es sei denn, die Telomere werden im Verlauf der Embryonalentwicklung wieder aufgefüllt. Es gibt ein Enzym (Telomerase), das dazu im Stande ist: Stattet man primäre menschliche Zellen mit einem aktiven Gen für Telomerase aus, so verlängert sich ihre Lebensspanne in Kultur (Bodnar et al. 1998). Bisher ist nicht untersucht, was mit den Telomeren der Chromosomen eines Spenderzellkerns nach der Kerntransferprozedur und anschließenden Embryonalentwicklung passiert und welchen Einfluss dies auf das geklonte Tier hat.

Existieren also Unterschiede zwischen einem natürlichen Umformungsprozess und dem, der nach einem künstlichen Kerntransfer stattfindet? *Im Sommer 1999 wurde jedenfalls über "Dolly" berichtet, das Erbgut des Tieres sähe ungewöhnlich alt aus*. Es sei nicht typisch für ein drei Jahre altes Schaf wie Dolly. Dass Dolly aus einer Euterzelle eines schon sechs Jahre alten Schafes geklont wurde, könnte der Grund dafür sein, dass Dolly zum jetzigen Zeitpunkt (für ein biologisches Alter von drei Jahren aber nicht altersgemäß) Altersmerkmale der geklonten Ursprungszellen aufweist (Die Zeit 1999).

2.1.3 Imprinting

Der sog. *Phänotyp* (Aussehen, Verhalten, Krankheitsdispositionen etc.) eines Lebewesens wird nach klassischer Sichtweise durch zweierlei Einflüsse bestimmt: durch seinen Genotyp (im Erbgut enthaltene Informationen), festgelegt in der Basensequenz der DNA, und durch äußere Bedingungen und Einflüsse (Nahrungsangebot, Lebensumstände, Krankheitserreger etc.). Nach dieser Auffassung müsste ein geklontes Individuum, das unter den gleichen Umweltbedingungen wie sein Genomsponder aufwächst, auch dessen Phänotyp entwickeln. In der Praxis ist es jedoch schlicht unmöglich, ein geklontes Wesen unter genau denselben Bedingungen wie seinen Kernspender aufwachsen zu lassen.

Forschungsarbeiten der letzten ein bis zwei Jahrzehnte lassen zudem erkennen, dass es noch eine dritte Art von Einflüssen (epigenetische Einflüsse) auf den Phänotyp gibt, die dazu führen, dass sich ein Gen bei gleicher Sequenz und unabhängig von Umweltbedingungen unterschiedlich verhalten kann: mal wird es abgelesen und mal nicht. Es handelt sich also um prinzipiell reversible Zustände des Erbguts, die seinen Informationsgehalt nicht verändern, jedoch dessen Umsetzung. Ein bestimmter Zustand der Ablesbarkeit kann vererbt werden, auf Tochterzellen im selben Organismus, mitunter aber auch über die Keimbahn an die nachfolgende Generation.

Ein Beispiel für die Keimbahnvererbung epigenetischer Zustände ist das Imprinting, d.h. die unterschiedliche "Vorprägung" einer Reihe von Genen in der weiblichen und männlichen Keimbahn (Latham et al. 1995), ein Phänomen, das nur bei Säugern beobachtet wird (Birchmeier/Britsch 1998, S. 45). *Imprinting bedeutet, dass in einem Embryo bestimmte Gene nur dann abgelesen werden, wenn sie von der Mutter stammen, andere Gene wiederum nur, wenn sie vom Vater ererbt sind.* Ursache dafür ist in der Regel offenbar eine spezifische DNA-Methylierung, die zudem unterschiedlich in Spermien und in Eizellen abläuft. Die betreffenden Gene erhalten je nach vererbendem Geschlecht ein anderes Methylierungsmuster. Der Embryo erbt also von Vater und Mutter unterschiedlich methylierte Varianten (Allele) eines solchen Gens, exprimiert aber nur eines davon. *Zur vollständigen Entwicklung bedarf ein Embryo daher nicht irgendeines diploiden Chromosomensatzes, sondern die Hälfte davon muss i.d.R. aus einer weiblichen Keimzelle und die andere aus einer männlichen stammen* (McGrath/Solter 1984).

Auswirkungen

Für die Anwendungen des kerntransferbasierten Klonens hätte dies erhebliche Konsequenzen. Ein geklontes Tier kann sich unter Umständen anders entwickeln, anders aussehen, sich anders verhalten und möglicherweise auch für andere Krankheiten anfällig sein, als sein genetisch identischer Genomspende- r. Eine wesentliche und noch durch weitere Forschungsarbeit zu beantwortende Frage lautet daher, wie eine entkernte Eizelle bei der Klonprozedur mit den vorhandenen (epigenetischen) Zusatzvermerken des eingebrachten Spenderge- noms verfährt, ob sie die notwendigen (etwa die Imprintingmuster) beibehält und die störenden (etwa solche, die im Zuge der Differenzierung der Spender- zelle entstanden sind und die nunmehr die Embryonalentwicklung behindern) in korrekter Weise löschen kann.

2.2 Risiken für das geklonte Tier

Eines der 1998 in Japan aus adulten Zellen geklonten Kälber ist drei Tage nach seiner Geburt gestorben. Es hatte Atemprobleme und war das fünfte Kalb (von insgesamt zehn geklonten Kälbern), das starb. Auch eines der französischen Klonkälber ("Marguerite"), erzeugt aus einer fötalen Muskelzelle, verendete knapp fünf Wochen nach seiner Geburt an einer Infektion. Der Leiter der For- schergruppe, die Marguerite geklont hatte, schloss nicht aus, dass sie mögli- cherweise an einer Immunschwäche litt, die eine Folge der Klonprozedur ge- wesen sein könnte. Ferner starben von den ersten fünf Lämmern, die aus kultivierten embryonalen Zellen geklont wurden, zwei innerhalb von Minuten nach der Geburt und das dritte zehn Tage danach. Die verstorbenen Tiere zeigten Abnormitäten im Urogenitaltrakt, und zwei wiesen zusätzliche Abweichungen im Blutgefäßsystem auf.

Von den 14 Föten, die zusammen mit dem transgenen Schaf Polly entstan- den, überlebten neben Polly selbst nur vier weitere die ersten zwei Wochen nach der Geburt. Ein Fötus wurde nach 80 Tagen resorbiert, einer wurde nach 130 Tagen spontan abortiert. Von den verbliebenen zwölf waren vier Totgebur- ten, ein Lamm hatte zwar nach der Geburt noch Herzschlag, doch setzte die Atmung nicht ein, eines starb anderthalb Stunden nach der Geburt, eines hatte einen Herzfehler und wurde nach 14 Tagen notgeschlachtet. Zudem mussten die meisten Geburten eingeleitet werden und per Kaiserschnitt erfolgen.

Analysiert man die Ergebnisse der Forschungsgruppe, die Mäuse klonete, ist die Sachlage kaum anders: Viele der erzeugten frühen Embryonen entwickelten sich nicht weiter, ein Großteil der doch entstandenen Föten starb ab, und die Mortalität der schließlich geborenen Mäuse war ebenfalls recht hoch. Die Effizienz des Klonens liegt nach den Arbeiten von Wilmut et al. (1997), Schnieke et al. (1997) und Wakayama et al. (1998) im Bereich von einem bis drei, manchmal auch fünf Prozent, bezogen auf die Zahl der in Ersatztragetiere transferierten frühen Embryonen. Das heißt, von hundert Morulae oder Blastozysten, die in den Uterus eines Tragetierts eingebracht werden, entwickeln sich höchstens drei bis fünf bis zur Geburt. Berücksichtigt man die Zahl der durchgeführten Kerntransfers bis zum Entstehen eines transferierbaren frühen Embryonen, so liegt die Erfolgsrate noch wesentlich niedriger, denn nur 10-40% der mit einem neuen Zellkern bestückten Oozyten entwickelten sich in den Fusionsexperimenten von Wilmut et al. (1997) bis zum Morula- oder Blastozystenstadium, bei der Injektionsmethode von Wakayama et al. (1998) waren es dann immerhin 30-60%.

Ergänzend zu den bislang diskutierten Problemen soll im Folgenden noch kurz auf *die Problematik somatischer Mutationen* verwiesen werden (vgl. Kollek et al. 1998, S. 95 ff.):

Bekannt ist, dass Zellen zufällige und zumeist nachteilige Mutationen anhäufen können. Zu unterscheiden ist dabei zwischen vererbbaaren, die Keimbahn betreffenden Mutationen und solchen, die sich nur auf einige Zellen des Trägers auswirken (somatische Mutationen). Erstere können an die nächste Generation weitergegeben werden, letztere nicht. Somatische Mutationen bleiben mit großer Wahrscheinlichkeit ohne Auswirkungen. Schätzungen gehen davon aus, dass beim Menschen von seinen etwa 100.000 Genen rund 10.000 in einer gegebenen differenzierten Zelle exprimiert werden. Wenn eines der nicht exprimierten 90.000 anderen Gene mutiert, hat das meist keinen Einfluss auf die Funktionsfähigkeit der Zelle. Wenn in einer Leberzelle ein Gen mutiert, das für die Funktion des Gehirns gebraucht wird, hat das keine Konsequenzen für das betroffene Individuum.

Anders ist die Situation einzuschätzen, wenn aus o.g. Leberzelle mittels Kerntransfer in eine entkernte Eizelle ein Tier geklont werden soll. Zum einen erhält dadurch ein eigentlich "somatischer Vorgang" (eine Veränderung nur auf der Ebene einer Körperzelle) in den Auswirkungen die Bedeutung einer Veränderung wie auf genetischer Ebene (vererbbaare Veränderung in der Keimbahn). Zum anderen können solche Mutationen dazu beitragen, dass das geklonte Tier frühzeitig abstirbt oder bestimmte Abnormitäten entwickelt.

Die angeführten Beispiele dokumentieren die bislang noch deutlich erkennbaren Unsicherheiten, Grenzen und Risiken des kerntransferbasierten Klonens. Offen bleibt zurzeit noch die Frage, ob geklonte Tiere auf Grund der postulierten Mechanismen prinzipiell eine geringere Lebenserwartung, eine höhere Krebsanfälligkeit und/oder einer erhöhte Anfälligkeit für bestimmte Missbildungen oder Pathologien zeigen. Mit der aktuell etablierten Möglichkeit des Klonens von Mäusen müssten sich diese Fragen zumindest im Hinblick auf zurzeit schon eindeutig diagnostizierte Probleme zwar relativ zügig klären lassen. Erst dann wäre aber auch eine genauere Einschätzung möglich, welche tatsächlichen Grenzen und Risiken das kerntransferbasierte Klonen in sich birgt.

2.3 Umweltspezifische Probleme des Klonens

Über die individuellen Risiken eines geklonten Tieres (infolge der Klonprozedur selbst) hinaus stellen sich auch Fragen zu möglichen über das Individuum hinausreichenden Risiken. Dies beträfe z.B. Risiken für Tiere einer komplett geklonten Herde. Solche Tiere hätten beispielsweise alle denselben sog. MHC-Typ (die MHC-Moleküle sind für die spezifische Präsentation intrazellulärer Antigene, etwa Bruchstücke von Virusproteinen an das Immunsystem verantwortlich). Bei identischem MHC würden immer dieselben Antigenbruchstücke präsentiert, und die Gefahr wäre groß, dass das Immunsystem sie nicht als fremd erkennt, etwa weil sie körpereigenen Proteinbruchstücken ähneln, an die das Immunsystem gewöhnt ist. In einem solchen Fall könnte das Immunsystem der Tiere keine zellvermittelte Gegenwehr in Gang setzen, *und eine Virusinfektion würde rasch die gesamte geklonte Herde befallen* (vgl. Kollek et al. 1998, S. 98 f.).

Ob durch das Klonen an sich in direkter Weise *Gefahren für die Umwelt* bestehen, ist schwer einzuschätzen. In Frage kämen diesbezüglich die mögliche Aktivierung sog. endogener Retroviren und deren möglicher Übertritt auf nicht geklonte Tiere. Dies ist zwar *keine Gefahr des Klonens an sich, sondern vielmehr eine mögliche Folge der entsprechenden Nutzenanwendung des Klonens* (Kollek et al. 1998, S. 99). Doch da das Verfahren der Klonierung durch Kerntransplantation in der biomedizinischen Forschung insbesondere auch zur Etablierung genetisch veränderter Tiere (bzw. transgener Tierstämme) mit bekannten Gentechniken kombiniert werden kann und wird, könnte entsprechend auch prinzipiell nach Risiken beim Einsatz genetisch veränderter Tiere in der Forschung gefragt werden. Transgene Tiere werden seit über zehn Jahren

hergestellt und für Forschungszwecke benutzt. Sie werden in vielen verschiedenen Laboratorien in der ganzen Welt gehalten. Die Anzahl der existierenden transgenen Stämme wird auf ca. 3.000 geschätzt. *Trotz der weiten Verbreitung und des Beobachtungszeitraums von mehr als 10 Jahren sind bisher keine direkten Gefahren für Mensch und Umwelt offensichtlich geworden.*

Im Allgemeinen kann davon ausgegangen werden, dass die neu eingeführten Mutationen oder Transgene keinen sog. "Increase of Fitness" bewirken. Bei einer unbeabsichtigten Freisetzung des Tieres würde sich also die Mutation in einer Wildtier-Population nicht durchsetzen können. Darüber hinaus werden Transgene oft in Inzuchtstämmen etabliert und gehalten. Solche Inzuchtstämme zeichnen sich per se durch geringere Fitness aus.

Aus methodischen Gründen werden bei der Technik der sog. homologen Rekombination oft Antibiotika-Resistenzgene als Selektionsmarker benutzt. Zwar können diese Resistenzgene durch ein zusätzliches technisches Verfahren wieder entfernt werden; oft verbleiben sie aber im Genom des mutanten Tieres. *Die Verbreitung solcher Resistenzgene auf dem Wege eines horizontalen Gentransfers* könnte unter Umständen zur Resistenzbildung in Mikroorganismen beitragen. Dies würde allerdings voraussetzen, dass Mikroorganismen, die in Kontakt mit solchen Tieren kommen, in größerem Umfang wieder in die Umwelt gelangen können. Dies ist unwahrscheinlich, da zum einen auf Grund der in Deutschland gültigen Bestimmungen transgene Tiere unter geeigneten Sicherheitsmaßnahmen gehalten werden müssen, zum anderen transgene Versuchstiere aus experimentellen Gründen üblicherweise unter strengen und standardisierten Hygienebedingungen gehalten werden.

Im Versuchstierbereich erscheint deshalb eine Gefährdung der Umwelt durch Resistenzgene bzw. durch transgene Tiere, und entsprechend auch durch geklonte Tiere, insgesamt gering (Birchmeier/Britsch 1998, S. 65).

2.4 Fazit

Vor dem Hintergrund der bisherigen Erfahrungen mit geklonten Tieren und den Erkenntnissen aus der embryologischen sowie biomedizinischen Grundlagenforschung kann festgehalten werden, dass die zu lösenden Probleme beim kerntransferbasierten Klonen nach wie vor groß sind. Es bleibt offen, welche der momentan erkennbaren Grenzen überwindbar sind und ob sich die dabei jeweils angestrebten Ziele und Anwendungen verwirklichen lassen.

Andererseits darf jedoch nicht vergessen werden, dass es auch im technisch-methodischen Bereich weitere Verbesserungen geben wird. Dies zeigte sich sehr deutlich nach dem Erfolg des Klonens von Mäusen (Wakayama et al. 1998) und in etlichen Publikationen aus dem Herbst 1999 und Frühjahr 2000, in denen die Gesamteffizienz im Vergleich zu der Originalpublikation über das Schaf Dolly teilweise erheblich verbessert scheint. Nach zahlreichen Erfolgen des Klonens aus erwachsenem Gewebe weiblicher Tiere bei Schafen, Mäusen, Rindern und Ziegen wird von dem ersten - aus Zellen der Schwanzspitze einer männlichen Maus - geklonten Mäuserich berichtet. Japanische Wissenschaftler kopierten den Mäuserich "Fibro" aus Bindegewebszellen (Fibroblasten). Es kann daher vermutet werden, dass manche der bislang noch ungeklärten Aspekte des Klonens schneller geklärt werden können, als jetzt noch angenommen wird (<http://www.newscientist.com/news/>).

Wie bei vielen neuen methodischen Entwicklungen in der Bio- und Gentechnologie handelt es sich auch beim Klonen um ein Verfahren mit einer Vielzahl potenzieller Anwendungen, die in der grundlagen- und anwendungsorientierten Forschung, in der Pharmaproduktion und auch im Zusammenhang mit der Entwicklung von Zelltherapien eingesetzt werden könnten. Diese Vielzahl potenzieller Anwendungsfelder erschwert die Beantwortung der Frage, ob eine technische Alternative zum Verfahren des kerntransferbasierten Klonens existiert, und wenn ja, mit welchen Methoden oder Verfahren ähnliche Ziele erreicht werden könnten. Weitergehend könnte die Frage aufgeworfen werden, welchen konzeptionellen Voraussetzungen das Klonen unterliegt (beispielsweise dem in der molekular orientierten Medizin dominierenden Verständnis von Krankheit und ihrer Therapie) und ob sich diesbezüglich Alternativen (biologische oder medizinische Konzepte zum Erkennen oder Beeinflussen von Entwicklungs- oder Krankheitsprozessen) formulieren ließen, die den Einsatz des Klonens nicht zwingend nahelegten.

Zumindest im Bereich der Grundlagenforschung wird von etlichen Wissenschaftlern die Ansicht vertreten, dass zurzeit kein Verfahren existiert, das als Einzelnes das Potenzial des kerntransferbasierten Klonens ersetzen könnte, dass also das Klonen unverzichtbar und alternativlos sei. Vielfach wird bei dieser Einschätzung davon ausgegangen, dass sich mit diesem Verfahren (angewandt z.B. bei Mäusen) neue und bedeutende Erkenntnisse über die Differenzierungsvorgänge und die Totipotenz von Zellen gewinnen lassen. Zugleich habe die Methode des Klonens unzweifelhaft manches biologische Paradigma ins Wanken gebracht und eine Fülle gänzlich neuer Fragen generiert, von denen sich

einige möglicherweise nur mit weiteren Klonierungsexperimenten klären lassen werden (Kollek et al. 1998).

Kritiker der Klonierungsexperimente weisen insbesondere darauf hin, dass sich ausschließlich auf molekulare Phänomene konzentrierende Untersuchungen von Entwicklungsvorgängen dazu tendieren, regulativ eingreifende Faktoren, die außerhalb davon oder auf anderen Komplexitätsebenen lokalisiert sind, zu vernachlässigen. Die genetische Information würde so oft zur alleinigen Steuerinstanz stilisiert, und die Strukturinformation, die durch Entwicklungsprozesse erzeugt wird, vernachlässigt (Kollek et al. 1998, S. 106).

Angesichts dieser konkurrierenden Interpretationen des Zusammenhangs zwischen genetischen Faktoren und Strukturinformationen und ihrer Rolle bei Entwicklungsprozessen, stellt sich die Frage, welchen Beitrag das Klonen - eine extrem artifizielle Methode, die den strukturellen, genetischen und biochemischen Zusammenhang zwischen Zellkern und Zytoplasma auflöst und neukonstituiert - letztlich zur Erkenntnis grundlegender biologischer Prozesse beitragen kann. Was mit dieser Methode sicher besser erreicht werden kann, ist die Manipulation von Zellen und Genomen. Die Tatsache, dass dieser Vorgang zurzeit noch relativ ineffizient ist, mag zum einen ein Hinweis darauf sein, dass er noch nicht hinreichend verstanden ist. Andererseits jedoch könnten Entwicklungsprozesse bei Säugern sich als derart komplex erweisen, dass sie einer "kontrollierten" Manipulation auf molekularer Ebene nur schwer zugänglich sind (Kollek et al. 1998, S. 107).

Das Klonen stellt demnach im Bereich der Erforschung grundlegender biologischer Prozesse eine methodische Innovation dar, für die im Rahmen des dominierenden molekular- und zellbiologischen Paradigmas Alternativen zur Zeit relativ schwer vorstellbar sind. Im angewandten biomedizinischen (Forschungs-)Bereich zielt das Klonen primär auf die möglichst effektive Erzeugung von für die Pharmaproduktion geeigneten Tieren. Solange das kerntransferbasierte Klonen im Kontext einer an industriellen Nutzungszielen orientierten Biotechnologie steht und von daher auch seine Zielbestimmung erfährt, sind zurzeit kaum Alternativen zu etablieren. In dieser Hinsicht ergänzt das Klonen das Repertoire an Techniken, die zur Manipulation von Tieren als Produktionsorganismen eingesetzt werden, in idealer Weise.

Die Erzeugung von identischen Klontieren aus zuvor genetisch maßgeschneiderten Zellen ist insofern *ein konsequentes Ergebnis der Zusammenführung von Zellbiologie, molekularer Genetik und Reproduktionstechnologie zu kommerziellen Zwecken.* Innerhalb der Logik dieser Entwicklung ist das Klonen anscheinend kaum in Frage zu stellen, zumindest solange es sich nicht

als weniger effektiv und weniger kostengünstig als herkömmliche Methoden und Alternativen erwiesen hat und die Risiken kontrollierbar sind (Kollek et al. 1998, S. 103).

IV. Klonen in der Nutztierzucht

In der Tierzucht und Tierproduktion werden in zunehmendem Umfang moderne biotechnische Methoden eingesetzt. Die Entwicklung begann vor mehr als 50 Jahren mit der Einführung der künstlichen Besamung (KB). Inzwischen wird auch der Embryotransfer beim Rind in beträchtlichem Umfang durchgeführt. Weitere für die praktische Nutzung möglicherweise geeignete Biotechniken, wie beispielsweise die In-vitro-Fertilisation, die Geschlechtsdiagnose oder Geschlechtsselektion, die Gendiagnostik und der Gentransfer versprechen potenziell hohe Fortschritte in der Tierzucht und in der breiten Anwendung, wenn es gelingt, diese Biotechnologien nebenwirkungsfrei, kostengünstig und praxisreif einzusetzen (Henze/Zeddies 1998).

Das *Klonen ist kein Züchtungsverfahren im eigentlichen Sinne, sondern eine Technik, die eine genetisch identische Vermehrung von Individuen ermöglicht*. Beim Klonen wird kein weibliches mit einem männlichen Tier gepaart. Klonen allein bewirkt keinen züchterischen bzw. genetischen Fortschritt bei den resultierenden Klonen im Verhältnis zum Ausgangsindividuum. Maßgebend für z.B. die Wirtschaftlichkeit einer Klonierung sind die Effektivität der Klonierungstechnik und der Wert des für die Klonierung verfügbaren genetischen Materials. In den folgenden Abschnitten werden zunächst Anwendungsbeispiele der Klonierungstechniken erläutert, die mit dem Einsatz der Klonierung verbundenen Perspektiven in der Nutztierzucht aufgezeigt und danach ein Ausblick auf die Akzeptanz und Realisierbarkeit dieser Technik in der Landwirtschaft gegeben sowie Probleme und offene Fragen angesprochen.

Im zweiten Teil dieses Kapitels werden die möglichen Auswirkungen des Klonens und assoziierter biotechnologischer Fortschritte in der Nutztierzucht auf die Produktion, Wirtschaftlichkeit und Agrarstruktur dargelegt.

1. Anwendungsperspektiven des Klonens bei Nutztieren

Das Klonen eröffnet sowohl für die Zucht als auch für die landwirtschaftliche Produktion interessante Anwendungspotenziale. Aus den Erfahrungen mit der Einführung der künstlichen Besamung und des Embryotransfers lässt sich die Vermutung ableiten, dass es noch ca. 10-20 Jahre dauern wird, bis das Klonen

über Kerntransfer zu einem Routineverfahren in der Tierzucht werden könnte. Breitere tierzüchterische Anwendung könnte die Technologie voraussichtlich insbesondere bei Rind und Schwein finden.

Auf Grund der gegenwärtig noch nicht ausreichenden Effizienz des Klonens wird die Technologie zunächst wohl vorwiegend zur Erstellung transgener Tiere mit biomedizinischen Eigenschaften eingesetzt werden (Kap. III). Erst nach Erreichen einer höheren Effizienz und dem Ausbleiben von unerwünschten Nebenwirkungen, wie sie zurzeit noch bei vielen Nachkommen aus Kerntransfer beobachtet werden, wird eine Anwendung des Kerntransfers auf breiterer Basis in der landwirtschaftlichen Tierzucht überhaupt möglich sein (Niemann/Wrenzycki 1998).

1.1 Entwicklungsstand der Klonierung und assoziierter Biotechniken

Biotechnologische Neuerungen bringen neue Verfahren und Techniken hervor, die die artspezifischen Fortpflanzungs- und Entwicklungsprozesse bei der Züchtung und Haltung der Nutztiere beeinflussen. Während die künstliche Besamung, der Embryotransfer und die Genomanalyse in den letzten 50 Jahren bereits zu einer deutlichen Beschleunigung der Zuchtfortschritte und des Strukturwandels geführt haben, sind die Anwendungsvoraussetzungen für die Klonierung, das sog. Spermasexing und andere biotechnologische Neuerungen bisher nicht erfüllt. Bei der folgenden Darstellung der Entwicklungslinien ist zu berücksichtigen, dass die Realisierungschancen für biotechnologische Neuerungen deutliche speziesbedingte Unterschiede aufweisen. Was bei Wiederkäuern (Rindern, Schafen) beispielsweise bereits fast bis zur Praxisreife entwickelt wurde, ist bei Schweinen derzeit nicht möglich und im Allgemeinen bei Geflügel nicht nutzbringend. Außerdem bestehen zwischen Biotechniken enge Wechselbeziehungen und der Einsatz einer bestimmten Biotechnik ist an die Praxisreife einer anderen Biotechnik, zum Beispiel die Klonierung, geknüpft (vgl. Henze/Zeddies 1998).

1.1.1 Künstliche Besamung

Die künstliche Besamung, die in Deutschland schon seit über 50 Jahren beim Rind angewendet wird, ist die wichtigste Biotechnologie für die moderne Nutztierzüchtung und die Tierproduktion. Erfolgreich funktioniert sie allerdings nur

in der Milchproduktion. Nahezu alle Produktionsbetriebe sind hier in den Prozess von Spermagewinnung, Tiefgefrierung, Dauerlagerung, Versand und Besamung im Produktionsbetrieb einbezogen. Doch schon in der Fleischrinderhaltung spielt der "Naturesprung" (also der Deckakt durch ein männliches Tier) wegen seiner wirtschaftlichen Vorteile nach wie vor eine größere Rolle. Insgesamt kann die künstliche Besamung deshalb als ausgereift, beim Rind mit hoher Einsatzquote in der Praxis, hoher Effizienz und vergleichsweise niedrigen Kosten gelten (vgl. Glodek 1995).

Die bislang geringere Verbreitung der künstlichen Besamung bei Schwein und Pferd beruht vor allem darauf, dass bei diesen Tierarten nur die Frischspermagewinnung und -besamung routinemäßig möglich ist (in den letzten Jahren in Deutschland jedoch stark bis auf 40% gestiegen; pers. Mitteilung Niemann 1999). Bei Schweinen ist Tiefgefriersperma wenig brauchbar und auch beim Pferd ist diese Form nicht üblich. In der Schafhaltung ist ähnlich wie in der Fleischrinderhaltung die künstliche Besamung technisch möglich und effizient, allerdings wenig verbreitet, weil die Extensivhaltung den damit verbundenen Aufwand wirtschaftlich nicht zulässt. Gleichwohl hat die künstliche Besamung bei systematischen Zuchtprogrammen Eingang gefunden, weil sie hier dem Naturesprung durch die mögliche Steigerung der Selektionsintensität weit überlegen ist (vgl. Henze/Zeddies 1998).

Schon bei der Einführung der künstlichen Besamung gab es eine Diskussion über potenzielle Risiken. Sie kann infolge der starken Verminderung der Zahl der Vatertiere zu Inzucht und den damit verbundenen Leistungsdepressionen führen. Sie kann auch zu einer stärkeren Verbreitung unerwünschter Eigenschaften, z.B. von Erbfehlern, beitragen. Tierzüchter und Tierhalter haben daraus gelernt, das Risiko der Inzucht durch Auswahl der Vatertiere sowie durch begrenzten Einsatz der Vatertiere in vertretbaren Grenzen zu halten. Das Verbreitungsrisiko unerwünschter Eigenschaften wurde vermindert, indem im Zuge der Zuchtwertschätzung und des späteren Besamungseinsatzes geeignete Testverfahren entwickelt und verwendet wurden (Henze/Zeddies 1998).

Die künstliche Besamung hat sich nicht allein wegen der züchterischen und kommerziellen Vorteile, sondern auch aus hygienischen Gründen durchgesetzt. Sie ermöglichte eine durchgreifende Bekämpfung von Deckseuchen, was bei der Einführung dieser Technik ursprünglich sogar von vorrangiger Bedeutung war. Schließlich hat aber die Produktionskostensenkung für die Tierhalter und die Tierzuchtprogramme, die Risikominderung bei Krankheitsübertragungen, der mögliche Verzicht auf die Haltung von Vatertieren im landwirtschaftlichen Betrieb und die Flexibilität im Vatertiereinsatz sowie die rasche Übertragung

des Zuchtfortschritts auch aus überregionalen Populationen zum Durchbruch dieser Technologie verholfen (Henze et al. 1995).

1.1.2 Embryotransfer

Während mit der künstlichen Besamung die wertvollen Eigenschaften ausgewählter Vätertiere für die Zucht effizient genutzt werden, wird über den Embryotransfer entsprechend versucht, die Vermehrungsrate auf der weiblichen Seite zu erhöhen. Eine Übertragung von Embryonen (Embryotransfer) ist bisher nur beim Rind eine unter Praxisbedingungen anwendbare Technik. Im Jahr 1992 wurden in Deutschland 33.000 Embryonen gewonnen und etwa 14.000 Embryotransfers beim Rind durchgeführt. Bis 1997 ist die Zahl der Embryotransfers in Deutschland auf etwa 20.000 je Jahr angestiegen (ARD 1997).

Die Embryonengewinnung ist für Zuchtprogramme und die Nutztierhaltung nur dann effizient, wenn es gelingt, durch Superovulation eine Reifung und Ovulation zusätzlicher Oozyten bei einem Tier auszulösen. Beim Rind und Pferd gelingt die Embryonengewinnung unblutig und vergleichsweise kostengünstig. Bei Schaf, Ziege und Schwein geschieht sie chirurgisch. Die Übertragung in zyklussynchrone weibliche Tiere wird beim Rind mit nicht-chirurgischem Verfahren durchgeführt.

Die in Deutschland durchgeführten Embryotransfers beim Rind werden fast ausschließlich aus züchterischen Gründen vorgenommen. Besonders bei Tierarten, die je Trächtigkeit im Normalfall nur einen Nachkommen hervorbringen, lässt sich damit eine größere Zahl von Nachkommen erzeugen. Doch sind die Kosten des Verfahrens auch beim Rind vergleichsweise hoch, so dass diese Technik nur in speziell darauf zugeschnittenen Zuchtprogrammen rentabel ist. Seit Anfang der 90-er Jahre steigt die Zahl der Embryotransfers in Deutschland nur noch geringfügig. Beim Pferd gelingt die Superovulation nicht, so dass die wesentliche Voraussetzung für den Embryotransfer nicht erfüllt ist. Bei Schweinen und insbesondere bei Geflügel ist die Nachkommenzahl je Elterntier so groß, dass es sich wirtschaftlich nicht lohnt, diese mit erheblichem Aufwand noch weiter zu erhöhen (Henze/Zeddies 1998).

1.1.3 Spermasexing und Embryosplitting

Im Zusammenhang mit der künstlichen Besamung und dem Embryotransfer wird das Spermasexing (Trennung von "weiblichen" und "männlichen" Spermien)

und das Embryosplitting (mikrochirurgische Erstellung von eineiigen Zwillingen) vielfach als eine sinnvoll gemeinsam durchzuführende Biotechnologie genannt. Das Embryosplitting ist beim Rind bereits recht gut ausgearbeitet. In der Praxis werden in Deutschland schon etwa 2.000 Embryonen im Jahr gesplittet. Gleichwohl setzt die Anwendung dieses Verfahrens den Embryotransfer voraus. Wesentlich kostengünstiger ließe sich die Geschlechtsbestimmung über Sperma realisieren. Jedoch funktioniert das Spermasexing, d.h. die Trennung von männlichen und weiblichen Spermien, bis heute in der Praxis nur in eingeschränktem Maße. Es gibt zwar erfolgversprechende Entwicklungen, doch steht die einwandfreie Praxisreife noch aus. Die höchste Wahrscheinlichkeit (über 90 %) zur Differenzierung zwischen männlichen und weiblichen Gameten bietet zurzeit eine Lasertechnik. Die noch geringe Effizienz dieser Methode steht einem breiten Einsatz in der Tierzucht derzeit entgegen. Gleichwohl wäre die Weiterentwicklung einer Technik zur Trennung von X- und Y-Chromosom tragenden Spermien der optimale Ansatz zur Geschlechtsbeeinflussung. Gelänge dies, würden in der Rinderhaltung sog. Gebrauchskreuzungen gezielt möglich sein. Es würde immer nur der Teil der Muttertiere für die Erzeugung weiblicher Nachkommen vorgesehen, der dazu die besten Voraussetzungen besitzt und für die sog. Remontierung (d.h. die Ergänzung des Muttertierbestandes durch weibliche Nachzucht) erforderlich ist. Alle anderen Muttertiere würden zur Produktion männlicher Nachkommen verwendet (Henze/Zeddies 1998, S. 24 f.).

Diese Strategie würde in den Rinderherden jeweils zu einem optimalen Geschlechterverhältnis und höhere Effizienz der Remontierung führen. In der Tierzucht würden züchterisch wertvolle Bullenmütter gezielt männliche und potenziell wertvolle Kuhmütter gezielt weibliche Nachkommen durch gezielte Besamung hervorbringen. Dies würde wiederum die Selektionsintensität in Zuchtprogrammen erhöhen und zu deutlich höheren Zuchtfortschritten führen. Gegenwärtig sind aber die genannten Verfahren der Geschlechtsbestimmung noch nicht so ausgereift, dass die Kosten vertretbar erscheinen, ein nennenswerter Praxiseinsatz erfolgen könnte und die potenziell möglichen Verbesserungen für die Tierzucht auch erreicht werden (Henze et al. 1995).

1.1.4 Transgene Tiere

Moderne molekulargenetische Techniken, mit denen gezielt und wiederholbar die DNA als Träger der genetischen Information bearbeitet werden kann, eröffnen der Tierzucht, aber auch der Veterinärmedizin neue Perspektiven. Zurzeit

befinden sich diese Techniken noch nicht in der breiten Anwendung, werden in näherer Zukunft aber wahrscheinlich die konventionelle Tierzucht entscheidend mitprägen und ergänzen.

Transgene Tiere haben in ihrem Genom fremde DNA-Sequenzen stabil integriert, die *in vitro* rekombiniert und übertragen wurden. Bei einem Transgen handelt es sich entweder um genomische DNA mit homologen regulatorischen Sequenzen oder um Konstrukte, die sich aus regulatorischen und kodierenden Sequenzen verschiedener Gene zusammensetzen. So können auch speziessfremde Proteine lokal und zeitlich determiniert in transgenen Tieren produziert werden. Die beiden bislang praktizierten Verfahren für den Gentransfer in Embryonen sind:

- DNA-Mikroinjektion (Injektion von fremden Genen in eine Zygote)
- Gene Targeting (Einfügen eines Gen-Konstrukts in eine bestimmte chromosomale Position unter Verwendung embryonaler Stammzellen)

Die *neuere Methode* einer sog. *Transfektion von Spenderzellen* erlaubt über die beiden o.g. Methoden hinaus die Erstellung transgener Tiere mit Hilfe embryonaler Stammzellen (ES), aus denen die für den Kerntransfer notwendigen Zellen gewonnen, *in vitro* kultiviert, gentechnisch verändert und vor der Weiterverwendung auf Gelingen des Gentransfers überprüft werden.

Gentransfer durch Mikroinjektion

Beim Nutztier konnten *bisher transgene Tiere nur über das Verfahren der Mikroinjektion* erstellt werden. Die Mikroinjektion wird direkt nach der Befruchtung einer Eizelle durchgeführt, wenn sich noch zwei (Vor-)Kerne in der zu diesem Zeitpunkt so genannten Zygote befinden: der Kern aus der Eizelle mit dem mütterlichen und der aus dem Spermium mit dem väterlichen Erbgut. In den wenigen Stunden, in denen durch die Verschmelzung der beiden Vorkerne aus der Zygote der Ein-Zell-Embryo entsteht, werden etwa 300-1.000 Gene in einen der beiden Vorkerne injiziert, in der Hoffnung, dass sich eines oder mehrere dieser Gene zusätzlich in das Erbgut einfügt. Nur so ist die (theoretische) Voraussetzung dafür gegeben, dass bei den anschließenden Zellteilungen das fremde Gen auch auf alle Tochterzellen übertragen wird. Es besteht aber keine Einflussmöglichkeit darauf, ob und wenn ja wo und wie viele der fremden Gene sich zusätzlich in das Erbgut einfügen. Je nach Tierart und Forschungs- oder Anwendungsvorhaben werden im Anschluss an die Mikroinjektion die manipulierten Embryonen zur weiteren Reifung in die Eileiter eines lebenden Tieres

(in vivo) operiert oder im Glas kultiviert (in vitro), ehe sie in die Gebärmutter hormonell synchronisierter Empfängertiere übertragen werden.

Dieses *Verfahren weist jedoch Nachteile auf*. Die meisten Embryonen überleben die gentechnische Manipulation nicht. Kennzeichnend für dieses Verfahren sind eine *niedrige Effizienz* (durchschnittlich lediglich 1-4% transgene Nachkommen), *zufällige Integration* des Transgens in das Wirtsgenom, *Positionseffekte auf die Expression* des Transgens durch das umgebende Wirtsgenom sowie eine von der Anzahl integrierter Kopien unabhängige Expression des Transgens. Das bedeutet, grundsätzlich können Manipulationen an einer Stelle des Erbgutes zu Veränderungen auch an ganz anderen Stellen führen (auch pleiotrope Effekte genannt). Der Grund wird u.a. in der veränderten "Nachbarschaftsbeziehung" und der veränderten Gesamtkonformation der DNA gesehen (Idel 1999, S. 9 f.). *Mosaikbildungen*, d.h. eine Integration des Transgens in nicht alle Zellen bereits im frühembryonalen Entwicklungsstadium verhindern zudem eine effektive Selektion auf Ebene der Embryonen, da nach Biopsie einiger embryonaler Zellen und deren Analyse mittels PCR ein hoher Anteil falsch-positiver oder falsch-negativer Resultate zu erwarten ist (Bowen et al. 1994). *Nach Mikroinjektion sich entwickelnde Tiere können erst nach ihrer Geburt darauf getestet werden, ob sie das Transgen integriert haben.*

Gene Targeting

Gene Targeting ist als das Einfügen eines Gen-Konstrukts in eine bestimmte chromosomale Position definiert. Pluripotente embryonale Stammzell-Linien (ES-Linien) gelten als Voraussetzung für eine gezielte gentechnische Manipulation durch homologe Rekombination. Niemann/Wrenzycki (1998) nennen darüber hinaus ein funktionsfähiges Kerntransfersystem als essenzielle Voraussetzung für die Anwendung des Gene Targetings. Die Erstellung transgener Tiere durch die Injektion von ES ist bisher nicht bei Nutztieren, sondern nur bei Labortieren (der Maus) erfolgreich durchgeführt worden (Birchmeier/Britsch 1998). Pluripotente ES von Mäusen verfügen über die Potenz, wieder ein ganzes Lebewesen zu entwickeln. Die Effizienz dieser Methode ist ebenfalls gering. Die im Rahmen des Gene Targeting entstehenden wenigen transgenen Zellen müssen aus der Masse der manipulierten Zellen herausselektiert werden.

Wie zahlreiche Studien bei der Maus gezeigt haben, können totipotente embryonale Stammzell-Linien genetisch über Techniken der homologen Rekombination gezielt verändert werden. Wenn die Ausschaltung eines Gens beabsichtigt ist, wird ein homologes Targeting-Konstrukt verwendet, das ein

Antibiotikum-Gen trägt, das die Basensequenz des endogenen Gens unterbricht. Das Konstrukt trägt die Sequenz für das gewünschte Strukturgen, wenn die Expression eines zusätzlichen Proteins angestrebt wird. Das Targeting-Konstrukt wird gegen das endogene Gen ausgetauscht, was zu so genannten Knock-Out-Tieren (Ausschalten eines Gens) führt. Die durch homologe Rekombination gezielte Hinzufügung embryonaler Stammzellen führt zu transgenen Knock-In-Tieren (Hinzufügen eines Gens). Dabei kann gezielt ein bestimmter Genort angesteuert werden, da das Targeting-Konstrukt nur die homologen Sequenzen erkennt und mit ihnen rekombiniert. Die Zellen werden anschließend in eine entkernte Oozyte übertragen. Bei der Maus werden die genetisch veränderten Zellen in Blastozysten injiziert und ergeben dann Chimären (sog. Injektionschimären), aus denen dann homozygote Tiere herausgezüchtet werden, da effiziente Kerntransferverfahren bei dieser Spezies auf Grund von Besonderheiten in der Embryonalentwicklung bisher nicht verfügbar waren. Diese Situation hat sich mit der Geburt normaler Jungtiere nach Injektion somatischer Zellkerne in entkernte Oozyten in jüngster Zeit verändert (Wakayama et al. 1998).

Bei Nutztieren (insbesondere Schaf und Rind) kann zwar das Kerntransferverfahren mit den oben geschilderten Begrenzungen seit einigen Jahren durchgeführt werden, jedoch sind bisher keine Zell-Linien für eine gezielte genetische Veränderung durch homologe Rekombination anwendungsreif verfügbar. Kürzlich wurde jedoch über die Geburt von transgenen Nachkommen beim Rind berichtet, die von "stammzellähnlichen" Zellen abstammen. *Insgesamt gesehen ist es jedoch beim gegenwärtigen Stand der Entwicklung nicht möglich, Techniken der homologen Rekombination zur Erstellung transgener Nutztiere erfolgreich einzusetzen.* Von verschiedenen Arbeitsgruppen werden jedoch intensiv die Möglichkeiten für Gene Targeting bei Nutztieren untersucht (Niemann/Wrenzycki 1998).

Transfektion von Spenderzellen

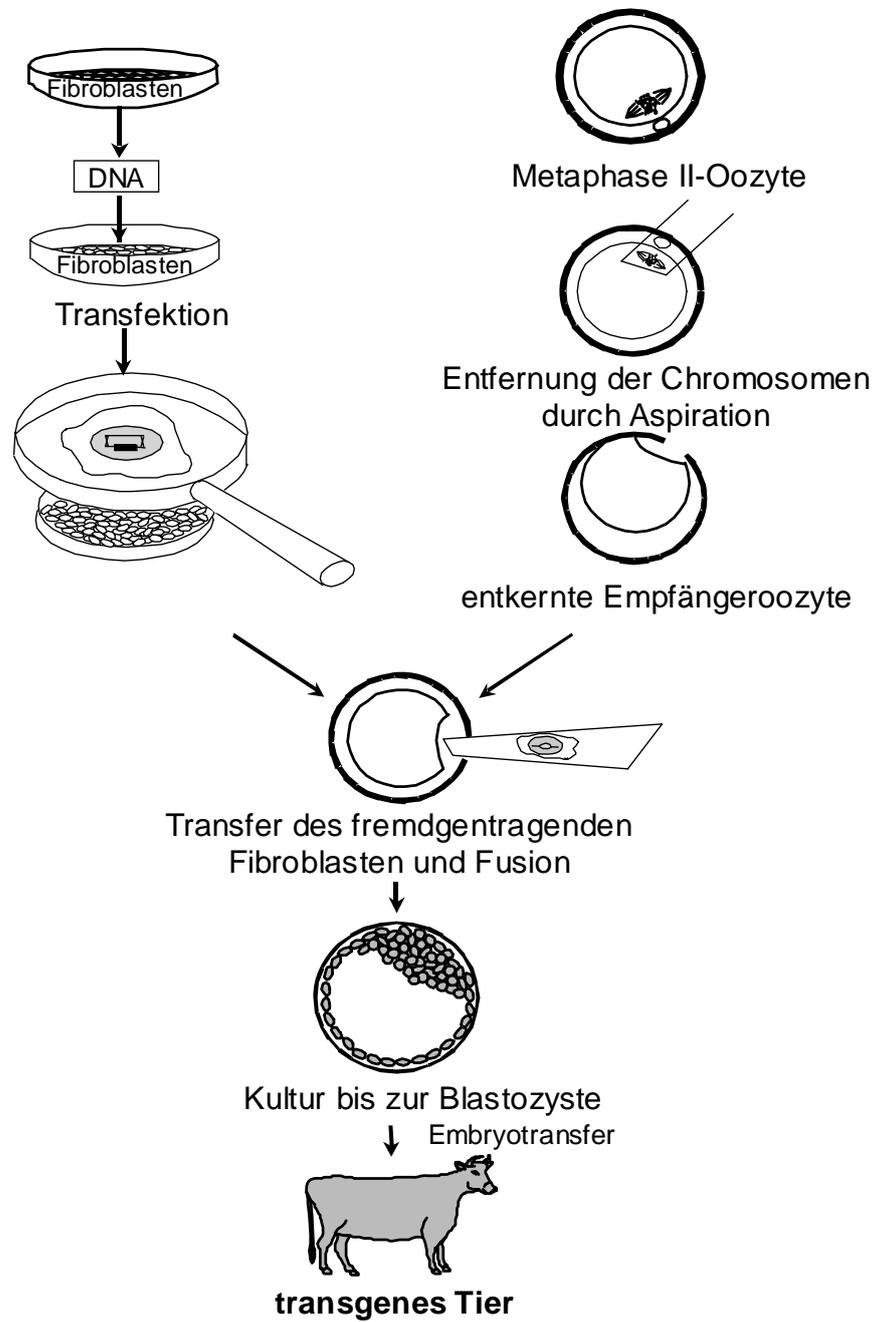
Wegen der geringen Erfolgsquoten der Mikroinjektion in die Zygote und der aufwendigen Bereitstellung der befruchtungsfähigen Eizellen wird alternativ an der *Kultivierung* embryonaler Stammzellen (ES) geforscht. Dazu müssen pluripotente ES in Zellkulturen gehalten werden. In Kombination mit ES ist der Einsatz anderer - auch gezielter - Gentransfertechniken möglich, wobei die Verfügbarkeit geeigneter Zellen oder Zell-Linien die Effizienz des Gentransfers signifikant verbessern könnte (Idel 1999, S. 11). In der In-vitro-Kultur gehaltene Zellen können durch Elektroporation oder andere Verfahren genetisch

transfiziert werden. Anschließend kann in vitro der Erfolg des DNA-Transfers geprüft und nur solche Zellen mit korrekter Integration und maximaler Expression für den Kerntransfer verwendet werden, so dass alle Nachkommen transgen sein sollten (Abb. 5). *Auch wenn bei diesem Vorgehen die Integration des Transgens wie bei der Mikroinjektion zufällig erfolgt, kann ein wesentlicher Teil der Prüfphase schon im Labor erfolgen.*

Die Validität dieses Konzeptes ist bei Schaf und Rind gezeigt worden. Fötale Fibroblasten von Schaf und Rind können genetisch verändert, erfolgreich im Kerntransfer eingesetzt werden und nach Übertragung der rekonstituierten Embryonen auf geeignete Empfänger zu Nachkommen führen (Cibelli et al. 1998; Schnieke et al. 1997). Über "Polly" und andere transgene Lämmer wurde erstmals 1997 berichtet (Pennissi 1997). "Polly" trägt ein Genkonstrukt für den menschlichen Blutgerinnungsfaktor IX, das in der laktierenden Milchdrüse exprimiert wird. Im Vergleich zum Dolly-Experiment war die Effizienz in diesem Versuch deutlich verbessert; bereits einer von 60 Versuchen führte zu Nachkommen. Nach Verwendung transfizierter fötaler Rinderfibroblasten wurden aus 28 Embryonen, die auf 11 Empfängertiere übertragen worden waren, drei transgene Kälber geboren (Niemann/Wrenzycki 1998).

Die Vorteile dieses methodischen Ansatzes gegenüber der Mikroinjektion liegen in einer deutlichen Kosten- und Zeitersparnis. Bei Verwendung transfizierter Spenderzellen zur Erstellung transgener Schafe im Kerntransfer konnte die Anzahl der Versuchstiere um über 95 % gesenkt werden. Nach Anwendung der Kerntransfertechnologie betrug der Anteil transgener Tiere unter den Nachkommen 100 %, während nach Mikroinjektion nur 4,3 % transgen waren. Die Anzahl Schafe, die zur Erstellung eines transgenen Lamms erforderlich war, konnte durch Kerntransfer von durchschnittlich 51,4 nach Mikroinjektion auf 20,8 reduziert werden. Es wurden keine Tiere geboren, die das Transgen nicht integriert haben (Niemann/Wrenzycki 1998).

Abb. 5: Erstellung transgener Tiere durch Transfektion von Spenderzellen



Quelle: nach Niemann/Wrenzycki 1998, S. 66

1.1.5 Klonierung

In der Tierzucht gibt es zwei Verfahren zur Klonierung, die sich mittlerweile etabliert haben. Die (mikrochirurgische) Embryonenteilung und die Klonierung mittels Kerntransfer (ausführliche Darstellung der Methoden in Kapitel II.3).

Zu Beginn der 80-er Jahre wurden aus Embryonen im 2- und 4-Zellstadium $\frac{1}{2}$ - bzw. $\frac{1}{4}$ -Blastomeren isoliert. Diese Technik ist jedoch für den praktischen Einsatz in der Tierzucht zu aufwendig. Sie wurde durch die mikrochirurgische Embryoteilung (auch Embryosplitting genannt) abgelöst. Bei diesem Verfahren werden Embryonen in einem bestimmten Entwicklungsstadium (in der Größe von 40 Zellen, Morula, bis 80 Zellen, Blastozyste) mikrochirurgisch in zwei bis maximal vier gleich große Teile geteilt und auf Empfängertiere (Leihmütter) übertragen. Ein Nachteil dieses Verfahrens ist die begrenzte Zahl an identischen Individuen (Klonen). Dieses Verfahren ist praxisreif und wird bisher am häufigsten angewandt (Niemann/Wrenzycki 1998, S. 16).

Kerntransfer

Die zweite Methode - und zugleich das leistungsfähigere Verfahren - ist der Kerntransfer. Hierbei werden identische Zellkerne in zuvor entkernte Oozyten (Eizellen) übertragen. Nur wenn Spender- und Empfängerzelle von demselben Individuum stammen (bei Eigen-Kerntransfer), sind die geklonten Nachkommen mit dem Vorfahr erbgleich. Stammen die entkernten Zellen (Zellhüllen) von einem anderen Individuum - was die Praxis ist -, dann entstehen keine mit dem Vorfahr zu 100% identischen Nachkommen, weil der übertragene Zellkern nicht die gesamte Erbmasse enthält, sondern ein Bruchteil der Erbmasse in der Zellhülle enthalten ist. Darüber hinaus werden die jeweiligen Kloneschwister aber auch im Mutterleib durch maternale Einflüsse wie z.B. die Ernährungssituation der Leihmutter geprägt. Umwelteinflüsse nach der Geburt reduzieren die Ähnlichkeit weiterhin, so dass sie je nach Merkmal im Endeffekt vermutlich nur zwischen 50 und 80% liegt (Henze/Zeddies 1998, S. 11 ff.).

Für den Kerntransfer werden bisher vor allem Zellkerne aus Embryonen verwendet, die in andere entkernte Eizellen übertragen werden. Embryonale Zellen sind totipotent, d.h. sie besitzen das Vermögen, jeden Zelltyp zu bilden. Aus ihnen kann sich noch ein ganzer Organismus entwickeln. Da embryonale Zellen aus vielen Zellen bestehen, lässt sich aus ihnen eine Vielzahl von Klonen erzeugen. Die Zahl der Klone kann durch Verwendung von geklonten Embryonen

weiter erhöht werden, allerdings nimmt die Erfolgsrate bei dieser Reklonierung bisher ab (Henze/Zeddies 1998, S. 11 ff.).

Tab. 3: Biotechnologische Methoden in der Tierzucht

<i>Vorteile</i>	<i>Probleme oder Nachteile</i>
Künstliche Besamung	
<p>Kann die Tierzucht wirtschaftlich effizienter gestalten. Trägt zur Kostensenkung bei, die teure Vatertierhaltung entfällt. Information über die einzelnen Vatertiere wird erhöht, da jedes Tier sehr viele Nachkommen hat. Der Zuchtwert kann genau bestimmt werden. Tiertransporte und Tierunfälle sowie Übertragung von Krankheiten können vermieden werden. Durch Tiefgefrierung von Sperma können Genreserven gebildet werden.</p>	<p>Es kann unter Umständen zur Inzucht in Folge einer zu starken Einschränkung der Anzahl der Vatertiere kommen, wenn die Auswahl nicht kontrolliert wird. Eine Verbreitung unerwünschter Eigenschaften, wie z.B. rezessiven Erbfehlern wäre möglich. Ihr Auftreten muss deshalb während des Prüfeinsatzes genau beobachtet werden; zukünftig wäre die Genomanalyse hierzu hilfreich.</p>
Embryotransfer	
<p>Ermöglicht die Erzeugung vieler Nachkommen von einem genetisch wertvollen weiblichen Tier. Neue Erbanlagen können in Herden eingebracht werden, ohne dass lebende Tiere zugekauft werden müssen. Das Risiko der Einschleppung von Krankheiten kann vermindert werden. Tiertransporte sind nicht notwendig. Durch das Tiefgefrieren von Embryonen können Genreserven gebildet werden.</p>	<p>Embryotransfer ist teurer und aufwendiger als die künstliche Besamung. Die Ergebnisse der notwendigen Superovulation bei den weiblichen Tieren schwanken. Ein Embryotransfer lohnt sich aus diesem Grunde nur bei züchterisch sehr wertvollen Kühen. Eine Superovulation ist nicht bei allen Nutztieren durchführbar. Embryonengewinnung bei manchen Arten nur chirurgisch möglich.</p>
Klonierung	
<p>Der Zuchtwert kann durch die Prüfung mehrerer Kloneschwister sehr genau geschätzt werden und gilt für alle Kloneschwister, da sie genetisch (fast) identisch sind. Neben Embryozellen können insbesondere Körperzellen wertvoller Tiere zur identischen Replikation verwendet werden. Klonierung macht Untersuchungen für die Grundlagenforschung im gesamten Bereich der Tierzucht möglich. Vom Aussterben bedrohte Rassen könnten evtl. erhalten werden.</p>	<p>Die genetische Vielfalt könnte erheblich reduziert werden, wenn sich Klon-Gruppen verbreiten würden. Die Methode wird derzeit in der breiten Praxis noch nicht angewandt. Forschungsarbeiten konzentrieren sich bislang fast nur auf das Rind. Erst wenn es gelingt, die aufgetretenen technischen Schwierigkeiten zu beheben, wäre eine Betrachtung dieser Vermehrungstechnik für die züchterische Nutzung sinnvoll.</p>

In zunehmendem Maße werden für den Kerntransfer auch Zellkerne ausgewachsener Tiere verwendet. Dann ist eine Klonierung in nahezu unbegrenzter Zahl möglich. Körperzellen bieten den Vorteil, dass die genetischen Leistungseigenschaften bei ihnen genauer bekannt sind als bei Embryozellen. Ein weiterer Vorteil ist, dass sich nahezu identischer Tierersatz im meist mehrjährigen Generationsintervall leichter bzw. nur durch Klonierung von Körperzellen erzeugen lässt. Bei Verwendung von Embryozellen müssten durch Reklonieren oder In-vitro-Kultur kontinuierlich identische Embryozellen erzeugt oder Embryonen tiefgefroren werden, um über permanente Zell-Linien zu verfügen, die eine längerfristige Ersatzproduktion nahezu identischer Tiere ermöglichen. Ein grundsätzlicher Vorteil des Klonens besteht also darin, dass der Zuchtwert durch die Prüfung mehrerer Kloneschwister sehr genau geschätzt bzw. bestimmt werden kann. Diese Schätzung gilt dann für alle Kloneschwister, da sie genetisch (nahezu vollständig) identisch sind.

Das Verfahren des Kerntransfers wird bisher vor allem beim Rind und Schaf praktiziert, ist aber bei landwirtschaftlichen Nutztieren derzeit noch nicht praxisreif. Die Erfolgsquote ist noch sehr gering. Die Trächtigkeitsraten liegen gegenwärtig bei etwa 25-35%. Die weltweit größten Klone bestehen trotz größter Bemühungen nur aus 7-11 Tieren. Auch entstehen übergroße Nachkommen und die Sterberate ist sehr hoch. Auf Grund der bei diesem Verfahren in letzter Zeit erzielten Fortschritte ist zu erwarten, dass in etwa zehn Jahren die Praxisreife erzielt sein könnte. Da die Kerntransfermethode dem Embryosplitting überlegen ist, gehen die weiteren Ausführungen von der Anwendbarkeit der Kerntransfermethode aus (vgl. Henze/Zedies 1998; Niemann/Wrenzycki 1998).

1.2 Ausgangsmaterialien für die Klonierung

Neben der Leistungsfähigkeit und den Kosten der Klonierungstechnik bestimmt das Klonierungsmaterial die Wirtschaftlichkeit und damit generell die Anwendungsperspektive des Klonens. Es steht zu vermuten, dass Klone umso eher zur Anwendung kommt, je höherwertiger das Klonierungsmaterial ist. Außerdem beeinflussen die geschlechtliche Vermehrungsrate und die Länge des Reproduktionszyklus (das Generationsintervall) den Einsatz der Klonierung. Eine geringe geschlechtliche Vermehrungsrate und lange Reproduktionszyklen begünstigen vor allem das Klonen von Rindern und Pferden, aber auch von Schafen und Ziegen, im Gegensatz zu Schweinen. Bei besonderen Leistungseigenschaften kommen Tiere aller Spezies für das Klonen in Betracht. Wesentliche

Voraussetzung ist somit, dass ein "überlegenes Zuchtmaterial" für die Klonierung vorhanden ist (Henze/Zeddies 1998).

Embryozellen von Eltern einer Rasse

Es können Embryozellen eines hochwertigen Ausgangszuchtpaares einer Rasse geklont werden, um aus den geklonten Nachkommen eine sog. Founder-Generation zu erstellen. Tiere dieser Founder-Generation können - wenn der Klon wirtschaftlich ist - nachgeklont oder sexuell vermehrt werden. Ein längerfristiges *Nachklonieren aus Embryozellen ist allerdings nur bei Verfügbarkeit einer permanenten Zell-Linie möglich, die kontinuierliche Embryoklonierung, In-vitro-Kultur oder tiefgefrorene Embryonen voraussetzt.*

Da die Nachkommen der sexuellen Fortpflanzung nur bei rein homozygot vererbten Merkmalen dem Ausgangsklonen entsprechen und untereinander genetisch identisch sind, bei additiv vererbten Merkmalen dagegen mehr oder weniger große Unterschiede aufweisen, sind der Reproduktion identischer Tiere durch die sexuelle Fortpflanzung Grenzen gesetzt. Außerdem ist potenziell die Vermehrungsrate geringer als bei der Klonierung. Die Vermehrungsrate kann mittels In-vitro-Fertilisation, Embryotransfer und künstlicher Besamung erhöht werden, um in kurzer Zeit einen möglichst großen Tierbestand aufzubauen. Dieser Tierbestand wiese dann aber Leistungseigenschaften auf, die von denen des Ursprungsklons mehr oder weniger abweichen. Die sexuelle Vermehrung führt in der Regel zu einer neuen, von den Ursprungsklonen abweichenden Zuchtlinie (vgl. Henze et al. 1995, S. 61).

Die wichtigsten Leistungsmerkmale werden additiv vererbt. Bei additiver Vererbung bleibt die genetische Identität der Tiere nur bei Klonierung erhalten. Gegenüber der rein sexuellen Vermehrung bietet das Klonen theoretisch also den Vorteil, dass ein Embryo in nahezu beliebiger Zahl reproduziert werden kann. Daher kann davon ausgegangen werden, dass bei hochwertigen Zuchtprodukten mit vorwiegend additiven Leistungsmerkmalen die Vermehrung in der Regel durch Klonen erfolgen würde (Henze/Zeddies 1998).

Embryozellen von Eltern unterschiedlicher Rassen

Ausgangsprodukt des Klonens können auch Embryozellen sein, die von Eltern unterschiedlicher Rassen stammen. Dabei ist für das Klonen ein Embryo auszuwählen, das besonders heterozygot ist, um den Kombinations- und Heterosiseffekt optimal auszuschöpfen und hierdurch die Leistungsfähigkeit des

Zuchtproduktes maximal zu erhöhen (vgl. Henze et al. 1995, S. 61). Da der Züchtungsfortschritt des Kombinations- und Heterosiseffektes bei sexueller Nachproduktion mehr oder weniger verloren geht, bei einer weiteren Klonierung dagegen erhalten bleibt, besteht ein hoher Anreiz für den weiteren Einsatz der Klonierungstechnik.

Transgene Embryozellen

Die Qualität des Zuchtproduktes kann theoretisch durch eine mittels Gentransfer eingeführte Erbsubstanz entscheidend verbessert werden. Bisher wird der Gentransfer vor allem für eine ökonomisch sinnvolle Erzeugung pharmazeutisch nutzbarer Proteine in Nutztieren (Gene Pharming) angewandt. Der Gentransfer wird künftig möglicherweise aber auch zur Erzeugung transgener landwirtschaftlicher Nutztiere genutzt werden. Anwendungsmöglichkeiten sind zu sehen hinsichtlich der Verbesserung wichtiger Leistungsmerkmale wie Wachstum, Futterverwertung, Milchleistung etc., einer Steigerung der Krankheitsresistenz, einer Veränderung der Produktstruktur und Verbesserung der Produktqualität bei Fleisch, Milch, Wolle etc. (vgl. Henze et al. 1995; Müller 1995).

Bei hochwertigen transgenen Tieren ist in besonderem Maße darauf zu achten, dass die Genstruktur bei der Vermehrung erhalten bleibt. Außerdem ist eine hohe Vermehrungsrate wünschenswert. Beides wiederum könnte also zumindest theoretisch den Einsatz der Klonierungstechnik begünstigen. Es wird vielfach sogar die Auffassung vertreten, dass der Gentransfer das Klonen voraussetzt. Diese Aussage gilt vor allem bei additiv vererbaren Leistungsmerkmalen. Bei homozygot vererbaren Leistungsmerkmalen ist diese Aussage zu relativieren. Bei homozygoter Vererbung eines Leistungsmerkmals, relativer hoher Vermehrungsrate und kurzem Reproduktionzyklus ist eine sexuelle Vermehrung nicht auszuschließen, insbesondere wenn das Transgen in Relation zu den übrigen Genen des Erbgutes nur eine mittlere oder geringe wirtschaftliche Bedeutung hat. Dann könnte eine Streuung des Transgens unter den Nachkommen im Fall einer additiven Vererbung akzeptabel werden (Henze et al. 1995, S. 61; Henze/Zeddies 1998, S. 12 ff.).

Hochwertige bzw. transgene Körperzellen

Die Vorteile der Klonierungstechnik kommen erst dann voll zum Tragen, wenn auch Körperzellen ausgewachsener Tiere klonierbar sind. Zum einen ist der Zuchtwert dieser Zellen genauer bekannt als der von Embryozellen, zum anderen

ist die Erzeugung nahezu identischer Ersatzgenerationen bei längeren Reproduktionsperioden (Generationsintervallen) nur durch Klonen von Körperzellen uneingeschränkt möglich. Das Klonen von Körperzellen ist sowohl bei Zuchtprodukten einer Rasse als auch und vor allem bei Zuchtprodukten unterschiedlicher Rassen mit Kombinations- und Heterosiseffekte und bei genveränderten Zuchttieren von Bedeutung (Henze/Zeddies 1998).

1.3 Anwendungsmöglichkeiten in der Nutztierzucht

Tierzucht und Zuchtziele verlaufen seit jeher in enger Abhängigkeit von den gesellschaftlichen, technischen, ökonomischen und organisatorischen Rahmenbedingungen und passen sich diesen in der Regel dynamisch an. Letztlich sind es die Abnehmer und Verbraucher, die die Ziele in der Tierzucht bestimmen, an ihren Wünschen orientieren sich Tierzucht und Tierhaltung zumeist.

1.3.1 Zuchtziele und Ziele des Gentransfers

Mit dem vielfach erwarteten Zuwachs genetischer Erkenntnis auch im Nutztierbereich und den damit verbundenen Möglichkeiten zur Erstellung transgener Tiere können in Kombination mit dem kerntransferbasierten Klonen neue Strategien in Tierzucht und Tierproduktion möglich werden. Transgene Nutztiere sollen u.a. zur Verbesserung der tierischen Produktion sowie zur Erstellung pharmazeutisch wichtiger Proteine mittels "Gene Pharming" eingesetzt werden. Erwartet wird, dass mit Hilfe dieser Technologien auch transgene Tiere mit im engeren Sinne *veränderten landwirtschaftlichen Eigenschaften* effizienter als bisher möglich "erzeugt werden" können. Potenzielle Modifikationen betreffen die Bereiche Wachstum, Krankheitsresistenz, Reproduktion, Wollsynthese, Stoffwechsel und Milch. Die großen *Ziele des Gentransfers in der Nutztierzucht in Verbindung mit der Klonierung* sind:

- Leistungssteigerung
- Qualitätssteigerung
- Gene Pharming
- Steigerung der Krankheitsresistenz
- Kostenreduktion (s.u.)
- Xenotransplantation (Kap. III)

Eine reine *Leistungssteigerung* mittels Gentransfer steht bei landwirtschaftlichen Nutztieren mittlerweile allerdings *nicht mehr ausschließlich im Vordergrund*, da es sich bei Fleisch- und Milchleistung um komplexe, multigene Merkmale handelt, die nur schwer zugänglich sind. Außerdem lassen sie sich mit konventioneller Züchtung ausreichend bearbeiten. Teilweise wird mit Gentransfer allerdings noch versucht, die Futtermittelverwertung zu verbessern bzw. die Fettbildung insbesondere beim Schwein zu reduzieren. Dies ist bereits ein Aspekt der *Qualitätsverbesserung* tierischer Produkte, die sich aber vorrangig mit der Milchzusammensetzung beschäftigt. So wird u.a. an der Erhöhung des Proteingehaltes, insbesondere des Kaseins, bzw. der Reduzierung oder völligen Ausschaltung von Milchzucker (Lactose) gearbeitet. Durch eine erfolgreiche Spaltung der Lactose in Glucose und Galactose kann solche Milch auch von Menschen verzehrt werden, die eine Lactose-Intoleranz besitzen. Eine weitere Möglichkeit könnte die Erzeugung von sog. "funktionellen Lebensmitteln" und "Nutraceuticals" mit Hilfe transgener Tiere sein.

1.3.2 Verbreitung transgener Eigenschaften

Mit Hilfe des kerntransferrbasierten Klonens könnten Tiere mit hohem Zuchtwert und/oder besonderen, z.B. transgenen, Eigenschaften gezielt vermehrt werden. Unter Zugrundelegung der heute erreichbaren Erfolgsraten, insbesondere beim Embryonalklonen, können Tiere mit funktionsfähigem Transgen, die nach Mikroinjektion *mit der allerdings bekannt niedrigen Effizienz* erhalten wurden, gezielt vermehrt werden. Auf diese Weise kann sichergestellt werden, dass die gewünschte Eigenschaft in identischer Form bei den geklonten Nachkommen wieder vorhanden ist und nicht durch die Neukombination des genetischen Materials, wie sie während Meiose und Befruchtung erfolgt, modifiziert wird. Das Klonen erlaubt die direkte Verwendung transgener Foundertiere, die meist noch hemizygot (mischerbig) für das jeweilige Transgen sind. Dadurch würde theoretisch eine zeitaufwendige Rückkreuzung zur Erstellung transgener Linien überflüssig (Niemann/Wrenzycki 1998).

Ein denkbares und in Ansätzen schon realisiertes Anwendungsfeld einer schnellen Verbreitung spezifischer transgener Eigenschaften ist das Gene Pharming, d.h. die Produktion von Fremdproteinen, in der Regel pharmazeutisch interessante Stoffe, in der Milchdrüse. Antithrombin III, eine antikoagulierende Substanz aus der Milch transgener Ziegen, befindet sich bereits in der

dritten Stufe der klinischen Prüfung. Diese Proteine aus der einfach zu gewinnenden Milch können in beträchtlichen Mengen gewonnen werden.

Auf Grund der hohen krankheitsbedingten Kosten in der Tierzucht kommt der genetischen Modifikation der *Krankheitsresistenz* eine große Bedeutung zu. Durch Erhöhung der Krankheitsresistenz, z.B. durch Übertragung spezifischer Krankheitsresistenzgene, Ausschalten von Genorten, die spezifische Krankheiten determinieren oder Antisense-RNA gegen virale Erreger, könnten die Tiergesundheit und damit die Qualität der Erzeugung tierischer Produkte theoretisch verbessert werden (Prelle 1998, S. 49 ff.).

1.3.3 Effektivierung der Zucht

Eine gängige Definition des *züchterischen Fortschritts* ist die messbare Leistungssteigerung. Dazu zählt (vgl. Idel 1999, S. 30)

- die messbare *Erhöhung von Produktmengen* (Gesamt mengen oder Inhaltsstoffe) pro Tier,
- die messbare *Verkürzung der Zeit*, die Masttiere zur Erreichung eines definierten Mastendgewichtes (Schlachtgewichtes) benötigen,
- die messbare *Verkürzung der Zeit*, die Tiere benötigen, ehe sie mit der Bildung von Produkten beginnen sowie
- die messbare *Erhöhung der Futterverwertung*, also ein verringerter Nahrungsenergieeinsatz im Verhältnis zur gebildeten Produktmenge.

Mit den heute bekannten züchterischen Verfahren können durchschnittliche Leistungssteigerungen von 1-3 % pro Jahr erzielt werden (Niemann/Wrenzycki 1998, S. 74). Zunehmend wird versucht, die phänotypische Leistungssteigerung auf genotypische Ursachen zurückzuführen. Die phänotypisch feststellbaren Eigenschaften eines Tieres sind nach dem aktuellen Forschungsstand aber nur in den wenigsten Fällen monogenetisch bedingt. Dennoch soll zunehmend der Genotyp eines Tieres zur Grundlage der züchterischen Selektion gemacht werden. Züchterische Maßnahmen zielen generell entweder auf eine Konzentration oder auf eine Eliminierung bestimmter Phäno- und/oder Genotypen. Züchterische Selektion führt demnach entweder zur bevorzugten Vermehrung oder (durch Ausschluss von der Zucht) zur Verringerung bestimmter Individuen bzw. ihrer Nachkommen in der Zucht (Idel 1999, S. 31).

In diesem Sinne (der klassischen Auslegung von Züchtung als einer Verpaarung eines weiblichen mit einem männlichen Tier) ist das Klonen keine Züchtung, sondern die identische Vervielfältigung eines Individuums, die keinen

züchterischen Fortschritt bei den resultierenden Klonen im Verhältnis zum Ausgangsindividuum bedeutet. Die Erhöhung gewünschter durchschnittlicher Leistungen (wie o.g.) eines Tierbestandes bzw. einer Population mit Hilfe geklonter Tiere ist somit *nicht ein züchterischer sondern vielmehr ein genetischer Fortschritt* (und streng genommen nur auf Kosten einer Verringerung der genetischen Varianz dieses zur Zucht verwendeten Tierbestandes möglich). *Der (gewünschte) genetische Fortschritt ist jedoch in entscheidendem Maße abhängig vom Ausmaß der vorhandenen genetischen Variabilität eines Tierbestandes.*

Unter diesen Rahmenbedingungen erscheint das kerntransferbasierte Klonen zurzeit vor allem beim Rind wegen dessen langen Generationsintervalls und des relativ hohen Werts des Einzeltieres in Relation zu den anfallenden Kosten für Labor und Embryotransfer von besonderem Interesse. *Ökonomisch wichtige (Leistungs-)Merkmale unterliegen auch einem starken Umwelteinfluss (Haltingsbedingungen, Futtereinsatz etc.) was die Abschätzung des genetischen Beitrags eines Tieres sehr erschweren kann.* Mastitiden (Euterentzündungen) und Lahmheiten bei Milchkühen sind Beispiele dafür, wo es theoretisch sinnvoll sein kann, Klone eines "Elitetieres" zu produzieren, um die genetische Anfälligkeit gegenüber diesen Leiden näher zu untersuchen und Merkmalsträger von der Zucht auszuschließen. Bei Merkmalen der Fleischproduktion könnte die Erstellung von zwei Klonen vorteilhaft sein, um bei einem Tier die Fleischqualität zu untersuchen und gegebenenfalls das andere Tier für die Zucht zu verwenden (Niemann/Wrenzycki 1998, S. 74).

Ein Vorteil des Klonens läge demnach in der Nutzung wertvoller Genotypen, die auf spezifische Marktnischen selektiert sind. Dies könnte dann zu einer diversifizierten Produktion beitragen.

1.3.4 Verbreitung hochwertigen Zuchtmaterials

Ein weiterer Vorteil des Klonens könnte in der schnelleren Verbreitung des genetischen Fortschritts aus Eliteherden bei den landwirtschaftlichen Tierhaltern liegen. Heute wird dies durch die künstliche Besamung erreicht, wobei aber nur die väterlichen Gene eingesetzt werden können, sowie in begrenztem Maße durch den Embryotransfer. Die künstliche Besamung umfasst in Ländern mit entwickelter Rinderzucht etwa 90-95% der geschlechtsreifen weiblichen Rinder, während weltweit in 1997 mehr als 500.000 Embryonen übertragen wurden. Dieser Verbreitungsprozess ist jedoch nicht sehr effektiv im Sinne einer möglichst schnellen Verbreitung genetischer Fortschritte; Schätzungen haben

ergeben, dass bei Milchkühen die Leistungen der durchschnittlichen Kuh etwa 10 Jahre hinter der von den besten Tieren zurückliegen. Mit Hilfe des Klonens könnte dieser Unterschied abgebaut werden. Auch unter den Bedingungen einer Quotenregelung für Milch könnte der Einsatz des Klonens von Interesse sein, da die zu erwartenden Leistungssteigerungen weniger Tiere zur Erfüllung einer Quote erfordern. Die Haltung von Tieren mit derart stark erhöhter Leistung macht allerdings auf allen Ebenen ein besonders kompetentes Management erforderlich (Niemann/Wrenzycki 1998, S. 75).

Ein denkbares Szenario ist, dass Zuchtorganisationen/Besamungsstationen geklonte Embryonen ähnlich wie heute Spermata oder konventionell erzeugte Embryonen kommerziell anbieten und diese auf dem Hof des Landwirts auf die vorgesehenen Muttertiere übertragen werden. Die Landwirte können aus Katalogen, in denen die genetischen Vorteile ökonomisch relevanter Merkmale, wie Fruchtbarkeit, Gesundheit oder Langlebigkeit, angegeben sind, die geklonten Embryonen auswählen, die für ihre spezifischen Bedingungen besonders geeignet erscheinen. Das Geschlecht kann je nach Produktionsschwerpunkt (männlich für Fleisch, weiblich für Milch) ausgewählt werden. Der Landwirt kann einen Genotyp mit nachgewiesenen Leistungseigenschaften sowohl für mehr extensiv arbeitende Haltungssysteme als auch für eine intensive Haltung erwerben (Niemann/Wrenzycki 1998, S. 75).

Die Haltung der Elitetiere könnte in Form von offenen oder geschlossenen sog. MOET-Nukleusprogrammen (Multiple Ovulation Embryo Transfer) erfolgen (vgl. Brem/Kräusslich 1988; Nicholas/Smith 1983). Bei einem solchen Programm liegt der Schwerpunkt auf der Verkürzung (Reduzierung) des Generationsintervalls. Der Ersatz der Nachkommenprüfung durch die Vorfahren- und zusätzlichen Geschwisterinformationen hat aber eine verringerte Genauigkeit in der Zuchtwertschätzung zur Folge (Brem/Kräusslich 1988). Ein solches Programm erlaubt maximalen genetischen Fortschritt (nur) bei feststehender Inzuchtrate. Die Verwendung geschlechtsdeterminierter Embryonen in Kombination mit dem Klonen soll in diesem Zusammenhang am effektivsten sein (Woolliams/Wilmot 1989). Da durch das Klonen eine automatische Geschlechtsselektion erfolgt, ist beim Embryonalklonen die vorherige Bestimmung des Geschlechts erforderlich. Dies kann über etablierte zytogenetische oder molekulargenetische Verfahren erfolgen (Niemann/Meinecke 1993). Als bedeutsam wird die sorgfältige Prüfung und Selektion der ersten Klone angesehen, was die umfassende Sammlung der Leistungsdaten über ein Elitetier erforderlich macht (Teepker/Smith 1989). Schließlich müssen Daten von mindestens drei Laktationen (d.h. Perioden der Milchproduktion: die Zeit, in der Kühe nach einer

erfolgten Kalbung Milch geben) vorliegen, wenn Selektionsgenauigkeit und Generationsintervall positiv beeinflusst werden (also die erwünschten Leistungsmerkmale erreicht werden) sollen (Dematawewa/Berger 1998).

Innerhalb einer sog. Nukleusherde sollen die Tiere möglichst nicht miteinander verwandt sein. Die Klone müssen reinerbig mit hohem ökonomischen Wert in wesentlichen Produktionsmerkmalen (z.B. Milch, Fortpflanzung) sein. Die Überlegenheit der geklonten kommerziellen Tiere gegenüber konventionellen Zuchttieren einer Nukleusherde ist mit ca. 1.800 kg pro Laktation berechnet worden (Teepker/Smith 1989).

Bei der Fleischrinderproduktion wird z.B. die Schaffung von zwei Typen an Klonen als erforderlich angesehen: die Produktionsklone mit ökonomisch vorteilhaften Merkmalen (z.B. Wachstum, Fleischeigenschaften) und die maternalen Klone, die auf Fortpflanzungseigenschaften - wie Kalbeintervall, Kalbeverlauf und Milchgebevermögen - selektiert wurden (Smith 1989). Theoretisch könnten somit tierische Produkte von einheitlicher (hoher) Qualität erzeugt werden.

Das Klonen könnte demnach für die praktische Tierzucht auf bestimmten Gebieten Vorteile bieten. Dazu bedarf es jedoch mindestens einer geeigneten Infrastruktur und für einen maximalen Erfolg der Kombination mit weiteren biotechnischen Verfahren sowie einer vorherigen sorgfältigen Analyse der züchterischen Voraussetzungen und der zu erwartenden Effekte.

1.4 Zeithorizonte

Der zu erwartende Zeithorizont und Umfang der Realisierung biotechnologischer Fortschritte in der Nutztierzucht stützt sich auf einzelne Untersuchungen und Expertenmeinungen. Diese basieren auf angenommenen Effizienzverbesserungen, den davon abhängigen Kosten, den Nutzenerwartungen und den jeweiligen Einsatzbereichen. Relativ zuverlässige Prognosen sind nur für weitgehend bekannte und bereits in der Praxis eingesetzte Biotechniken machbar. Aussagen zu den zahlreichen in der Entwicklung befindlichen biotechnologischen Neuerungen sind mit einem viel höheren Grad an Unsicherheit behaftet.

Eine Übersicht über die mögliche zeitliche Entwicklung des praktischen Einsatzes wichtiger biotechnologischer Neuerungen in Deutschland gibt die Tabelle 4.

Tab. 4: Mögliche zeitliche Entwicklung des praktischen Einsatzes biotechnologischer Maßnahmen in der deutschen Tierzuchtung

Tierart	Biotechnik	Praxis- einführung	Verbreitung (in % der Tierpopulationen)	
			1993	2000 (erwartet)
Rind	künstl. Besamung	1940/45	90	95
	Embryotransfer	1970/75	< 0,1	0
	In-vitro-Fertilis.	1991/92	< 0,1	10
	Klonierung	noch nicht	0	?
	Gendiagnostik	1990	1-5	> 90 ¹⁾
	Gentransfer	1992/93	0	0
Schwein	künstl. Besamung	1965/70	35	60
	Embryotransfer	1975	0	0
	In-vitro-Fertilis.	noch nicht	0	0
	Klonierung	noch nicht	0	0
	Gendiagnostik	1990	10	99 ¹⁾
	Gentransfer	1988/90	0	0

1) in der Zuchtstufe

Quelle: Henze et al. 1995, nach Henze/Zeddies 1998, S. 34

Hinsichtlich der Realisierungszeiten und -wahrscheinlichkeiten lassen sich Biotechniken in drei Kategorien einteilen (Henze/Zeddies 1998, S. 34):

- Neue Biotechniken, die in relativ exakt voraussehbarer Zeit in die praktische Anwendung gehen werden (Beispiele: In-vitro-Fertilisation, Gendiagnostik)
- Biotechniken, die sich an der Schwelle der praktischen Anwendung befinden, jedoch größere, schwer abschätzbare (technische, rechtliche, ethische etc.) Einführungsfriktionen aufweisen (Beispiel: Gentransfer)
- Biotechniken, deren Praxisreife in etwa 10 bis 15 Jahren erwartet wird, deren Einführung aber nicht genau abgeschätzt werden kann (Beispiel: Klonierung)

Die Unsicherheiten bei der Abschätzung, wann die Klonierung die Praxisreife erreichen wird, sind insbesondere bestimmt durch die technische Machbarkeit

sowie die Nachfrage potenzieller Nutzer. Dabei stehen die Institutionen der Tierzucht zunächst als Nachfrager im Vordergrund, weil sich hier aufwendigere Verfahren angesichts der Multiplikatoreffekte schneller rentieren.

Insgesamt zeigt sich, dass die Klonierung vor allem beim Rind von potenzieller Bedeutung sein würde. Funktionieren die assoziierten Biotechnologien, könnte das Klonen auch im Produktionsbereich der Milcherzeugung routinemäßig zum Einsatz kommen. Bei weniger intensiven Tierhaltungszweigen, wie Pferde-, Ziegen- und Schafhaltung, wird diese Technik voraussichtlich auf die Zuchtstufe beschränkt bleiben. Beim Schwein und Geflügel dürfte die Anwendung wegen der hohen Vermehrungsrate eher die Ausnahme darstellen (Henze/Zeddies 1998).

1.5 Akzeptanz

Informationen über die Akzeptanz biotechnischer Neuerungen in der Tierproduktion liefert eine Untersuchung des Fraunhofer Instituts (Tab. 5), die Meinungen von mehr als 1200 Experten aus verschiedenen Bereichen in fünf EU-Ländern erfasst (vgl. Menrad 1998; Menrad et al. 1998a).

Tab. 5: Zusammensetzung des Expertenpanels

<i>Experten- gruppen</i>	<i>Deutsch- land</i>		<i>Spanien</i>		<i>Nieder- lande</i>		<i>Italien</i>		<i>Griechen- land</i>	
	Zahl	in %	Zahl	in %	Zahl	in %	Zahl	in %	Zahl	in %
Industrie	99	19	43	28	34	17	27	18	17	9
Forschung	142	27	58	38	51	25	39	6	8	20
Landwirte	66	13	8	5	31	15	19	13	22	11
Verbraucher	37	7	16	11	13	6	22	15	66	34
Kritiker	75	14	21	14	44	22	21	14	49	26
Andere	89	17	5	3	31	15	12	8	0	0
ohne Code	14	3	0	0	0	0	9	6	0	0
Summe	522	100	151	100	204	100	149	100	192	100

Quelle: Henze/Zeddies 1998, S. 27

Die Ergebnisse dieser Expertenbefragung zeigen, dass biotechnologische Neuerungen in den verschiedenen Mitgliedsländern unterschiedlich bewertet werden, Bewertungsunterschiede zwischen den verschiedenen Expertengruppen bestehen und die verschiedenen biotechnologischen Neuerungen unterschiedlich beurteilt werden. Die Ergebnisse sind weitgehend konsistent mit den Ergebnissen des sog. Eurobarometers von 1996 (vgl. European Commission 1997). Fasst man alle Expertenmeinungen zu den biotechnologischen Neuerungen insgesamt in jedem der fünf untersuchten Länder zusammen, so zeigt sich, dass der *Akzeptanzgrad in Deutschland am geringsten* und in Spanien am höchsten ist. In Deutschland übersteigt der Anteil der Experten mit positiver Einstellung den Anteil der Experten mit negativer Einstellung um 0,23, in Spanien um 0,50. Dazwischen liegen die Werte in den Niederlanden (0,31), Griechenland (0,37) und Italien (0,43) (vgl. Tab. 6).

Tab. 6: Akzeptanzunterschiede hinsichtlich biotechnologischer Neuerungen im Agrar- und Lebensmittelbereich zwischen den Ländern (in Meinungsanteilen der Expertengruppen)

	<i>Deutschland</i>	<i>Niederlande</i>	<i>Griechenland</i>	<i>Italien</i>	<i>Spanien</i>
positive Einstellungen	0,49	0,53	0,62	0,62	0,69
negative Einstellungen	0,26	0,22	0,25	0,19	0,19

Quelle: Menrad 1998, nach Henze/Zeddies 1998, S. 28

Eine weitere Untersuchung der Einstellung der Konsumenten und Nutzer (einschließlich der Kritiker) zu den verschiedenen biotechnologischen Methoden und Maßnahmen zeigt wiederum, dass - alle Statements insgesamt betrachtet - die Einstellung in Spanien und Italien positiver ist als in Griechenland, den Niederlanden und Deutschland. Außerdem ist festzustellen, dass abgesehen von Griechenland in allen Ländern die Anwendung im tierischen Bereich weniger positiv beurteilt wird als in allen anderen Bereichen. Letzteres gilt vor allem für Italien, die Niederlande und Deutschland. In den Niederlanden und Deutschland ist die Einstellung zu transgenen Tieren und zur Klonierung von Tieren deutlich negativ, wobei das Klonen noch etwas negativer bewertet wird als transgene Tiere (Menrad 1998).

Tab. 7: Einsatz klonierter Embryonen zur Vermehrung von Rindern, Schafen und Ziegen: Länderergebnisse gesamt (in %)

<i>Land</i>	<i>persönliche Einstellungen</i>			<i>Zeit der Realisierung (in Jahren nach Befragung)</i>					nie
	Positiv	egal	negativ	0-5	6-10	11-15	16-20	> 20	
Deutschland	11	32	56	21	40	21	4	4	4
Griechenland	19	9	70	42	29	16	8	2	1
Italien	34	26	35	42	38	5	1	1	5
Niederlande	8	43	49	52	20	6	1	1	20
Spanien	68	16	11	44	33	10	4	1	0

Quelle: Menrad et al. 1998, nach Henze/Zeddies 1998, S. 30

Dieses Ergebnis - und auch die in Tabelle 7 dargestellten Ergebnisse - könnten allerdings durch den "Dolly-Effekt" verzerrt sein, da die Expertenbefragung zurzeit der Diskussion über das geklonte Schaf Dolly durchgeführt wurde. Betrachtet man die Einstellung aller Experten zur Klonierung von Tieren, so zeigt sich, dass mit Ausnahme von Spanien der Anteil der Experten mit einer negativen Einstellung den Anteil der Experten mit einer positiven Einstellung überwiegt. Die Differenz ist besonders groß in Griechenland, Deutschland und den Niederlanden. Dennoch erwarten mit Ausnahme der Niederlande in allen Ländern 95 % und mehr der Experten eine Realisierung. 61 % der deutschen Experten erwarten, dass das Klonen innerhalb der nächsten 10 Jahre realisiert wird, in allen anderen Ländern sind es sogar mehr als 70 % der Experten (Tab. 7).

In Tabelle 8 sind die Ergebnisse einer speziellen Auswertung der Delphi Agro-Food-Befragung des Fraunhofer Instituts nach Expertengruppen in den Ländern dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass der Anteil der negativen Einstellungen bei den Verbrauchern und Kritikern am höchsten ist. Der Anteil der positiven Einstellungen liegt bei den Experten der Forschungsinstitute (in den Niederlanden bei der Industrie) am höchsten. Die Befragungsergebnisse zur Zeit der Realisierung differieren weniger zwischen den Expertengruppen. Auch die Expertengruppen mit einem hohen Anteil negativer Einstellungen rechnen - mit Ausnahme der niederländischen Experten - zu einem sehr hohen Anteil mit einer Realisierung.

Tab. 8: Einsatz klonierter Embryonen zur Vermehrung von Rindern, Schafen und Ziegen: Länderergebnisse nach Expertengruppen (in %)

<i>Land</i>	<i>persönliche Einstellungen</i>			<i>Zeit der Realisierung (in Jahren nach Befragung)</i>					
	positiv	egal	negativ	0-5	6-10	11-15	16-20	> 20	nie
Deutschland									
Industrie	10	39	48	23	43	25	3	3	0
Forschung	22	32	46	17	44	24	5	1	5
Landwirte	2	31	65	13	41	26	4	6	6
Verbraucher	3	10	87	21	34	10	7	14	7
Kritiker	0	19	81	24	32	16	6	8	5
Griechenland									
Industrie	24	18	59	41	35	12	6	6	0
Forschung	41	9	50	44	28	16	9	0	0
Landwirte	21	11	68	53	26	11	5	5	0
Verbraucher	13	2	81	39	29	14	10	2	0
Kritiker	5	13	75	38	28	23	8	0	0
Italien									
Industrie	35	47	18	35	35	6	6	0	0
Forschung	47	30	20	52	31	3	0	3	7
Verbr./Krit.	30	12	48	33	48	6	0	0	3
Niederlande									
Industrie	20	63	17	50	27	10	3	0	10
Forschung	6	49	45	61	15	7	0	0	15
Landwirte	4	33	63	63	15	4	0	4	15
Kritiker	8	25	68	46	18	5	0	0	35
Spanien									
Industrie	71	17	8	52	22	13	4	0	0
Forschung	73	15	5	37	44	5	2	0	0
Verbr./Krit.	57	23	17	40	27	17	7	3	0

Quelle: Menrad et al. 1998, nach Henze/Zeddies 1998, S. 35

1.6 Offene Forschungsfragen

Bevor die Klonierung die Praxisreife für die Nutztierzucht erreichen kann, sind in den folgenden Forschungsfeldern deutliche Fortschritte zu erzielen bzw. die offenen Forschungsfragen zu klären.

Zunächst ist eine *Verbesserung der methodischen Effizienz des Klonens* erforderlich, um deutlich mehr entwicklungs- und überlebensfähige Embryonen erzeugen zu können. Möglicherweise werden für einige Spezies wie das Schwein, bei dem bisher nur ein geklontes Ferkel nach Verwendung embryonaler Zellen bekannt ist, die kürzlich berichteten Verfahren der Kerninjektion in das Zytoplasma erfolgreicher sein.

Forschungsbedarf besteht auch in der *Aufklärung des sog. Large Calf Syndroms*. Dabei handelt es sich um ein biologisches Phänomen, das offenbar durch ein Zusammenwirken von technischer Manipulation beim Kernttransfer und anschließender In-vitro-Phase hervorgerufen wird und auch bei Embryonen, die nach einer längeren In-vitro-Kultivierung übertragen werden, beobachtet wird. Ursachen werden in Veränderungen des Expressionsmusters entwicklungsrelevanter Gene vermutet. Es konnte gezeigt werden, dass die Expression entwicklungsrelevanter Gene bei Rinderembryonen durch die Bedingungen der In-vitro-Kultur in schwerwiegendem Maße beeinflusst werden kann.

Weitere Forschungsfelder betreffen u.a. die Generierung klonaler Zelllinien und deren Charakterisierung als wahrscheinlich essenzielle Voraussetzung für Gene Targeting sowie *Fragen der Auswirkungen einer bereits "gealterten" DNA auf die embryonale, fötale und postnatale Entwicklung*. Ferner sind Aspekte der Kern-Zytoplasma-Interaktionen, des Imprintings als wesentlichem epigenetischen Modulator der Genexpression sowie Mechanismen der Rückprogrammierung differenzierter Zellkerne in einen totipotenten Zustand von hohem wissenschaftlichen Interesse. In diesem Zusammenhang werden viele Fragen der Pluri- oder Totipotenz sowie Differenzierung bzw. Entdifferenzierung von Säugerzellen neu zu untersuchen und zu bewerten sein.

Die enormen Entwicklungsfortschritte in den letzten zwei bis drei Jahren haben gezeigt, dass es sehr schwierig ist, für längere Zeit gültige Aussagen zu machen. Angesichts der intensiven internationalen Forschungsarbeit ist in den nächsten Jahren mit weiteren, schnell erzielten Erkenntnisfortschritten zu rechnen.

2. Auswirkungen des Klonens und assoziierter Biotechniken

Derzeit ist noch nicht absehbar, ob und wann Klonierungstechniken für den breiten kommerziellen Einsatz bereit stehen (Kap. 1.4), da die Aussagen zur Realisierbarkeit der zahlreichen in der Entwicklung befindlichen biotechnologischen Neuerungen mit einem relativ hohen Grad an Unsicherheit behaftet sind (Henze/Zeddies 1998, S. 33). Unter diesem Vorbehalt werden im Folgenden dennoch einige plausible Abschätzungen zu möglichen Folgen eines kommerziell eingesetzten Klonens vorgenommen.

2.1 Wirkungen auf die Tiergesundheit und die genetische Vielfalt

Klonen mittels Kerntransfer ist derzeit noch mit erheblichen Risiken für die Tiergesundheit verbunden, aufwendig und ineffizient. Entscheidende Verbesserungen in den Methoden und ihren Ergebnissen sind daher erforderlich, bis die Klonierung mittels Kerntransfer überhaupt effizient in der Tierzuchtpraxis eingesetzt werden könnte.

2.1.1 Trächtigkeits-, Geburts- und Entwicklungsrisiken

Nur ein *Teil der Klone weist bisher ein ungestörtes Entwicklungspotenzial* auf und reift bis zu einem geburtsfähigen Tier aus. Insbesondere die Zahl der *erfolglosen Kerntransferversuche*, aus Körperzellen ein Tier zu klonen, ist noch sehr hoch (Henze/Zeddies 1998, S. 15).

Die mittels Kerntransfer klonierten und zur Geburtsreife gelangten Tiere (fast ausschließlich Rinder) zeigen bisher zu etwa einem Drittel *Anomalien und Funktionsstörungen*, die teilweise zu einem frühen Tod führten. Ein aktuelles Problem bei der Anwendung des embryonalen als auch des somatischen Klonens ist der relativ hohe Anteil an verlängerten Trächtigkeiten und Föten bzw. Nachkommen mit Übergröße (*Large Calf Syndrome*). Etwa ein Drittel der geklonten Kälber haben bei der Geburt eine Übergröße (sie sind teilweise doppelt so groß wie normal). Die Übergröße verursacht Geburtsrisiken für die Trägertiere und Verluste bei der Geburt. Die lebend gewonnenen übergroßen Kälber

entwickeln sich jedoch nach einigen Monaten in der Regel zu normal großen Tieren (Henze/Zeddies 1998, S. 15).

In diesem Zusammenhang ist allerdings darauf hinzuweisen, dass Häufungen an sog. Schweregeburten auch in der konventionellen Rinderzucht auftreten, dass sogar bei manchen Rassen diese Schweregeburten überproportional häufig einen Kaiserschnitt notwendig machen (Niemann/Wrenzycki 1998).

2.1.2 Krankheitsrisiken

Neben den Trächtigkeits-, Geburts- und Entwicklungsstörungen sind mögliche direkte und indirekte Wirkungen auf die Tiergesundheit zu diskutieren.

Bisher ist nicht auszuschließen, dass geklonte Tiere ein erhöhtes Krankheitsrisiko zeigen könnten. Es wird allerdings angenommen, dass mit zunehmenden genetischen Kenntnissen es möglich wird, Krankheitsrisiken weitgehend auszuschließen. Nach Niemann (1997) sind durch den Einsatz klonierter Tiere keine zusätzlichen Risiken in Bezug auf die Übertragung von Krankheiten oder die Entstehung von Leistungsdepressionen zu erwarten. Entsprechend wird davon ausgegangen, dass geklonte Tiere keine zusätzlichen hygienischen Maßnahmen erforderlich machen. Da klonierte Tiere aber besonders wertvoll sind, wird man bei einer wertvollen Nukleusherde dennoch relativ hohe hygienische Anforderungen festlegen (Henze/Zeddies 1998, S. 16). Auch zeigen die Erfahrungen, dass mit steigender Milchleistung die Anforderungen an das Herdenmanagement steigen.

Eine weitere direkte Wirkung auf die Tiergesundheit wäre die Verbreitung nicht erkannter Erbfehler beim Klonen. Wenn Tiere nicht erkannte Erbfehler aufweisen, würden diese durch Klonen stark verbreitet. Ähnliches gilt aber auch für die künstliche Besamung, wo das Verbreitungsrisiko unerwünschter Eigenschaften durch Tests vermindert wurde.

Indirekte Wirkungen auf die Tiergesundheit sind in zwei Richtungen denkbar: Einerseits wird durch das Klonen eine rasche identische Vermehrung (transgener) krankheitsresistenter Zuchtprodukte ermöglicht und hierdurch das Krankheitsrisiko gemindert. Andererseits besteht dann, wenn das Klonen zu großen genetisch identischen Tierbeständen führt, die Gefahr, dass sich ein Krankheitsbefall stärker verbreitet als bei genetisch unterschiedlichen Tieren (Henze/Zeddies 1998, S. 16).

2.1.3 Gefährdung der genetischen Vielfalt

Neben der *Gefährdung der bestehenden Rassenvielfalt* engen moderne Entwicklungen in der Reproduktionstechnik und Tierzucht auch bei den bevorzugten Rassen die genetische Vielfalt ein (Henze/Zeddies 1998, S. 17). *Der Verwandtschaftsgrad zwischen den Tieren nimmt immer mehr zu* (Petzold 1998). Sie werden sich immer ähnlicher, nicht nur hinsichtlich der gewünschten (z.B. Leistung), sondern auch der nicht gewünschten Eigenschaften (z.B. Krankheitsanfälligkeit).

Das Problem eines (weiteren) Verlustes an genetischer Vielfalt wird in der Literatur durchaus unterschiedlich bewertet. Zum Teil wird diese Begleiterscheinung des technischen Fortschritts als "gegeben" hingenommen: Der Verlust genetischer Vielfalt sei schon allein deshalb gerechtfertigt, weil sich bestimmte Rassen und Teile einer Population ökonomisch nicht halten konnten. Auch wird postuliert, dass vom Menschen gezüchtete Rassen, die sich in einer veränderten Situation nicht mehr bewähren, mit dem gleichen Recht, mit dem ihre Zucht betrieben wurde, auch dem Verfall preisgegeben werden können (Henze/Zeddies 1998, S. 16).

Demgegenüber wird die Meinung vertreten, dass eine vom Menschen gezüchtete Rasse in gleicher Weise wie ein *Kulturgut von erhaltenswerter Einmaligkeit* ist und deshalb Anstrengungen für deren Erhalt erforderlich sind. Inzwischen hat sich letztere Auffassung international durchgesetzt und zu konzertierten Anstrengungen geführt, die Erhaltung von Rassen oder zumindest ihres genetischen Potenzials zu sichern. Sowohl die FAO als auch die Deutsche Gesellschaft für Züchtungskunde (DGfZ) fordern eine Erhaltung der genetischen Vielfalt (Henze/Zeddies 1998, S. 17).

Innerhalb eines Klones besteht eine nahezu vollständige genetische Einheitlichkeit. Da die Klonierung aber in verschiedenen Linien innerhalb von einer Tierrasse oder Population erfolgen wird, wird *keine vollständige Einschränkung der genetischen Vielfalt* erwartet. Das im Zusammenhang mit dem Klonen vielfach diskutierte Szenario von vielen hunderttausend genetisch identischen Tieren mit dem entsprechenden Verlust an genetischer Vielfalt wird deshalb für sehr unwahrscheinlich gehalten. Es ist vielmehr davon auszugehen, dass auf Grund unterschiedlicher Ansprüche an die Zuchtprodukte regional und insbesondere weltweit sehr unterschiedliche Zuchtprodukte geklont werden.

Da durch Klonen lediglich ein vorhandenes Zuchtprodukt vermehrt werden kann, wird es Züchtungsverfahren wie die sexuelle Paarung (Kreuzung) oder den Gentransfer, die einen qualitativen Fortschritt bewirken, nicht ersetzen.

Den meisten Tierzüchtern ist bewusst, dass eine ausreichende genetische Vielfalt die Basis für jegliche züchterische Arbeit darstellt, die nicht zerstört werden darf (Henze/Zeddies 1998, S. 17; Niemann/Wrenzycki 1998, S. 78). Trotzdem würde das Klonen den bisherigen Trend zur *Verengung der genetischen Vielfalt* fortsetzen und verschärfen. Nach Henze und Zeddies (1998, S. 26) kann es bei routinemäßiger Klonzüchtung zu einer eingeschränkten genetischen Variation kommen, so dass systematische Verfahren zur Konservierung und Neugewinnung genetischer Variabilität zum Einsatz kommen müssten.

Genetische Vielfalt ist notwendig, um weitere züchterische Fortschritte erzielen zu können. Bei einer starken Zunahme der *Inzucht* bestünde die Gefahr, dass entsprechende *depressive Effekte* auftreten, die sich auf die *Tiergesundheit* auswirken könnten. Das Einzeltier verfügt über ein reduziertes genetisches Potenzial zur Krankheitsabwehr. Je genetisch ähnlicher ein Bestand ist, umso eingeschränkter ist sein genetisches Potenzial zur Krankheitsabwehr, entsprechendes gilt für die Population, die Rasse und letztlich die Art. Das muss berücksichtigt werden, wenn als Maßnahme zur Erhaltung bzw. Erweiterung der genetischen Vielfalt beispielsweise Rassenkreuzungen diskutiert werden. Der Einsatz von Rotbunten in der Schwarzbuntzucht und/oder von Schwarzbunten in der Rotbuntzucht erhöht zwar die Varianz innerhalb der Rassen - aber auf Kosten der Varianz zwischen den Rassen (Idel 1999, S. 34).

Die Kerntransfermethode, insbesondere unter Verwendung von Körperzellen, könnte auch zur *Erhaltung bedrohter Rassen* eingesetzt werden. In den Fällen, in denen die noch lebenden weiblichen Tiere einer bedrohten Rasse für eine eigene Trächtigkeit zu alt sind, bietet nur der Zellkernttransfer in entkernte Eizellen einer anderen Rasse die Möglichkeit, die Rasse zu erhalten.

Wesentlich ist, dass die Anlage von Genom- und Genreserven einer Population frühzeitig erfolgt. Eine Lagerung von Spermien oder Embryonen in flüssigem Stickstoff ist, so weit bisher bekannt, nahezu unbegrenzt möglich. Nach dem Auftauen können aus den Embryonen innerhalb einer Generation wieder reinrassige Tiere reaktiviert werden. Werden ausschließlich Spermien eingelagert, so werden einige Generationen Rückkreuzung benötigt, um mehr als 95% der ursprünglichen Rasse wieder herzustellen (Henze/Zeddies 1998, S. 18 f.; Niemann/Wrenzycki 1998, S. 79).

Daraus kann gefolgert werden, dass moderne biotechnologische Entwicklungen die Notwendigkeit zu Vorbeugemaßnahmen gegen eine Einschränkung der genetischen Variabilität mit sich bringen, andererseits aber neue Möglichkeiten bieten, genetische Variabilität in sog. Genbanken verfügbar zu halten.

2.2 Ökonomische Auswirkungen

Für eine exakte Darstellung der ökonomischen Wirkungen der Klonierung wären genaue Kenntnisse über die Wirkungszusammenhänge zwischen Innovationshöhe, Kosten, Nutzen, Akzeptanz und Verbreitung bei den verschiedenen Nutztierarten erforderlich. In Ermangelung derzeit hinreichender Informationen darüber kann sich eine Kosten-Nutzen-Betrachtung aber nur auf einige wenige wichtige Wirkungszusammenhänge stützen.

Die folgenden Betrachtungen (überwiegend in Anlehnung an das Gutachten von Henze/Zeddies 1998) gehen von dem bestehenden Angebot an etablierten Biotechnologien als Referenz aus. Hiermit wird der potenzielle Nutzen des Klonens und assoziierter Biotechniken verglichen und bewertet. Der Vergleich kann aber nur die Größenordnung der Wirkungen des Klonens und assoziierter Biotechniken gegenüber einem Verzicht auf diese Innovationen aufzeigen.

Dies geschieht zunächst unter der Annahme, dass die Klonierung kostengünstig zur Verfügung stehen wird (Kap. 2.2.2). Dies ist die notwendige Voraussetzung, damit die Klonierung umfangreich auf der Produktionsstufe eingesetzt werden wird (Kap. 2.2.3). Die in diesem Kapitel angeführten quantitativen Wirkungsanalysen beschränken sich auf das Rind, weil nur in diesem Nutzungsbereich eine breite Anwendung auf der Produktionsstufe erwartet wird. Bei den anderen Tierarten wird eine Nutzung der Klonierung nur auf der Züchtungs- und Vermehrungsstufe erwartet. Fachleute erwarten von dem Einsatz neuer biotechnologischer Verfahren, insbesondere der Klonierung, große Veränderungen auf der Produktionsebene, denn diese Verfahren würden es den Rinderhaltungsbetrieben z.B. erlauben, entsprechend ihrem jeweiligen Produktionsziel Embryonen des gewünschten Geschlechts und der gewünschten Leistung zuzukaufen. So könnten z.B. zur Nachzucht und Remontierung des Milchkuhbestandes weibliche Embryonen aus getesteten Klonen und zur Rindfleischproduktion männliche Embryonen von Fleischrassen zugekauft werden. Darüber hinaus könnten bei ausgewählten Muttertieren gleichgeschlechtliche Zwillingssträchtigkeiten erzeugt werden, (bei Rinderzwillingen verschiedenen Geschlechts ist ansonsten der weibliche Zwilling in der Regel unfruchtbar), was zu einer weiteren Steigerung der Produktivität führen würde.

Bei den anschließend diskutierten ökonomischen Auswirkungen (auf Agrarstruktur und Wettbewerbsfähigkeit) wird vorausgesetzt, dass ein breiter Einsatz der Klonierung auf der Produktionsstufe technisch möglich und ökonomisch sinnvoll ist.

2.2.1 Wirkungen auf der Züchtungsebene

In der Tierproduktion hat es, seit darüber Aufzeichnungen existieren, beträchtliche *Leistungssteigerungen* gegeben. So stieg z.B. die durchschnittliche Milchleistung seit dem Jahr 1800 von weniger als 1.000 kg/Kuh/Jahr auf heute fast 6.000 kg/Kuh/Jahr an. Die Einführung und rasche Verbreitung der künstlichen Besamung führte zu den heute noch gegebenen relativen Zuchtfortschrittsraten von 1-2 %, entsprechend bis zu 100 kg/Kuh/Jahr (Henze/Zeddies 1998, S. 36).

Zuchtfortschritte

Wenn das Klonen in den nächsten Jahren zu einem praxisreifen Verfahren entwickelt werden kann, ließe sich *auf der Züchtungsstufe die Vermehrungsrate herausragender weiblicher Tiere* so erhöhen, dass auch von Kuh- und Bullenmüttern Nachkommenszahlen, wie sie sonst nur von Besamungsbullen auftreten, erreicht werden können. Bei den derzeitigen Rinderzuchtprogrammen ist die Selektion der männlichen Tiere erheblich schärfer als die der weiblichen, so dass der Gesamtzuchtfortschritt zu 60 - 70 % durch die Selektion der männlichen Tiere bestimmt wird (Kalm/Schuirmann 1990). Schon durch den technisch möglichen Embryotransfer (ET) könnte der Zuchtfortschritt über den Pfad der Kuhmütter deutlich gesteigert werden. Bisher stehen der breiten praktischen Anwendung des Embryotransfers jedoch noch die hohen Kosten entgegen. Bei etwa 1.500 DM pro ET/Kalb (Gesamtaufzucht des Kalbes) rentiert sich dieses Verfahren nur in Ausnahmefällen (Henze/Zeddies 1998, S. 36).

Wenn die Klonierung von der Technik und den Kosten her Praxisreife erlangen würde, ließen sich gegenüber dem Embryotransfer eine deutlich größere Anzahl an identischen Mehrlingen erstellen. Gleichzeitig würde die Zufallsstreuung der genetischen Veranlagung von Vollgeschwistern erheblich reduziert. Die dadurch mögliche *Steigerung des Zuchtfortschrittes in der Rinderzucht* wird auf etwa 100 % geschätzt. Während heute 20 Jahre benötigt werden, um die Milchleistung von 6.000 kg auf 8.000 kg zu erhöhen, könnte diese Zeitspanne durch Nutzung des Klonens in der Züchtung auf 10 Jahre reduziert werden. Es wird angenommen, dass sich dieser Anstieg des Zuchtfortschrittes auf etwa 200 kg Milch/Kuh/Jahr zumindest für die Dauer von 15 bis 20 Jahren realisieren lassen würde (Henze/Zeddies 1998, S. 35 ff.).

Allerdings ist zu bedenken, dass *Zuchtfortschritte dieses Ausmaßes nur ein einziges Mal realisiert werden können*. Denn wenn ein großer Teil der Population das neue hohe Leistungsniveau erreicht hat, kann weiterer Fortschritt nur

über eine geschlechtliche Vermehrung mittels Elterntieren erreicht werden. Auch bei einer Integration der Klonierung in Zuchtprogramme garantieren hochselektierte Eltern noch nicht in jedem Fall eine hohe Qualität (Leistungsfähigkeit) ihrer Nachkommen. So beeinflussen unterschiedliche Trägertiere und Haltungsformen oder Krankheiten die Leistungen eines Tieres wesentlich (Teepker 1990).

Für die Zuchtpraxis kann daraus gefolgert werden, dass es zwingend erforderlich ist, ein spezielles Testsystem für geklonte Embryonen aufzubauen. Während eine gewisse Anzahl an Kopien eines Embryos sofort in Empfängertiere übertragen wird, werden Reservekopien eingefroren. Zum Einsatz in der gesamten Population kommen nur die besten getesteten Klone. Dazu werden die tiefgefrorenen Kopien aufgetaut und wiederum geklont. Bei dieser Zuchtwertschätzung mit Klonen entspricht die Genauigkeit von 10 Kloneschwistern der Genauigkeit des Zuchtwertes eines Bullen mit 60 Töchtern, bei der Prüfung auf Mastleistung und Schlachtkörperwert entspricht sie einer Genauigkeit von 20 bis 30 Söhnen im Rahmen der Nachkommenprüfung (Kalm/Schuirmann 1990). Es folgt daraus, dass die Klonierung auf der Züchtungsstufe zu Kosteneinsparungen führen könnte. Gemessen an den Gesamtkosten der Tierproduktion fällt diese Einsparung jedoch nicht wesentlich ins Gewicht (Henze/Zeddies 1998, S. 38).

Strukturwandel in den Züchtungsorganisationen

In der deutschen Nutztierzucht wird die Züchtungsarbeit bisher vor allem von *Züchternvereinigungen*, die auf landwirtschaftliche Betriebe zurückgreifen, geleistet. Diese stehen in enger Verbindung mit den Besamungsstationen. Dies gilt vor allem für die Rinderzucht, wo allein die sog. *Herdbuchzuchtbetriebe* einen Anteil von ca. 30% der rinderhaltenden Betriebe ausmachen. In der Schweine- und Hühnerzucht konnten sich neben Züchternvereinigungen auch gewerbliche Zuchtbetriebe etablieren, da zur Durchführung von sog. Hybridprogrammen nach dem Tierzuchtgesetz auch gewerbliche Zuchtbetriebe zugelassen sind (vgl. Henze et al. 1995).

Die Einführung neuer Reproduktionstechniken wie die Klonierung und darauf aufbauender Züchtungsprogramme wird voraussichtlich die *Züchtungsorganisation* verändern. Dies gilt insbesondere, wenn die Einführung der Klonierung in Kombination mit der Herstellung transgener Tiere erfolgt. Deshalb wird die Entwicklung der Züchtungsstruktur auch von der Erzeugungsmöglichkeit und der Wirtschaftlichkeit transgener Tiere bestimmt. Die neuen biotechnologischen Verfahren erfordern erhebliche labortechnische Investitionen und stellen hohe

Anforderungen an die Qualifizierung des Personals. Sowohl aus Kostengründen als auch wegen der personellen Anforderungen werden sich voraussichtlich spezialisierte, kapitalintensive, erwerbswirtschaftlich ausgerichtete Zuchtunternehmen mit einem unternehmerischen Management etablieren. *Die bestehenden Züchtervereinigungen werden dagegen große Schwierigkeiten haben, die biotechnologischen Arbeiten in effizienter Weise durchzuführen.* Nach Ansicht mancher Autoren ist deshalb eine weitere Änderung des Tierzuchtgesetzes erforderlich, die die Marktzutrittsbeschränkung für gewerbliche Zuchtunternehmen beseitigt. Es wird vermutet, dass wie in anderen Ländern (insbesondere USA und Kanada) dann auch innerhalb der deutschen Rinderzucht gewerbliche Zuchtunternehmen entstehen (Henze/Zeddies 1998, S. 66).

Eine Nutzung der neuen Klonierungs-Techniken würde außerdem speziell darauf zugeschnittene *Zuchtpläne* erforderlich machen. Ziel solcher Programme wäre die Verkürzung des Generationsintervalls und die Verbesserung der Leistungsprüfung. Dabei würde auf die heute übliche Nachkommenschaftsprüfung mit umfangreichen Nachkommengruppen verzichtet. Die Zuchtarbeit erfolgt im Wesentlichen in sog. Basiszuchtherden und nachgeschalteten Testherden. Dies lässt sich prinzipiell auch losgelöst von den bäuerlichen Kuhhaltern durch private Zuchtunternehmen betreiben. Das Klonen könnte daher im Zusammenhang mit andern Reproduktions- und Züchtungstechniken in der Rinderzucht *eine starke Auslagerung der Erzeugung von Zuchtprodukten (Zuchttieren) aus landwirtschaftlichen Betrieben in gewerbliche Unternehmen* auslösen und die in der Schweine- und Geflügelzucht bereits bestehende Auslagerung verstärken. Längerfristig ist zu erwarten, dass es in der Tierzucht zu einer ähnlichen Struktur wie in der Pflanzenzucht kommt, wo *eine pyramidenförmige Struktur aus wenigen Zuchtunternehmen, einer großen Zahl von Vermehrungsbetrieben und vielen Produktionsbetrieben* besteht.

Um die neuesten biotechnologischen Fortschritte nutzen zu können, werden die Zuchtunternehmen einerseits die Zusammenarbeit mit öffentlichen Forschungseinrichtungen suchen, die ihrerseits im Hinblick auf eine Verwertung ihrer Forschungsergebnisse in der Praxis an einer Zusammenarbeit interessiert sein dürften. Die Zuchtunternehmen sind andererseits auch von Vermehrungs- und Produktionsbetrieben nicht völlig unabhängig. Sie benötigen die Vermehrungsbetriebe zur Vermehrung ihrer Zuchtprodukte, und sie brauchen den Zugriff auf das genetische Material einer oder gar mehrerer Populationen, um die Zuchtprodukte weiter verbessern zu können. Daher sind auch Kooperationen zwischen gewerblichen Zuchtunternehmen und den nachgelagerten Stufen,

auch mit bestehenden Züchtervereinigungen denkbar (vgl. Henze et al. 1995; Henze/Zeddies 1998).

Sinkende Anwendungskosten

Inwieweit die Klonierung eine breite Praxiseinführung erlangen wird, ist nicht nur von der technischen Machbarkeit, sondern auch von ihren zukünftigen Anwendungskosten abhängig.

Es wird erwartet, dass eine praxisreife Klonierung die *Kosten des Embryo-transfers vermindern* kann. Als Kosten für den Embryonen zukaufenden Milchviehbetrieb entstünden dann nur noch die *Transferkosten* und die *Zukaufkosten* für Embryonen. Kostenschätzungen, die von funktionierender Technik ausgehen, beziffern die Kosten für klonierte Embryonen zwischen 90 und 126 DM (vgl. hierzu: Brem 1992; Kalm/Schuirman 1990; Kohnle 1992). Erforderliche Materialien und Laborkapazitäten fallen hier bei den Kosten kaum ins Gewicht. Voraussetzung ist, dass aus einem Embryo verfahrenstechnisch eine sehr große Zahl identischer Embryonen in vitro produziert werden kann. Zusätzlich fallen Transferkosten von ca. 100 DM an, die etwa in der Größenordnung der Kosten für künstliche Besamung lägen. Zu den reinen Herstellungskosten sind Kosten je nach dem zu erwartenden Leistungsniveau (Leistungszuschläge) der Klone hinzuzurechnen, die etwa in Höhe von 50 DM je 1.000 kg Milchleistungszuwachs angenommen werden können (Henze/Zeddies 1998, S. 42).

Damit würden bei funktionierender Klonierungstechnik die reinen Transfer- und Herstellungskosten der Embryonen in der Größenordnung zwischen 200 und 250 DM liegen. Dieses Kostenniveau wäre nur unwesentlich höher als die Kosten für künstliche Besamung und Spermien in der konventionellen Besamungszucht. Die aus geprüften Klonen stammenden Kälber bieten jedoch eine wesentlich höhere Leistungssicherheit als Kälber aus der konventionellen Besamungszucht. Wenn in Klonierungsprogrammen Geschlechtsdiagnose und Zwillingsträchtigkeit bei ausgewählten Muttertieren angestrebt wird, steigen zwar die Gesamtkosten, durch den höheren Kälberanfall haben die Kosten je ET-Kalb aber eher fallende Tendenz (vgl. Henze et al. 1995).

2.2.2 Wirkungen auf einzelbetrieblicher Ebene

Klonierungsprogramme sollen zur Verbesserung des genetischen Leistungsniveaus in Bezug auf die Milch-, Fleisch- und Reproduktionsleistung und als Folge davon zu steigenden Deckungsbeiträgen aus der Rindviehhaltung führen. Im Folgenden werden die Ergebnisse von einzelbetrieblichen Optimierungskalkulationen (Henze et al. 1995; Henze/Zeddies 1998, S. 43 ff.) vorgestellt, bei denen vereinfachend nur die Steigerung der Milchleistung berücksichtigt wurde. Dabei wurden einerseits verschiedene herkömmliche und neue Biotechniken (künstliche Besamung, Embryotransfer, Klonierung, Zwillingsfruchtbarkeit) und andererseits unterschiedliche agrarpolitische Rahmenbedingungen (betrieblich fixierte Milchquote, flexibel handelbare Milchquote in einer Region) betrachtet.

Generell führt eine Steigerung der Milchleistung zu einer Erhöhung der sog. Deckungsbeiträge und einer Senkung der sog. Stückkosten in der Milchproduktion. So ergaben Optimierungskalkulationen bei einer (beispielhaften) Steigerung der Milchleistung von 5.000 auf 9.000 kg Milch/Kuh/Jahr eine Erhöhung des Deckungsbeitrages von knapp 3.000 auf fast 4.100 DM/Kuh/Jahr. Ermittelt man die gesamten Produktionskosten unter Einbeziehung der Kosten für Grundfutter, Arbeit und Gebäude, errechnen sich bei 5.000 kg Milchleistung Stückkosten von 0,72 DM/kg Milch und bei 9.000 kg Milchleistung 0,51 DM/kg Milch. Die Stückkosten sinken also um rund 30% (Henze/Zeddies 1998, S. 43 f.).

Bei einer *betrieblich fixierten Milchquote* ist von den derzeit verfügbaren Biotechniken nur die künstliche Besamung wirtschaftlich. Berechnungen haben ergeben, dass Embryonen aus Klonierungsprogrammen selbst bei den hier unterstellten vergleichsweise niedrigen Kosten praktisch nicht genutzt würden, wenn die Milchproduktion einzelbetrieblich durch Garantiemengen oder Obergrenzen fixiert sind (Henze/Zeddies 1998, S. 46). Zu berücksichtigen ist allerdings, dass in Deutschland seit Ende der 80-er Jahre die Milchquoten überwiegend regional handelbar und nicht fixiert sind.

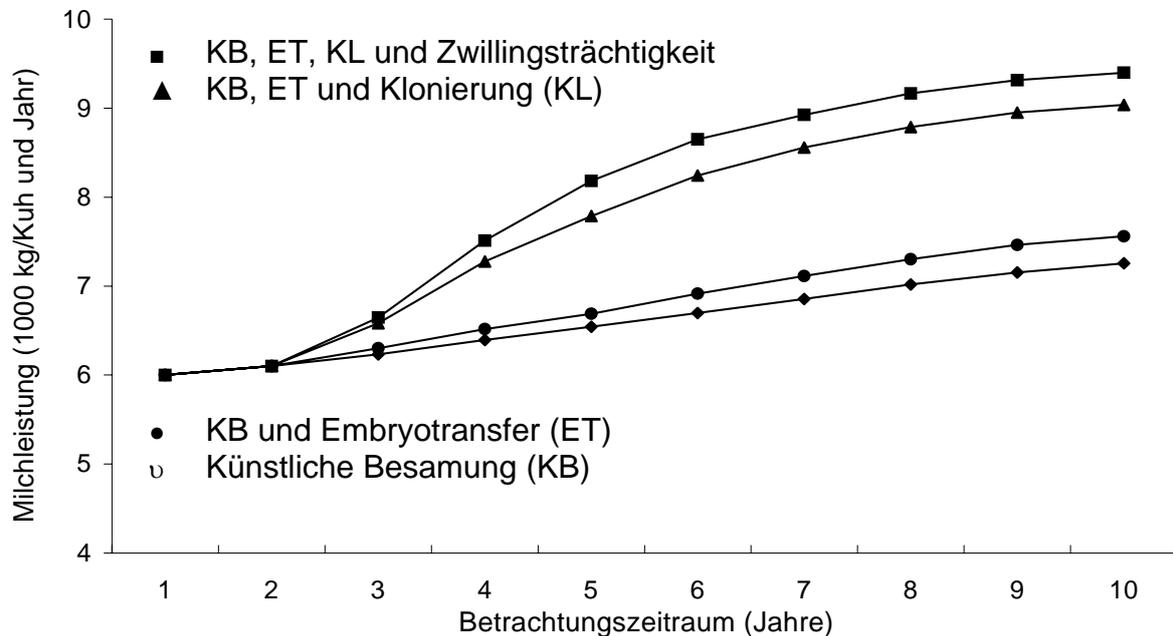
Geht man von einem üblicherweise *flexiblen Handel von Milchquoten* zwischen Betrieben oder gar von einer völligen Abschaffung der Milchkontingentierung aus, werden die wachstumsorientierten Milchviehbetriebe alle sich bietenden Chancen zur Steigerung der Milchleistung und Milchproduktion im Betrieb nutzen. In diesem Fall steigt die durchschnittliche Milchleistung durch herkömmliche Herdeselektion und künstliche Besamung im Zeitraum von 10 Jahren um etwa 20%. Während die durchschnittliche Milchleistung bei nicht handelbaren Milchquoten nur von 6.000 kg auf ca. 6.750 kg im Zeitraum von

10 Jahren gesteigert wird, erhöht sie sich bei handelbaren Milchquoten auf ca. 7.250 kg/Kuh/Jahr. Doch auch bei Handelbarkeit von Milchquoten werden unter den gegebenen Rahmenbedingungen und derzeit geltenden Kosten herkömmlicher Embryotransfer, Geschlechtsdiagnose und Splitten aus wirtschaftlichen Gründen nicht zum Einsatz kommen. Diese Abschätzung deckt sich mit den allgemeinen Erfahrungen der Praxis. Der Grund liegt darin, dass der herkömmliche Embryotransfer mit über 1.000 DM je erzeugtem ET-Kalb zu hohe Kosten verursacht und diese durch den zu erwartenden Zuchtfortschritt wirtschaftlich nicht gerechtfertigt sind (Henze/Zeddies 1998, S. 47).

Dies könnte sich (unter Annahme der zurzeit üblichen Handelbarkeit von Milchquoten) durch eine *praxisreife Klonierungstechnik* ändern. Unterstellt man, dass Klone mit hoher Leistungsüberlegenheit und zu niedrigen Kosten angeboten werden, so zeigt sich eine vergleichsweise hohe Wirtschaftlichkeit dieser Biotechnik. Über einen Zeitraum von 10 Jahren steigt die Milchleistung durch Klonierungsprogramme um etwa 50%, wovon im Vergleich zur Referenzsituation (ausschließlich künstliche Besamung) 30% der Leistungssteigerungen, das sind in 10 Jahren gut 2.000 kg Milch/Kuh/Jahr, ausschließlich auf die Klonierungsprogramme zurückzuführen sind (Abb. 6). Nach 10 Jahren würde eine durchschnittliche Milchleistung von ca. 9.000 kg Milch/Kuh/Jahr erreicht. Der Deckungsbeitrag steigt nach Abzug der für die Klone zu entrichtenden Renten an die Klonhersteller um etwa 300 DM je Milchkuh und Jahr an. Eine weitere Steigerung der Erzeugereinkommen ist durch systematische Herstellung von Zwillingsträchtigkeiten zu erzielen. Der Deckungsbeitrag würde zusätzlich um weitere 150 DM/Kuh/Jahr ansteigen (Henze/Zeddies 1998, S. 49).

Bezüglich der vorstehend wiedergegebenen Auswirkungen auf die einzelbetriebliche Ebene ist nochmals auf einige Vorbehalte hinzuweisen: Die einzelbetrieblich abgeleiteten Wirtschaftlichkeitseffekte können einerseits zur Unterschätzung, andererseits zur Überschätzung der ökonomischen Auswirkungen von Klonierungsprogrammen führen. *Unterschätzt* können die Effekte sein, weil nur ein Leistungsmerkmal - allerdings das wichtigste - berücksichtigt wurde und andere positiv beeinflusste Merkmale nicht. *Überschätzt* können die Effekte sein, weil die wirtschaftlich relevanten Nachteilwirkungen bei höherer Milchleistung und Zwillingsträchtigkeit auf die Nutzungsdauer, Zwischenkalbezeit, Tierarzkosten, allgemeine Managementaufwendungen und andere Merkmale mangels exakter Daten nicht hinreichend in die Berechnungen eingehen (Henze/Zeddies 1998, S. 50).

Abb. 6: Entwicklung der Milchleistung im Betrachtungszeitraum bei Einsatz verschiedener biotechnologischer Verfahren (Milchquote handelbar)



Quelle: Henze et al. 1995, nach Henze/Zeddies 1998, S. 49

Schließlich ist zu berücksichtigen, dass bei einer vorgegebenen Milchgarantiemenge nicht alle Betriebe größere Leistungssteigerungen bei konstantem Kuhbestand realisieren können. Nach der zurzeit geltenden Milchmarktordnung ist die gesamte Produktionsmenge an Milch für einen Mitgliedsstaat auf nationaler Ebene fixiert. Somit konkurrieren alle Milchproduzenten um die knappe, fix vorgegebene Milchgarantiemenge. Milchmengenproduktionszuwächse in Wachstumsbetrieben erfordern eine entsprechende Bestandsabstockung in anderen Betrieben. Dadurch kommt es zu einem (erlaubten) Handel mit Milchlieferrechten zwischen den Erzeugerbetrieben. Als Käufer (oder Pächter) von Milchgarantiemengen treten in der Regel Betriebe auf, die günstige Voraussetzungen für eine Aufstockung der Milchproduktion besitzen. Verpächter und Verkäufer von Milchgarantiemengen haben in der Regel günstige Alternativen zur Verwertung der mit einer Abstockung der Milchproduktion freigesetzten Produktionsfaktoren. Die aus dem Handel an Milchquoten entstehenden Kosten wurden bei den Berechnungen als Transferkosten für Milchquoten berücksichtigt (0,15 DM/kg Milch und Jahr) (Henze/Zeddies 1998, S. 50 f.).

2.2.3 Wirkungen auf die Produktionsstruktur

Die Einführung biotechnologischer Neuerungen im Agrarbereich hat nach den bisherigen Erfahrungen gezeigt, dass es in den Auswirkungen *große Unterschiede in Abhängigkeit von den Betriebsformen und Betriebsgrößen* gibt. Henze et al. (1995), aber auch Weidele (1996) sowie Henze/Zeddies (1998) haben die Strukturwirkungen biotechnologischer Neuerungen im gesamten Agrarsektor durch sog. Optimierungsrechnungen in Sektormodellen analysiert und zu beschreiben versucht (insbesondere für Milchviehbetriebe). Einige grundsätzliche Ergebnisse sollen im Folgenden zusammenfassend kurz erörtert werden.

Eine wichtige Produktionsbedingung für landwirtschaftliche Milchviehbetriebe innerhalb der EU ist die sog. Milchgarantiemenge (Milchquote). Insbesondere im Zuge der zwischenbetrieblichen Flexibilisierung der Milchgarantiemenge (Handelbarkeit der Milchquote) seit 1990 haben größere Milcherzeugerbetriebe mit teilweise erheblichen Überkapazitäten an Grundfutter und Stallplätzen für die Milcherzeugung, demzufolge niedrigen Grenzkosten für die Produktionsausdehnung, kräftige *Aufstockungen* vollzogen. Demgegenüber haben kleinere Betriebe das Angebot einer vergleichsweise lukrativen Abfindung der Produktion durch *Verkauf und Verpachtung der Milchquote* genutzt (Henze/Zeddies 1998, S. 51).

Reduzierung des Milchviehbestandes

Nach Berechnungen von Henze/Zeddies (1998, S. 53 f.) wird eine *funktionsfähige, kostengünstige Klonierung* (bei Handelbarkeit der Milchquote) eine drastische Verringerung des *Milchviehbestandes* (bei gleicher Gesamt-Milchleistung) ermöglichen. Im gesamten Agrarsektor Deutschlands werden demnach nur knapp 3 Mio. Milchkühe im Vergleich zu 4,3 Mio. Milchkühen benötigt. Entsprechend verringert sich der Umfang der Färsenaufzucht pro Jahr von gut 1 Mio. auf 750.000 Stück.

Der *Kraftfutterbedarf* je Kuh und Jahr erhöht sich von durchschnittlich etwa 5 auf 16 Dezitonnen. Trotz einer beträchtlichen Einschränkung des Milchkuhbestandes steigt der Gesamtbedarf an Kraftfutter für die Milchviehfütterung um etwa 100 %, von 2,3 auf 4,7 Mio. Tonnen pro Jahr. Unterstellt man, dass davon 25 % aus importierten, eiweißhaltigen Futtermitteln besteht, verdoppelt sich auch etwa der für die Milchviehfütterung benötigte Import an Sojaschrot und ähnlichen eiweißhaltigen Futtermitteln (Henze/Zeddies 1998, S. 53).

Sozioökonomische Folgen im Überblick

Einzelbetriebe

- Steigerung der Zuchtfortschritte um 100% innerhalb von 10 Jahren
- Steigerung der Milchleistung um 30% innerhalb von 10 Jahren
- sinkende Kosten für den Embryotransfer
- Erhöhung des betrieblichen Deckungsbeitrages
- Steigerung der Erzeugereinkommen
- Erhöhung der allgemeinen Managementaufwendungen
- Erhöhung der Konkurrenz unter den Milchproduzenten
- Bestandsabstockung bei den Milchviehbetrieben
- Erzeugung von Zuchttieren in gewerblichen Unternehmen

Produktionsstruktur

- starke Verringerung des Milchviehbestandes sowie der Färsenaufzucht
- Verdoppelung des Gesamtbedarfs an Kraftfutter
- Verdoppelung des Imports an eiweißhaltigen Futtermitteln (Soja etc.)
- Entlastung des Getreidemarktes sowie des Rindfleischmarktes
- Anstieg der Erzeugung von Ölsaaten
- Freisetzung von ca. 50% der Arbeitskapazitäten bei Milchbetrieben
- erhöhte Wettbewerbsfähigkeit von Großbetrieben

Der *Getreidemarkt* wird im Zuge der betriebsorganisatorischen Anpassungen bei Klonierung eher entlastet, weil die milchviehhaltenden Betriebe selbst einen deutlich höheren Bedarf an Getreide für die Bereitstellung des Kraftfutters für Milchvieh haben. Die Verkäufe an Getreide aus der Gruppe der milchviehhaltenden Betriebe geht daher um etwa 20% zurück. Nicht mehr benötigte Futterflächen für die Grundfuttererzeugung werden zu Getreide- und Ölfruchtflächen umgewidmet, wodurch die Erzeugung von Ölsaaten geringfügig ansteigt. Da mit dem Rückgang des Kälberanfalls auch weniger Rindfleisch produziert wird und die Fleischrinderhaltung das rückläufige Rindfleischangebot nicht voll kompensiert, ergibt sich auch eine Entlastung des *Rindfleischangebots* von etwa 10% (Henze/Zeddies 1998, S. 54).

Bei Handelbarkeit der Milchgarantiemenge würde die Einführung einer funktionsfähigen, kostengünstigen Klonierung in einem Zeitraum von 10 Jahren die

Milchleistung so erhöhen, dass in Folge davon 20% der Ackerfläche und etwa 20% der Grünlandfläche zwischen den Betrieben den Bewirtschafter wechseln werden. Dabei ist zu erwarten, dass die milchviehhaltenden Betriebe etwa 50% ihrer *Arbeitskapazität* freisetzen, die im Agrarsektor keine Verwendung mehr finden wird (Henze/Zeddies 1998, S. 54 f.).

Zusammenfassend bedeutet dies, dass die Klonierung den Strukturwandel innerhalb des Sektors beschleunigen und die Abwanderung von Betrieben bzw. Arbeitskräften aus dem Agrarsektor verstärken wird.

2.2.4 Wirkungen auf die internationale Wettbewerbsfähigkeit

Seit Anfang der 90-er Jahre verstärken sich die Bestrebungen, den *stark geschützten Milch- und Rindfleischmarkt der EU dem internationalen Wettbewerb stärker auszusetzen* und auch diesen Markt in die Weltwirtschaft zu integrieren. Deshalb ist es für die europäische Rinderproduktion notwendig, ihre komparativen Standortnachteile durch hohe technische Effizienz zu kompensieren. Die *Standortnachteile* bestehen in den langen Winterfütterzeiten mit konserviertem Grundfutter bei gleichzeitig höheren Gebäudekosten. Im internationalen Vergleich liegen europäische Milcherzeuger etwa 0,12 DM/kg Milch über den Produktionskosten weltweit wichtiger Wettbewerber. Diese Kostendifferenzen könnten durch einen *Niveausprung der durchschnittlichen Milchleistung* in der Größenordnung von 2.000 kg/Kuh/Jahr weitgehend ausgeglichen werden (Henze/Zeddies 1998, S. 56).

Ferner können Kostennachteile durch *Verbesserung der Betriebs- und Bestandsgrößenstruktur* kompensiert werden. Der durchschnittliche Milcherzeuger hält in Deutschland 26 Milchkühe. Selbst bei einer überdurchschnittlichen Milchleistung von 7.000 kg/Kuh/Jahr liegen die Produktionskosten bei dieser Bestandsgröße in der Größenordnung von 0,80 DM/kg Milch. Bei gleicher Leistung und gleichen Faktorpreisen lassen sich die Produktionskosten bei einem Bestand von 60 Milchkühen auf etwa 0,71 DM/kg, bei 120 Milchkühen auf 0,65 DM/kg und bei 240 Milchkühen auf 0,62 DM/kg Milch senken (Zeddies et al. 1995). Unterstellt man den Einsatz neuer Biotechnologien, käme es dazu, dass größere Milchviehhalter Milchlieferrechte von kleineren Milchviehhaltern erwerben, der Strukturwandel somit forciert werden würde (Kap. 2.2.3 und 2.2.4). Betriebliches Wachstum in Kombination mit biotechnologischen Neuerungen bietet also gute Voraussetzungen für Kostensenkung und internationale Wettbewerbsfähigkeit (Henze/Zeddies 1998, S. 56 f.).

Die europäischen Milcherzeuger sind international deshalb wenig wettbewerbsfähig, weil sie unter den hiesigen klimatischen Bedingungen mit hohen Gebäudekosten belastet sind. Diese Kosten haben bezogen auf eine Milchkuh Fixkostencharakter. Bei steigender Milchleistung geraten sie in die Degression. Das Gleiche gilt für die in den europäischen Mitgliedstaaten auch vergleichsweise hohen Arbeitskosten (High-Cost-Länder). Demgegenüber ist in den Low-Cost-Ländern das Lohnniveau im Allgemeinen niedriger, und der Gebäude- und Arbeitsaufwand je Milchkuh ist unter den dortigen klimatischen Verhältnissen wesentlich geringer. Gleichzeitig steht Futterfläche unbegrenzt oder zu niedrigen Pacht- und/oder Nutzungskosten zur Verfügung.

Das Verhältnis von veränderlichen zu fixen Kosten ist damit grundsätzlich anders als in High-Cost-Ländern. Das generell niedrige Niveau der Fixkosten und Nutzungskosten lässt hohe Milchleistungen wegen des steigenden Kraftfutteranteils und der zunehmenden Tierarztkosten sowie evtl. abnehmender Nutzungsdauer der Milchkühe nicht wirtschaftlich erscheinen. Deshalb sind *Fort-schritte in struktureller und funktioneller Hinsicht (wie es das Klonen darstellt) für Wettbewerber in den Low-Cost-Ländern wenig nützlich*. Dort werden schon jetzt die genetischen Potenziale der verwendeten Rassen nicht ausgeschöpft. Generell ist dort eine Steigerung der Milchproduktion kostengünstiger über die Vergrößerung der Milchviehherden zu erreichen, als über eine Steigerung der Milchleistung mit vergleichsweise aufwendigen biotechnologischen Verfahren, wie es das kerntransferbasierte Klonen darstellt. Deshalb liegt auch die durchschnittliche Milchleistung in Low-Cost-Ländern um bis 50% niedriger als in Milchviehherden der High-Cost-Länder (Henze/Zeddies 1998, S. 57 f.). *Biotechnologische Neuerungen stärken eher die Milchproduzenten und die internationale Wettbewerbsfähigkeit der High-Cost-Länder*, zu denen Deutschland und die Staaten der Europäischen Union gehören.

Solange es jedoch nicht zu einer *weltweiten Liberalisierung* (freier Handel sowie indirekt auch der Wegfall von Subventionierung der Erzeugerpreise) des Milchmarktes kommt (die nach den Beschlüssen zur Agenda 2000 in den nächsten zehn Jahren nicht zu erwarten ist), wird der Weltmarktpreis relativ stark von den Low-Cost-Ländern bestimmt. Bei einer weltweiten Liberalisierung würden die großen Erzeuger- und Verbraucherregionen Nordamerikas und Europas (High-Cost-Länder) den Weltmarktpreis jedoch bedeutend stärker beeinflussen, und damit stiegen voraussichtlich die Weltmarktpreise zunächst deutlich. Wenn in dieser Situation eine praxisreife und wirtschaftliche Klonierung von Erzeugern innerhalb der High-Cost-Länder (z.B. in Deutschland oder

der EU) eingesetzt würde, dann könnte dies zu Wettbewerbsvorteilen gegenüber jenen (High-Cost-)Ländern führen, die Klonierungstechniken nicht nutzen.

2.3 Wirkungen auf die Umwelt

Aus dem Einsatz biotechnologischer Neuerungen in der Landwirtschaft resultieren *positive und negative Umweltwirkungen*. Sie entstehen zum einen direkt aus veränderten umweltrelevanten Emissionen der Nutztiere (Kap. 2.3.1) und zum anderen aus den in Folge des Strukturwandels veränderten Umweltbelastungen (Kap. 2.3.2). Von besonderer Relevanz sind die von der Nutztierhaltung, insbesondere der Rinderhaltung, ausgehenden sog. Sickerverluste (in Boden und Wasser) sowie die treibhausrelevanten Gasemissionen.

2.3.1 Tierbezogene Umweltwirkungen

Mit der Leistungssteigerung, wie sie durch eine funktionsfähige Klonierung erreicht würde, verändern sich die optimalen Aufwandshöhen in dem entsprechenden Tierhaltungszweig. Im Zuge von Leistungssteigerungen erhöht sich die spezielle Intensität, vor allem im oberen Bereich der Leistungsskala. Es steigt der Aufwand an Kraftfuttermittel bei gleichzeitigem Rückgang des Flächenbedarfs für Wirtschaftsfutter je Tier und noch mehr je Produkteinheit.

Bei niedriger Leistung sind zur Erzeugung einer bestimmten Produktmenge, z.B. Milch und Rindfleisch, größere Viehbestände nötig. Bei gleicher *Futterfläche* setzt dies eine höhere Bewirtschaftungsintensität voraus. Umgekehrt wird erwartet, dass bei höherer Nutzleistung eine Verminderung der Bewirtschaftungsintensität der Futterflächen stattfindet. *Als Folge würden die Nitrat- auswaschungen in das Grundwasser und die N₂O-Emissionen je Tier und je Produkteinheit zurückgehen* (Henze/Zeddies 1998, S. 61). In Betrieben, die Ackerfutterbau nicht praktizieren, würde entsprechend Grünland als Brache frei oder extensiver genutzt, bzw. als Pachtland wieder zurückgegeben. Das heißt, es käme voraussichtlich zu einer geringen Reduktion der Nutzungsintensität auf dem Grünland in der Größenordnung einer Reduzierung um etwa einen Schnitt pro Jahr und insofern zu einer ökologischen Entlastung (Henze/Zeddies 1998, S. 53 ff.).

Nach Berechnungen von Henze/Zeddies (1998) (bei einer angenommenen funktionsfähigen und kostengünstigen Klonierung) würde sich der *Kraftfutterbedarf* je Kuh und Jahr von derzeit durchschnittlich etwa 5 Doppeltonnen (dt)

auf zukünftig etwa 16 dt erhöhen und trotz einer Einschränkung des gesamten Milchkuhbestandes (insgesamt weniger Tiere bei höherer Leistung dieser Tiere) der jährliche Gesamtbedarf an Kraftfutter für die Milchviehfütterung um etwa 100%, von 2,3 auf 4,7 Mio. t pro Jahr steigen (Kap. 2.2.4). Zur Deckung des zusätzlichen Kraftfutterbedarfs *wird erwartet, dass nicht mehr benötigte (Acker-) Futterflächen für die Grundfuttererzeugung zu Getreide- und Ölfruchtflächen umgewidmet würden*. Die Umweltwirkungen dieser Nutzungsänderungen ist davon abhängig, inwieweit es dabei zu einer Intensivierung oder Extensivierung der Landnutzung kommt.

Bei höheren Leistungen der Nutztiere ist der *Grundfutteranteil* in der Fütteration geringer als bei niedrigeren Leistungen. Dadurch verringert sich der Anteil an umsetzbarer Energie in der Gesamtration, der als Methan (CH₄) verlorenght. Dieses Treibhausgas hat in den viehstarken Rinderhaltungsbetrieben einen Anteil von etwa 70% an der Gesamtemission treibhausrelevanter Gase.

Wirkungen auf die Umwelt im Überblick

- höhere Nutzleistung der Tiere bei gleichzeitiger Verminderung der Bewirtschaftungsintensität der Futteranbauflächen
- Reduzierung der Nutzungsintensität bei Grünland
- Freisetzung von Grünland als Brache
- Umwidmung von (Acker-)Futterfläche für die Grundfuttererzeugung in Getreide- und Ölfruchtflächen zur Deckung des Kraftfutterbedarfs
- Erhöhung des Gesamtbedarfs an Kraftfutter um etwa 100%
- weitere Einschränkung des Agrarraums, Verkleinerung landwirtschaftlicher Nutzfläche
- Verringerung der Nitratauswaschungen in das Grundwasser sowie der Nitrat-Emissionen je Tier/Produkteinheit
- Verringerung des Methan-Anteils an der Gesamtemission treibhausrelevanter Gase durch geringeren Grundfutteranteil
- Zunahme des Medikamenteneinsatzes für Hochleistungstiere
- Umweltentlastung, bezogen auf das einzelne Tier und den einzelnen Betrieb
- Zunahme der Umweltbelastungen, bezogen auf die Intensivtierhaltung in Veredlungsgebieten: Beeinträchtigung des regionalen Wohnwertes sowie der Luft- und Trinkwasserqualität

Der für die Produktion erforderliche Einsatz an *Betriebsmitteln*, insbesondere fossile Energie, Futtermittel, Maschinen und Gebäude, entfällt bei niedrigen Leistungen der Tiere zu einem größeren Anteil auf den unproduktiven Erhaltungsbedarf für die Tiere und zu einem geringeren Anteil auf deren Leistungsbedarf. Daraus resultiert grundsätzlich bei niedriger Leistung ein höherer Faktoreinsatz und höhere Schadgasemission je Tier und Produkteinheit, entsprechend *bei hoher Leistung ein relativ niedrigerer Faktoreinsatz sowie geringere Schadgasemissionen je Tier und Produkteinheit* (Henze/Zeddies 1998, S. 61 f.).

Obwohl bei einer Leistungssteigerung erfahrungsgemäß mit einer *Erhöhung* des prophylaktischen und therapeutischen *Einsatzes von Medikamenten* in der Tierhaltung zu rechnen ist (Idel 1999, S. 61), ist dennoch insgesamt gesehen - *bezogen auf den einzelnen landwirtschaftlichen Betrieb bzw. auf ein Einzeltier* - im Falle einer Nutzung der Klonierungsverfahren *unter Umständen eher eine Entlastung für die Umwelt* zu erwarten.

2.3.2 Umweltwirkungen durch Strukturwandel

Die von einer Klonierung ausgehenden Wirkungen auf die Nutzungsstruktur der Agrarflächen werden eine Verstärkung der seit den 60-er Jahren beobachteten Entwicklungstendenzen im Agrarsektor in Richtung weiterer Leistungsfortschritte und deren voller Ausschöpfung bewirken. Der Marktmechanismus führt zu sinkenden Preisen und neben der tierbezogenen Flächenbedarfsminderung zu einer weiteren Einschränkung der landwirtschaftlichen Nutzfläche. Damit wird die Flächenverfügbarkeit für die Entsorgung der im organischen Wirtschaftsdünger enthaltenen Nährstoffe geringer, was vor allem *für die intensiven Veredlungsgebiete* zutrifft, die in dem wiederum durch Leistungssteigerung ausgelösten Strukturwandel generell Zuzugsgebiete der Veredlungsproduktion darstellen. Deshalb ist zu erwarten, dass kräftige Leistungssteigerungen bezogen auf die Veredlungsregion eher eine *Zunahme der regionalen Umweltbelastungen* bewirken (Henze/Zeddies 1998, S. 62).

Unter dem Einfluss beschleunigter technischer Fortschritte in Folge biotechnologischer Neuerungen wird ein verstärkter Wandel der Betriebsgrößenstruktur und regionalen Konzentration stattfinden (Kap. 2.2.4). Aus Sicht der Produktionsbetriebe sowie aus Sicht nationaler und internationaler Märkte ist die weitere Konzentration in der tierischen Veredlung als vorteilhaft einzuschätzen. Sie geht allerdings in der Regel mit zunehmender Spezialisierung der Betriebe und räumlicher Schwerpunktbildung einher. Von ökologischer Re-

levanz sind dabei die aus der zunehmenden räumlichen Konzentration entstehenden *regionalen Belastungen durch Stallgeruch und Gülle*, wodurch einerseits der regionale Wohnwert und andererseits die Luft- und Trinkwasserqualität beeinträchtigt werden können. Daraus folgt zum einen, dass der volkswirtschaftliche Effizienzvorteil biotechnologischer Neuerungen durch *externe Kosten* gemindert wird und zum anderen, dass zunehmender Handlungsbedarf für die Politik entsteht, diesbezügliche Fehlentwicklungen zu vermeiden oder in Grenzen zu halten (Henze/Zeddies 1998, S. 64).

2.4 Klonen und ökologischer Landbau

Aussagen über die Vereinbarkeit des Klonens mit der Wirtschaftsweise des ökologischen Landbaus können aus den Basisrichtlinien der Internationalen Vereinigung der ökologischen Landbaubewegungen (IFOAM) und den Rahmenrichtlinien der Arbeitsgemeinschaft Ökologischer Landbau (AGÖL), die sich an den Basisrichtlinien der IFOAM orientieren, abgeleitet werden. Letztere schließen in der pflanzlichen Produktion den Einsatz von Arten und Sorten, die mit Verfahren der Gentechnik gewonnen wurden, nicht völlig aus. Sie erlauben ihn dann, wenn die gesamten ökologischen Auswirkungen dieser Maßnahme in Übereinstimmung mit den grundsätzlichen Zielen des ökologischen Landbaus stehen (Henze/Zeddies 1998). Allerdings wurde auf der 12. Wissenschaftskonferenz der IFOAM 1998 eine Erklärung formuliert, die im Gebrauch von gentechnisch veränderten Organismen und Produkten in Landwirtschaft und Nahrungsmittelproduktion inakzeptable Folgen sieht, wie (vgl. Idel 1999, S. 41)

- Bedrohung der menschlichen Gesundheit,
- negative und irreversible Auswirkungen auf die Umwelt,
- Verletzung von Eigentumsrechten der Landwirte,
- Gefährdung der ökonomischen Unabhängigkeit der Landwirte sowie
- Unvereinbarkeit mit den Prinzipien einer nachhaltigen Landwirtschaft.

Die Richtlinien der deutschen Anbauverbände enthalten dazu entweder keine Aussage oder sie verbieten den Einsatz von Betriebsmitteln jeglicher Art, die unter Zuhilfenahme der Gentechnik hergestellt wurden (BIOLAND e.V.) bzw. den Einsatz von gentechnisch verändertem Vermehrungsmaterial (BIOPARK e.V.).

Für die *tierische Produktion* ist in den Basisrichtlinien der IFOAM geregelt, dass Einzeltiere und Rassen, die durch den Einsatz von gentechnologischen Verfahren erzeugt wurden, *nicht mit dem Ökologischen Landbau vereinbar*

sind. Entsprechende Aussagen finden sich auch in den Richtlinien der Mitgliedsverbände der AGÖL, in denen *transgene Maßnahmen und Embryotransfer verboten* sind (z.B. ANOG e.V., BIOLAND e.V., BIOPARK e.V.). Das Klonen wird zwar nicht explizit erwähnt, es ist damit aber ebenfalls ausgeschlossen: Klonen ist zum einen nicht ohne Embryotransfer durchführbar, zum andern wird ein Klonen mittels Kerntransfer als Gentransfer angesehen (vgl. Henze/Zeddies 1998, S. 59; Nickel 1998).

Auf europäischer Ebene enthält die *Verordnung* (EWG) Nr. 2092/91 des Rates vom 24. Juni 1991 *über den Ökologischen Landbau* und die entsprechende Kennzeichnung der landwirtschaftlichen Erzeugnisse und Lebensmittel ebenfalls keine Aussage über das Klonen von Tieren (Henze/Zeddies 1998, S. 59). Sie erstreckt sich auch auf Tiere und nicht verarbeitete tierische Erzeugnisse (Anwendungsbereich Art. 1), und mittlerweile liegen auch die Erzeugungsvorschriften für tierische Erzeugnisse vor (Verordnung (EG) Nr. 1804/1999), die am 24. August 2000 in Kraft treten werden. Unmittelbare Geltung haben jedoch die Verbote betreffend der Verwendung gentechnisch veränderter Organismen und ihrer Derivate (Art. 3). Auch hier wird nicht explizit auf die Klonierung eingegangen.

Aus dem *Selbstverständnis des Ökologischen Landbaues* heraus ist zu erwarten, dass die *Klonierung mittels Kerntransfer* (genauso wie gentechnisch veränderte Nutztiere) *nicht zugelassen wird*. Einerseits würde dies bedeuten, dass die Differenz zwischen den Produktionskosten für Milch aus konventionellem Landbau und ökologischem Landbau größer wird. Mit der Senkung der Produktionskosten im konventionellen Landbau wird der Milchpreis weiter unter Druck kommen, was sich entsprechend auch auf den erzielbaren Preis für Milch aus ökologischem Landbau auswirken kann. Andererseits könnte es bei einer relativ breiten Ablehnung der Klonierung in der Bevölkerung zu einer verstärkten Nachfrage nach Milch aus dem ökologischen Landbau kommen. Denn bei dieser wäre garantiert, dass keine Klonierung in der Nutztierzucht zur Anwendung gekommen ist.

2.5 Rechtliche Rahmenbedingungen

Im Folgenden werden die Rechtsbereiche diskutiert, die für die Anwendung der Klonierung in der Tierzucht von Relevanz sind und bei denen sich in Folge einer praxisreifen Klonierung ggf. politischer und rechtlicher Gestaltungsbedarf ergeben wird.

2.5.1 Tierzuchtgesetz

Ziel des Tierzuchtgesetzes, das sich auf die Tierarten Rinder, Schweine, Schafe, Ziegen und Pferde beschränkt, ist es, im züchterischen Bereich die Erzeugung der Tiere so zu fördern, dass

- die Leistungsfähigkeit der Tiere unter Berücksichtigung der Vitalität erhalten und verbessert wird,
- die Wirtschaftlichkeit, insbesondere Wettbewerbsfähigkeit, der tierischen Erzeugung verbessert wird,
- die von den Tieren gewonnenen Erzeugnisse den qualitativen Anforderungen entsprechen und
- eine genetische Vielfalt erhalten wird.

Die ersten drei genannten Ziele des Tierzuchtgesetzes würden von einer Klonierung positiv beeinflusst. Die durchschnittliche *Leistungsfähigkeit* der Tiere würde verbessert. Die *Wirtschaftlichkeit* und die Wettbewerbsfähigkeit der tierischen Erzeugung würden erhöht. Da die Klonierung eine Homogenisierung der erzeugten Produkte ermöglicht, lassen sich *qualitative Produktanforderungen* besser als bisher erfüllen. Die Klonierung begünstigt außerdem den Gentransfer. Sie kann sogar Voraussetzung dafür sein. Die Klonierung trägt daher entscheidend zu transgenen Züchtungsfortschritten bei. Dieser ermöglicht es, differenziertere Zuchtziele zu verwirklichen als bisher (Henze/Zeddies 1998, S. 67 f.).

Bei der vierten Zielsetzung ist die Situation nicht so eindeutig. Die traditionelle phänotypische Selektionszüchtung engt zwar ebenfalls die *genetische Vielfalt* ein, die Klonierung kann diese Verengung aber beschleunigen. Unwahrscheinlich ist es jedoch, dass die Klonierung auf eine genetische Identität aller Tiere einer Rasse hinausläuft. Vielmehr wird auf Grund unterschiedlicher Ansprüche an das Zuchtprodukt eine genetische Variabilität erhalten bleiben. Das Tierzuchtgesetz sieht nicht vor, dass "die" genetische Vielfalt erhalten wird, sondern es soll nur "eine" genetische Vielfalt erhalten werden. Hier könnte sich politischer Gestaltungsbedarf ergeben, je nachdem, welche Einengung der genetischen Vielfalt noch für tolerabel gehalten wird.

Das Tierzuchtgesetz lässt *gewerbliche Zuchtunternehmen* bisher nur für Hybridzuchtprogramme zu. Da der Einsatz biotechnologischer Verfahren wahrscheinlich die Einrichtung von gewerblichen Zuchtunternehmen begünstigen wird (Kap. 2.2.1), wird ein hoher Druck entstehen, dass Tierzuchtgesetz dahingehend zu ändern, künftig gewerbliche Zuchtunternehmen auch außerhalb der Hybridzucht zuzulassen. Es wird argumentiert, eine solche *Gesetzesänderung*

wäre notwendig, damit der Züchtungsfortschritt in der Tierzucht nicht durch eine rechtliche Marktzutrittsschranke beeinträchtigt und ein freier Wettbewerb zwischen den verschiedenen Organisationsformen ermöglicht wird (Henze/Zeddies 1998, S. 68 f.).

2.5.2 Patentschutz

Die Möglichkeit der Klonierung von Tieren wirft erneut und mit Dringlichkeit die Frage nach der Patentierbarkeit von nichtmenschlichen Lebewesen auf. Es wurden bereits mindestens vier Patentanträge beim *Europäischen Patentamt* eingereicht, die direkt oder indirekt auf die Klonierung von Tieren mittels Kerntransfer abzielen (Deutscher Tierschutzbund 1997).

Ein sog. Gewerblicher Rechtsschutz besteht im Tierbereich nur in Form des Patentschutzes. Ein tierspezifisches Schutzrecht wie im Pflanzenbereich in Form des Sortenschutzes gibt es nicht. Außerdem wurden im *Europäischen Patentübereinkommen* von 1975 (Art. 53(b)) Pflanzensorten und Tierarten - gemeint sind Tierrassen (race animals, animal varieties) - und im Wesentlichen biologische Verfahren zur Züchtung von Tieren von der Patentierung ausgeschlossen (Henze/Zeddies 1998).

Patentschutz wurde in der Vergangenheit vor allem für technische Erfindungen beantragt und erteilt. Die rasanten Fortschritte in der Biotechnologie haben jedoch dazu geführt, dass der Patentschutz inzwischen auch für biotechnologische Erfindungen eine zentrale Bedeutung erlangt hat. Um den Schutz und die Rechtssicherheit für biotechnologische Erfindungen im Patentrecht zu verbessern und Defizite in den rechtlichen Rahmenbedingungen gegenüber anderen Ländern zu verringern, wurde nach zehnjähriger Diskussion 1998 eine *EU-Richtlinie über den rechtlichen Schutz biotechnologischer Erfindungen* verabschiedet (Richtlinie 44/98), die kein neues Recht begründet, aber Klarstellungen und Ergänzungen beinhaltet. Die Richtlinie berührt nicht den im Europäischen Patentübereinkommen von 1975 verankerten Ausschluss von Pflanzensorten und Tierrassen, d.h. Pflanzensorten und Tierrassen bleiben weiterhin von der Patentierbarkeit ausgeschlossen. Art. 3 der Richtlinie stellt sicher, dass Erfindungen auch dann patentiert werden können, wenn sie ein Erzeugnis, das aus biologischem Material besteht oder dieses enthält, oder ein Verfahren, mit dem biologischen Material hergestellt, bearbeitet oder verwendet wird, zum Gegenstand haben (Henze/Zeddies 1998).

Nach dieser EU-Richtlinie kann Patentschutz prinzipiell erteilt werden für nichtbiologische und mikrobiologische Verfahren zur Züchtung von Tieren. *Biotechnologische Verfahren wie das Klonen* können demnach in der Tat Patentschutz erhalten, wenn sie die für eine Patentierung erforderlichen Voraussetzungen erfüllen, d.h. das Verfahren eine Erfindung und neu ist, sich vom Stand der Technik abhebt und gewerblich anwendbar ist. Das Klonierungsverfahren des Kerntransfers erfüllt alle diese Voraussetzungen und wurde in den USA schon patentiert (Henze/Zeddies 1998, S. 70).

Vielfach wird auf die *ökonomischen und gesellschaftspolitischen Aspekte* eines möglichen Patentschutzes für die Verfahren der Klonierung hingewiesen. Vom Patentschutz wird erwartet, dass er Anreize für Innovationen und Investitionen schaffe und daher den technischen und züchterischen Fortschritt fördere (vgl. Henze/Zeddies 1998). Außerdem diene er der Veröffentlichung von Ideen und Erfindungen, die sonst möglicherweise geheim gehalten worden wären. Umgekehrt wird allerdings auch davor gewarnt, dass das Patentrecht auch als ein Instrument der Abschottung von Märkten und zur Absicherung von wettbewerbsfreien Zonen dienen (Then 1997) und die Handlungsspielräume der Züchter weiter einschränken könne (Deutscher Tierschutzbund 1997).

Obwohl die Patentierbarkeit von Klonierungsverfahren unstrittig ist, besteht bei der *Reichweite dieser Patentierung* eine Reihe offener Fragen. Die Ausschlussregelungen von der Patentierbarkeit für Tierrassen und im Wesentlichen biologische Verfahren zur Züchtung von Tieren und das neu eingeführte Privileg, geschütztes Vieh oder tierisches Vermehrungsmaterial zu landwirtschaftlichen Zwecken verwenden zu können - beides gibt es in den USA nicht - erschweren die Gestaltung des gewerblichen Rechtsschutzes. Speziell für den Tierbereich erscheint es fraglich, ob die EU-Richtlinie für alle Fälle hinreichend Klarheit schafft.

Wenn die Anwendbarkeit eines Klonierungsverfahrens nicht auf eine Sorte (Rasse) beschränkt ist, was im Allgemeinen der Fall sein dürfte, dann sind die erzeugten Tiere gemäß Art. 8, Abs. 2 der EU-Richtlinie in den Patentschutz eingeschlossen, wenn das Verfahren die Gewinnung eines auf Grund der Erfindung mit bestimmten Eigenschaften ausgestatteten biologischen Materials ermöglicht. Hier kommt es darauf an, ob die durch Klonierung aus einem Ausgangsprodukt geschaffene homogene Tiergruppe als eine Erfindung mit bestimmten Eigenschaften ausgestatteten biologischen Materials anzusehen ist. Ist dies zu bejahen, dann genießt die *Tiergruppe als unmittelbares Verfahrensprodukt Patentschutz* (Henze/Zeddies 1998, S. 72 f.).

Sind die durch ein patentiertes Klonierungsverfahren gewonnenen Tiere patentgeschützt und/oder handelt es sich um patentgeschützte transgene Tiere, dann gilt der Patentschutz auf Grund des *Landwirteprivilegs* in landwirtschaftlichen Betrieben nicht gleichermaßen wie sonst. Das Landwirteprivileg gestattet es, geschütztes Vieh oder anderes tierisches Vermehrungsmaterial zu landwirtschaftlichen Zwecken (Fortführung der landwirtschaftlichen Tätigkeit) zu verwenden (Henze/Zeddies 1998, S. 73).

Nicht explizit geregelt ist, ob sich das Landwirteprivileg nur auf die sexuelle Vermehrung der Tiere im landwirtschaftlichen Betrieb beschränkt oder auch die Vermehrung mittels neuer Biotechnologien wie Klonierungstechniken einschließt. In der Regelung für Pflanzen in Art. 11 Abs. 1 ist die vegetative Vermehrung explizit aufgeführt. Art. 11 Abs. 2 enthält keine Präzisierung. Er lässt auch die Vermehrung von Tieren mittels moderner Biotechniken wie die Klonierung zu und könnte daher für landwirtschaftliche Großbetriebe interessant werden. Allerdings erstreckt sich das Landwirteprivileg nur auf das zu klonende Material, ein möglicher Patentschutz für die Nutzung des Klonierungsverfahrens würde bestehen bleiben (Henze/Zeddies 1998, S. 73).

Ist beispielsweise damit zu rechnen, dass Klone sexuell weiter vermehrt werden, dann besteht für Klonierungsunternehmen nur ein vergleichsweise geringer Anreiz, Klone anzubieten. Denn das Landwirteprivileg gestattet, erworbenes tierisches Vermehrungsmaterial zu landwirtschaftlichen Zwecken innerhalb des Betriebs zu verwenden, das mittels eines patentgeschützten Verfahrens erzeugt wurde. Die Folge wäre, dass dann die Nachfrage nach geklonten Produkten vergleichsweise gering ist. Dadurch *wird der Patentschutz für das Verfahren ausgehöhlt*. Das Landwirteprivileg gilt auch für transgene Tiere. Es gestattet somit auch erworbenes hochwertiges patentgeschütztes Vieh im Rahmen der landwirtschaftlichen Tätigkeit zu vermehren. So weit eine sexuelle Vermehrung transgener Tiere in landwirtschaftlichen Betrieben sinnvoll sein wird, wird der Patentschutz hierdurch ausgehöhlt. Wäre in landwirtschaftlichen Betrieben auch noch das Klonen möglich, so wird der Patentschutz eines Gentransfers weiter gemindert. Die Folge kann sein, dass der Gentransfer unterbleibt (Henze/Zeddies 1998, S. 74).

Insgesamt zeigt sich, dass der *Anreiz für biotechnologische Fortschritte in gewerblichen Unternehmen durch das Landwirteprivileg erheblich gemindert wird*. Dies gilt bereits bei (natürlicher) sexueller Vermehrung der Nutztiere, aber in besonderem Maße, wenn auch die Klonierungstechnik in landwirtschaftlichen Betrieben eingesetzt und damit hochwertige Zuchtprodukte vermehrt werden könnten. Dann würde der Anreiz für die Erzeugung hochwertiger

Zuchtprodukte durch Gentransfer in spezialisierten Zuchtbetrieben deutlich verringert (Henze/Zeddies 1998, S. 75).

2.5.3 Wettbewerbsschutz

Ziel des Gesetzes gegen Wettbewerbsbeschränkungen ist der Schutz des Wettbewerbs, der in Marktwirtschaften als Motor des wirtschaftlichen Wohlstandes gilt (vgl. Lampert 1997, S. 137 ff. u. 165 ff.). Im Zusammenhang mit der möglichen Nutzung des Klonierungs-Verfahrens ist daher zu prüfen, ob es durch Betriebs-Konzentration zu einer marktbeherrschenden Stellung kommen könnte. Bei der wettbewerbspolitischen Beurteilung von Konzentrationsprozessen ist zu berücksichtigen, dass Konzentrationsprozesse durch Zusammenschlüsse zuvor selbständiger Unternehmen (Fusionen) oder durch unternehmensinternes Wachsen bzw. Schrumpfen (Wachsen und Weichen) entstehen können (Henze/Zeddies 1998, S. 75).

Konzentrationsprozesse, die auf Fusionen von Unternehmen zurückzuführen sind, werden wettbewerbspolitisch vielfach kritisch beurteilt. Bei einer sehr atomistischen Ausgangsstruktur können Fusionen die Wettbewerbsintensität verbessern, wenn man das Konzept des funktionsfähigen, fortschrittendogenen Wettbewerbs zu Grunde legt. Auf Grund der atomistischen Unternehmensstruktur in der Landwirtschaft sieht das Gesetz gegen Wettbewerbsbeschränkungen in § 100 in der Landwirtschaft allerdings sogar Unternehmenszusammenschlüsse (Erzeugergemeinschaften) vor. Bei noch weitergehenden Fusionen besteht allerdings die Gefahr, dass der Wettbewerb ausgeschaltet werden soll, um ökonomische Vorteile durch eine marktbeherrschende Stellung zu erzielen. Hier sieht das *Gesetz gegen Wettbewerbsbeschränkungen* die sog. *Fusionskontrolle* vor (Henze/Zeddies 1998, S. 75 f.).

Konzentrationsprozesse, die durch internes Unternehmenswachstum verursacht werden, beruhen auf der Ausnutzung ökonomischer Größenvorteile, die in der Regel (im Rahmen einer Wettbewerbspolitik) nicht so kritisch gesehen werden. Diesbezüglich stehen Klonierungsverfahren im Einklang mit dem Wettbewerbsrecht, wenn sie (dem Anwender, dem Betrieb) ökonomische Vorteile bieten. Da Konzentration das Ergebnis einer kompetitiven Marktstruktur sein kann, sieht das deutsche Gesetz gegen Wettbewerbsbeschränkungen keine wirtschaftliche Entflechtung, sondern nur eine Missbrauchsaufsicht bei marktbeherrschender Stellung vor. Es steht daher zu vermuten, dass die Klonierungs-

Verfahren dem Gesetz gegen Wettbewerbsbeschränkungen nicht zuwider laufen (Henze/Zeddies 1998, S. 76).

2.5.4 Verbraucherschutz

Das Verfahren der Klonierung ist weiterhin nur unter der Voraussetzung vertretbar, dass dem Gesichtspunkt der *Produktsicherheit* ausreichend Rechnung getragen wird. Mit Hilfe des Klonierungsverfahrens erzeugte Produkte müssen gesundheitlich unbedenklich (sicher) sein und dürfen keine Nutzungsrisiken für den Menschen bergen. Dies gilt für die Produktion von Lebensmitteln (also landwirtschaftliche Produkte) ebenso wie zum Beispiel für die Produktion von Pharmaka (gene pharming) oder die Nutzung von Zellen, Geweben oder Organen von transgenen Tieren für Zwecke der Xenotransplantation.

In Europa soll der Verbraucher von Nahrungsmitteln durch das sog. *Lebensmittelrecht* geschützt werden. Das Lebensmittelrecht ist durch eine kaum überschaubare Fülle nationaler und europäischer Rechtsvorschriften gekennzeichnet. Grundlage des deutschen Lebensmittelrechts bildet bisher das *Lebensmittel- und Bedarfsgegenstände-gesetz* (BGBL I, 17.9.1997). Es regelt in Abschnitt 2 den Verkehr mit Lebensmitteln. Zentrale Bedeutung haben die Verbote (§ 8) und die Ermächtigungen (§ 9) zum Schutz der Gesundheit. Alle Lebensmittel - daher auch mittels biotechnologischer Verfahren hergestellte Produkte wie auch gentechnisch veränderte Produkte - müssen lebensmittelrechtlich unbedenklich sein. Die gesetzlichen Anforderungen müssen von allen Lebensmittelproduzenten erfüllt werden. Das Inverkehrbringen von Lebensmitteln ist allerdings nicht genehmigungspflichtig. Es gilt der Grundsatz der Erlaubnis mit Vorbehalt. Dem Staat obliegt es dabei, die Einhaltung der gesetzlichen Anforderungen im Rahmen einer Missbrauchsaufsicht zu überwachen (Henze/Zeddies 1998, S. 76).

Die besondere Dimension gentechnisch veränderter Lebensmittel hat zur Verabschiedung der Novel-Food-Verordnung der EU (vgl. Verordnung 258/1997) geführt. Im Unterschied zum bestehenden deutschen Lebensmittelrecht enthält die *Novel Food-Verordnung* für Lebensmittel, die unter diese Verordnung fallen, eine Notifizierungs- bzw. Genehmigungspflicht. Die Genehmigungspflicht dürfte dabei vorerst in der Praxis die Regel sein, da sie immer dann erforderlich ist, wenn noch keine ausreichenden wissenschaftlichen Kenntnisse über die gesundheitliche Unbedenklichkeit gentechnisch veränderter Lebensmittel vorliegen. Gleichzeitig regelt die Novel Food-Verordnung die Kennzeichnung

gentechnischer Erzeugnisse (*Kennzeichnungspflicht*). Damit soll dem Bedürfnis der Verbraucher nach Informationen darüber, ob die angebotenen Lebensmittel gentechnisch verändert sind oder nicht (vgl. Streinz 1997), Rechnung getragen werden (Henze/Zeddies 1998, S. 77).

Unmittelbare Konflikte mit dem Lebensmittelrecht sind für das Klonen momentan nicht zu erkennen. Bei einer Klonierung genveränderter Materialien kommt es primär auf eine Abwägung an, da diese der Novel Food-Verordnung unterliegen. Da eine Genehmigungspflicht vorliegt, besteht ein Rechtsrahmen, der es ermöglicht, die gesundheitliche Unbedenklichkeit zu garantieren, andernfalls verbietend einzuschreiten (Henze/Zeddies 1998, S. 77).

Es könnte jedoch, wie die Diskussion über eine Kennzeichnungspflicht für Produkte, bei deren Herstellung gentechnische Methoden zum Einsatz kommen, gezeigt hat, durchaus bedenkenswert sein, ob nicht eine Kennzeichnungspflicht im Hinblick auf solche Produkte (zum Beispiel Milch) möglich und wünschenswert wäre, bei deren Herstellung das Verfahren der Klonierung durch Kerntransfer zum Einsatz kommt. Auch wenn - anders als eventuell bei gentechnisch hergestellten Lebensmitteln - ein Sicherheitsrisiko nicht erkennbar ist, könnte eine solche Kennzeichnungspflicht doch jenen Verbraucherinnen und Verbrauchern gerecht werden, die die Anwendung dieses Verfahrens auch aus grundsätzlichen moralischen oder ethischen Gründen ablehnen. Der Schutz bezöge sich hier daher nicht auf mögliche Gesundheitsgefahren, sondern auf die "*moralische Integrität*" von Verbrauchern (Bayertz et al. 1998).

Gegen die Einführung einer Kennzeichnungspflicht könnte allerdings eingewendet werden, dass sich die Anwendung des Klonverfahrens bei der Herstellung am Produkt nicht nachweisen lässt und die Einhaltung der Verpflichtung zur Kennzeichnung entsprechender Produkte sich daher kaum kontrollieren ließe. Dies gilt umso mehr für Verarbeitungsprodukte. Leichter handhabbar wäre als Alternative zu einer Kennzeichnungspflicht die Einführung eines Gütesiegels, das für solche Produkte vergeben wird, bei deren Herstellung auf die Nutzung des Klonierungsverfahrens verzichtet worden ist. Die Garantie müsste sich dabei auch auf mögliche Vorprodukte erstrecken. Die Einführung eines entsprechenden Gütesiegels wäre vermutlich nur auf EU-Ebene sinnvoll. Das oben angesprochene *Kontrollproblem* wäre jedoch auch in diesem Fall vorhanden (Bayertz et al. 1998, S. 83).

V. Ethische Aspekte

Als 1997 die Geburt des Klon-Schafes Dolly bekannt wurde, rief dies in der Weltöffentlichkeit ambivalente Reaktionen hervor. Viele Menschen reagierten mit Empörung und Verunsicherung auf ein Verfahren, das es erstmals erlaubt, genetisch weitgehend identische Lebewesen gezielt "herzustellen" und das grundsätzlich auch auf den Menschen anwendbar ist. So sah z.B. der spanische Schriftsteller Javier Marías in dem "biotechnischen Endprodukt Dolly" eine "Bedrohung der Menschheit" verkörpert, wie sie "allenfalls vergleichbar ist mit der Erfindung der Atombombe" (nach Steinvorth 1998, S. 97).

Auf der anderen Seite wurden aber auch Stimmen laut, die die mit der neuen Reproduktionstechnik verbundenen Möglichkeiten euphorisch begrüßten. So sah sich das Forscherteam um Jan Wilmut unmittelbar nach den ersten Pressemeldungen über Dollys Geburt mit einer Flut von Anrufern konfrontiert, die sich selbst klonen lassen wollten. Über die Motive, die diese Anrufer bewegt haben mögen, lässt sich zwar nur spekulieren, aber vielleicht ging es ihnen wie dem Soziobiologen Richard Dawkins, der erklärte, "es wäre irrsinnig faszinierend, eine jüngere Ausgabe von mir selbst aufwachsen zu sehen" (Dawkins 1997, nach Gen-ethisches Netzwerk 1997, S. 7).

Die Verunsicherung, die sich in der Reaktion der Weltöffentlichkeit zeigt, beruht in ganz erheblichem Maße darauf, dass sich der Mensch dem Wegfall einer natürlichen Grenze gegenübergestellt sieht, ohne zu wissen, ob er diese auch überschreiten soll oder nicht. Wenn man davon ausgeht, dass in absehbarer Zeit die bisher noch existierenden technischen Schwierigkeiten des Klonens überwunden sein werden, stellt sich die Frage, wie eine den Grenzen des technisch Machbaren übergeordnete ethische Grenzziehung aussehen könnte.

Denn in dem Maße, in dem die Natur durch den Einsatz moderner Technologien veränderbar wird, werden Entscheidungen für oder gegen solche Handlungsoptionen, die bisher als Naturtatsache oder Naturereignis galten und somit außerhalb des Bereichs der menschlichen Verantwortung lagen, moralisch relevant. Das heißt, dass nicht nur ein möglicher Einsatz der Tierklonierung ethisch gerechtfertigt sein muss, sondern dass sich auch ein Verzicht auf die Anwendung der mit diesem Verfahren gegebenen (therapeutischen) Möglichkeiten ethisch zu verantworten hat. Angesichts eines fehlenden moralischen Konsenses muss geklärt werden, an welchen *ethischen Prinzipien* sich ein möglicher Einsatz des Tierklonens zu orientieren hat.

Im folgenden Kapitel soll zunächst anhand exemplarischer Stellungnahmen von Verbänden, Organisationen und Parteien eine Bestandsaufnahme des öffentlichen Diskurses über eine ethische Bewertung des Klonens von Tieren gegeben werden (Kap. 1.1). Die sich hieran anschließende Darstellung grundlegender Argumentationsmuster (Kap. 1.2) soll eine Einordnung und Bewertung der dargelegten Stellungnahmen erleichtern. Im darauf folgenden Abschnitt (Kap. 2) wird unter Bezugnahme auf die philosophische Diskussion über eine angemessene ethische Berücksichtigung der "Rechte" oder "Interessen" von Tieren der Versuch einer ethischen Bewertung des Klonens von Tieren zur Diskussion gestellt.

1. Gesellschaftliche Debatte

1.1 Argumente und Motive im gesellschaftlichen Diskurs

Die folgende retrospektive Momentaufnahme des öffentlichen Diskurses um das Klonen von Tieren orientiert sich an zentralen Fragestellungen, die den verschiedenen Stellungnahmen immer wieder als Bezugspunkte für eine ethische Bewertung gedient haben (vgl. Bayertz et al. 1998a). Die Problematik einer möglichen Übertragung der Klonierungstechnik auf den Menschen, die den öffentlichen Diskurs weitgehend geprägt hat, soll hierbei nur insofern angesprochen werden, als sie in Form eines *Slippery-Slope-Arguments* gegen die Klonierung in den öffentlichen Diskurs eingebracht worden ist.

Da es sich bei den angeführten Standpunkten um Stellungnahmen handelt, die unmittelbar nach dem Bekanntwerden der Geburt des Schafes Dolly veröffentlicht wurden, sei darauf hingewiesen, dass zu diesem Zeitpunkt in einigen Organisationen und Verbänden der Diskussionsprozess über die ethische Bewertung des Klonens erst begonnen hatte und sich bis heute weiter entwickelt und modifiziert hat.

Die Natur als Maßstab?

"Die Natur klonet alle Tage", so lautet ein häufig verwendetes Argument in der öffentlichen Diskussion um eine ethische Bewertung des Klonens von Tieren. Befürworter der Tierklonierung wollen damit darauf hinweisen, dass die Klonierung prinzipiell keine "unnatürliche" Methode der Reproduktion von Lebewesen

darstelle, sondern ein Verfahren sei, das sich bereits bei Mikroorganismen, Pflanzen und einigen wenigen Säugetieren finde. Als solches verstieße die Anwendung dieses technischen Verfahrens nicht gegen die Prinzipien der Natur. Aus dem Vorhandensein analoger Prozesse in der Natur wird dann in einem zweiten Schritt gefolgert, dass die Klonierung von Tieren durch den Menschen ethisch vertretbar sei. Die "Natürlichkeit" einer Handlung wird hiermit zum ethischen Kriterium erhoben.

Gegen eine solche Argumentation werden von verschiedenen Seiten zwei Einwände vorgetragen. Zum einen wird z.B. betont, dass sich in der Natur nur das Klonierungsverfahren der Embryonenteilung finde, während das Klonen durch Kerntransfer ein bisher nicht da gewesenes Verfahren der Reproduktion darstelle. Das Argument der "Natürlichkeit" sei somit auf diese Methode nicht anwendbar (Hübner 1998, S. 633). Zum anderen wird kritisiert, dass aus dem bloßen Vorhandensein vergleichbarer Abläufe in der Natur nicht auf die ethische Zulässigkeit des Einsatzes entsprechender Techniken durch den Menschen geschlossen werden könne. Von einer Naturtatsache könne nicht ohne weiteres auf eine Handlungsanweisung und deren moralischen Status geschlossen werden: "Nur weil die Natur etwas vormacht, ist der Mensch keineswegs per se legitimiert, es ihr nachzutun. Mit anderen Worten: Die Tatsachen der Welt werden nicht unmittelbar handlungsleitend." (Deutscher Tierschutzbund 1997, S. 1)

Dass sich Handlungen nicht durch den bloßen Verweis auf analoge Naturprozesse ethisch rechtfertigen lassen, bedeutet auf der anderen Seite aber nicht, dass solche Handlungen, für die es kein Pendant in der Natur gibt - wie etwa die Klonierung durch Kerntransfer - schon von vornherein illegitim wären. "Gälte das Kriterium, nur das, was in der Natur vorkommt, ist ethisch erlaubt, dann dürfte es keine Herzschrittmacher, keine künstlichen Nieren und Lungen sowie keine Zentralheizung und keinen Mikrowellenherd geben. Denn dies hat alles mit dem, was in der Natur vorkommt, recht wenig zu tun." (Schlitt 1998, S. 112)

Medizinischer Nutzen oder Risiko?

Als exemplarisch für ein argumentatives Grundmuster der Befürworter der Tierklonierung zu therapeutischen Zwecken lässt sich das folgende Zitat des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (VFA) anführen: "Das, was dem Menschen nützen kann, muss möglich sein - was ihm schaden kann, muss unterbleiben." Hinsichtlich des Einsatzes geklonter Tiere im medizinischen Bereich

sei daher eine "verantwortungsbewusste Abwägung aller Chancen und Risiken" notwendig (Verband Forschender Arzneimittelhersteller 1997, S. 33).

Das *Ziel der Leidminderung* wird als hinreichend angesehen, um die Anwendung der Klonierungstechnik als Mittel zu rechtfertigen. Lediglich die *Produktsicherheit* der auf diesem Wege gewonnenen Medikamente und therapeutischen Verfahren müsse sichergestellt werden (Herrling 1997). Gestützt wird dieses Argument mit dem Hinweis, dass mit der Technik des Klonens ein Verfahren in die medizinische Forschung Eingang gefunden habe, dass aus ethischer Perspektive keiner anderen Rechtfertigung bedürfe, als bereits akzeptierte Verfahren, in denen Tiere in den Dienst des Menschen gestellt werden: "Bereits jetzt arbeiten wir mit so genannten transgenen Tieren zur Erforschung von Krankheiten wie Alzheimer und Krebs. Vom ethischen Standpunkt aus sehe ich da keinen Unterschied zum Klonen. Wenn man transgene Tiere für die Medizin allgemein akzeptiert, dann gibt es keinen Grund, warum man nicht auch geklonte Tiere für die Forschung nimmt." Insofern ist es nur konsequent, davon auszugehen, dass in absehbarer Zeit ein "positiver ethischer Konsens" in der Öffentlichkeit gefunden werden wird, da sich "die Menschen fast überall für eine neue Technik entschieden haben, wenn es dabei einen klaren medizinischen Vorteil gab" (Herrling 1997, S. 57). In diesem Sinne nannte auch der damalige Forschungsminister Jürgen Rüttgers die Klonierung von Tieren ethisch vertretbar, wenn sie der Herstellung lebensrettender Medikamente dient (Rüttgers 1997, S. 5).

Kritiker des Klonens von Tieren zu medizinischen Zwecken wenden dagegen ein, dass auf Grund der *fehlenden Langzeitbeobachtungen* die Produktsicherheit der durch Klonierung gewonnenen Arzneien nicht sichergestellt werden könne und dass durch die Klonierung von Tieren der *Blick auf alternative Verfahren verstellt* werde.

Landwirtschaftlicher Nutzen oder Schaden?

Befürworter der Anwendung des Klonens in der Nutztierzucht berufen sich in ihren Stellungnahmen auf die wünschenswerte Steigerung der Agrarproduktion und dem hiermit verbundenen ökonomischen Nutzen. Darüber hinaus sieht z.B. das Institut für Tierzucht und Haustiergenetik in dem möglichen Beitrag zur Welternährung, den das Klonen von landwirtschaftlichen Nutztieren leisten könnte, einen weiteren ethischen Rechtfertigungsgrund (Glodek 1997, S. 7).

Kritiker einer solchen Argumentation beziehen sich unter anderem auf mögliche negative Folgen, die durch einen breiten Einsatz geklonter Tiere in der

Landwirtschaft erwachsen können. So werden häufig *Zweifel an der Produktsicherheit* der durch Klonierung hergestellten landwirtschaftlichen Erzeugnisse geäußert, und es wird darauf aufmerksam gemacht, dass *gesundheitliche Folgen* langfristig nicht auszuschließen seien. Der Moralthologe (und Berater der Deutschen Bischofskonferenz) Johannes Reiter gibt darüber hinaus zu bedenken, dass die nicht auszuschließende Produktion kranker Tiere langfristig auch ökonomisch zu Rückschlägen führen könne (Reiter 1997a, S. 57).

Kritiker verweisen ferner darauf, dass Bevölkerungswachstum und Nahrungsmittelmangel *keine stichhaltigen Rechtfertigungsgründe* für das Klonen von Tieren seien und dass man angesichts der derzeitig noch ungenutzten landwirtschaftlichen Flächen viel mehr über *alternative Maßnahmen* nachdenken sollte, eine ausreichende Nahrungsmittelversorgung zu erreichen. Darüber hinaus wird in Zweifel gezogen, dass angesichts der gegenwärtigen *Überproduktion in der Landwirtschaft* überhaupt Bedarf besteht, die Nahrungsmittelproduktion durch Tierklonierung noch weiter zu steigern.

Erhaltung oder Zerstörung der Biodiversität?

In Anbetracht der zunehmenden Zerstörung der Biodiversität und der hieraus für den Menschen resultierenden negativen Folgen wird das Klonen von Tieren ambivalent beurteilt. Mit Hinblick auf die möglichen Folgen der Tierklonierung spricht z.B. das Robert-Koch-Institut die Befürchtung aus, dass die Reproduktion genetisch identischer Tiere langfristig zu einem "Verlust der genetischen Vielfalt innerhalb einer Population und damit zu einer zunehmenden Anfälligkeit für Krankheiten" führen könne (Robert-Koch-Institut 1997, S. 7). Da hieraus möglicher Schaden für den Menschen entstehen könnte und die Erhaltung der Biodiversität als Ziel in der Öffentlichkeit weitgehend anerkannt sei, sei die Anwendung der Klonierungstechnik ethisch nicht vertretbar.

Von anderer Seite wird dagegen das Argument angeführt, dass gerade die Klonierungstechnik ein geeignetes Mittel darstellen könne, *den Erhalt der Artenvielfalt zu sichern*. So könne etwa durch das *Klonen besonders krankheitsresistenter Tiere* oder durch die Möglichkeit der asexuellen Reproduktion durch Kerntransfer das Überleben bedrohter Arten sichergestellt werden. Zudem könne durch die Anlage von Genbanken die Möglichkeit einer *Konservierung von Genvarianten* optimiert werden. Möglicherweise sei es sogar möglich, *bereits ausgestorbene Tierarten "wiederzubeleben"* (Cohen 1997, nach Bayertz et al. 1998a, S. 26). Befürworter argumentieren schließlich auch dahingehend, dass von einer Gefährdung der Artenvielfalt durch die Anwendung der Klonierungs-

technik schon deshalb nicht gesprochen werden könne, weil nur ganz wenige Nutztierarten kloniert würden und daher die befürchtete genetische Verarmung und evtl. die damit verbundene Krankheitsanfälligkeit nur bei einigen wenigen Arten von Bedeutung sei.

Gegenüber einer solchen Argumentationsführung wird zu bedenken gegeben, dass *kein hinreichender Grund* bestehe, Arten durch Klonierung vor dem Aussterben zu schützen. Es müssten vielmehr die Ursachen für das Artensterben beseitigt werden. Das Klonen von Tieren als Mittel sei nicht hinreichend legitimiert, solange *alternative Möglichkeiten* bestünden. Als Handlungsalternative wird z.B. eine Umwelt- und Wirtschaftspolitik gesehen, die Tieren dieser Welt Raum und Möglichkeiten gibt, sich zu entfalten und zu vermehren. Nur auf diesem Wege sei eine tatsächliche biologische Vielfalt zu gewährleisten (vgl. Bayertz et al. 1998b).

Achtung oder Missachtung des Schöpfungsauftrags?

Das schöpfungstheologische Argument besagt, dass alle Tiere, sowie die übrige Schöpfung auf den Menschen hin geordnet sind und ihm in einem gewissen Rahmen zur Verfügung stehen: "Herrscht über die Fische des Meeres, über die Vögel des Himmels und über alle Tiere, die sich auf dem Land regen" (Genesis 1, 28). Wie Günter Altner betont, herrscht in der theologischen Diskussion Konsens darüber, dass die genannten Begriffe "Untertanmachen" und "Herrschen" nicht als Aufruf zu rücksichtsloser Ausbeutung der Natur verstanden werden. Gemeint sei vielmehr, dass dem Menschen auf Grund seiner Verantwortungsfähigkeit ein Auftrag zur Haushalterschaft zuteil werde, an den auch das Gebot der verantwortungsvollen Bewahrung der Natur geknüpft ist (Altner 1998, S. 29).

Aus der *doppelten Natur des Schöpfungsauftrages* - zum einen Herrschaftsanspruch über die Schöpfung, zum anderen Auftrag zu ihrer Pflege und Bewahrung - ergibt sich die Schwierigkeit einer schöpfungstheologischen Bewertung des Klonens von Tieren: Auf der einen Seite fordert die Schöpfung vom Menschen, in die Natur einzugreifen, um sie sich nutzbar zu machen. Von daher könnten solche Eingriffe als ein "Mitwirken am göttlichen Schöpfungshandeln" verstanden werden (Schockenhoff 1988, S. 8). Auf der anderen Seite muss auch der Schutz und die Bewahrung der von Gott bereitgestellten Schöpfung gesichert sein, so dass das Gebot der Nutzbarmachung gleichzeitig einer Beschränkung unterliegt. Die Umsetzung des Schöpfungsauftrages gestaltet sich

für den Menschen somit als *Gratwanderung zwischen legitimer Nutzung und illegitimer Ausbeutung und Zerstörung der Natur*.

Hinsichtlich der Frage, ob mit der Klonierung von Tieren die ethisch kritische Schwelle bereits überschritten wird oder nicht herrscht in der theologischen Diskussion Uneinigkeit. Aus der Sicht einiger Theologen stellt das Klonen von Tieren *keine ethisch unzulässige Grenzüberschreitung* dar. So schreibt z.B. Eberhard Schockenhoff, dass Eingriffe des Menschen in die Natur "grundsätzlich legitim" seien und deswegen "auch das Klonen von Tieren nicht schon deshalb verwerflich sein (kann), weil es bislang feststehende Grenzen überschreitet". Weil in dieser Argumentation biologische und medizinische Forscher als "kreative Ebenbilder" Gottes verstanden werden (Schockenhoff 1998, S. 9), kann der Gedanke der Gottesebenbildlichkeit als Legitimation und als Kriterium jeder wissenschaftlichen Arbeit an der Entstehung und Förderung des Lebens herangezogen werden. Das Klonen von Tieren ist dann "kein Widerspruch gegen Gottes Schöpfung" (Daecke 1997, S. 286). Vertreter einer solchen Position betonen jedoch, dass eine prinzipielle Zulässigkeit des Klonens nicht als schrankenlose Ermächtigung verstanden werden kann. Vielmehr wird eine genaue Beurteilung der verfolgten Ziele gefordert bzw. nach den Grenzen der Anwendung des Klonierungsverfahrens gefragt.

Von anderen Theologen wird das Klonen von Tieren als *ethisch unzulässig* eingestuft, da es gegen die an den göttlichen Schöpfungsauftrag gebundene Bewahrungspflicht verstößt. Ein solcher Verstoß wird auf mehreren Ebenen gesehen. Gegen das Argument, dass die Evolution (verstanden als säkularisierte Schöpfung) stetig in Bewegung sei und der Mensch durch den Einsatz von Klonierungs- und Gentechnik daran teilnehme, indem er den Evolutionsprozess selbst gestaltend fortführe, führen Kritiker der Klonierungstechnik die *langen Zeiträume der Evolutionsgeschichte* ins Feld, in denen sich Lebensformen allmählich verändern.

Zudem wird gegen die Tierklonierung auch das Argument angeführt, dass *Gottes Schöpfung auf Vielfalt hin angelegt* sei und die Reduktion dieser Vielfalt durch die "Produktion" genetisch identischer Lebewesen einen grundsätzlichen Verstoß gegen das auf Ausbreitung in Vielfalt gedachte gottgegebene Leben darstelle. Während der Versuch einer breit angelegten Standardisierung von Nutztieren daher ethisch zu verurteilen sei, werden Klonierungsexperimente am einzelnen Tier jedoch nicht kategorisch abgelehnt (Bayertz et al. 1998a; Linzey 1997; Sgreccia 1997).

Ein dritter Kritikpunkt an der Klonierung von Tieren, der im folgenden Abschnitt genauer erläutert werden soll, wird in der *Verletzung des Eigenwertes*

bzw. der Würde des Tieres gesehen. So stellt die Tierklonierung nach Ansicht des Beauftragten des Rates der EKD für Agrarsoziale Fragen "... einen unzulässigen Eingriff in die Schöpfung dar, weil Tieren aus christlicher Sicht auf Grund ihres Geschöpf-Seins eine eigene Würde und ein eigenes Lebensrecht zukomme (Bayertz et al. 1998a, S. 57).

Würde der Kreatur

Von einigen Kritikern des Klonens werden Argumente in die Diskussion eingebracht, die Tieren einen eigenen intrinsischen Wert zusprechen, der für schützenswert erachtet wird. Die "Kreaturwürde", die Tieren in diesem Zusammenhang in verschiedenen Stellungnahmen zugesprochen wird, sehen Kritiker aus mehreren Gründen durch die Anwendung des Klonierungsverfahrens gefährdet.

So stellen für den Bundesverband der Tierversuchsgegner - Menschen für Tierrechte e.V. die *Schmerzzufügung* und die durch die Klonierungstechnik *verursachten Schäden*, unter denen Tiere möglicherweise zu leiden haben, einen Verstoß gegen ihre Würde dar. Kritisiert wird zudem, dass durch die *nicht-artgerechte Haltung* geklonter Tiere, die unter spezifischen pathogen- und keimfreien Bedingungen stattfindet, eine negative Befindlichkeit geklonter Tiere verursacht werden könnte (vgl. Bayertz et al. 1998b, S. 14 f.). Eine Klonierung von Tieren wäre in dieser Perspektive ethisch allenfalls dann vertretbar, wenn sie nicht mit Schmerzen für die betroffenen Tiere verbunden wäre und unerwünschte Mutationen der Tiere ausgeschlossen werden könnten.

Andere Positionen dagegen lehnen das Klonen von Tieren kategorisch ab. So ist nach Auffassung des Bundesverbandes der Tierversuchsgegner das Klonen von Tieren grundsätzlich abzulehnen, da hierdurch die genetische Identität eines Individuums gezielt bestimmt und nach dem Menschen zweckdienlichen Interessen festgelegt werde. Dies geschehe in einem Maße, wie es durch konventionelle Züchtung nicht möglich sei (vgl. Bayertz et al. 1998b).

Eine solche Argumentation sieht im Klonen eine *unzulässige Instrumentalisierung* von Tieren, die als Mitgeschöpfe empfunden werden und als solche über ihre Zweckhaftigkeit hinaus einen Eigenwert haben, der dem menschlichen Handeln Grenzen setzt. Aus dieser Perspektive ist eine Nutzung von Tieren zwar nicht grundsätzlich untersagt - andernfalls wäre man moralisch verpflichtet, einen konsequenten Vegetarismus zu proklamieren - jedoch wird gefordert, dass Tiere nur in gewissen Grenzen für menschliche Zwecke beansprucht werden dürfen (Reiter 1997a, S. 57). Da sich die Instrumentalisierung von Tieren

durch Klonierung jedoch nur graduell von solchen Verfahren unterscheidet, die sich in der Tierzucht bereits etabliert haben, sieht sich eine solche Argumentationsführung vor die Schwierigkeit gestellt, eben diese Grenzen zu bestimmen, die eine zulässige von einer unzulässigen Instrumentalisierung von Tieren unterscheidet. Eine Instrumentalisierung von Tieren erscheint dann nur unter der Bedingung als ethisch akzeptabel, dass der Eingriff in den tierischen Organismus durch hochrangige Ziele, wie etwa das Gene Pharming, gerechtfertigt und "den eigenen Interessen (der Tiere) und ihrer Bedeutung im gesamten Lebensgefüge hinreichend Rechnung getragen wird." Nur dann, wenn "die Erhaltung, Rettung und Förderung menschlichen Lebens das Klonen von Tieren unabweisbar fordert, ist das Klonen unter *Beachtung des Verhältnismäßigkeitsgrundsatzes* ethisch erlaubt." (Reiter 1997b, S. 1 f.)

Zudem wird von verschiedenen Seiten bezweifelt, dass Tiere überhaupt instrumentalisiert werden können. So schreibt z.B. der Philosoph Bernhard Irrgang: "Den Tieren eine Menschenpersonalität zu unterstellen, die eine Instrumentalisierung wie bei Menschen verbieten würde, ist nicht zu begründen [...]" (Irrgang 1998, S. 75).

Eine weitere Position, die von einem zu respektierenden Eigenwert der Tiere aus argumentiert, findet sich z.B. in der Stellungnahme des Deutschen Tierschutzbundes e.V.: Eine "Verletzung der Würde des Tieres als Mitgeschöpf" wird hier darin gesehen, dass Tieren durch eine "identische Vervielfältigung" ihre *natürliche Identität und Einzigartigkeit* genommen werde. Ein klares Verbot der Tierklonierung sei daher selbst dann erforderlich, "wenn sie nicht mit Schmerzen, Leiden oder Schäden für die betroffenen Tiere verbunden wäre." (Deutscher Tierschutzbund 1997, nach Bayertz et al. 1998b, S. 13 f.) Diesem Argument wird von verschiedenen Seiten entgegengehalten, dass die Individualität und Einzigartigkeit eines Lebewesens nicht in seiner genetischen Ausstattung aufgehe und geklonte Lebewesen daher keinesfalls vollkommen identisch sein könnten.

Verschiebung moralischer Grenzen

Als weiteres Argument gegen das Klonen von Tieren geben Kritiker zu bedenken, dass die Anwendung dieser neuen Reproduktionstechnik möglicherweise mit dem menschlichen Naturverständnis und mit seinen Kulturwerten und ethischen Wertmaßstäben unvereinbar sei und diese auf lange Sicht auf eine Art und Weise verändern könnte, die als nicht wünschenswert angesehen werden müssen. So warnt z.B. der Council for Responsible Genetics in seiner

Stellungnahme davor, dass die industrielle Produktion von landwirtschaftlichen Nutztieren nach zuvor festgelegten Standards beim Menschen unweigerlich jede Haltung des Respekts Tieren gegenüber untergraben werde. Laut dieser Stellungnahme würde die ethische Talfahrt der Menschheit in dem Moment beginnen, wenn Tiere nicht mehr als lebendige Geschöpfe, sondern nur noch als lukrative Biofabriken angesehen werden, an denen der Mensch einzig und allein hinsichtlich ihrer Nützlichkeit interessiert sei (Council for Responsible Genetics 1997, S. 1 f.).

Der Beauftragte des Rates der EKD für Agrarsoziale Fragen, bringt in ähnlicher Weise die Befürchtung zum Ausdruck, dass eine Herabwürdigung der Tiere zu manipulierbarem Material mittelbar zu einer Verschiebung unserer moralischen Grenzen führen werde. Hierin sieht er für den Menschen die Gefahr, dass "seine Seele verkümmert" und er den Sinn für seine aktive Mitgeschöpflichkeit zu den Tieren verliere, sobald diese für ihn zu einer beliebig reproduzierbaren Ware werden (Bayertz et al. 1998a, S. 65).

Slippery-Slope-Argumente

Die im öffentlichen Bewusstsein stark ausgeprägte Befürchtung, die Etablierung des Klonierungsverfahrens in der Tierzucht könnte eine *nicht wünschenswerte Anwendung beim Menschen* nach sich ziehen, führte auch deshalb in zahlreichen Stellungnahmen zu einer Ablehnung des Klonens von Tieren.

So wird z.B. von Seiten Bündnis 90/Die Grünen befürchtet, dass die Etablierung der Tierklonierung langfristig zu einem "*ethischen Dambruch*" führen könne. Indem der Mensch sich daran gewöhne, dass Tiere durch den Einsatz der neuen Reproduktionstechniken auf "biologisches Material reduziert und zur Maschine degradiert" werden, sei eine "*Gewöhnung an erodierte Ethikstandards*" nicht auszuschließen, wodurch die Achtung auch vor dem menschlichen Leben sinken und schließlich verschwinden könne (Breyer 1997, S. 1).

Mit dem Hinweis auf die Gefahr, die von der nicht zu unterschätzenden *Eigendynamik von Forschung und Wissenschaft* ausgehe, lehnt der Beirat des Genethischen Netzwerkes die Anwendung des Klonierungsverfahrens bei Tieren ab. In einem offenen Brief an die Mitglieder des Deutschen Bundestages heißt es, dass "die auf Hochtouren laufenden Versuche der In-vitro-Techniken und Klonierungsversuche an Tieren" die "ersten Schritte in Richtung Grenzüberschreitung zum Menschen" seien. Verwiesen wird in diesem Zusammenhang auf ältere Reproduktionsverfahren, wie etwa die In-vitro-Fertilisation, die zunächst in der Tierzucht etabliert wurden und schließlich auch beim Menschen zur An-

wendung kamen. Angesichts einer möglichen Übertragung des Klonierungsverfahrens auf den Menschen wird daher nicht nur ein gesetzliches Verbot der Klonierung von Menschen, sondern auch ein sofortiges Verbot der Tierklonierung sowie eine umgehende Streichung der für diesen Forschungsbereich bereitgestellten Mittel gefordert. "Wer den geklonten Menschen nicht will", so argumentiert der Beirat, "muss jetzt mit der gesetzlichen Regelung beim strikten Verbot der Tierklonierung ansetzen." (Beirat des Gen-ethischen Netzwerkes 1997, S. 1 f.)

Zu fragen bleibt, welche *argumentative Kraft* so genannten "Slippery-Slope-Argumenten" zugesprochen werden soll, die in der öffentlichen Diskussion einen breiten Raum einnehmen. Ihr argumentatives Gewicht hängt zum einen von der *Wahrscheinlichkeit* ab, mit der das Klonen von Tieren eine Anwendung beim Menschen nach sich ziehen wird, und zum anderen davon, ob die behauptete *Konsequenz* tatsächlich als eine *zu vermeidende* betrachtet werden muss.

Im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit lässt sich als Pendant zu der Argumentation des Beirates des Gen-ethischen Netzwerkes die Stellungnahme des Instituts für Tierzucht und Haustiergenetik anführen. Auch hier wird die Übertragung der in der Tierzucht Anwendung findenden Klonierungsverfahren auf den Menschen abgelehnt. Hinsichtlich der Plausibilität von slippery slope-Argumenten wird hier jedoch betont, dass es durchaus möglich sei, eine "missbräuchliche oder ethisch unvertretbare Anwendung dieser Technik beim Menschen" durch eine *entsprechende Gesetzgebung* und die *Einrichtung adäquater Kontrollinstanzen* auszuschließen. Verwiesen wird in diesem Zusammenhang darauf, dass dies bereits bei vielen anderen Züchtungstechniken, die in der Tierzucht eingesetzt werden geschehen sei. So kämen z.B. die Verfahren der Selektion, der Kastration oder der Embryonalmanipulation ausschließlich in der Tierzucht zur Anwendung. Aus Gründen einer möglichen missbräuchlichen Verwendung der Klonierungstechnik am Menschen, "die Erforschung einer für die tierische Erzeugung und Welternährung nützlichen neuen Biotechnik zu stoppen", wird in der Stellungnahme des Instituts daher "für abwegig" erachtet (Institut für Tierzucht und Haustiergenetik 1997, S. 7).

Während hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit einer Übertragung der Klonierungstechnik auf den Menschen die Meinungen auseinander gehen, werden die Konsequenzen, die eine Klonierung von menschlichen Zellen hätte, nahezu einstimmig als nicht wünschenswert angesehen. So zeugt z.B. ein gemeinsamer Antrag der Fraktionen CDU/CSU, SPD, BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN und F.D.P., in dem ein *bundesweites Verbot des Klonens von Menschen* gefordert wird, von einem parteiübergreifenden Konsens in Deutschland (Deutscher

Bundestag 1997). Einigkeit zeigt sich auch in einer Stellungnahme des Europäischen Parlaments, in dem ein "ausdrückliches *weltweites Verbot für das Klonen von Menschen*" gefordert wird (Europäisches Parlament 1997, S. 2).

Repräsentativ für entsprechende Begründungen sind etwa ethische Argumente, wie sie von der vom Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie eingesetzten Kommission erarbeitet worden sind (Eser et al. 1997). Der ethische Status der Klonierung von Menschen wird hier in Abhängigkeit von den durch die Klonierung verfolgten Zielen bestimmt. Ausgegangen wird von dem ethisch-rechtlichen Prinzip der *Unverletzlichkeit der Würde des Menschen*, aus dem als Grundansprüche das Recht auf Leben und leibliche Integrität sowie das Recht auf Selbstbestimmung folgen, die ihrerseits alle Eingriffe Dritter in die psychophysische Integrität eines Menschen an dessen Einwilligung binden. Genannt werden zudem das Gleichheitsprinzip und der Schutzanspruch, der sowohl der menschlichen Individualität und ihrer Entfaltung, als auch der menschlichen Sozialität in Form der Familie und der damit verbundenen menschlichen Reproduktion eigen ist. Was die Klonierung menschlicher Embryonen betrifft, wird die Anwendung dieser Prinzipien als von dem Status abhängig gesehen, der dem Embryo in seinen verschiedenen Entwicklungsstadien zuzusprechen ist.

Ethisch fragwürdig an der Klonierung sei nicht schon allein die Tatsache, dass der geklonte Mensch das gleiche Genom besitzt wie ein anderer, da die personale Identität und Individualität eines Menschen nicht schon in seiner genetischen Ausstattung aufgehe. Vielmehr sei es die Tatsache, dass ein Mensch als *Mittel zu einem Zweck* hergestellt werde, der nicht er selbst ist, und dass ihm zu diesem Zweck die genetische Identität mit einem anderen Menschen auferlegt wird. Dies sei etwa der Fall, wenn ein Mensch deshalb geklont werden würde, damit er anderen als Organ- oder Gewebespender dienen oder als Kind die genetische Wiederholung eines Menschen sein soll, von dem der transplantierte Kern stammt. Einen Menschen in seiner genetischen Identität zu manipulieren, um ihn den Zwecken Dritter zu unterstellen, bedeute eine *unzulässige Instrumentalisierung*, die den Kern der Person berühre, weil sie gegen die mit dem Prädikat der Würde geschützte *Selbstzwecklichkeit* verstoße. Eine solche unzulässige Instrumentalisierung wird auch in der Klonierung von menschlichen Embryonen zu Diagnose- oder Forschungszwecken gesehen, da auch hier der Embryo, der laut Embryonenschutzgesetz von der Kernverschmelzung an als menschliches Lebewesen gesehen werden muss, als bloßes Mittel zu einem Zweck hergestellt und somit instrumentalisiert wird (Eser et al. 1997, S. 234 f.).

Neben diesen zentralen ethischen Einwänden wird von anderer Seite, wie z.B. von dem US-amerikanischen Council for Responsible Genetics (CRG) die Befürchtung geäußert, dass eine Klonierung des Menschen "*eugenische Strategien und Versuche*" nach sich ziehen werde. Da hinter der Anwendung eines solchen Verfahrens der Gedanke stehen könnte, "dass die aus der Klonierung hervorgehenden Kopien "neue", verbesserte Modelle sein könnten", ausgestattet mit einer "gesteigerten Krankheitsresistenz und überlegenen sozialen, intellektuellen und athletischen Fähigkeiten", könnte die Klonierung von Menschen "ein nahezu grenzenloses Arsenal an eugenischen Versuchen und "Verbesserungen" möglich machen", die von "einem kulturell definierten und willkürlichen Standpunkt" aus vorgenommen werden würden. Dies sei jedoch aus ethischer Sicht nicht zu vertreten.

Allerdings finden sich in Kreisen der Wissenschaft auch Stimmen, die die Diskussion um die Klonierung von Menschen zumindest offen halten wollen. So warnt der Direktor der US-amerikanischen Gesundheitsbehörden (National Institutes of Health) angesichts der verbreiteten Abwehrhaltung vor einer "über-eilt getroffenen gesetzlichen Regulierung" zur Klonierung von Menschen und gibt zu bedenken: "Vielleicht gibt es ja auch Situationen, in denen wir es ethisch vertreten könnten." (Gen-ethisches Netzwerk 1997, S. 7)

1.2 Systematische Darstellung ethischer Argumentationsebenen

In der gegenwärtigen Diskussion um eine ethische Bewertung des Klonens von Tieren lassen sich mittels der bisher aufgeführten Motive und Argumente grundlegende Argumentationsebenen ausmachen. Sie unterscheiden sich vor allem durch die Frage danach, welchen Arten von Naturwesen über ihren Wert für andere hinaus ein eigenständiger intrinsischer Wert zugesprochen wird. Eine grobe Unterscheidung kann getroffen werden zwischen

- anthropozentrischen,
- pathozentrischen bzw. sentientistischen und
- biozentrischen bzw. physiozentrischen Moralkonzeptionen.

In einer ersten Annäherung lässt sich sagen, dass anthropozentrische Positionen nur dem Menschen, pathozentrische Modelle dem (schmerz-) empfindungsfähigen Lebewesen, biozentrische Modelle der ganzen belebten Natur und physio-

zentrische Modelle über diese hinaus auch der ganzen unbelebten Natur einen moralischen Status zusprechen.

Jede Argumentationsebene rückt dabei eine *Dimension der moralischen Kritik* in den Vordergrund. Während anthropozentrische Argumente auf einer Abwägung zwischen den verfolgten Zielen und den möglichen negativen Folgen der Tierklonierung beruhen, fokussieren pathozentrische und biozentrische Argumente die Klonierung in erster Linie als Mittel in der Tierzucht.

Hinsichtlich der ethischen Bewertung der Tierklonierung als Mittel lassen sich Positionen, die eine Anwendung des Klonierungsverfahrens kategorisch ablehnen, von solchen unterscheiden, die eine Abwägung zwischen tierlichen und menschlichen Interessen vornehmen und eine Klonierung von Tieren unter bestimmten Bedingungen für ethisch vertretbar halten. *Kategorische Argumente* lehnen die Klonierung von Tieren unabhängig von den verfolgten Zielen ab, da der hierdurch zugefügte Schmerz oder Stress einen unzulässigen Verstoß gegen die "Kreaturwürde" des Tieres darstelle. Nach einer *abwägenden Argumentation* wäre die Klonierung von Tieren aus ethischen Gründen nur dann zu unterbinden, wenn hierdurch empfindungsfähigen Lebewesen offensichtliches und massives Leid zugefügt werden würde, ohne dass dies durch hinreichende Gründe legitimiert wäre.

1.2.1 Anthropozentrische Position

Für anthropozentrisch argumentierende Positionen ist eine Handlung ausschließlich im Hinblick auf Interessen, Ansprüche und Rechte des Menschen von ethischer Relevanz. Überwiegt der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken, so wäre das Klonen von Tieren ethisch gerechtfertigt. Erscheinen die Risiken für den Menschen zu groß, wäre ein solches Verfahren zu unterbinden. In der Diskussion um eine ethische Bewertung der Tierklonierung werden deshalb die Ziele der Tierklonierung gegen ihre möglichen negativen Folgen abgewogen.

Zu den am häufigsten diskutierten Folgen zählen *individuelle Risiken*, bei denen es sich in der Regel um Sicherheitsrisiken im Hinblick auf die Produktsicherheit handelt, sowie *ökologische* und *soziale Risiken*, wie etwa die Gefährdung menschlicher Interessen durch eine Zerstörung der Biodiversität oder die Entstehung neuer wirtschaftlicher Abhängigkeitsverhältnisse durch Kapitalkonzentration.

Da die für eine anthropozentrische Argumentationsstruktur konstitutive Risiko-Nutzen-Abwägung prinzipiell bei der Anwendung jeder neuen Technik als ethischer Maßstab dient, wird die Klonierung von Nutz- und Versuchstieren hier *nicht* als ein Verfahren angesehen, das gegenüber bereits etablierten Reproduktionsverfahren *qualitativ neue moralische Probleme* induzieren würde. Die Anwendung der Klonierungstechnik bei Tieren wird lediglich als eine Reproduktionstechnik angesehen, die die bereits jetzt beobachtbaren unerwünschten Folgen verstärkt, die durch die Anwendung anderer Reproduktionsverfahren verursacht werden.

Auch eine Beurteilung der sich in ihrer Praxisreife noch stark unterscheidenden Verfahren des Klonens durch Embryosplitting bzw. durch Kerntransplantation könnte zu keinen prinzipiellen Unterschieden in der ethischen Bewertung führen.

Weich-anthropozentrische Position

Auch sog. weich-anthropozentrische Positionen bestimmen den ethischen Wert einer Handlung relativ zu den menschlichen Interessen. Gegenüber der strikten Nutzen-Risiko-Abwägung einer (streng-)anthropozentrischen Argumentationsführung verweisen sie jedoch auf mögliche mittelbare Folgen für den Menschen, wie den möglichen (und problematisch gesehenen) Wandel ethischer und kultureller Deutungsmuster. So wird befürchtet, dass ein breiter Einsatz dieses Reproduktionsverfahrens langfristig negative Auswirkungen auf das menschliche Naturverhältnis und damit auch auf das menschliche Selbstverständnis haben kann.

Dem liegt die Annahme zu Grunde, dass zwischen Mensch und Natur ein grundlegendes Wechselverhältnis besteht und somit jedes Umgestalten der Natur durch menschliches Handeln mittelbar zurückwirkt auf den Geist, die Psyche und die Physis des Menschen. Von dem Einsatz der Klonierungstechnik wären gemäß dieser Argumentation nicht nur die manipulierten Lebewesen betroffen, sondern in erheblichem Maße auch der manipulierende Mensch selbst. So wird z.B. befürchtet, dass vergleichbar den Menschen, die an Maschinen oder Automaten arbeiten und gewissermaßen "selbst ein Stück weit zur Maschine" werden, sich eine analoge Anpassung der Menschen an eine Natur vollziehen wird, die in zunehmendem Maße als biologische Maschine empfunden wird (von der Pfordten 1998, S. 218).

Weich-anthropozentrisch argumentierende Positionen gehen davon aus, dass eine vollständige Konstruierbarkeit der Natur, wie sie sich z.B. in der Aus-

schaltung zufallsbedingter Ereignisse und Erbgänge zeigt, gegen die Interessen des Menschen verstößt, da die totale technische Zurichtung der Umwelt bis in die Prozesse der Menschwerdung und -entwicklung hinein mit dem menschlichen Selbstverständnis nicht kompatibel und nur um den Preis des *Selbstverlustes des Menschen* zu verwirklichen ist.

Ein solcher Selbstverlust scheint nach von der Pfordten bei einer breiten Anwendung der Klonierungstechnik vorprogrammiert zu sein: "Je mehr der Mensch andere Menschen und nicht-menschliche Lebewesen manipuliert und ihre Strebungen in seinem Interesse verändert, desto stärker nähert er sein Tun der Herstellung einer Maschine an, desto weiter drückt er andere Lebewesen von ethisch belangvollen Entitäten zu ethisch belanglosen biologischen Maschinen herab. [...] Mit der Klonierung wird der Mensch ein Stück weit mehr vom Vernunftwesen zum zweckrationalen Manipulateur, vom Homo sapiens zum Homo faber, vom Naturwesen zum Konstrukteur einer Zweck-Mittel-Welt." (von der Pfordten 1998, S. 217)

In ethischer Hinsicht wird das Klonen von Tieren als ein *qualitativer Sprung* gegenüber herkömmlichen Reproduktionsverfahren gewertet, die "eine der großen Gefährdungen unseres Zeitalters" darstelle (von der Pfordten 1998, S. 219). Im Unterschied zu etablierten Verfahren in der Tierzucht (Embryonenteilung, etc.) würden durch das Verfahren der Kerntransplantation Prozesse in die Natur implementiert, die in dieser Form in ihr nicht vorkommen. Ein Teil der Natur werde somit durch einen biotechnischen Vorgang ersetzt. Je nach Umfang des Einsatzes der Klonierung durch Kerntransfer sieht sich der Mensch nicht mehr der Natur, sondern den von ihm gesteuerten biotechnischen Prozessen gegenüber und werde sich in zunehmendem Maße nicht mehr als integraler Bestandteil der Natur, sondern als Techniker bzw. als integraler Bestandteil dieser Maschine begreifen.

1.2.2 Pathozentrische bzw. sentientistische Position

Anders als bei anthropozentrischen Ansätzen werden von Vertretern sentientistischer bzw. pathozentrisch argumentierender Positionen in hohem Maße die Interessen nicht-menschlicher Lebewesen berücksichtigt. Die Empfindungsfähigkeit eines Lebewesens wird hierbei als Grundvoraussetzung dafür aufgefasst, dass ein Wesen in der Lage ist, Interessen in einem moralisch relevanten Sinn auszubilden, wie die Vermeidung von Schmerz, die Befriedigung elementarer Bedürfnisse und das Streben nach Lustgewinn.

Ethisches Beurteilungskriterium für eine Handlung ist demnach der *einem empfindungs- bzw. leidensfähigen Lebewesen zugefügte Schmerz oder Schaden* und der hiermit erfolgende *Verstoß gegen seine Interessen*. Die Interessen der Tiere werden hierbei nicht nur einfach als eine vage Möglichkeit angesehen und diskutiert, sondern sollen eine auf einer Tatsache beruhende eigene Argumentations-Kategorie darstellen. Unter diesem Aspekt wird das Klonen von Tieren in erster Linie als Mittel zur Erreichung gesetzter Ziele problematisiert. Gefragt wird nach möglichen Risiken, die Tieren daraus entstehen könnten, durch Klonierung "hergestellt" worden zu sein.

Wichtigster Bezugspunkt einer pathozentrischen Argumentationsführung ist die Tatsache, dass es bei der Anwendung der Klonierungstechnik häufig zu *"unbefriedigenden Ergebnissen"* kommt, unter denen das Tier zu leiden hat (hohe embryonale Mortalität, Missbildungen etc.). Neben diesen möglichen Schäden spielen *biologische Risiken* eine Rolle, die den späteren Tierklonen aus dem Klonierungsverfahren erwachsen und sich in ihrem Phänotyp bemerkbar machen können (Kap. III.2.2). Besonderes Augenmerk richtet sich hierbei auf die Klonierung transgener Tiere. Hierbei wird jedoch weniger der Einsatz des Klonierungsverfahrens als Mittel der Reproduktion kritisiert, als vielmehr die Herstellung transgener Tiere selbst.

Im Rahmen dieser Position wird also aus einer abwägenden Perspektive argumentiert, es lässt sich pauschal weder auf ein generelles Verbot, noch auf eine generelle Erlaubnis der Tierklonierung schließen. Die Frage nach der Legitimität des Klonens von Tieren kann dabei nur in Abhängigkeit von den jeweils verfolgten Zielen beantwortet werden, die gegen den Verstoß gegen die tierlichen Interessen abgewogen werden muss. Wichtig bei einer solchen Beurteilung ist die Frage, ob sich die intendierten Ziele auch auf alternativem Wege erreichen ließen oder nicht. So wäre etwa das Klonen von Tieren zur Herstellung von Xenotransplantaten möglicherweise ethisch vertretbar, sofern der Bedarf an Transplantaten nicht anderweitig gedeckt werden kann. Angesichts der sehr eingeschränkten Legitimierungsbedingungen der Verwendung von Tieren als Nahrung wäre die Tierklonierung in der landwirtschaftlichen Nutztierzucht nur bedingt vertretbar.

In ethischer Hinsicht stellt die Tierklonierung für pathozentrisch argumentierende Positionen *keinen qualitativ neuen Schritt* gegenüber etablierten Reproduktionsverfahren dar, da auch in der herkömmlichen Tierzucht Stress und eventuelle Schmerzen für die Tiere nicht ausgeschlossen werden können.

1.2.3 Biozentrische und physiozentrische Positionen

Auch biozentrische bzw. physiozentrische Argumentationsmuster problematisieren das Klonen von Tieren insbesondere als Mittel zur Erreichung gesetzter Ziele. Im Unterschied zu pathozentrischen Positionen wird die Tierklonierung jedoch auch dann als moralisch problematisch angesehen, wenn das Verfahren gar nicht mit Schmerzen oder Schäden für die betroffenen Tiere verbunden ist. Kritikpunkt ist vielmehr die Verletzung einer als sinnhaft empfundenen Naturordnung.

Grundlage einer biozentrisch argumentierenden Position ist häufig eine natur-ethische Überzeugung, die eine positiv bewertete "Natürlichkeit" zum Maßstab ihrer Kritik an der zunehmenden Technisierung der Welt, insbesondere reproduktiver Vorgänge macht. Werte, die in diesem Zusammenhang als erhaltenswert genannt werden, sind z.B. die Zufallsabhängigkeit der Fortpflanzung und der hiermit verbundene genetische Reichtum, die Einzigartigkeit und Individualität der Lebewesen, der belebten und unbelebten Natur, sowie die Mannigfaltigkeit und Diversität ökologischer Systeme.

Für Vertreter einer solchen Position ist ein Naturbezug vorbildlich, wie er sich beispielsweise in der Antike finden lässt. Dort bezogen sich Begriffe wie "das Gute" oder "die Gerechtigkeit" auf Gesamtzustände der Natur und der sozialen Welt und meinten einen Kosmos, in dem die Mannigfaltigkeit von Formen, Arten und Individuen sich entfalten konnte. Grundzug einer erstrebens- und bewahrenswerten Natur wäre in diesem Sinne die "gerechte Aufteilung der Lebensräume für das Gedeihen einer Mannigfaltigkeit unterscheidbarer Formen, Arten und Individuen." (Siep 1998, S. 195 ff.)

Während eine Kultivierung der Natur in einem gewissen Rahmen erlaubt, ja sogar geboten ist, wird aus biozentrischer Perspektive mit der Klonierung von Tieren eine Grenze überschritten, die den Erhalt des teleologischen Naturzusammenhanges gefährdet, da sie die Grundstruktur organischen Lebens gravierend zu verändern droht. Konkret wird diese Bedrohung darin gesehen, dass durch den Einsatz der Klonierungstechnik die Fortpflanzung der Tiere weitgehend dem Spiel des Zufalls entzogen wird, wodurch nicht nur die Einzigartigkeit der Tiere gefährdet und eine Verwischung zwischen Art und Individuum möglich wird, sondern auch die Mannigfaltigkeit ökologischer Systeme reduziert werden kann.

Für Vertreter biozentrischer Positionen, die die zweigeschlechtliche Reproduktion bei Tieren und die damit verbundene zufallsbedingte genetische Ausstattung für in sich wertvoll und damit auch für schützenswert erachten, stellt

zumindest die *asexuelle Reproduktionsmethode des Kerntransfers* in moralischer Hinsicht einen *qualitativen Schritt* gegenüber herkömmlichen Reproduktionsmethoden dar.

Zu bedenken ist jedoch, dass auch in der herkömmlichen Tierzucht der Großteil der Tiere von der Möglichkeit einer "natürlichen" sexuellen Fortpflanzung ausgeschlossen und eine genetische Verarmung auch bei der derzeitigen Züchtung von Hochleistungsrassen wahrscheinlich ist.

1.3 Resümee

Unterschiede in der Bewertung des Klonens von Tieren lassen sich zum Teil auf unterschiedliche grundlegende Wertannahmen zurückführen. Von diesen hängt es auch ab, ob der Klonierung von Tieren gegenüber herkömmlichen oder auch anderen neuen Verfahren der Tierzucht eine neue Qualität zugeschrieben wird (Bayertz et al. 1998a; Honnefelder et al. 1998).

Insbesondere für physiozentrische und biozentrische Positionen ist die Klonierung - als asexuelles Verfahren der Fortpflanzung - als ein unzulässiger Eingriff in die Eigengesetzlichkeit der Natur aufzufassen. Ähnlich argumentieren auch einige theologisch begründete Positionen, denen die Klonierung als ein dem Menschen nicht zustehender Eingriff in die Schöpfung gilt. Wer Tieren einen "Eigenwert" oder eine "Kreaturwürde" zuschreibt, wird das Klonen von Tieren in der Regel auch dann für moralisch mindestens problematisch halten, wenn es nicht mit Schmerzen, Leiden oder Schäden für die betroffenen Tiere verbunden ist, da das Klonen die Möglichkeit einer artgerechten Haltung und den Schutz der Gedeihensbedingungen tierlichen Lebens vereitelt und eine zufallsabhängige Fortpflanzung sowie die Möglichkeit einer ungeplanten natürlichen Ausstattung von Lebewesen durch eine asexuelle Weise der Reproduktion tendenziell ersetzt. Dies wird als ein *qualitativ neuer Schritt* (in der Reproduktionsbiologie und -technologie) angesehen, der einer neuen und besonderen ethischen Beurteilung bedarf.

Aus einer anthropozentrischen Perspektive dagegen stehen vor allem die Frage nach der Sicherheit von mit Hilfe der Anwendung des Klonierungsverfahrens erzeugten Produkten und die mit seiner Anwendung möglicherweise verbundenen ökologischen (Verarmung der genetischen Vielfalt) und sozialen (industrielle Massenproduktion, Kapitalkonzentration, neue Abhängigkeitsverhältnisse) Risiken und Gefahren für den Menschen im Vordergrund. Hier hat also die *Gewährleistung der menschlichen Lebensqualität* besondere Bedeutung.

Keine Rolle spielt hingegen die Frage einer besonderen ethischen Beurteilung des Klonens als einer neuen Qualität im Rahmen der Reproduktion.

Darüber hinaus ist aus anthropozentrischer und insbesondere auch aus pathozentrischer bzw. sentientistischer Perspektive für eine Bewertung des Klonierungsverfahrens entscheidend, ob und mit welchen Schmerzen, Leiden und Schäden für die betroffenen Tiere eine Anwendung des Verfahrens möglicherweise verbunden ist. Solche Positionen nehmen die Option der Klonierung von Tieren daher eher als einen *Trendverstärker* wahr, der bereits jetzt beobachtbare, durch die Nutzung anderer biotechnischer und gentechnischer Reproduktionsverfahren induzierte, unerwünschte Tendenzen noch verstärken könnte.

Generell betrachtet lässt sich in der Diskussion um das Schaf "Dolly" teilweise eine Tendenz feststellen, die man als *Revalidierung naturethischer Überzeugungen* bezeichnen könnte (Bayertz et al. 1998a), in der über den moralischen Status von Natur und von Tieren gestritten wird. Dabei wird vielfach - ob theologisch mit dem Schöpfungsbegriff unterlegt oder säkular eher an ökologischen Argumenten anknüpfend - eine positiv bewertete Natürlichkeit zum (zentralen) Maßstab der Kritik an der zunehmenden Technisierung insbesondere auch reproduktiver Vorgänge. Ein solches Bemühen um eine Revalidierung der Natur kann als der Versuch angesehen werden, für ein bestimmtes moralisches oder ethisches Ideal zu werben und dadurch langfristig die moralischen und ethischen Einstellungen der Bevölkerung und das politische Klima zu Gunsten eines stärkeren Respekts vor der Natur zu beeinflussen. Dieser Versuch zeigt durchaus Erfolge.

Ob über die fachliche und politische Ebene hinaus die entsprechenden moralischen und ethischen Einstellungen in der Bevölkerung auf längere Sicht und dauerhaft unter Umständen sogar mehrheitsfähig werden, ist kaum absehbar. Es lässt sich aber feststellen, dass zurzeit nicht immer grundsätzlich darüber gestritten wird, ob der Natur überhaupt ein moralischer Stellenwert zukommt. Dies scheint momentan weitgehend akzeptiert. Es geht meist eher um die Frage der Gewichtung von Natur- und auch Tierschutz gegenüber menschlichen Interessen, die sich im Falle der Klonierung in Form der Hoffnung auf Fortschritte in der medizinischen Forschung oder von ökonomischen Verbesserungen in der Tierzucht manifestieren.

2. Tierethische Konzepte zur Beurteilung des Klonens von Tieren

Der ethisch-moralische Hintergrund der Diskussion um "Dolly" ist - abgesehen von den Befürchtungen einer Übertragung der Klonierungstechnik auf den Menschen - die Frage nach dem moralischen Status, der Tieren zugemessen wird oder zugemessen werden sollte. Ein Überblick über verschiedene philosophische Ansätze, den moralischen Status von Tieren ethisch zu verorten, zeigt ein weites Spektrum von eher marginaler bis hin zu einer dem Menschen gleichgestellten Berücksichtigung von Tieren als Träger moralischer Rechte (Honnefelder et al. 1998). Es lässt sich aber generell konstatieren, dass sich in den letzten Jahren entsprechend einer sich gerade im Kontext der Diskussion um Tierversuche und um die Folgen von Massentierhaltung intensivierenden gesellschaftlichen Diskussion um den Tierschutz und die Leidensfähigkeit von Tieren vermehrt Ansätze auch in der professionellen Ethik feststellen lassen, den moralischen Status von Tieren neu zu bestimmen. Der generelle Ansatzpunkt dabei ist die Frage, inwiefern Tieren Bewusstsein in einem dem menschlichen (Selbst-) Bewusstsein ähnlichen Sinne und damit Interessen und Leidensfähigkeit zugesprochen werden kann, woraus sich dann eine Berücksichtigung von Tieren als Objekte moralischer Anerkennung und moralischer Pflichten ableiten ließe. Je nachdem wie stark dabei der moralische Status von Tieren dem des Menschen angenähert wird, ergeben sich unterschiedliche Folgerungen für die Frage des Tierschutzes und auch für die Beurteilung der Verfügungsgewalt von Forschung und Tierzucht über tierisches Leben.

2.1 Exklusiv-anthroporelationale Konzepte

Tierethische Ansätze gehen somit mehr oder weniger weit über die klassische Begründung moralischer Rechte und Pflichten als exklusiv dem Menschen zukommend hinaus. Eine solche Position ist etwa klassisch bei Kant formuliert. Für Kant ist es der "Wille" im Sinne autonomer Zwecksetzung (und nicht bloßer Zweckverfolgung) und damit die Selbstzwecklichkeit, aus dem sich der Status eines sittlichen Subjekts und moralische Rechte und Pflichten begründen. Da ein autonomer Wille nur Personen zukommt, nicht aber Tieren, lassen sich ethische Grenzen der Verfügungsgewalt gegenüber Tieren nicht um der von der

Verfügungsgewalt betroffenen Tiere, sondern allein um der mittelbar betroffenen Menschen willen begründen.

Aus einer solchen Position heraus lassen sich Grenzen der Verfügung über Tiere allenfalls mit Bezug auf negative Folgen einer totalen Verfügung für den Menschen herleiten - etwa damit, dass eine gewaltsame oder grausame Behandlung von Tieren das menschliche Mitgefühl abstumpft und damit diese für das moralische Verhalten gegenüber Menschen wichtige natürliche Anlage beeinträchtigt (pädagogisches Kriterium) (Honnefelder et al. 1998, S. 13). Ebenso lassen sich der Fortbestand der menschlichen Lebensgrundlagen - etwa auch im Sinne der Erhaltung von Biodiversität - (basic needs-Kriterium) oder die Bedeutung von Naturschönheit (ästhetisches Kriterium) als Element eines guten menschlichen Lebens als Grenzen der Verfügung über nicht-menschliches Leben anführen (Krebs 1997).

In der neueren Diskussion wird einem solchen Ansatz allerdings entgegengehalten, dass zwar Tieren kein Wille im Sinne des Vermögens autonomer Handlungsbestimmung zuerkannt werden könne, Tieren aber "Interessens-" und "Leidensfähigkeit" nicht prinzipiell abgesprochen werden könne, weshalb kein Grund auszumachen sei, warum nicht auch um der Tiere selbst willen moralische Grenzen der Verfügung über Tiere gezogen werden müssten.

2.2 Trans-anthroporelationale Konzeptionen

"Wie die Hausfrau, die die Stube gescheuert hat, Sorge trägt, dass die Türe zu ist, damit der Hund nicht hereinkomme und das getane Werk durch die Spuren seiner Pfoten entstelle, also wachen die europäischen Denker darüber, dass ihnen keine Tiere in der Ethik herumlaufen" (Schweitzer 1960, S. 317). Dieses - hier von Albert Schweitzer prägnant formulierte - Defizit in der philosophischen Reflexion wird - wie oben gezeigt - in der gesellschaftlichen und auch in der philosophischen Diskussion von verschiedenen tierethischen Ansätzen kritisch aufgegriffen.

Solche tierethische Ansätze lassen sich danach unterscheiden, auf Grund welcher axiomatischen Grundannahme der moralische Status von Tieren begründet wird. Grob differenzieren lässt sich dabei zwischen solchen Ansätzen, die aus der Fähigkeit von Tieren, Schmerz, Leid und Freude zu empfinden, moralische Pflichten diesen gegenüber ableiten und solchen, die einen Eigenwert tierischen Lebens und damit deren moralischen Status postulieren.

Als Beispiel für letzteren Ansatz sei hier auf Hans Jonas verwiesen. Jonas argumentiert in seiner Verantwortungsethik nicht nur für eine menschliche Verantwortung für die personale Integrität menschlicher Individuen und den Fortbestand des Menschen als Gattung, sondern auch für eine unmittelbare Verantwortung gegenüber allen anderen Lebensformen. Dabei geht Jonas von der Idee der "Zweckhaftigkeit" als einer grundlegenden ontologischen Eigenschaft organischen Lebens einerseits und der inhärenten "Werthaftigkeit" einer solchen "Zweckhaftigkeit" andererseits aus, die sich in dem "absolute[n] Interesse des Organismus an seinem eigenen Dasein und dessen Fortgang" (Jonas 1994, S. 26) manifestiert. Diese existenzielle "Zweckhaftigkeit" des organischen Lebens liegt zwar entwicklungsgeschichtlich in unterschiedlichen Ausgestaltungen vor und gipfelt in der spezifisch menschlichen "Freiheit, sich Zwecke zu setzen" (Jonas 1988, S. 232). Sie ist aber bereits in den einfachsten organischen Strukturen und Prozessen in Gestalt einer "diffus gedachte[n] Appetition" (Jonas 1988, S. 142) angelegt. Auf diese Weise gelangt Jonas schließlich zu einer Konzeption eines hierarchischen Biorelationalismus, der zu einer direkten moralischen Rücksichtnahme auch auf sämtliche subanthropischen Lebensformen nach Maßgabe des jeweiligen Grades ihrer "Zweckhaftigkeit" verpflichtet. Für den Umgang mit Tieren bedeutet dies, dass diesen zwar wie dem Menschen ein "sittliches Eigenrecht" zuzuerkennen ist, dieses aber keineswegs eine Gleichberechtigung impliziert.

Als Beispiel für eine an der Empfindungsfähigkeit ansetzende tierethische Konzeption sei hier der Ansatz von Günther Patzig genannt. Patzigs Konzeption geht aus von der Unterstellung der fairness bzw. gerechtigkeitsethischen Verpflichtung, "Interessen, die ich bei mir selbst als realisierungswürdig betrachte, eben deshalb auch bei allen anderen Individuen, die die gleichen Interessen haben, als realisierungswürdig anzuerkennen, es sei denn, ich könnte einleuchtende Gründe dafür geltend machen, warum sie im Falle anderer Individuen nicht in gleicher Weise berücksichtigungswürdig sind" (Patzig 1986, S. 76).

Da nun einerseits gemäß dem gerechtigkeitsethischen Vernunftprinzip eine Verhaltensnorm "gegenüber allen Wesen gelten [können muss], die mir gegenüber insofern in einer vergleichbaren Lage sind", es andererseits aber "nicht rational begründbar ist, warum wir in Hinsicht auf den Anspruch der Schmerzvermeidung einen radikalen Unterschied zwischen menschlichen und nicht-menschlichen Lebewesen sollten machen dürfen" (Patzig 1986, S. 76), gilt es, einen Anspruch von Tieren an uns zu konstatieren, "dass ihr vitales Bedürfnis,

möglichst schmerz- und angstfrei zu existieren, respektiert wird" (Patzig 1986, S. 78).

Somit muss der Geltungsbereich dieses Vernunftprinzips über den Menschen hinaus auf alle leidensfähigen Lebewesen erweitert werden. Dabei wächst die moralische Verpflichtung relativ zu der "Leidensintensität". Dem Menschen kommt dabei jedoch insofern ein Primat zu, als bei diesem auf Grund seines Selbstbewusstseins eine "qualitative Differenz" seiner Leidens- und Schmerzfähigkeit gegenüber nicht-menschlichen Lebewesen angenommen werden muss: "Menschliche Leidensfähigkeit ist angesichts des Selbstbewusstseins und des Resonanzbodens von Erinnerung und Zukunftserwartung in ihrer Qualität von der Leidensfähigkeit der Tiere verschieden. Nur der Mensch hat ein Bewusstsein der ständigen Bedrohung seines Lebens durch den Tod, nur er hat ein kulturell vermitteltes Interesse an einem sinnvollen Lebensganzen, einem Plan, der Seine gesamte Biografie umfassen kann." (Patzig 1986, S. 80)

Angesichts des Anspruchs von Tieren auf Schmerzfreiheit ist eine Schmerz- und Leidzufügung diesen gegenüber zwar nicht generell verboten, sie muss aber "in jedem Falle gerechtfertigt" werden. Allgemein gilt jedoch, dass zwar einerseits eine willkürliche Schmerzzufügung als "moralisch strikt unzulässig zu kennzeichnen" (Patzig 1986, S. 78) ist, andererseits aber sowohl die Züchtung, Haltung und Tötung von schmerzempfindungsfähigen Tieren zu Nahrungszwecken erlaubt ist, sofern durch die Züchtung und Haltung die vitalen Grundbedürfnisse angemessen befriedigt werden und die Tötung schmerzfrei geschieht. Als legitim können auch Tierversuche angesehen werden, wenn ein deutlicher Zusammenhang zwischen den Ergebnissen des Tierversuchs und anders nicht erreichbarer Verminderung menschlichen Leidens auf längere Sicht aufgewiesen werden kann (Patzig 1986, S. 82).

2.3 Versuch einer ethischen Bewertung des Tierklonens

Aus den verschiedenen tierethischen Konzeptionen lassen sich jeweils sehr unterschiedliche Schlussfolgerungen für die Zulässigkeit des Klonens von Tieren ableiten - von einem generellen Verbot jeglicher Klonierung (wie auch jeglicher Tierversuche oder gar jeglicher Tierzucht) bis hin zu einer differenzierten Sicht je nach den damit verbundenen Zielen (Zulässigkeit der Klonierung zu medizinischen Zwecken, vs. ethische Fragwürdigkeit der Klonierung zum Zwecke der Leistungssteigerung in der Tierzucht). Auch dürften sowohl in ihren Konsequenzen als auch von den axiologischen Grundannahmen her viele

Versuche einer grundsätzlichen Neubewertung des ethischen Status von Tieren gesellschaftlich stark umstritten sein. Dies gilt insbesondere für solche tierethischen Ansätze, die auf Grund von Annahmen über die Leidensfähigkeit von Tieren oder ihre Willens- und Interessensfähigkeit zumindest parziell zu einer Gleichstellung tierischer und menschlicher Interessen und damit in der Konsequenz zu einer vollständigen Ablehnung jeder menschlichen Verfügung über tierisches Leben gelangen oder die - wie der umstrittene australische Philosoph Peter Singer, dessen Personenbegriff höher entwickelte Säugetiere einschließt - in der Konsequenz kein Argument mehr formulieren können, "das es als unmoralisch erscheinen ließe, jedes als legitim befundene wissenschaftliche Tierexperiment auch an verwaisten Menschen mit einer schwerwiegenden unheilbaren Hirnschädigung durchzuführen" (Honnefelder et al. 1998, S. 22).

Das Institut für Wissenschaft und Ethik (IWE) hat im Auftrag des TAB den Versuch einer ethischen Bewertung des Klonens von Tieren unternommen (Honnefelder et al. 1998), der dem in der allgemeinen gesellschaftlichen und auch in der philosophischen Diskussion durchaus erkennbaren Bemühen um eine ethische Neubestimmung des menschlichen Umgangs mit Tieren Rechnung trägt, sich dabei aber an Prinzipien orientiert, denen der Rang allgemein geteilter Wertüberzeugungen zugesprochen werden kann. Orientiert an den Wertüberzeugungen und Handlungsprinzipien, die den Menschenrechtskodifikationen und dem Grundgesetz zu Grunde liegen, werden dabei ethische Prinzipien des Umgangs mit der Natur und mit Tieren formuliert, um schließlich Schlussfolgerungen für eine ethische Bewertung der Klonierung zu ziehen.

Ein solcher Versuch wird sich von verschiedenen Seiten dem Vorwurf aussetzen, sich einer von vielen als notwendig erachteten weitgehenden ethischen Neubestimmung des moralischen Status von Tieren zu entziehen. Gleichwohl erscheint der Vorschlag geeignet, auch die gesellschaftliche Diskussion über eine mögliche oder notwendige ethische Neubewertung unseres Umgangs mit Tieren in einer pragmatischen Weise unter Bezugnahme auf den Grundrechtsteil des Grundgesetzes zu orientieren.

Der hier zur Diskussion gestellte Versuch einer Bewertung geht aus vom Begriff der "Menschenwürde", dem in der Allgemeinen Erklärung der Menschenrechte und auch im Grundgesetz eine Leitfunktion zukommt. Die Würde des Menschen ist dabei nicht abstrakt als positiver Rechtssatz anzusehen, aus dem subjektive Rechte des Menschen abgeleitet werden können. Menschenwürde wird dem Menschen nicht durch die Rechtsordnung zuerkannt, sondern sie wird als dem Menschen unveräußerlich zukommend anerkannt. Die Grundrechte leiten sich z.T. als Abwehrrechte und zum Teil in Form einer staatlichen

Schutzpflicht aus der Würde des Menschen ab. Das "Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit" verlangt vom Staat in seiner Schutzfunktion" positive Vorkehrungen dahin, private Übergriffe auf Leben und Gesundheit zu unterbinden, Gewaltakte wie Tötung und Körperverletzung, aber auch indirekte Schädigung durch Umweltzerstörung, aus dem Rechtsleben zu verbannen" (Isensee 1992, S. 145). Somit leitet sich auch der Umweltschutz aus der Menschenwürde als Leitbegriff der Grundrechte ab, dem durch die Integration des Umweltschutzes als Staatsziel in die Verfassung Rechnung getragen wird.

Tierschutz ist bisher (im Jahr 2000) nicht als Staatsziel in die Verfassung aufgenommen. Das Tierschutzgesetz kann aber rechtssystematisch als Teil der dem Schutz des Lebens dienenden Gesetze und damit als Teil des Umweltschutzes aufgefasst werden. Die Frage des Verfassungsranges des Tierschutzes wie auch die Formulierung des Tierschutzgesetzes selbst ist Gegenstand aktueller Diskussionen (vgl. Kap. VI.2). Unabhängig von dieser Diskussion lässt sich aber festhalten, dass seit 1990 im Tierschutzgesetz Tiere nicht länger als "Sachen", sondern als "Mitgeschöpfe" aufgefasst werden. In einzelnen Bestimmungen des Tierschutzgesetzes wird deutlich, dass das Tier um seiner selbst willen geschützt werden soll und Tierschutz nicht allein anthroporelational aus menschlichen Interessen heraus begründet wird. Zumindest Tierversuche werden im Gesetzestext unter Anerkennung der Leidensfähigkeit von Tieren thematisiert.

Unter der Annahme, dass in der Verbindung der Menschenwürde mit den Grundrechten wie Selbstbestimmung des Subjektes, Entfaltung der Person, Recht auf körperliche Unversehrtheit die Grundverfassung des Menschen zum Ausdruck kommt, fließen in den Begriff bestimmte Annahmen über eine *Conditio Humana* ein, die grundsätzliche Bedingungen des Gelingens der Person umfassen - unter anderem auch ein spezifisches Verhältnis des Menschen zur ihn umgebenden Natur.

Es gehört zu diesen Bedingungen, dass die lebendige Natur dem Menschen nicht nur als Material zur Verfügung steht. Die Beachtung der Ansprüche, die aus der dem Menschen eigenen und der ihn umgebenden Natur an ihn ergehen, ist bereits aus einem aufgeklärten Eigeninteresse geboten. "Denn wenn der Mensch nur als Teil der Natur zu gedeihen vermag, die ihrerseits allein zu gedeihen vermag, wenn sie in den ihr eigenen Ansprüchen respektiert wird, ist ein Schutz der umgebenden Natur als Lebensbedingung und Ressource des Menschen, aber auch als Teil der kulturellen und sozioökonomischen Lebenswelt, die der Mensch als schätzenswert betrachtet, unumgänglich." (Honnfelder et al. 1998, S. 62)

Geht man davon aus, dass die das Leben ausmachende Selbsttätigkeit aus dem Lebewesen selbst hervorgeht und sich selbst zum Ziel hat, dann kann allen Lebewesen ein in diesem Sinne elementares Interesse und ein dem entsprechendes Selbstverhältnis zugesprochen werden. "Mit allen Lebewesen entsprechenden Organisationsgrades teilt der Mensch das Interesse, Schmerzen und Leiden zu vermeiden, wobei seine Wahrnehmungsfähigkeit sich noch einmal von der anderer höher organisierter Tiere dadurch unterscheidet, dass er sich zur eigenen Schmerzerfahrung noch einmal in ein Verhältnis setzen kann, was ihn beispielsweise schwere oder chronische Krankheit nicht nur als schmerzvollen Zustand, sondern als Ohnmachtserfahrung und Sinnverlust erleben lässt, ihm aber auch die Möglichkeit gibt, solche Zustände anzunehmen." (Honnefelder et al. 1998, S. 60)

Aus diesen Überlegungen ergibt sich somit, dass *der Mensch* das alleinige Subjekt der Moral und damit Adressat moralischer und rechtlicher Normen ist. Er ist aber *nicht das alleinige Objekt der Moral*.

- Wenn der Mensch als Teil der Natur zu verstehen ist und es zu seinem Wesen gehört, sich vor seiner eigenen Vernunft verantworten zu können, folgt daraus nach dem Grundsatz der Gerechtigkeit die Anerkennung vergleichbarer Ansprüche anderer Lebewesen, auch wenn diese nicht als gleichrangig zu menschlichen Ansprüchen angesehen werden können.
- Aus der Beachtung der jedem Lebewesen eigenen Selbstzwecklichkeit ergibt sich die Forderung nach einem artgemäßen Umgang und die Respektierung der dem Gesamtsystem eigenen "Natürlichkeit" - d.h. z.B. der Artenvielfalt und der bestehenden ökologischen Gleichgewichte.
- Unter der gegebenen Bedingung, dass die Interessen verschiedener Lebewesen in Ansehung der Endlichkeit der natürlichen Ressourcen nicht immer gleichermaßen berücksichtigt werden können, ergibt sich die Notwendigkeit einer Differenzierung der Ansprüche gemäß der evolutionsgeschichtlichen Stellung der Lebewesen (*scala naturae*) und ihrer "Nähe" zum Menschen (*ordo amoris*), wobei die Fähigkeit Schmerzen und Leiden zu erfahren, eine besondere Rolle spielt.
- Idealerweise ergäbe sich daraus die Forderung nach gleichermaßen gesundheitlicher, ökologischer, sozioökonomischer und kultureller Verträglichkeit ethisch zu prüfender Handlungsweisen. Da dieses Ideal in der Praxis kaum zu erreichen ist, ist im Einzelfall nach praktischen Kriterien der Lebensnotwendigkeit und Dringlichkeit zwischen den in Frage stehenden Gütern und Übeln abzuwägen.

Aus diesen generellen ethischen Maximen ergibt sich eine Grundlage der ethischen Bewertung der Klonierung, die als weitgehend geteilter "Minimalkonsens" angesehen werden kann. Eine darüber hinausgehende Bestimmung des moralischen Status von Tieren oder der Natur insgesamt wird damit nicht als ethisch unbegründet gekennzeichnet. Es ergibt sich lediglich eine Art Minimalstandard der Beurteilung der Klonierung von Tieren, der Tiere nicht aus der Welt des moralisch Relevanten ausschließt, wohl aber den Primat menschlicher Interessen beibehält. Im Folgenden sind die Schlussfolgerungen des IWE zu einer ethischen Bewertung der Klonierung von Tieren wiedergegeben (Honnefelder et al. 1998, S. 65 ff.):

1. Geht man von der Selbstzwecklichkeit des sittlichen Subjekts und seiner unter dem Begriff der Menschenwürde festgehaltenen ethischen und rechtlichen Schutzansprüche aus und anerkennt die in Lust- und Schmerzempfindung sich äußernde analoge Selbstzwecklichkeit tierischer Lebensformen, dann kann eine ethische Schutzpflicht auch gegenüber Tieren nicht ohne Inkaufnahme eines Widerspruchs geleugnet werden. Tiere verfügen zwar nicht über die Fähigkeit autonomer Zwecksetzung, die ausschließlich Personen und mithin Menschen vorbehalten bleibt. Tiere sind jedoch als zur lebendigen Natur gehörig durch eine dieser generell eigenen Struktur selbsttätiger Zweckverfolgung gekennzeichnet, in der auch sie sich - in analoger Weise - als Zwecke für sich bzw. an sich selbst manifestieren. Schutzpflicht bedeutet nicht, dass Eingriffe in die Interessenssphären von Tieren kategorisch zu verurteilen sind, wohl aber, dass deren *Legitimität an eine ethische Rechtfertigung gebunden* ist, in deren Rahmen die konkurrierenden Interessen aller betroffenen Menschen und nichtmenschlichen Lebewesen bzw. die damit verbundenen *Güter* und *Übel* gegeneinander *abzuwägen* sind.
2. Bei dieser Abwägung sind als zentrale Kriterien die durch die Interessensfähigkeit und den Grad der Bewusstheit indizierte Stellung des Lebewesens in der *scala naturae* und der jeweilige Inhalt bzw. das Gewicht der betroffenen Interessen zu betrachten. Innerhalb der *scala naturae* kommt dem Menschen besondere Schutzwürdigkeit zu. Im Blick auf den Inhalt und das Gewicht der betroffenen Interessen spielen *ceteris paribus Vorzugsregeln* eine Rolle. Zu nennen sind hier insbesondere: Erstens die Vorzugsregel der Dringlichkeit bzw. Lebensnotwendigkeit, nach der existenziellen bzw. "Kernbereichs-Interessen" höheres Gewicht zu geben ist als weniger existenziellen bzw. "Mittelbereichs-" und "Peripher-Interessen"; zweitens die Vorzugsregel

der qualitativen Irreversibilität, die dazu verpflichtet, im Konfliktfall eine kompensierbare Interessenschädigung einer nicht mehr kompensierbaren Interessenschädigung vorzuziehen; drittens die Vorzugsregel des Umfangs und der Dauer des zu erwartenden Übels, gemäß der bei unvermeidlichen Übeln dem kleineren bzw. dem kürzer dauernden gegenüber dem größeren bzw. dem länger dauernden Übel der Vorrang einzuräumen ist; viertens die Vorzugsregel der größeren Zahl, die dazu ermahnt, einer Interessenschädigung weniger einer Interessenschädigung vieler vorzuziehen, und schließlich fünftens die der Wahrscheinlichkeit des Übels, die den Vorrang der bloß wahrscheinlichen vor einer mit Sicherheit erfolgenden Interessenschädigung formuliert. Bei dieser Abwägung sind die Prüfung der Kohärenz mit anderen akzeptierten ethischen und rechtlichen Regelungen bezüglich des Umgangs mit Tieren und der Vergleich mit den Abwägungsurteilen, die wir in analogen Bereichen des Umgangs mit Tieren für gerechtfertigt halten, wichtige Indikatoren.

3. Unter dieser Perspektive ist Hauptgesichtspunkt der ethischen Beurteilung des Klonens die Frage, ob die für das Klonen von Tieren in Anspruch genommenen Ziele oder Zwecke und die in deren Rahmen eingesetzten Mittel oder Methoden einen Eingriff in die Interessenssphäre der betroffenen Tiere implizieren und ob in diesem Fall der Eingriff im Sinn der genannten Abwägung ethisch gerechtfertigt werden kann. Daraus ergibt sich eine Beurteilung in dreifachem Bezug: auf die *Interessensfähigkeit* der betroffenen Tiere, auf die jeweiligen *Anwendungsziele* und auf die dabei als Mittel in Anwendung gebrachten *Verfahren*. Die ethische Bewertung des Tierklonens hat sich damit im Prinzip an denselben Kriterien zu orientieren, die auch bei den traditionellen Formen der Tierzucht als maßgeblich anzusetzen sind.
4. Gegen das Klonen von höheren Tieren können nicht die Bedenken geltend gemacht werden, die als kategorische Argumente gegen das Klonen von Menschen angeführt werden. Da gleichwohl das Klonen von höher organisierten Tieren einen *Eingriff in das Fortpflanzungsverhalten* darstellt, der von der artspezifischen sexuellen Fortpflanzung abweicht, und bestimmte, mit den bekannten Fortpflanzungsverfahren nicht verbundene Nebenwirkungen auf das Tier selbst, aber auch auf die Lebensbedingungen des Menschen in Betracht gezogen werden müssen, bedarf die entsprechende Anwendung dieser Technik sowohl im Blick auf die Ziele als auch auf die Nebenfolgen der gewählten Verfahren der ethischen Rechtfertigung. Als Nebenwirkungen für das geklonte Tier werden dabei nicht nur die mit einer In-vitro-Phase

- während der frühen Embryonalentwicklung verbundenen möglichen gravierenden phänotypischen Modifikationen des Imprinting-Musters diskutiert, die - da vererbbar - transgenerationale Effekte implizieren. Zu berücksichtigen sind auch die Erhöhung der neonatalen Mortalitätsrate, die mögliche Schwächung des Immunsystems, das mit einer verlängerten Trächtigkeit einhergehende "Large Calf Syndrome" und schließlich die im Rahmen des Klonens von differenzierten Körperzellen problematische "DNA-Alterung". Hinsichtlich eventueller Nebenwirkungen für die naturalen und sozioökonomischen Lebensbedingungen des Menschen gilt es, zum einen im Falle einer für die Biodiversität relevanten, extensiven Nutzung der Techniken des Tier-Klonens langfristige evolutionäre Effekte sowie die Schaffung landwirtschaftlicher Monokulturen zu bedenken, zum anderen die Gefahr einer wirtschaftlichen Monopolisierung im Bereich der landwirtschaftlichen, aber auch medizinischen und pharmazeutischen Nutztierzucht zu berücksichtigen.
5. Als Mittel kann Klonen von höher organisierten Tieren dann nicht in Frage kommen, wenn *Nebenfolgen* in Kauf zu nehmen sind, die in Ansehung der Pflichten im Zusammenhang mit der Vermeidung von Schmerzen und Leiden oder mit dem artgemäßen Umgang nicht durch hochrangige Ziele gerechtfertigt werden können. Dabei ist die Kohärenz mit den Urteilen zu beachten, die im Rahmen klassischer Züchtung für gerechtfertigt gehalten werden. Dies ist besonders im Blick auf das Klonen durch Zellkerntransplantation zu prüfen, in deren Rahmen es - im Unterschied zu dem die natürliche Mehrlingsbildung nachahmenden Embryosplitting - keine entsprechenden natürlichen Schutzvorkehrungen gegenüber Störfaktoren für die Ontogenese zu geben scheint.
 6. Als Mittel kann das Klonen von höher organisierten Tieren unabhängig von den intendierten Zielen ferner nicht in Frage kommen, wenn die Anwendung des Verfahrens zu einer ernststen *Bedrohung der Artenvielfalt* und des ökologischen Gleichgewichts oder zu einer nachhaltigen Schädigung der gesundheitlichen und/oder sozioökonomischen Lebensbedingungen des Menschen führt. Auch hier ist die Kohärenz mit den Abwägungen zu beachten, die im Rahmen klassischer Züchtung erfolgen. Nachgeordnet ist zu prüfen, in welchem Ausmaß eine weitere Umwandlung von Natur zu Kultur mit der von der jeweiligen Gesellschaft geschätzten Synthese von Natur und Kultur verträglich ist. Denn wenn der Mensch sowohl im Hinblick auf sein existenzielles Überleben als auch auf sein soziales, kulturelles und personales Gelingen stets auf den gestaltenden Eingriff in die Natur angewiesen ist, um zu überleben und darüber hinaus auch gut zu leben, so ist er

doch andererseits und gerade deshalb darauf verwiesen, die funktionale Ausgewogenheit dieser Einheit nicht durch ein Übergewicht an technologischer Intervention zu gefährden.

7. Als *hochrangig* sind die Ziele in der biomedizinischen Forschung und Anwendung zu betrachten, denen in Bezug auf die Gesundheit des Menschen besondere *Dringlichkeit* oder gar *Lebensnotwendigkeit* zukommt und die nur mit Hilfe des Klonens von höheren Tieren erreicht werden können, wobei die in (5) und (10) genannten Grenzen zu beachten sind.
8. Auch Ziele im Bereich der *Grundlagenforschung* können ein Klonen von höheren Tieren rechtfertigen, sofern keine alternativen Methoden zur Verfügung stehen. Sollte das Klonen mit erheblichem Leiden für das betroffene Tier verbunden sein, ist jedoch zu prüfen, ob bereits das bloße Erkenntnisinteresse des Menschen einen hinreichenden Rechtfertigungsgrund darstellt oder ob eine Rechtfertigung nur bei unter (7) genannten Zielen in Frage kommt, d.h. dann, wenn sie erforderlich sind, um *erhebliches menschliches Leid zu vermeiden*.
9. Den in (7) genannten Zielen in biomedizinischer Forschung und Anwendung im Rang nachgeordnet sind Ziele im Bereich der *Nutztierzucht*, sofern sie nicht zur Sicherstellung der Nahrungsbasis des Menschen dienen. Hier spielt neben der Beachtung der unter (5) und (6) genannten Kriterien die *Alternativlosigkeit* und die Angemessenheit der *Eingriffstiefe* und der *Nutzen* eine Rolle.
10. Im Blick auf die *Übertragbarkeit der Methoden des Klonens auf den Menschen* muss ein Klonen der Tiere dann als nicht gerechtfertigt betrachtet werden, wenn es ausschließlich zu dem Zweck entwickelt oder angewendet wird, um beim Menschen Ziele realisierbar zu machen, die den gültigen ethischen und rechtlichen Überzeugungen nach nicht als legitim betrachtet werden können. Dies wäre etwa der Fall, wenn ein Klonen von Tieren allein zu dem Zweck erfolgt, um eine Keimbahnintervention beim Menschen erfolgreich durchführen zu können.

Vor dem Hintergrund der genannten Leitlinien erweist sich die ethische Bewertung des Klonens als eine Aufgabe der Untersuchung von Einzelfällen, wobei zudem eine Operationalisierung von wesentlichen Begriffen wie z.B. "artgerechte Haltung" noch offensteht. Der Ansatz umreißt "minimale Rahmenbedingungen" einer ethischen Bewertung des Klonens, wie sie sich auch aus der Analyse der öffentlichen Debatte um Dolly und der hier vorgebrachten Argumente ergeben (vgl. Bayertz et al. 1998a, S. 81 ff.). Eine medizinische und

auch agrarökonomische Nutzung des Klonierungsverfahrens ist grundsätzlich durch den Aspekt der Produktsicherheit für den Menschen und durch das Prinzip der Leidensvermeidung für die Tiere limitiert. Darüber hinaus wäre gesellschaftlich zu klären und politisch zu entscheiden, inwieweit über das Prinzip der Leidensfreiheit hinaus der Tierschutz zu intensivieren wäre. "Dies könnte zum Beispiel bedeuten, den Gedanken der Artenvielfalt - auch unabhängig von einem direkten Bezug auf menschliche Interessen - zu stärken, für eine artgerechte Haltung von Tieren im weiteren Sinne einzutreten, die auf Bedürfnisse und Interessen von Tieren Rücksicht nimmt, die über den Zustand der Leidens- bzw. Schmerzfreiheit hinausgehen, oder auch Initiativen zu ergreifen, die einer 'Verdinglichung' von Tieren entgegentreten (und z.B. eine Patentierbarkeit von Tieren verhindern)" (Bayertz et al. 1998a, S. 82).

VI. Klonen und Tierschutzgesetzgebung

Das Klonen als umstrittene neue Möglichkeit des menschlichen Eingriffs in natürliche Reproduktionsvorgänge mit weit reichenden Auswirkungen auf die verschiedenen Anwendungsfelder hat in der öffentlichen Diskussion die Frage nach rechtlichem Regulierungsbedarf und -möglichkeiten aufgeworfen. Von besonderem Interesse ist hierbei nicht nur die grundsätzliche Frage, ob das Klonen von Tieren gesetzlichen Beschränkungen oder einem Verbot unterworfen werden sollte, sondern auch, ob sich aus bereits bestehenden einzelgesetzlichen Regelungen wie auch aus dem Grundgesetz Anhaltspunkte für eine mögliche Einschränkung der Anwendung des Klonens ergeben.

Das folgende Kapitel widmet sich zunächst der Frage, ob das Klonen von Tieren den Bestimmungen des Tierschutzgesetzes unterliegt und welche Konsequenzen gegebenenfalls für die Zulässigkeit des Klonens daraus folgen. Anschließend wird diskutiert, inwiefern eine beschränkende Regelung des Klonens vom Grundgesetz gedeckt wäre, bzw. welche Grenzen sich aus der Verfassung für eine beschränkende Regelung des Klonens ergeben. Zudem wird der Frage nachgegangen, welche Konsequenzen sich aus der gegenwärtig diskutierten verfassungsrechtlichen Garantie der Rechte von Tieren durch die Aufnahme einer Staatszielbestimmung "Tierschutz" in Artikel 20 Grundgesetz für die rechtliche Regulierung des Klonens von Tieren ergeben könnten. Schließlich wird ein Überblick über rechtliche Regelungen zum Klonen von Tieren in ausgewählten europäischen Ländern und den USA sowie eine kurze Darstellung europarechtlicher Tierschutz-Regelungen gegeben.

Die rechtlichen Aspekte des Klonens von Tieren werden in weitgehender Anlehnung an ein von Simon et al. (1998) für das TAB erstelltes Gutachten erörtert.

1. Klonen und Tierschutzgesetz

Die unmittelbar nach Bekanntwerden der gelungenen Klonierung des Schafes Dolly im Deutschen Bundestag einsetzende Diskussion um das Klonen von Tieren fand zeitlich (und teils auch inhaltlich) in Zusammenhang mit der Diskussion um eine Novelle des Tierschutzgesetzes statt. In der am 23. Juni 1997 durchgeführten Anhörung des Ausschusses für Ernährung, Landwirtschaft und

Forsten der 13. Wahlperiode zum Gesetzentwurf zur Änderung des Tierschutzgesetzes spielte auch die Frage der tierschutzrechtlichen Regelung des Klonierens von Tieren eine Rolle. Umgekehrt war in der am 11. Juni 1997 durchgeführten Anhörung zur Klonierung von Tieren des gleichen Ausschusses im Hinblick auf die anstehende Tierschutzgesetznovelle die Frage auf die Tagesordnung gesetzt worden, inwiefern die Klonierung von Tieren unter das Tierschutzgesetz falle bzw. ob eine Änderung des Gesetzes im Hinblick auf die Klonierung erforderlich sei. Da das *Tierzuchtgesetz* (TierZG) sich im Wesentlichen darauf beschränkt, im züchterischen Bereich durch spezifische Maßnahmen (insbes. durch Bereitstellung öffentlicher Mittel) die Schaffung von geeigneten Voraussetzungen (Zuchtregister, Zuchtprüfungen, Zuchtwertfestsetzungen, Leistungsprüfungen etc.) zur Erzeugung von leistungsfähigen Nutztieren (das Gesetz gilt zurzeit für die Zucht von Rindern, Schweinen, Schafen, Ziegen und Pferden) zu fördern, und hauptsächlich diesen Förderungen entsprechende Handlungen (zur Steigerung der Wirtschaftlichkeit, der Leistungsfähigkeit, zur Qualitätsverbesserung tierischer Produkte etc.) behandelt, kommt als einzelgesetzliches Regelungswerk, das die Klonierung betreffen könnte, zurzeit alleine das Tierschutzgesetz in Frage.

1.1 § 7 Abs. 1 Tierschutzgesetz (Tierversuche)

In den genannten Anhörungen wurde die Frage diskutiert, inwieweit sich aus den Bestimmungen des neugefassten Tierschutzgesetzes eine Einschränkung der Nutzung der Klonierungstechnik bzw. ein Verbot der Klonierung ergebe sowie ob und welche Bestimmungen aufgenommen werden müssten, um gegebenenfalls ein Verbot zu begründen. Dabei zeigten sich Unstimmigkeiten hinsichtlich der Frage, ob die Klonierungstechnik überhaupt der Sache nach unter das Tierschutzgesetz falle.

Eine ausdrückliche Berücksichtigung der Klonierungstechnik findet sich im Tierschutzgesetz nicht. Das Klonen von Tieren könnte jedoch ggf. gemäß § 7 Abs. 1 TierSchG betroffen sein, da dieser Paragraph Bestimmungen zu Tierversuchen enthält und die Klonierungsverfahren (Embryosplitting, Kerntransfer; s.u.) sich überwiegend noch im Versuchsstadium befinden. Voraussetzung dafür ist, dass das Klonen als Tierversuch im Sinne des Tierschutzgesetzes anzusehen ist: "Tierversuche im Sinne dieses Gesetzes sind Eingriffe oder Behandlungen zu Versuchszwecken 1. an Tieren, wenn sie mit Schmerzen, Leiden oder Schäden für diese Tiere oder 2. am Erbgut von Tieren, wenn sie mit

Schmerzen, Leiden oder Schäden für die erbgutveränderten Tiere oder ihre Trägartiere verbunden sein können." (§ 7 Abs. 1 TierSchG)

Es stellt sich zunächst die Frage, ob die *Entnahme von Ei- und Körperzellen*, die der eigentlichen Klonierung durch Embryosplitting bzw. Kerntransfer vorausgeht, als Tierversuch oder als Teil eines Tierversuchs zu werten ist. Es handelt sich nur dann um einen Tierversuch, wenn Eingriffe oder Behandlungen an Tieren erfolgen. Daher ist zu untersuchen, ob die Entnahme am Tier erfolgt. Zur Begriffsbestimmung ist zunächst § 7 Abs. 1 Nr. 2 TierSchG zu betrachten. Durch Art. 5 des Gesetzes zur Regelung von Fragen der Gentechnik wurden in § 7 Abs. 1 Nr. 2 TierSchG Eingriffe am Erbgut von Tieren zu Tierversuchen erklärt. Danach werden Versuche an befruchteten Eizellen oder Embryonen als Tierversuche erfasst, sofern in ihr Erbgut eingegriffen wird. Für den Begriff "Tier" in § 7 Abs. 1 Nr. 1 ergibt sich daraus, dass nur bereits geborene Tiere als Tiere im Sinne des § 7 Abs. 1 Nr. 1 TierSchG gelten. Da die Entnahme der Ei- und Körperzelle vor dem Befruchtungsvorgang erfolgt, ist weder ein Tier im Sinne des § 7 Abs. 1 Nr. 1 TierSchG betroffen noch ein Eingriff an der befruchteten Eizelle im Sinne des § 7 Abs. 1 S. 2 TierSchG gegeben.

Es könnte sich aber um eine Vorbereitungshandlung des Tierversuchs handeln. Hierfür kann auf die vergleichbare Regelung des § 6 Abs. 1 Nr. 4 TierSchG zur Entnahme von Geweben und Organen bei Tieren zum Zwecke der Transplantation oder des Anlegens von Kulturen verwiesen werden. Dabei handelt es sich um eine Vorstufe zum beabsichtigten Versuch, der nicht von den Regeln des Tierversuchs erfasst ist, sondern in einer eigenen Vorschrift als Amputation behandelt wird. Die Entnahme der Ei- oder Gewebezelle stellt ebenfalls nur eine Vorstufe des eigentlichen Versuchs dar. Diese Entnahme wird zwar nicht von § 6 TierSchG erfasst, da die übrigen Tatbestandsvoraussetzungen - zum Zwecke der Transplantation oder zum Anlegen von Kulturen - nicht erfüllt sind. Auf Grund der Vergleichbarkeit der Handlungen ist jedoch davon auszugehen, dass auch die Entnahme von Zellen für die Klonierung als Vorbereitungshandlung anzusehen ist, die nicht von § 7 Abs. 1 TierSchG erfasst ist.

Von zentraler Bedeutung ist, inwiefern die *künstliche Befruchtung in vitro* (im Falle des Embryosplitting) bzw. die Entkernung der Eizelle und der Transfer von DNA einer Körperzelle (im Falle des kerntransferbasierten Klonens) einen Tierversuch im Sinne des § 7 Abs. 1 Nr. 2 TierSchG darstellt. In der Anhörung des Ausschusses für Landwirtschaft und Forsten zur Klonierung wurde von den meisten der geladenen Experten nicht in Frage gestellt, dass zumindest das Klonen durch Kerntransfer der Sache nach unter Abschnitt 2 des § 7 Tierschutzgesetz fällt, also als Eingriff oder Behandlung am Erbgut angesehen werden

muss. Allerdings wurde z.B. von der Akademie für Tierschutz (Akademie für Tierschutz 1997) auf eine mögliche Interpretation der Formulierung "Eingriff oder Behandlung am Erbgut" hingewiesen, aus der sich ergeben könnte, dass das Klonieren mittels Kerntransfer nicht unter § 7 Abs. 2 fiele, da die Auffassung vertreten werden könnte, es handele sich beim Kerntransfer nicht um eine Veränderung des Erbgutes vergleichbar etwa der Einführung eines fremden Gens. Diesem Aspekt soll im Folgenden unter Berücksichtigung der verschiedenen Klonierungstechniken (Embryosplitting und Kerntransfer) nachgegangen werden.

Embryosplitting

Geprüft werden muss, ob das Embryosplitting von § 7 Abs. 1 Nr. 2 erfasst wird. Zum Teil wird folgende Rechtsauffassung vertreten (Simon et al. 1998, S. 15 f.): Es handelt sich weder um einen Eingriff am Tier noch um einen Eingriff am Erbgut, da dieses nicht verändert wird: Beim Embryosplitting wird vorhandenes Erbgut vervielfältigt und nicht verändert. Ein Erbguteingriff liegt demnach nicht vor. Des Weiteren könnte der Befruchtungsvorgang von § 7 Abs. 1 TierSchG erfasst sein. Aus den bereits dargelegten Begriffsbestimmungen lässt sich schließen, dass die Behandlung von oder der Eingriff in - zumindest isolierte - befruchtete Eizellen oder Embryonen ohne Eingriff in ihr Erbgut nicht als Tierversuch einzustufen ist. Wenn die Behandlung der bereits befruchteten Eizelle ohne Erbguteingriff keinen Tierversuch darstellt, so kann der zeitlich vorhergehende Befruchtungsvorgang erst recht kein Tierversuch sein. Er ist noch als Vorbereitungshandlung zu qualifizieren. Auch die *Entnahme der totipotenten Zelle wird (hier) nicht von dem Begriff des Tierversuchs erfasst*. Die Voraussetzungen des § 7 Abs. 1 S. 2 TierSchG sind zwar insoweit erfüllt, dass eine befruchtete Eizelle gegeben ist. Außerdem müsste aber in diesem Vorgang ein Eingriff oder eine Behandlung am Erbgut vorliegen, was aus den bereits dargelegten Gründen zu verneinen ist. Die künstliche Befruchtung und die Entnahme totipotenter Zellen sind somit kein Tierversuch nach § 7 Abs. 1 TierSchG. Unter der Voraussetzung, dass beim Embryosplitting keine Behandlung am Erbgut stattfindet, kann dann auch das Verbringen der Eizelle in das Mutter- bzw. Trägartier nicht als Tierversuch angesehen werden.

Andere Rechtsauffassungen vertreten hingegen die Meinung, dass sich § 7 Abs. 1 Nr. 2 dennoch auf die (per Embryonenteilung) zu klonenden Tiere bezieht: Laut Tierschutzbericht 1997 (BML 1997, S. 110) soll sich der Schutzbereich dieses Paragraphen auf die Entwicklung einer *transgenen* Tierlinie bezie-

hen und sich dabei auf Nachkommen der ersten und zweiten Generation erstrecken (die Weiterzucht ab der dritten Generation richtet sich dann nach den Zuchtvorschriften der §§ 11 ff. TierSchG und steht ebenfalls unter Erlaubnisvorbehalt). Caspar (1999, S. 433) interpretiert die Schutzintention des Gesetzgebers bezüglich dieses Paragraphens dahingehend, dass in jedem Fall die bei der Manipulation zur Gewinnung von transgenen Tieren erforderlichen vorbereitenden Eingriffe auch bei anderen am Versuch beteiligten Tieren (also Mutter- bzw. Spendertiere) unter den Versuchsbegriff fallen, und zwar gültig sowohl für die Erzeugung der Superovulation (Kap. IV.1.1) der weiblichen Spendertiere, der Entnahme der befruchteten Eizelle beim Muttertier als auch für die Einsetzung der (durch splitting) manipulierten Eizelle beim Trägartier. *Nach dieser Auffassung ist das Embryosplitting also nicht lediglich als Vorbereitungshandlung zu qualifizieren. Es werden die Entnahme einer befruchteten (und totipotenten) Eizelle von dem Begriff des Tierversuches und sowohl die Trägartiere als auch die Mutter- bzw. Spendertiere vom Schutzzweck der Vorschrift des § 7 Abs. 1 Nr. 2 erfasst.*

Kerntransfer

Der Vorgang des Zellkerntransfers aus einer Körperzelle in eine entkernte Eizelle kann insofern als "Eingriff oder Behandlung am Erbgut" angesehen werden, als unter Erbgut nicht allein die DNA zu verstehen ist, sondern das gesamte Erbgut, d.h. auch das extra-nucleare. Dieses wird durch die Verschmelzung des Kerns der Spenderzelle mit dem Empfängerzytoplasma verändert. Da sich im Empfängerzytoplasma die an der Entwicklung des Individuums beteiligte mitochondriale DNA befindet, kann auch das entstehende Tier nicht als 100% identisch mit dem Tier, aus dem der Zellkern stammt, angesehen werden. Aus diesen Gründen wäre das kerntransferbasierte Klonen von § 7 Abs. 1 S. 2 des Tierschutzgesetzes erfasst. Diese Auffassung wird auch vom Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten in einer Stellungnahme zu der abweichenden Auffassung des im Rahmen des Projektes vergebenen Rechtsgutachtens (Simon et al. 1998) vertreten: Durch die Neukombination mitochondrialer und chromosomaler DNA lägen die Voraussetzungen für eine Erbgutveränderung vor.

Nach Auffassung von Simon et al. (1998) findet beim Kerntransfer jedoch keine Erbgutveränderung statt. Ziel des Klonens sei, das Erbgut gerade nicht zu verändern, sondern ein genetisch identisches Tier zu erzeugen. Abzulehnen sei insoweit die Ansicht, dass der Austausch des Zellkerns der Eizelle gegen

den Zellkern einer Körperzelle als Eingriff am Erbgut verstanden werden kann. Denn wenn Veränderungen am Erbgut erfolgen sollen, so werde begrifflich vorhandenes Erbgut, welches als solches verändert wird, vorausgesetzt. Hierbei sei zwar zu berücksichtigen, dass die Erbinformation des geklonten Wesens nur zu 99 % mit der seines "Originals" übereinstimmt (Kap. IV.1.1). 1 % der Erbinformation stammt von den Mitochondrien (innerhalb der Zelle, aber außerhalb des Kerns). Eine genetisch identische Kopie entsteht nur, wenn Zellkern und Eizelle vom selben Individuum stammen. Da es bei der Bestimmung des Begriffs "erbgutverändert" um eine rechtliche und nicht um eine mathematische Beurteilung gehe, sei jedoch davon auszugehen, dass der Beitrag der 1 % Abweichung gegenüber 99 % Übereinstimmung quantitativ nicht ins Gewicht fällt. Demnach liege keine erbgutveränderte Eizelle vor. Das Entkernen der Eizelle stelle damit auch keinen Tierversuch nach § 7 Abs. 1 S. 2 TierSchG dar.

Durch die Klonierungstechniken wird zwar tatsächlich nur ein Austausch bzw. eine Vervielfältigung eines Zellkerns praktiziert und nicht im eigentlichen Sinne in die Erbsubstanz eingegriffen, dies rechtfertigt nach Caspar (1999) jedoch keine unterschiedliche Behandlung zwischen Klonierungsverfahren und genetischer Manipulation: "Beim Klonen fehlt es möglicherweise zwar am Tatbestandsmerkmal eines Eingriffs, dennoch greift zumindest dann die in diesem § 7 Abs. 1 Nr. 2 auch genannte Alternative, dass nämlich eine *Behandlung* des Erbgutes zu Versuchszwecken vorliegt, die das Vorhaben zu einem genehmigungsbedürftigen Tierversuch macht" (Caspar 1999, S. 434).

Das BML vertritt (mit Verweis auf die Anhörungen zum Klonen und zur Novelle des Tierschutzgesetzes) die Auffassung, dass nach dem Willen des Gesetzgebers das kerntransferbasierte Klonen unter die Bestimmungen des § 7 Abs. 1 S. 2 TierSchG falle. Im Tierschutzbericht 1999 des BML heißt es entsprechend: "Bei der Novellierung des Tierschutzgesetzes wurde kein gesetzgeberischer Handlungsbedarf für spezielle Regelungen zum Klonen von Tieren gesehen. Auf Grund der Beratungen in den Ausschüssen des Deutschen Bundestages ist davon auszugehen, dass nach dem Willen des Gesetzgebers § 7 des Tierschutzgesetzes so auszulegen ist, dass hiervon auch die Anwendung noch nicht zur Praxisreife entwickelter Klonierungstechniken abgedeckt wird, das heißt, dass die derzeit noch im Experimentalstadium befindlichen Kerntransfertechniken als genehmigungspflichtige Tierversuche einzustufen sind. Dies gilt jedoch nicht für die bereits etablierten Verfahren des Embryosplittings. Bei der tierschutzrechtlichen Bewertung ist also der jeweilige Stand von Wissenschaft und Technik zu berücksichtigen" (BML 1999a).

Des Weiteren wird vom BML in einer Diskussion des entsprechenden Sachverhaltes mit dem vom TAB beauftragten Gutachten (Simon et al. 1998) die Auffassung vertreten, dass es nach dem aktuellen Wissensstand bei der Kerntransfertechnik zu Störungen im Verlauf der Trächtigkeit und beim Geburtsvorgang komme, womit für die geklonten Tiere ein erhöhtes Risiko von Schmerzen, Leiden und Schäden gegeben sei. Wenn man dieser Auffassung folgt, wäre das Klonen mittels Kerntransfer nicht nur der Sache nach als "Eingriff oder Behandlung am Erbgut" anzusehen. Darüber hinaus wären Klonierungsversuche als Eingriffe zu betrachten, die im Sinne des § 7 Abs. 1 Nr. 2 des Tierschutzgesetzes "mit Schmerzen, Leiden oder Schäden für die erbgutveränderten Tiere *oder deren Trägartiere* verbunden sein können".

Zwar verwendet das Gesetz in § 7 Abs. 1 Nr. 2 nur den Begriff des Trägartieres, doch hat der Gesetzgeber den Begriff "Trägartiere" nur eingeführt, um hervorzuheben, dass anstatt der Muttertiere selbst zumeist sog. Leihmütter als Trägartiere eingesetzt werden. Gemeint sind also Trägartiere und Muttertiere (bzw. Spendertiere), und beide werden somit vom Schutzzweck der Vorschrift erfasst: "Der Umkehrschluss, dass Eingriffe an Träger- oder Muttertieren wegen der expliziten Nennung der Trägartiere in § 7 Abs. 1 Nr. 2 TierSchG nicht von § 7 Abs. 1 Nr. 1 (Eingriffe oder Behandlungen an Tieren zu Versuchszwecken, die mit Schmerzen, Leiden oder Schäden für diese Tiere verbunden sein können) erfasst sein können, läuft der ursprünglichen Schutzintention des Gesetzgebers diametral zuwider" (Caspar 1999, S. 433).

Auch insoweit müsste der Auffassung gefolgt werden, dass Klonen mittels Kerntransfer einen genehmigungspflichtigen Tierversuch darstellt, reichen doch die *Belastungen bei den Spendertieren* von der Auslösung der Superovulation bis zur operativen Entnahme der Eizellen bzw. Tötung der Tiere zum Zweck der Eizellentnahme. Die Einpflanzung eines klonierten Embryos macht auch *an den Trägartieren invasive Eingriffe* notwendig. Die manipulierten Embryos selbst sterben zu einem großen Teil ab, *bei den Föten* kommt es zu überproportionalen Aborten, Größenwachstum und *Folgeschäden*. Da es also bei allen beteiligten Tieren zu erheblichen Leiden kommt, wären bereits deshalb auf Grund möglicher Belastungen aller am Verfahren beteiligten Tiere *Klonierungsversuche mittels Kerntransfer nach § 7 Abs. 1 TierSchG genehmigungspflichtig*.

1.2 § 11 b Tierschutzgesetz (Qualzuchtungen)

Die Klonierung mittels Kerntransfer befindet sich gegenwärtig noch im Experimentalstadium. Dies schließt aus, dass dieses Verfahren zum jetzigen Zeitpunkt vom § 11 Tierschutzgesetz, der Qualzuchtungen verbietet, erfasst wird. Sollte die Klonierung durch Kerntransfer aber in Zukunft das Stadium des Experiments überschreiten, anwendungsreif und regelmäßig in der Tierzucht eingesetzt werden, wäre § 11 b und nicht länger § 7 (Tierversuch) einschlägig. Derzeit wird allgemein (auch vom BML) die Meinung vertreten, dass dann der Einsatz der Klonierung in der Tierzucht unter den § 11 b Tierschutzgesetz fällt. Nach § 11 b Abs. 1 ist es verboten, "Wirbeltiere zu züchten oder durch bio- oder gentechnische Maßnahmen zu verändern, wenn damit gerechnet werden muss, dass bei der Nachzucht, den bio- oder gentechnisch veränderten Tieren selbst oder deren Nachkommen erblich bedingt Körperteile oder Organe für den artgemäßen Gebrauch fehlen oder untauglich oder ungestaltet sind und hierdurch Schmerzen, Leiden oder Schäden auftreten". Abs. 2 spricht ein Verbot der Zucht- oder bio- bzw. gentechnischen Veränderung von Wirbeltieren aus, wenn bei den Nachkommen "erblich bedingte Verhaltensstörungen" auftreten, ein "artgemäßer Kontakt" mit Artgenossen zu Leiden oder Schäden bei den Tieren selbst oder den Artgenossen führt oder wenn die Haltung der Tiere "nur unter Bedingungen möglich ist, die bei ihnen zu Schmerzen oder vermeidbaren Leiden oder Schäden führen".

Damit wäre das in Kauf nehmen von Merkmalen geklonter Tiere, die im o.g. Sinne zu Leiden oder Schäden führen, im Falle der Einführung der Kerntransfertechnik in die züchterische Praxis verboten. Fraglich wäre, ob Erscheinungen wie das "Large Calf Syndrome", sollten sie bei einer praktischen züchterischen Nutzung der Klonierungstechnik nicht ausgeschlossen werden können, zu einem Verbot des Einsatzes der Klonierung in der züchterischen Praxis führen können. Dies zu entscheiden wäre Sache des BML, der in der Neufassung des Gesetzes durch § 11 b Abs. 5 ermächtigt wird, "durch Rechtsverordnung mit Zustimmung des Bundesrates, so weit es zum Schutz der Tiere erforderlich ist, die erblich bedingten Veränderungen, Verhaltensstörungen und Aggressionssteigerungen nach den Absätzen 1 und 2 näher zu bestimmen und dabei insbesondere bestimmte Zuchtformen und Rassemerkmale zu verbieten oder zu beschränken". Eine nähere Festlegung des Qualzuchtbegriffes scheint insgesamt geboten, um einen entsprechenden Vollzug des § 11 b zu gewährleisten. Dessen (alte) Fassung als Generalklausel ohne Verordnungsermächtigung hat seine

rechtspraktische Wirksamkeit bisher stark eingeschränkt. Es fehlten "klare gesetzliche Vorgaben, die den Begriff der Qualzucht im Hinblick auf die betroffenen Tierarten allgemeinverbindlich festlegen" (Caspar 1999, S. 415).

Nach der überwiegenden Rechtsauffassung scheint somit durch § 7 und § 11 b TierSchG eine rechtliche Regelung der Klonierung insoweit zu bestehen als hiermit Leiden, Schmerzen oder Schäden für die Tiere verbunden sein können. Ein Verbot der Klonierung ergäbe sich daraus zum einen insofern als erhebliche Leiden tatsächlich feststellbar sind. Hier wäre zu fragen, wie die mit dem "Large Calf Syndrome" oder der vorzeitigen DNA-Alterung verbundenen Leiden oder Einschränkungen der Tiere zu bewerten sind. Zum anderen wären die eventuell mit dem Klonieren für die Tiere verbundenen Leiden gegenüber den Zielen etwa im Bereich der biomedizinischen Grundlagenforschung abzuwägen (vgl. Kap. V.1).

§ 1 Tierschutzgesetz (Tiere als Mitgeschöpfe)

Eine weitergehende Erfassung der Klonierung durch das geltende Recht wird, z.B. von Tierschutzverbänden, aus der Bestimmung des Zweckes des Tierschutzgesetzes abgeleitet. Zweck des Tierschutzgesetzes ist es, "aus der Verantwortung des Menschen für das Tier als Mitgeschöpf dessen Leben und Wohlbefinden zu schützen" (§ 1 TierSchG). Danach könnte es geboten sein, das Tier in seinen Rechten und Interessen über die Vermeidung von Leiden und Schmerzen oder Schäden hinaus zu berücksichtigen. In Bezug auf die Klonierung wird dabei auch das Recht des Tieres auf "Individualität" betont, die durch die Herstellung genetisch identischer Kopien verletzt sei. Mit der Wahl des Begriffes "Mitgeschöpf" wurde dem Tier ein besonderer Status eingeräumt. Ob hieraus weitergehende Rechte ableitbar sind, die eine Einschränkung der Klonierung rechtfertigen könnten, ist zurzeit ein offenes Problem der tierethischen Debatte.

2. Tierschutz als Rechtsgut mit Verfassungsrang?

In den genannten Anhörungen des Deutschen Bundestages wurde seitens der Tierschutzverbände beklagt, dass dem Tierschutz gegenüber anderen Rechtsgütern ein zu geringer Stellenwert eingeräumt werde, weshalb ein effektiver Tierschutz etwa gegenüber der grundgesetzlich geschützten Freiheit von Wissenschaft und Forschung kaum durchsetzbar sei. Auch unabhängig von der Frage

der Klonierung von Tieren wird seit einiger Zeit erwogen, dem Tierschutz dadurch einen höheren Stellenwert gegenüber anderen Rechtsgütern zu sichern, dass der Tierschutz als Staatsziel Verfassungsrang erhält.

2.1 Tierschutz und Artikel 20 a Grundgesetz

Über Art. 20 a GG könnte dem Tierschutz theoretisch Verfassungsrang zukommen. Durch die Grundgesetznovelle vom 27.10.1994 wurde mit Art. 20 a GG die Verantwortung des Staates für die natürlichen Lebensgrundlagen ausdrücklich in der Verfassung verankert. Er lautet: "Der Staat schützt auch in Verantwortung für die künftigen Generationen die natürlichen Lebensgrundlagen im Rahmen der verfassungsmäßigen Ordnung durch die Gesetzgebung und nach Maßgabe von Gesetz und Recht durch die vollziehende Gewalt und die Rechtsprechung."

Dem Wortlaut nach unterliegt der Tierschutz jedoch nicht einer "Staatszielbestimmung". Die Gemeinsame Verfassungskommission von Bundesrat und Bundestag hat zu dem Vorschlag, den Tierschutz mit Verfassungsrang auszustatten und zu einem selbständigen Staatsziel zu erheben, keine Empfehlung abgegeben. Bei der Abstimmung wurde im Bundestag die erforderliche Zweidrittelmehrheit, um den Tierschutz zu einem selbständigen Staatsziel zu erheben, verfehlt. Gleichwohl könnte er implizit in Art. 20 a GG enthalten sein. So erklärte jedenfalls der Bundesrat in seiner Ausführung in dem Entschließungsantrag zu Art. 20 a GG: "In diesem Sinne bekräftigen wir, dass die Staatszielbestimmung Umweltschutz auch den Tierschutz prinzipiell mit umfasst" (vgl. Simon et al. 1998).

Der Tierschutz wäre dann als Teil dessen anzusehen, was die Verfassung als "natürliche Lebensgrundlagen" bezeichnet. Mit "natürliche Lebensgrundlagen" hat der Verfassungsgeber eine Formulierung gewählt, mit der sich eine bestimmte, durch die Rechtsordnung geprägte Vorstellung verband. Dazu gehörte auch die Tierwelt (Simon et al. 1998, S. 26). Damit ist noch nicht entschieden, ob auch der Tierschutz im Sinne eines Tier-Individualschutzes von Art. 20 a GG abgedeckt ist. Dies hängt davon ab, ob die Tiere aus eigenem Recht oder "lediglich" als Lebensgrundlage des Menschen geschützt werden. Nach dem Wortlaut des Art. 20 a GG bleibt offen, ob der Staat die natürlichen Lebensgrundlagen "des Menschen" oder "allen Lebens" schützt. Der Verfassungsgeber hat darauf verzichtet, einen anthropozentrischen Zusatz - wie etwa im Bundesnaturschutzgesetz - zu formulieren. Es ergibt sich aus der Norm lediglich, dass die natürlichen Lebensgrundlagen auch für den Menschen geschützt

werden sollen. Das würde jedoch den Schutz der Lebensgrundlagen um ihrer selbst willen nicht ausschließen. Für den Schutz der natürlichen Lebensgrundlagen des Menschen spricht jedoch der Bezug auf die künftigen Generationen in Art. 20 a GG, wobei in der Literatur Einigkeit darüber besteht, dass damit nur menschliche Generationen gemeint sind.

Ferner beruht die gesamte Rechtsordnung der Bundesrepublik Deutschland auf der Werthaltung, dass der Mensch und sein Wohlergehen den obersten Wert staatlichen und gesellschaftlichen Handelns darstellen. Seinen Ausdruck findet dies insbesondere in dem obersten Gebot des Grundgesetzes, die Würde des Menschen zu achten. Dem Grundgesetz liegt somit eine vom Menschen ausgehende Sichtweise zu Grunde, die auch den Art. 20 a GG in einen anthropozentrischen Kontext stellt. *Art. 20 a GG schützt die Tierwelt als Lebensgrundlage des Menschen.* Daher erhält der *Tierschutz* über diese Norm *nur teilweise Verfassungsrang*. Erfasst werden lediglich die Arterhaltung und der Schutz der Lebensräume frei lebender Tiere vor Zerstörung.

Ein darüber hinausgehender Tierindividualschutz ist aus der anthropozentrischen Sichtweise der Verfassung nicht zu begründen, da das einzelne Tier nicht die Lebensgrundlage des Menschen ausmachen kann (Simon et al. 1998, S. 25 ff.).

2.2 Verfassungsgemäßheit eines Verbotes des Klonens?

Ein Verbot des Klonens wäre verfassungsrechtlich nur dann zulässig, wenn es nicht in den Schutzbereich im Grundgesetz verankerter Grundrechte eingreift. Aus der Sicht des Forschenden könnten durch ein Klonierungsverbot jedoch die Grundrechte der Wissenschaftsfreiheit (Art. 5 Abs. 3 GG) und der Berufsfreiheit (Art. 12 Abs. 1 GG) betroffen sein. Darüber hinaus könnten aber auch solche Personen in ihrer Berufsfreiheit eingeschränkt sein, die das Klonen nach Abschluss der Erforschungsphase zur Zucht von Labortieren für die biomedizinische Forschung oder von Nutztieren für die Landwirtschaft einsetzen wollen. Unter dem Aspekt des freien Zugangs zu Therapiemethoden schließlich könnte das Recht des Menschen als Patient auf Leben und körperliche Unversehrtheit (Art. 2 Abs. 2 GG) berührt sein.

Eine entsprechend durchgeführte Überprüfung der Verfassungsgemäßheit eines Klonierungsverbots (Simon et al. 1998) ergab, dass ein Verbot des Klonens von Tieren zurzeit verfassungsrechtlich nicht gedeckt wäre, da der Tierschutz (wie oben dargelegt) nur in sehr begrenztem Umfang durch Art. 20 a

GG mit Verfassungsrang ausgestattet ist, und ein hierauf sich berufendes Klonierungsverbot somit sowohl einen Eingriff in die verfassungsrechtlich garantierte Forschungsfreiheit als auch in die Berufsfreiheit darstellte. Da durch Art. 20 a GG verfassungsrechtlich kein Individualtierschutz begründet wird, bildet der Tierschutz für die grundrechtlich garantierte Forschungsfreiheit lediglich insoweit eine Schranke, als dadurch der Bestand oder der Lebensraum frei lebender Tiere betroffen sein könnte.

Insofern derzeit keine Erkenntnisse darüber vorliegen, dass das Klonen von Tieren die körperliche Unversehrtheit Dritter beeinträchtigen könnte, ließe sich auch aus Art. 2 Abs. 2 GG (Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit) kein Klonierungsverbot begründen. Allerdings kann aus Art. 2 Abs. 2 GG ebenfalls nicht abgeleitet werden, dass die Förderung der Klonierungstechnik nach dem Schutzauftrag des Gesetzgebers nicht sogar geboten ist, um etwa durch die Förderung der Möglichkeiten der Xenotransplantation den Mangel an geeigneten Spenderorganen für lebensrettende Organtransplantationen zu beseitigen. Eine einklagbare Verpflichtung des Staates, die Entwicklung von Verfahren zu fördern, um (unmittelbar oder mittelbar) durch menschliches Wirken bereits verursachte Gefahren für das Leben zu revidieren, kann aus Art. 2 Abs. 2 GG aber nicht abgeleitet werden. Dadurch würde der Schutzbereich des Art. 2 Abs. 2 GG zu weit ausgedehnt und der Staat nahezu unbegrenzt in die Verantwortung genommen (Simon et al. 1998, S. 38).

2.3 Staatsziel "Tierschutz"

Die Diskussion um die Einführung eines expliziten Staatszieles "Tierschutz" ist auch von Seiten des Gesetzgebers zurzeit nicht abgeschlossen. Die derzeitige Formulierung in Art. 20 GG zum "Schutz der natürlichen Lebensgrundlagen" wird im Hinblick auf den Tierschutz dahingehend kritisiert, dass sie "die Frage einer Nichtanthropozentrik des Lebensschutzes nicht explizit beantwortet" (von der Pfordten 1995, S. 53). Darüber hinaus wird darauf verwiesen, dass die Formulierung "im Rahmen der verfassungsmäßigen Ordnung durch die Gesetzgebung" zwar keinen expliziten Gesetzesvorbehalt darstelle, eine künftige Interpretation jedoch als "offen" (von der Pfordten 1995, S. 55) gelten müsse. Von verschiedenen Autoren wird daher argumentiert, dass ein effektiver Tierschutz nur durch eine Aufnahme des Tierschutzes als Staatsziel in das Grundgesetz gewährleistet wäre, da er nur auf diese Weise als gleichrangiges Gut neben der Freiheit der Forschung verankert werden könne: Unter Rückgriff auf

die (vorhandene) Staatszielbestimmung "Umweltschutz" ist ein individueller Schutz jedes einzelnen Tieres zurzeit nicht ausreichend gedeckt; entsprechend müsste eine *Staatszielbestimmung Tierschutz* und eine entsprechende Erweiterung des Tierschutzgesetzes den *Schutz der eigenständigen tierlichen Interessen* höher als bislang bewerten (Händel 1996; von Loeper 1996; Nida-Rümelin/von der Pfordten 1996, S. 490 ff.).

Auch das *Bundesverfassungsgericht* hat sich grundsätzlich für eine Berücksichtigung des Gegenstandes Tierschutz durch die Verfassung ausgesprochen und deutlich gemacht, dass ein effektiver Tierschutz im Interesse des Gemeinwohls liegt (BverfGE 53, 56; E 36, 47). Eine Implementierung des Tierschutzes in das Grundgesetz ist aber sowohl in der Literatur als auch in der Rechtsprechung umstritten (Honnefelder et al. 1998, S. 50). Die praktische Auswirkung eines verfassungsrechtlich verankerten Tierschutzes wären außerordentlich groß, denn ein solches Postulat würde die Justiz und den Gesetzgeber zwingen, Güterabwägung zwischen sich widerstreitenden Grundrechten und Staatszielen vorzunehmen (Bechthold 1998).

So wird entsprechend auch im *Deutschen Bundestag* zurzeit diskutiert, ob der Tierschutz in Deutschland Verfassungsrang genießen soll, ähnlich wie es schon in der Schweiz der Fall ist. Dort erlässt der Schweizer Bund in Art. 24 novies der Bundesverfassung Vorschriften über den Umgang mit dem Keim- und Erbgut von Tieren, Pflanzen und Organismen. Er trägt dabei der Würde der Kreatur Rechnung und schützt die genetische Vielfalt der Tier- und Pflanzenarten. Dies bedeutet, dass dem Tierschutz durch den verwendeten Begriff der "Würde der Kreatur" in der Schweiz Verfassungsrang zukommt. Der Tierschutz stellt eine Schranke für das Grundrecht der Forschungsfreiheit dar. Ein eventuell beabsichtigtes oder erlassenes Klonierungsverbot könnte z.B. dann die Forschungsfreiheit zulässigerweise einschränken (Simon et al. 1998).

In Deutschland hatte der *Bundesrat* einen Gesetzesantrag im Bundestag zur Änderung des Grundgesetzes durch Einführung einer Staatszielbestimmung Tierschutz schon am 28.11.1997 auf Initiative der Länder Rheinland-Pfalz und Sachsen-Anhalt gebilligt. Der Antrag des Bundesrates zielte auf die Einfügung eines Art. 20 b in das Grundgesetz mit folgendem Wortlaut: "Tiere werden als Mitgeschöpfe geachtet. Sie werden im Rahmen der Gesetze vor vermeidbaren Leiden und Schäden geschützt." Dabei wird der Tierschutz stets im Hinblick auf die Beschränkung von Tierversuchen verstanden (Simon et al. 1998, S. 91 ff.). Am 29.05.1998 wurde im Bundestag über diesen Antrag beraten, ohne dass in der letzten Legislaturperiode des Deutschen Bundestages eine Entscheidung über den Antrag erging.

Für eine konkrete Entscheidung bleibt die 14. (oder eine spätere) Legislaturperiode des Bundestages abzuwarten. Formuliertes Ziel der jetzigen Bundesregierung ist es, den Tierschutz auf nationaler wie europäischer Ebene weiter voranzubringen; auf nationaler Ebene arbeitet die jetzige Bundesregierung weiter an der Verankerung des Tierschutzes im Grundgesetz, dem Bundestag liegen zurzeit entsprechende Vorschläge zur Beratung vor (BML 1999b).

Würde der entsprechende Artikel tatsächlich in das Grundgesetz aufgenommen, könnte das bei einer entsprechenden Bewertung der Klonierung als Eingriff, der mit Schmerzen oder Leiden für die betroffenen Tiere verbunden ist, in Folge bedeuten, dass das Klonen von Tieren gegen ein verfassungsrechtlich geschütztes Gut, nämlich den Tierschutz, verstößt. Es bestünde somit möglicherweise eine verfassungsimmanente Schranke für Art. 5 Abs. 3 GG (die Freiheit der Forschung), denn der Eingriff durch eine Reglementierung des Klonens in den Schutzbereich des Art. 5 Abs. 3 GG ist dann zulässig, wenn er durch eine Schranke des Grundrechtes gedeckt ist. Für den Fall, dass der Tierschutz Verfassungsrang erhielte, könnte das Klonen von Tieren entsprechend die Grundrechte Dritter (nämlich der Tiere) berühren. Der Tierschutz als ein verfassungsrechtlich geschütztes Rechtsgut würde in diesem Fall ein kollidierendes Verfassungsgut darstellen (verfassungsimmanente Schranke) und könnte durch das Klonen verletzt werden.

Aus einer Aufwertung der Position des Tierschutzes in der Normenhierarchie durch eine Staatszielbestimmung folgt aber nicht umstandslos, dass bestimmte Eingriffe und Behandlungen an Tieren, wie das Klonieren (genauso aber auch schon bislang praktizierte Methoden in der Tierzucht oder auch Bedingungen in der landwirtschaftlichen Praxis der Massentierhaltung), grundsätzlich und immer unter Rückgriff auf Grundrechte (über einfachgesetzliche Regelungen hinaus) verboten wären. Ob sich aus dem Staatsziel Tierschutz Einschränkungen für den Einsatz der Klonierungstechniken ergeben, bliebe immer höchstrichterlicher Entscheidung nach einer jeweiligen Prüfung des konkreten Einzelfalls und entsprechender Abwägung der Konsequenzen vorbehalten. Ein "Staatsziel Tierschutz" schließt wohl insofern die Nutzung von Tieren durch den Menschen nicht aus, sie erhöht aber ggf. die Anforderungen an die erforderliche Rechtfertigung.

3. Rechtliche Regulierung des Klonens im Ausland

Aus einer vergleichenden Betrachtung der öffentlichen Diskussion im Ausland ergibt sich der Eindruck, dass das Klonen von Tieren im europäischen Ausland aber auch in den USA nicht in dem Maße problematisiert wird, wie in Deutschland. Auch werden die verschiedenen Klonierungsverfahren im Unterschied zur deutschen Diskussion nicht so detailliert erörtert.

Zusammenfassend (vgl. Simon et al. 1998) ist auf der Ebene der einfachgesetzlichen Regelungen für die Länder Großbritannien, Frankreich, Österreich, Niederlande, Griechenland, Schweiz und USA festzustellen, dass es zwar in fast allen untersuchten Ländern Tierschutzgesetze gibt, diese aber das Klonen von Tieren in keinem Fall erfassen. Es fehlt an einer Ergänzung der Tierschutzgesetze im Hinblick auf das Schutzobjekt. Während in Deutschland durch § 7 Abs. 1 Nr. 1 und 2 TierSchG sowohl lebende Tiere als auch Embryonen, Föten und Trägartiere in den Schutzbereich des Gesetzes miteinbezogen sind, erstrecken sich die Tierschutzgesetze im Ausland nur auf das lebende Tier. Embryonen und Föten werden vom Schutzbereich nicht erfasst. Einzige Ausnahme bildet der "Animals Act" in Großbritannien, der zwar nicht einschlägig ist, jedoch auch Föten in den Schutzbereich miteinbezieht.

Ein Klonierungsverbot gibt es in keinem der untersuchten Länder. Im Folgenden soll ein kurzer Überblick bezüglich der Verfassungs- und Gesetzeslage in den genannten Ländern gegeben werden (vgl. Simon et al. 1998, S. 59 ff.).

In den *Niederlanden* ist nach den Vorschriften des "Animal Experiments Act" die Zulässigkeit aller Tierversuche unter ethischen Aspekten zu beurteilen. Das entsprechende Gesetz vom 12.01.1977 enthält jedoch (noch) keine Regelungen bezüglich des Klonens. Dagegen wird gemäß Art. 66, 67 des "Animal Health and Welfare Act" vom 24.09.1992 das Klonen von Tieren geregelt (nur in den Niederlanden gibt es ein (solches) Gesetz über das Klonen von Tieren). Das Klonen von Tieren durch Embryosplitting ist danach zulässig. Beim kerntransferbasierten Klonen hingegen handelt es sich um ein genehmigungspflichtiges Vorhaben. Der Minister für Landwirtschaft, Naturschutz und Fischerei muss das wissenschaftliche Vorhaben im Bereich der Klonierung nach Beratung mit dem Biotechnologie-Ausschuss genehmigen. Die Genehmigung setzt ein wichtiges Interesse an der Zellkerntransplantation oder an der genetischen Veränderung des Tieres sowie die ethische Akzeptanz des Vorhabens voraus. Inakzeptable Auswirkungen auf die Gesundheit und das Wohlergehen der Tiere dürfen nicht auftreten.

Die Genehmigungspflicht besteht seit dem In-Kraft-Treten des sog. "Biotechnologie-Dekrets für Tiere" vom 09.12.1996 sowohl für biotechnologische Handlungen an Tieren zu Versuchszwecken als auch zum Zwecke der Viehzucht oder der Xenotransplantation. Wenn ein grundsätzliches oder "vitales" Interesse am Kerntransfer besteht, wenn es keine Alternativen zu diesem Verfahren gibt und keine sonstigen o.g. Gründe entgegenstehen, ist das Klonen mit dieser Technik erlaubt. Da es im Bereich der Landwirtschaft zur Ertragssteigerung jedoch alternative Methoden gibt, ist eine Genehmigung für das Klonen von Tieren mit Hilfe des Kerntransfers nach diesen Voraussetzungen jedoch nicht zu erwarten. Für weitergehende Gesetzesvorhaben gibt es derzeit keine Hinweise.

In *Großbritannien* ist das Klonen von Tieren nach der gegenwärtigen Gesetzeslage zulässig, da es durch keinerlei bestehende Regelungen erfasst wird. Da überwiegende Rechtsmeinung ist, dass Klonen sei nicht mit Schmerzen oder Leiden für die Tiere verbunden, kommt der ansonsten relevante "Animals Act 1986" nicht zur Anwendung. Auch die Gesetze bezüglich landwirtschaftlicher Nutztiere ("Agriculture Act 1968" und "Welfare of Livestock Regulations 1994") enthalten keinerlei Regelungen oder Verbote zum Klonen. Über Initiativen zu relevanten Gesetzesänderungen ist derzeit nichts bekannt.

Auch in *Frankreich* besteht derzeit keine gesetzliche Regelung, die das Klonen von Tieren reglementiert oder verbietet, da sich über das potenziell in Frage kommende "Dekret bezüglich Tierversuche" sowie das "Gesetz bezüglich genetisch veränderter Organismen" kein Bezug zum Klonen herstellen lässt. Einfachgesetzliche Regelungen sowie konkrete neuere Gesetzesvorhaben bestehen nicht.

In *Österreich* könnten sich zum einen aus sog. Kompetenztatbeständen der Bundesverfassung sowie aus einfachgesetzlichen Regelungen auf Länderebene Notwendigkeiten zur Regulierung hinsichtlich des Klonens ergeben. Eine Überprüfung der in Frage kommenden Kompetenztatbestände Veterinärwesen (Art. 10 Abs. 1 Z 12 B-VG) sowie Gesundheitswesen (Art. 10 Abs. 1 Z 12 B-VG) zeigte jedoch keinerlei Zugriffs- bzw. Regulierungsmöglichkeiten. Auf Länderebene erfassen weder das *Tierversuchsgesetz* das Klonen von Tieren, noch enthält das *Tierzuchtgesetz* relevante Regelungsmöglichkeiten bezüglich des Klonens. Auch in Österreich bestehen zurzeit keine Initiativen zu Gesetzesänderungen.

Wie schon oben erwähnt, kommt zurzeit nur in der *Schweiz* dem Tierschutz Verfassungsrang zu. Da der Tierschutz eine Schranke für das Grundrecht der Forschungsfreiheit darstellt, könnte ggf. durch ein Klonierungsverbot die Forschungsfreiheit in zulässiger Weise eingeschränkt werden, aber nur dann, wenn

das Klonen den Regelungen des Tierschutzgesetzes entgegenstünde. Alle Verfahren des Klonens sind jedoch durch die Bestimmungen des *Tierschutzgesetzes* nicht erfasst und damit zulässig. Auch nach dem "Art. 2 der Verordnung betreffend die Zucht von Rindern", der sich aus dem Art. 33 Tierschutzgesetz ergibt, ist das Klonen von Tieren als Maßnahme zur Produktivitätssteigerung von landwirtschaftlichen Nutztieren erlaubt, solange die Artenvielfalt gemäß "Art. 24 novies Abs. 3 der Bundesverfassung" nicht eingeschränkt ist. Grundsätzlich ist das Klonen somit zulässig, es sei denn, eine Einschränkung ergibt sich daraus, dass im speziellen Einzelfall eine Genehmigung erteilt werden muss. In Vorbereitung ist derzeit eine "Gesetzgebung über die nichthumane Gentechnologie". Im Rahmen dessen wurde auch ein Änderungsvorschlag für das Landwirtschaftsgesetz gemacht, nach dem das neue Gesetz Auflagen für das Klonen von Nutztieren enthalten soll.

In *Griechenland* gibt es keine einfachgesetzlichen Regelungen hinsichtlich des Klonens von Tieren. Auch verfassungsrechtliche Regelungen, die eine Reglementierung des Klonens theoretisch als geboten erscheinen lassen könnten, konnten nicht ausgemacht werden. Im Hinblick auf die prinzipiell berücksichtigungswürdigen "Grundrechte der griechischen Verfassung von 1975", die Wissenschafts- und Forschungsfreiheit (Art. 16 Abs. 1), das Recht auf körperliche Unversehrtheit (Art. 7 Abs. 2), das Recht auf Umweltschutz (Art. 24 Abs. 1) sowie das Recht auf Gesundheit (Art. 21 Abs. 3) bestehen nur generelle Schutzpflichten des Gesetzgebers, die aus der wertsetzenden Bedeutung der Grundrechte hervorgehen. Solange das Klonen von Tieren keine konkrete oder absehbare Gefahr für die in den Grundrechten geschützten Rechtsgüter darstellt, ist das Klonen zulässig und gerechtfertigt. Relevante Gesetzesentwürfe werden derzeit nicht vorbereitet.

Auch in den *USA* gibt es keine gesetzlichen Regelungen hinsichtlich des Klonens von Tieren; gesetzliche Vorhaben, das Klonen von Tieren zu reglementieren, sind nicht in Vorbereitung.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass es im Ausland (in den Ländern, die hier Untersuchungsgegenstand waren) kein Verbot des Klonens von Tieren gibt, nationale Tierschutzgesetze das Klonen nicht speziell erfassen und auch ansonsten nicht speziell einschlägig sind. Gesetzliche Regelungen zum Klonen existieren bislang nur in den Niederlanden.

Tierschutz-Regelungen im europäischen Recht

Am 02.10.1997 wurden die *Amsterdamer Verträge zur Änderung des Vertrages über die Europäische Union* unterzeichnet. Darin wurde erstmals ein verbindliches Protokoll zum Tierschutz aufgenommen, wonach sich die europäischen und nationalen Gesetzgeber verpflichten, bei der Festlegung und Durchführung der Politik der Gemeinschaft in den Bereichen Landwirtschaft, Verkehr, Binnenmarkt und Forschung dem Wohlergehen der Tiere in vollem Umfang Rechnung zu tragen. Durch das Protokoll soll sichergestellt werden, dass der Tierschutz verbessert und das Wohlergehen der Tiere als fühlende Wesen berücksichtigt wird. Weder die Verträge im Einzelnen noch das Protokoll enthalten jedoch weitergehende oder detaillierte Regelungen zum Tierschutz oder speziell zum Klonen (Simon et al. 1998, S. 18).

Die *Richtlinie des Rates zur Annäherung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere* vom 24.11.1986 hat den Tierschutz zum Gegenstand. Gemäß Art. 2 der Richtlinie umfasst ein Tierversuch jede Verwendung eines Tieres, die zu Schmerzen, Leiden, Ängsten oder dauerhaften Schäden führen kann, einschließlich der Eingriffe, die dazu führen sollen oder können, dass ein Tier auf eine solche Art geboren wird. Danach werden auch Embryos oder Föten vor Eingriffen geschützt, wenn die Geburt mit Schmerzen oder Leiden verbunden ist oder zu dauerhaften Schäden führen kann. Durch diese Richtlinie sollen jedoch nur Begrifflichkeiten festgelegt werden. Eine Reglementierung des Klonens enthält die Richtlinie nicht (Simon et al. 1998, S. 19).

Das *Europäische Übereinkommen vom 18.03.1986 zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Wirbeltiere* gilt für alle Tiere, die in Versuchen oder anderen wissenschaftlichen Verfahren verwendet werden oder zur Verwendung in solchen Verfahren bestimmt sind, wenn diese Verfahren Schmerzen, Leiden, Ängste oder dauerhafte Schäden verursachen können, einschließlich der Eingriffe, die dazu führen oder führen können, dass ein Tier unter solchen Umständen geboren wird. Dieser Anwendungsbereich wurde erweitert und umfasst nun auch Tiere, die Träger von Erb- gutveränderungen mit belastenden Auswirkungen sind. Geschützt werden nach dem Wortlaut aber nur lebende Tiere. Da beim Klonen keine Versuche am Tier durchgeführt werden, sondern es durch die Klonierungsverfahren zu Eingriffen an Embryos oder Föten kommt, die nicht in den Schutzbereich miteinbezogen

sind, fällt das Klonen nicht in den Anwendungsbereich dieses Übereinkommens (Simon et al. 1998, S. 19).

Das Klonen von Tieren könnte schließlich durch das *Änderungsprotokoll zu dem Europäischen Übereinkommen zum Schutz von Tieren in landwirtschaftlichen Tierhaltungen vom 6. Februar 1992* geregelt sein. Danach dürfen die natürliche oder künstliche Zucht oder Zuchtmethoden, bei denen einem der beteiligten Tiere Leiden oder Schäden zugefügt werden oder zugefügt werden können, nicht durchgeführt oder angewendet werden. Die Regelung erfasst ebenfalls nur die Leiden und Schäden, die dem Tier zugefügt werden. Die Klonierungsverfahren setzen jedoch in einem früheren Stadium an. Der Embryo oder Fötus, dem Schaden zugefügt werden könnte, wird durch dieses Änderungsprotokoll nicht erfasst.

Es zeigt sich bei diesem Überblick - ähnlich wie auch bei der Prüfung der nationalen Rechtslage im Ausland - dass es hinsichtlich des expliziten Tierschutzes im europäischen Recht keine einschlägigen Regelungen des Klonens von Tieren gibt.

VII. Schlussfolgerungen

Im Kontext der allgemeinen Entwicklung und Nutzung von Bio- und Gentechnik steht das Klonen beispielhaft für die Rasan- und Dynamik sowohl in Forschung und Entwicklung als auch in der Umsetzung von Ergebnissen der Grundlagenforschung und der Realisierung bislang für (biologisch oder methodisch) nicht erreichbar gehaltener Forschungs- und Anwendungsziele. Offensichtlich ist auch, dass die öffentliche und politische Wahrnehmung solcher Prozesse fast immer mit einer gewissen Verzögerung beginnt und dann gewissermaßen mit bereits geschaffenen und irreversibel scheinenden Tatsachen konfrontiert ist. Andererseits bleiben die Möglichkeit und Notwendigkeit, solche Prozesse kontinuierlich und zeitnah zu analysieren und Ziele und Instrumente zu ihrer verträglichen Gestaltung zu definieren.

Als ein wesentliches Ergebnis einer grundsätzlichen Einschätzung bzw. Beurteilung des Klonens kann festgehalten werden, dass das Klonen immer mit anderen Bio- und Gentechniken zusammen betrachtet werden muss. Denn die verschiedenen Klonierungstechniken werden nicht isoliert, sondern im Verbund mit anderen Biotechniken angewendet. Dabei sind wiederum manche Biotechniken unabdingbarer Bestandteil eines Klonierungsverfahrens, andere sind fakultativ. Deshalb können auch die *Auswirkungen* des Klonens nur im Zusammenhang mit der Anwendung weiterer Bio- und Gentechniken diskutiert (und bewertet) werden. Bei der Beurteilung des Forschungsstandes, der Anwendungsperspektiven und der Auswirkungen der Klontechniken ist deshalb der Forschungsstand der mit ihnen verbundenen Biotechniken mit zu berücksichtigen. Das gilt insbesondere für den Forschungsstand sowie die Ziele und Auswirkungen gentechnischer Manipulationen, sowohl im Bereich der Biomedizin als auch im Bereich der Landwirtschaft. Eine Bewertung des Klonens im Rahmen von Bio- und Gentechniken erscheint auch deshalb geboten, weil dem Klonen zugerechnete *Folgen* bzw. Auswirkungen fast immer *keine allein klon-spezifischen* Folgen sind.

Noch ist nicht genau absehbar, ob oder wann (Gen- und/oder) Klontechniken bei Tieren so weit entwickelt sind, dass sie in der Biomedizin und in der Landwirtschaft auf breiter Basis kommerziell eingesetzt werden könnten. Die auf der theoretischen Ebene bahnbrechenden, aber bezüglich ihrer Praktikabilität (noch) geringen Fortschritte bei gen- und klontechnischen Verfahren sind sowohl Folge technischer Probleme als auch grundlegender biologischer

Bedingungen. Insbesondere hinsichtlich des anvisierten Klonens transgener Tiere gilt, dass sich in einem im Laufe der Evolution entstandenen Genom einer Art nicht ohne weiteres ein geeigneter Ort für zusätzliche fremde Gene finden lässt. Auswirkungen der (bio-genetischen) Manipulationen lassen sich immer erst im Nachhinein und gegebenenfalls erst nach Generationen feststellen bzw. beurteilen. Vor diesem Hintergrund kommt einem verantwortbaren Umgang mit diesen neuen biomedizinischen Erkenntnissen und Möglichkeiten eine besondere Rolle zu. Es müssen einerseits kontinuierlich und frühzeitig Rahmenbedingungen bedacht werden, die der Forschung Raum für die Entwicklung neuer Anwendungen erschließen und belassen und gleichzeitig klare Grenzen für das Vertretbare aufzeigen. Der Bedarf an TA-Analysen im Bereich möglicher Anwendungsperspektiven des kerntransferbasierten Klonens ist auf absehbare Zeit als weiterhin hoch anzusehen.

1. Grundlagenforschung

Das Klonen mit Hilfe des Kerntransfers aus einer erwachsenen Körperzelle hat dazu beigetragen, viele bislang in der Entwicklungsbiologie noch unbeantwortete Fragen klären zu können. Zugleich wurde eine Vielzahl neuer und fruchtbarer Fragen aufgeworfen, die einer Klärung harren: Kann jede adulte Zelle (bzw. jeder Zellkern) wieder totipotent gemacht werden, und wie erfolgt die dafür notwendige Reprogrammierung? Kann eine Spenderzelle so manipuliert werden, dass ihr Kern zum Klonen besser geeignet sein wird und die Effizienz des Klonens damit steigt?

Allein an Schafen oder Kühen wäre die Untersuchung dieser Fragen allerdings auf Grund der langen Tragzeiten, geringen Wurfgrößen und aufwendigen Haltung dieser Tiere sehr zeitraubend und kostspielig. Da aber nunmehr (erstmalig 1998) auch das Klonen von Mäusen (also klassische Versuchstiere) möglich geworden ist, lassen sich viele der Fragen wohl auf praktikable Weise untersuchen. Mäuse haben kurze Tragzeiten, werfen viele Junge und sind einfach zu halten. Zudem ist über ihre Genetik sehr viel mehr bekannt als über die von anderen Säugetieren. Forschungsgruppen müssten auch keine zusätzlichen Investitionen zum Halten von Schafen oder Rindern einplanen, wenn sie die Bedingungen des Klonens analysieren oder sich diese Technik anderweitig zu Nutze machen wollen.

Mit Hilfe von Mäusen lassen sich die Bedingungen des Klonens relativ rasch optimieren, und es ist zu erwarten, dass diese Technik schnelle Fortschritte machen wird, auch in der Behebung von anfänglich noch vermehrt aufgetretenen Problemen und Risiken (Reprogrammierungsfehler auf Zell- bzw. Embryoebene, geringere Überlebensrate von Klonen im Vergleich zu "natürlicher" Reproduktion, organische Beeinträchtigungen der Klontiere etc.). Drei Jahre nach dem Klon-Schaf "Dolly" hat das Unternehmen PPL Therapeutics in Edinburgh erstmals und erfolgreich mehrere Schweine aus Körperzellen einer erwachsenen Sau geklont (<http://www.newscientist.com/news/07.03.2000>). Nach neuesten Berichten scheinen geklonte Tiere auch nicht einer (organisch spürbaren) vorzeitigen Zellalterung zu unterliegen, ein Aspekt, der insbesondere im Hinblick auf eine (evtl. sogar vielfache) Reklonierung von Bedeutung ist: Japanischen Wissenschaftlern ist es gelungen, ein geklontes Rind als erwachsenes Tier noch einmal zu klonen. Trotz des potenziellen Gewinns für die Forschung besteht das eigentliche Ziel des Institutes, an dem dieses Experiment geglückt ist, in der tatsächlichen Anwendung, nämlich in der (schnellen) Produktion schmackhaften Fleisches: In Japan wird Fleisch geklonter Rinder bereits im Supermarkt verkauft (<http://www.newscientist.com/news/27.01.2000>).

2. Medizinische Anwendungen

Der Sprung von der Grundlagenforschung hin zur Anwendung scheint bei der Technik des kerntransferbasierten Klonens also bereits vollzogen zu sein. Auch in der biomedizinischen Forschung und der angewandten Medizin zeigt das Klonen neue oder kürzere Wege auf, so z.B. bei der kostengünstigen und massenhaften Gewinnung von therapeutisch wirksamen Proteinen, der Herstellung transgener Tiere sowie der Gewinnung von Ersatzgewebe zur Transplantation.

Beim Gene Pharming, dem zurzeit am weitesten vorangeschrittenen Anwendungsfeld, erscheint der Nutzen dann groß, wenn es sich dabei um (medizinisch wertvolle) Proteine handelt, die anders als durch das Klonen transgener Tiere kaum ökonomisch herzustellen wären. Der Nutzen einer Erzeugung pharmazeutischer Produkte mit Hilfe von transgenen Tieren lässt sich allerdings nur dann verifizieren, wenn zum einen die potenziellen Arzneimittel sich in der tatsächlichen Verwendung befinden sowie die möglichen, kurz- und langfristigen Risiken für die Tiere und die Umwelt dadurch konkreter benannt und letztlich kontrolliert werden können. Von daher besteht dann, wenn das

Klonen von Tieren zu diesem Zwecke in der Gesellschaft grundsätzlich befürwortet wird, die dringende Notwendigkeit, diese Anwendungen auch tatsächlich einer praktischen Prüfung zu unterwerfen.

Als ein vielversprechender Anwendungsbereich erscheint auch die Gewinnung von (körpereigenem) Ersatzgewebe zum Zwecke einer Transplantation. Insbesondere der (langfristig denkbare) Weg einer künstlich gesteuerten Dedifferenzierung und Neudifferenzierung patienteneigener Zellen (ohne den Umweg der Herstellung embryonaler, pluripotenter Zellen bzw. eines Embryos) böte etliche Vorteile, sowohl aus medizinischer als auch aus ethischer Sicht. Diesbezüglich besteht - vor dem Hintergrund des Embryonenschutzgesetzes gerade auch in Deutschland - sicherlich ein erheblicher Klärungsbedarf, ob es sinnvoll bzw. legitim ist, z.B. zwischen einem "reproduktiven Klonen" und einem "therapeutischen Klonen" zu unterscheiden. Dies kann an einem Beispiel verdeutlicht werden: Wissenschaftler einer privaten Firma in den USA haben jüngst aus der Hautzelle eines Mannes und der Eizelle einer Kuh, aus der das Erbgut zuvor entfernt wurde, einen menschlichen Klon geschaffen, der *in vitro* 14 Tage heranreifte, bevor er getötet wurde. Das Ziel dieser Forschung war es, aus menschlichen Klon-Embryonen Stammzellen zu gewinnen, um Organe und Gewebe für die Transplantation zu züchten (Wechselwirkung 1999, S. 70).

Bis zur Möglichkeit der Herstellung körpereigenen Ersatzgewebes scheint es jedoch noch ein langer Weg zu sein, und etliche Fragen (besonders der Zellreprogrammierung) müssen von der Forschung geklärt werden: Lassen sich aus Eizellen molekulare Reprogrammierungsfaktoren isolieren und charakterisieren und mit ihrer Hilfe ausdifferenzierte Zellen dedifferenzieren, ohne ihren Kern in eine Eizelle transferieren zu müssen? Könnten mit Hilfe solcher Faktoren Zellen dedifferenziert und gezielt zur Neudifferenzierung angeregt werden, ohne dass ein "Kerntransfer-Embryo" erzeugt werden muss? Wenn ja, dann wäre dies von enormer medizinischer Bedeutung: Ersatzgewebe für Transplantationszwecke könnte dann direkt aus dem Patienten gewonnen, also gesundes eigenes Gewebe (der einen Sorte) so verändert werden, dass es krankes Gewebe (der anderen Sorte) funktionell ersetzen kann. Damit könnten nicht nur alle Abstoßungsprobleme umgangen werden, es müsste auch kein zuvor erzeugter Embryo "verbraucht" werden. Das ist zurzeit noch Zukunftsmusik, doch durch die Forschungsmöglichkeiten, die das kerntransferbasierte Klonen in dieser Hinsicht eröffnet, erscheint die Entwicklung solcher therapeutisch einsetzbarer Zellen nicht nur nicht mehr ausgeschlossen zu sein (<http://www.newscientist.com/news/29.01.2000>). Es wird auch die Frage zu beantworten sein, welche Ziele und Rahmenbedingungen hierfür gelten sollen.

Ob es gelingt, mit Hilfe der Klonierungstechniken bessere Untersuchungsmodelle für menschliche Krankheiten in Groß- bzw. Nutztieren zu schaffen, ist nicht gesichert. Entsprechende Entwicklungen haben gerade erst begonnen. Bislang ist noch kein Krankheitsmodell mit Hilfe des kerntransferbasierten Klonens erzeugt worden. Forschungen und Realisierungsmöglichkeiten sollten jedoch sorgfältig geprüft werden, da die Herstellung von transgenen Tieren mit Hilfe des kerntransferbasierten Klonens erstmalig die Möglichkeiten verspricht, auch auf diesem Wege Krankheitsmodelle für menschliche Krankheiten in Großtieren zu schaffen, die je nach zu untersuchender Krankheit im Hinblick auf anatomische, physiologische oder genetische Charakteristika bisherigen Modellen bei der Maus überlegen sein könnten. Der Herstellung genetisch identischer Tiere mittels kerntransferbasierten Klonens zur vergleichenden Untersuchung von Arzneimitteln kommt hingegen vermutlich keine größere Bedeutung zu.

3. Anwendungen in der Landwirtschaft

Mit dem permanenten Zuwachs genetischen Wissens auch im Nutztierbereich und den damit verbundenen Möglichkeiten zur Erstellung transgener Tiere können in Kombination mit dem kerntransferbasierten Klonen (Klonen allein bewirkt keinen züchterischen Fortschritt) neue Strategien in der Tierproduktion und -zucht eingesetzt werden. Vielfach wird erwartet, dass mit Hilfe dieser Technologien - insbesondere auch transgene - Tiere mit veränderten (landwirtschaftlichen) Eigenschaften effizienter als bisher möglich erzeugt werden können. Maßgebend für die Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit des Einsatzes des Klonens in der Landwirtschaft wäre die Effektivität der Klonierungstechnik. Sollte sich die Methode des Klonens von erwachsenen Tieren zu einem Routineverfahren weiterentwickeln lassen, könnte dies erhebliche Auswirkungen auf die Produktions-, Betriebs-, und Agrarstrukturen haben.

Wenn sich das kerntransferbasierte Klonen tatsächlich im Agrarbereich als eine praxistaugliche und auch ökonomische Alternative bzw. Perspektive darstellen würde, dann könnte eine Einführung des Klonens in die landwirtschaftliche Praxis die schon durch die Anwendung bisheriger gen- und biotechnischer Verfahren zu beobachtende *Konzentration der im Tierzuchtsektor tätigen Betriebe, Organisationen und Unternehmen* noch verstärken bzw. beschleunigen. Tierproduktion würde überwiegend in landwirtschaftlichen Großunternehmen,

Tierzucht überwiegend in gewerblichen Tierzuchtunternehmen betrieben, nicht mehr in einer Vielzahl landwirtschaftlicher Betriebe.

In diesem Zusammenhang wären auch die Inhalte und Regelungen des Tierzuchtgesetzes zu erörtern. Das Tierzuchtgesetz lässt *gewerbliche Zuchtunternehmen* bisher nur für sog. Hybridzuchtprogramme zu. Da der Einsatz biotechnologischer Verfahren die Einrichtung von gewerblichen Zuchtunternehmen begünstigt, wird vermutlich ein Druck entstehen, das Tierzuchtgesetz dahingehend zu ändern, gewerbliche Zuchtunternehmen auch außerhalb der Hybridzucht zuzulassen. Etliche Experten argumentieren, dass eine solche *Gesetzesänderung* notwendig sei, damit der Züchtungsfortschritt in der Tierzucht nicht durch eine rechtliche Marktzutrittsschranke beeinträchtigt und ein freier Wettbewerb zwischen den verschiedenen Organisationsformen ermöglicht wird.

Des Weiteren kann angenommen werden, dass das Klonen zu einer weiteren Produktionssteigerung und damit zu einer noch größeren Überschussproduktion (von z.B. Milch und Fleisch) in der Landwirtschaft beitragen könnte. Eine *weitere Verschärfung des Strukturwandels* innerhalb dieses Sektors - der zumindest in Teilbereichen nicht mehr rückgängig zu machen sein wird - wäre die Folge, insgesamt einhergehend mit einer Verringerung von Betrieben und Arbeitsplätzen im Agrarbereich. Dabei ist unwahrscheinlich, dass dieser Beschäftigungsrückgang in der Landwirtschaft durch die Schaffung neuer "industrieller Arbeitsplätze" auf dem Lande kompensiert werden würde, denn die in Folge des Einsatzes der Klonierungstechniken möglicherweise neu geschaffenen Arbeitsplätze wären nicht standortgebunden und würden sich vermutlich eher auf Unternehmensstandorte außerhalb des Agrarbereichs konzentrieren.

Die mit Hilfe eines praxistauglichen kerntransferbasierten Klonens eventuell ausgelöste Senkung der Produktionskosten könnte ggf. zwar kurzfristig zur Verbesserung der wirtschaftlichen Situation landwirtschaftlicher Unternehmen beitragen. Bei anhaltendem (und zu erwartendem) Preisdruck auf den Agrarmärkten würden aber auch die Erzeugerpreise nachgeben, und der Konzentrationsprozess würde sich auch unter veränderten Zucht- und Produktionsbedingungen fortsetzen - mit allen sozialen Härten für die betroffenen Landwirte. Die Einführung einer neuen Biotechnologie - wie das Klonen - wird in der Regel nur dann rentabel sein, wenn sie optimal zusammen mit anderen gesteigerten Betriebsmitteln genutzt werden kann. Dabei käme das Klonen denjenigen Betrieben zugute, die schon jetzt einen erheblichen Rationalisierungsgrad und einen großen Produktionsumfang haben. Folglich kann festgehalten werden, dass unter den derzeitigen agrarpolitischen Rahmenbedingungen die Anwendung des kerntransferbasierten Klonens voraussichtlich zu einem forcierten Strukturwandel

führen würde und *nicht betriebsgrößenneutral* wäre. Etliche bäuerliche Familienbetriebe würden aufgeben müssen. Die *Entscheidungen über Zuchtziele und Zuchtpraxis würden zunehmend in den Einfluss von Biotechnologieunternehmen verlagert* und von außerlandwirtschaftlichen Bedingungen abhängig gemacht werden.

Die Anwendung bio- und gentechnischer Methoden in der Landwirtschaft, bzw. die resultierende Anpassung an die Forderungen moderner Landwirtschaft führte bereits im Rahmen der konventionellen Züchtung zu einer Reduktion der genetischen Vielfalt und zu einer Vielzahl bedenklicher Folgen für Umwelt und Natur. Neben der Gefährdung der bestehenden Rassenvielfalt (immer weniger hochgezüchtete Rassen) engen die o.g. Entwicklungen auch innerhalb der wenigen bevorzugten Rassen die genetische Vielfalt ein. Dies betrifft sowohl die gewünschten Leistungseigenschaften als auch die unerwünschten Merkmale wie Krankheitsanfälligkeit. Das *Klonen* (als routinemäßige Klonzüchtung) *würde den bisherigen Trend zur Verengung der genetischen Vielfalt verschärfen* (und letztlich Inzucht bedeuten) sowie (wenn nicht entsprechend gestaltet) möglicherweise zunehmend unumkehrbar machen. Auch hier könnte sich politischer Gestaltungsbedarf im Hinblick auf das Tierzuchtgesetz ergeben - je nachdem, welche Einengung der genetischen Vielfalt noch für tolerabel gehalten wird - denn ein explizites Ziel dieses Gesetzes ist es, im züchterischen Bereich die Erzeugung der Tiere so zu fördern, dass eine genetische Vielfalt erhalten wird.

Eine Einschränkung der genetischen Vielfalt wirkt sich auch auf die Tiergesundheit aus, wodurch die o.g. Problematik noch verschärft würde, insbesondere auch im Hinblick auf die Option der Vervielfältigung gentechnisch veränderter Nutztiere. Kritisch wären nicht nur eine einseitige Selektion auf Hochleistung zu hinterfragen - die Einführung des Klonens würde vermutlich auch die Tendenz verstärken, dass Individuen einzelner Rassen sich nicht mehr ohne technische Unterstützung fortpflanzen können. Zu problematisieren wären auch Versuche, z.B. Tiere mit Resistenzgenen gegen systemimmanente Krankheiten an die (zumeist künstlichen) Haltungsbedingungen einer Intensivtierhaltung anzupassen, bzw. die Gesundheitsprobleme dieser intensiven Tierhaltung auf dem Wege der gentechnischen Veränderung der Tiere und der anschließenden Vervielfältigung durch Klonen lösen zu wollen, statt *die Persistenz problematischer (falscher) Zuchtziele und artwidriger Haltungsbedingungen in den Blick zu nehmen*.

Voraussetzung für die Abwehrfähigkeit der einzelnen Tiere ist jedoch auch eine genetische Variabilität innerhalb der Tierpopulationen bzw. Zuchtbestände. Eine zunehmende Verringerung der genetischen Diversität der Bestände durch

züchterische Selektion - bis hin zum kerntransferbasierten Klonen - kann zudem einen weiteren Sachzwang provozieren: die Zunahme des prophylaktischen und therapeutischen Medikamenteneinsatzes bei problematischen Haltungsbedingungen. Deshalb erscheinen im Bereich der Tiergesundheit - unter besonderer Berücksichtigung des kerntransferbasierten Klonens - erhebliche Forschungsaktivitäten hinsichtlich der Ursachenvermeidung und der Entwicklung mittel- und langfristiger Gesundheitsstrategien in der Tierzucht notwendig und besonders förderungswürdig zu sein.

Insgesamt gesehen ließe sich ein *grundsätzlicher Einwand* gegenüber dem Einsatz des Klonens in der Landwirtschaft formulieren, nämlich der Einwand *der möglichen Behinderung eines eigentlich notwendigen Paradigmenwechsels hin zu einer nachhaltigen, sozial- und umweltverträglicheren Landwirtschaft*. Bei der Bio- und Gentechnologie in der Landwirtschaft orientiert man sich derzeit hauptsächlich an der Optimierung und Spezialisierung technischer Entwicklungsprozesse. Bio- und Gentechnologie sind Teil eines Agrarsystems, das sehr arbeitsteilig, detail- und kapitalorientiert ist. Kennzeichen sind spezialisierte Betriebe und Agrarregionen, Spezialwissen und analytische Biologie, Senkung der Kosten durch Massenproduktion sowie Vollauslastung der Technik (und der Tiere und Pflanzen) etc. Die Lösung landwirtschaftlicher Probleme wird zumeist in der Tiefe statt in der Breite gesucht, und auch das Klonen setzt entsprechend bei dem individuellen Tier an, nicht bei den Synergismen des jeweiligen Ökosystems.

Ein nachhaltiges Agrarsystem benötigt jedoch den Erhalt der Ökosysteme und zwar sowohl den statischen Erhalt als auch den ihrer Funktionsfähigkeit (Dynamik). Dazu bedarf es aber auch des Erhalts der Ressourcen, insbesondere der (Vielfalt der) Energieträger und Materialien. Entsprechend bedarf eine ökologisch verträgliche(re) Landwirtschaft nicht so sehr der immer tieferen Spezialisierung und Isolierung von Disziplinen und Eingriffen. Notwendig ist eher die Optimierung ganzer Betriebssysteme und nicht die Maximierung isolierter Zielgrößen (wie z.B. geklonte Hochleistungstiere).

4. Ethik und Recht

Moralische und ethische Überzeugungen können in pluralistischen Gesellschaften wie der Bundesrepublik Deutschland nur in sehr begrenztem Maße allgemein verbindlich gemacht werden. Staat und Recht sollten möglichst große

Spielräume für das Zusammenleben unterschiedlicher weltanschaulicher und moralischer Überzeugungen eröffnen und insofern weltanschaulich so weit als möglich zurückhaltend sein. Dies hat unter anderem zur Folge, dass die Gesetzgebung in solchen Fragen einen *Kompromisscharakter* haben müssen. Vor diesem Hintergrund lassen sich *minimale Rahmenbedingungen* und darüber hinausgehende *optionale Anforderungen* an eine politische und rechtliche Regelung formulieren:

- Will man das Verfahren der Klonierung von Tieren grundsätzlich anwenden, so ist dies wohl nur unter der zweifachen Voraussetzung vertretbar, dass sowohl dem Gesichtspunkt der *Produktsicherheit* als auch dem Prinzip der *Leidensvermeidung* ausreichend Rechnung getragen wird. Mit Hilfe der Anwendung des Klonierungsverfahrens erzeugte Produkte müssen sicher sein und dürfen keine Nutzungsrisiken für den Menschen bergen. Dies gilt für die Produktion von Lebensmitteln ebenso wie zum Beispiel für die Produktion von Pharmaka (Gene Pharming) oder die Nutzung von Zellen, Geweben oder Organen von transgenen Tieren für Zwecke der Transplantation.
- Als zweite Bedingung ist zu fordern, dass die betroffenen Tiere - im Falle der Anwendung des Klonierungsverfahrens insbesondere die Tierklone aber auch die genetischen Elterntiere und als Zwischenwirte bzw. für die Austragung von Tierklonen vorgesehene Tiere (Entnahme und Einpflanzung von Embryonen, Hormonbehandlung etc.) - unter ihrer Behandlung nicht leiden. Eine medizinische und ökonomische Nutzung des Klonierungsverfahrens in der Tierzucht muss durch die beiden genannten Aspekte der Sicherheit und der Leidensvermeidung limitiert bleiben.

Ethikkommission und partizipative Verfahren

In der Diskussion über die Klonierung von Tieren durch Kerntransfer wird verschiedentlich die Einrichtung einer nationalen Ethikkommission problematisiert, die sich mit den moralisch-ethischen Fragen des Fortschrittes der biologischen und biomedizinischen Technologie insgesamt bzw. insbesondere mit den Folgen des Fortschrittes in der Biologie und der Medizin im nicht-humanen Bereich zu befassen hätte. Ihre Aufgabe bestünde in der Beobachtung wissenschaftlicher und technischer Entwicklungen in der Biologie und der Biomedizin, der Beratung der politischen Entscheidungsträgerinnen und Entscheidungsträger und der Information der Öffentlichkeit. Einer solchen Kommission sollten neben Naturwissenschaftlern und Veterinärmedizinern auch Juristen, Sozialwissen-

schaftler sowie Ethiker angehören. Bei den Kommissionsmitgliedern sollte es sich nicht um Interessenvertreter handeln, die eigene ökonomische Interessen im Bereich der Biotechnologie verfolgen. Erwägenswert wäre auch eine intensive Zusammenarbeit mit einer ebenfalls diskutierten nationalen Ethikkommission im Humanbereich. Unter Umständen wäre auch eine einzige, mit dem gesamten menschlichen wie nicht-menschlichen Bereich der wissenschaftlichen und technischen Entwicklungen in der Biologie und Biomedizin befasste, nationale Ethikkommission sinnvoll.

Das Klonen durch Kerntransfer wird, ähnlich wie manche Anwendungen gentechnischer Verfahren, in der Öffentlichkeit nicht als eine unproblematische Technik angesehen, obgleich die ökologischen und sozialen Risiken zumeist nicht im Vordergrund der Diskussion stehen. Mit dem Klonen durch Kerntransfer werden vielmehr massive Umdeutungen des Umgangs des Menschen mit seiner (natürlichen) Umwelt und der menschlichen Existenz selbst assoziiert. Insbesondere befürchten Teile der Öffentlichkeit auch eine Anwendung des Verfahrens am Menschen. Sinnvoll könnte für diese Thematik daher (in Ergänzung zu einer o.g. Ethikkommission) eine Implementierung partizipativer Verfahren der Meinungsbildung sein (wie z.B. Konsensuskonferenzen oder Bürgerforen), die bereits bei den Entscheidungsfindungen über die Anwendungen der Klonierungsverfahren greifen und insbesondere die Funktion haben, die wertbezogenen Reaktionen in der Öffentlichkeit genauer zu ermitteln und zu strukturieren. An die Wissenschaft geht hierbei die Forderung, die tatsächlichen Wissensgrundlagen dieses Forschungsgebietes in transparenter und verständlicher Form zu vermitteln. Nur eine solche Wissensgrundlage macht einen sachlichen und offenen Diskurs möglich (und kann ggf. die Basis für künftige Entscheidungen über gesetzliche Rahmenbedingungen schaffen). Dieser Prozess der öffentlichen Meinungsbildung und Wissensvermittlung könnte somit zugleich einer entsprechenden Politikberatung dienlich sein.

Angesichts dessen, dass Ende 1999 "erfolgreich" die ersten Menschenaffen (Schimpansen) geklont wurden (<http://www.LifeScience.de/news/21.02.2000>), ist zumindest die Notwendigkeit rechtzeitiger Überlegungen und ggf. rechtlicher Regelungen im Hinblick auf das Klonen von Menschen wohl nicht von der Hand zu weisen.

Beirat "Tier als Mitgeschöpf"

Angesichts der grundsätzlichen Bedeutung der Fragestellung nach dem Staatsziel "Tierschutz" könnte die Einrichtung eines "Beirates" überlegenswert sein,

der insbesondere mit der Aufgabe betraut wäre, den semantischen und moralisch-ethischen Gehalt des in § 1 TierSchG gebrauchten Ausdrucks "Mitgeschöpf" zu explizieren.

Auch wenn die Klonierung von Tieren durch den Normzweck des TierSchG zurzeit nicht oder nur teilweise erfasst wird, scheint angesichts der grundlegenden ethisch-moralischen Bedeutung der Thematik, die nicht nur die Tierklonierung, sondern auch die Anwendung gentechnischer Methoden in der Tierzucht bis hin zur Herstellung transgener Tiere betrifft, die Frage, was unter "Mitgeschöpflichkeit" zu verstehen ist und welche Schlussfolgerungen daraus zu ziehen sind, von großer Bedeutung. Der Terminus "Mitgeschöpf", der eine Beschränkung menschlicher Interessen im Umgang mit Tieren begründet, gibt zu einer zweifachen (rechtsethischen) Überlegung Anlass. Erstens, ob die Behauptung der "Mitgeschöpflichkeit" der Tiere eine Überwindung des durchgängig anthropozentrischen Zuges der bundesdeutschen Rechtsverfassung impliziert; zweitens, ob die Rechtsverfassung im Hinblick auf die Frage des Klonens von Tieren anwendungsfähig gemacht werden kann bzw. sollte. Ein Beirat (vgl. Bayertz et al. 1999) könnte daher im Einzelnen

- den semantischen und ethisch-moralischen Gehalt des Ausdrucks "Mitgeschöpf" explizieren,
- den rechtsethischen und rechtssystematischen Status des § 1 TierSchG näher charakterisieren,
- untersuchen, welche rechtlichen und ethisch-moralischen Ressourcen § 1 TierSchG, evtl. in Verbindung mit Art. 20 a GG, für die Überwindung einer rein anthropozentrischen Ausrichtung des Rechtes bietet, und
- ob die Formulierung von § 1 TierSchG im Hinblick auf das Problem der Klonierung von Tieren oder auch der Anwendung gentechnischer Methoden an Tieren - anders als bisher - anwendungsfähig gemacht werden kann.

Literatur

1. In Auftrag gegebene Gutachten

BAYERTZ, K., ACH, J.S., PASLACK, R., PLATZER, K., SCHMIDT, K.W. (1998a): Klonen von Tieren - Ethische und Politische Beurteilung. Argos-Institut für gesellschaftliche Studien, praktische Philosophie und Bildung e.V. (argos), Münster

BAYERTZ, K., ACH, J.S., PASLACK, R., PLATZER, K., SCHMIDT, K.W. (1998b): Nachtrag zum Abschlussbericht "Klonen von Tieren - Ethische und Politische Beurteilung". Argos-Institut für gesellschaftliche Studien, praktische Philosophie und Bildung e.V. (argos), Münster

BIRCHMEIER, C., BRITSCH, ST. (1998): Chancen und Risiken der Entwicklung und Anwendung des Klonens sowie der Gentechnik und der Reproduktionstechnik bei der Züchtung von Tieren für die biomedizinische Forschung. Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Medizinische Genetik, Berlin

HENZE, A., ZEDDIES, A. (1998): Klonen bei Tieren - Auswirkungen in der Nutztierzucht. Institut für Agrarpolitik und Landwirtschaftliche Marktlehre sowie Institut für Landwirtschaftliche Betriebslehre der Universität Hohenheim, Stuttgart

HONNEFELDER, L., LANZERATH, D., HILLEBRAND, I. (1999): Klonen von Tieren - Kriterien einer ethischen Urteilsbildung. Institut für Wissenschaft und Ethik e.V., Abteilung für biomedizinische Ethik, Bonn

IDEL, A. (1999): Kommentargutachten zu den Themen "Klonen von Tieren in der Biomedizinischen Forschung" sowie "Auswirkungen des Klonens von Tieren im Bereich der Nutztierzucht und Landwirtschaft". Barsbek

KOLLEK, R., HARTUNG, ST., DE WIT, CHR. (1998): Klonen in der biomedizinischen Forschung: Möglichkeiten und Perspektiven, Grenzen und Risiken. FG Medizin/Neurobiologie des Forschungsschwerpunktes Biotechnik, Gesellschaft und Umwelt (FSP BIOGUM) der Universität Hamburg, Hamburg

NIEMANN, H., WRENZYCKI, C. (1998): Entwicklungsstand und Anwendungsperspektiven des Klonens von Labor- und Nutztieren. Institut für Tierzucht und Tiervershalten, Abteilung Biotechnologie, der Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft (FAL), Mariensee/Neustadt

SIMON, J., BRAUN, S., VESTING, J. (1998): Rechtliche Aspekte des Klonens von Tieren. Europäische Akademie für Umwelt und Wirtschaft e.V. sowie Forschungszentrum Biotechnologie und Recht, Universität Lüneburg

2. Weitere Literatur

ACH, J.S. (1998): Hello Dolly? Biotechnik, Biomoral und Bioethik. In: Ach et al. 1998, S. 123-155

ACH, J.S., BRUDERMÜLLER, G., RUNTENBERG, C. (Hg.) (1998): Hello Dolly? Über das Klonen. Frankfurt a.M.

AKADEMIE FÜR TIERSCHUTZ (1997): Vermehrung genetisch identischer Tiere durch Klonen. Beantwortung des Fragenkataloges zur Anhörung des Bundestagsausschusses für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten am 11. Juni 1997, Ausschuss für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten, Ausschussdrucksache 13/773

ALBRECHT, J. (1998): Ist Dolly eine Ente? In: DIE ZEIT Nr. 31, 1998

ALBRECHT, J., SCHUH, H., SOLTER, D. (1998): "An Dolly gibt es keine Zweifel". In: DIE ZEIT Nr. 33, 1998

ALTNER, G. (1998): Leben in der Hand des Menschen - Die Brisanz des biotechnischen Fortschritts. Darmstadt

ARBEITSGEMEINSCHAFT DEUTSCHER RINDERZÜCHTER E.V. (ARD) (Hg.) (1997): Rinderproduktion in der Bundesrepublik Deutschland 1996. Bonn

ASHWORTH, D., BISHOP, M., CAMPBELL, K., COLMAN, A., KIND, A., SCHNIEKE, A., BLOTT, S., GRIFFING, H., HALEY, C., MCWHIR, J., WILMUT, I. (1998): DNA Microsatellite Analysis of Dolly. In: Nature 394, S. 329

BECHTHOLD, I. (1998): "Wenn Zigaretten-Diebstahl strafbar ist, der eines Pferdes aber nicht" - Rechtsschutz für Tiere. In: Frankfurter Rundschau, 03.01.1998

BEDELL, M.A., JENKINS, N.A., COPELAND, N.G. (1997a): Mouse Models of Human Disease - Part I: Techniques and Resources for Genetic Analysis in Mice. In: Genes Dev. 11, S. 1-10

BEDELL, M.A., LARGAESPADA, D.A., JENKINS, N.A., COPELAND, N.G. (1997b): Mouse Models of Human Disease - Part II: Recent Progress and Future Directions. In: Genes Dev. 11, S. 43

BEIER, H.M. (1996): Embryonale Frühentwicklung: Die Totipotenz menschlicher Blastomeren ist zeitlich eng begrenzt. In: Gynaecology 17, S. 233-234.

BEIER, H.M. (1998): Klonieren - 1. Zum Problemstand. In: Korff et al. 1998, S. 401-403.

BEIRAT DES GEN-ETHISCHEN NETZWERKES (1997): "Goodbye Dolly" - Offener Brief an die Mitglieder des Deutschen Bundestages, München, 11. März 1997. In: Gen-ethisches Netzwerk 1997, S. 26

BEAUFTRAGTER DES RATES DER EKD FÜR AGRARSOZIALE FRAGEN (1997a): Klonen von Tieren. Pressemitteilung vom 26.02.

BEAUFTRAGTER DES RATES DER EKD FÜR AGRARSOZIALE FRAGEN [JUNG, W.C.] (1997b): Stellungnahme aus der EKD zur Klonierung von Tieren: Gegen den Weg vom sterblichen Individuum zum unsterblichen "Dividuum". Pressemitteilung vom 26.02.

BILD DER WISSENSCHAFT (1997): "Ein Klonierungsverbot bei Tieren ist illusorisch" - Ein Gespräch mit Jens Reich. In: Nr. 5, S. 28-30

BLASCO, M.A., LEE, H.W., HANDE, M.P., SAMPER, E., LANSDORP, P.M., DEPINHO, R.A., GREIDER, C.W. (1997): Telomere Shortening and Tumor Formation by Mouse Cells Lacking Telomerase RNA. In: Cell 91, S. 25-34

BML (Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten) (Hg.) (1995): Auswirkungen biotechnischer Neuerungen in der Tierzucht. Schriftenreihe des BML, Reihe A: Angewandte Wissenschaft, Heft 443, Bonn

BML (Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten) (1997): Tierschutzbericht 1997. Deutscher Bundestag, Drucksache 13/7016, Bonn

BML (Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten) (1998): Bekanntmachung der Neufassung des Tierschutzgesetzes vom 25. Mai 1998. In: Bundesgesetzblatt Jg. 1998 Teil I Nr. 30, Bonn, S. 1105-1120

BML (Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten) (1999a): Tierschutzbericht 1999. Bonn

BML (Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten) (1999b): Informationen Nr. 10, 8.3.1999

BODNAR, A.G., QUELLETTE, M., FROLKIS, M., HOLT, S.E., CHIU, C.P., MORIN, G.B., HARLEY, C.B., SHAY, J.W., LICHTENSTEINER, S., WRIGHT, W.E. (1998): Extension of Life Span by Introduction of Telomerase into Normal Human Cells. In: Science 279, S. 349-352

BONDIOLI, K.R., WESTHUSIN, M.E., LOONEY, C.R. (1990): Production of Identical Offspring by Nuclear Transfer. In: Theriogenology 33, S. 165-174

BOWEN, R.A., REED, M.L., SCHNIEKE, A., SEIDEL, G.E., STACEY, A., THOMAS, W.K., KAJIKAWA, O. (1994): Transgenic Cattle Resulting from Biopsic Embryos: Expression of c-ski in a Transgenic Calf. In: Biol. Reprod. 50, S. 664-668

BREM, G., KRÄUSSLICH, H. (1988): MOET beim Rind - Zuchtprogramme auf der Grundlage neuzeitlicher biotechnischer Möglichkeiten. In: Züchtungskunde 60, S. 419-437

BREYER, H. (1997): "Keine Ethik-Berater, sondern Klonierungs-Werber". Pressemitteilung, 30.05.97, Brüssel. In: Gen-ethisches Netzwerk 1997, S. 14

BOYCE, N. (1998): Go Forth and Multiply. In: New Scientist, 25.07., S. 4-5

BUNDESREGIERUNG (1997a): Klonierung beim Menschen. Biologische Grundlagen und ethisch-rechtliche Bewertung - Stellungnahme der Wissenschaftlerkommission. Deutscher Bundestag, Drucksache 13/7590, Bonn

- BUNDESREGIERUNG (1997b): Beratung der Tagesordnungspunkte 14 (Drucksache 13/7243) sowie ZP11 (Drucksache 13/7250). In: Deutscher Bundestag: Stenografischer Bericht, 167. Sitzung, Plenarprotokoll 13/167, Bonn, S. 15122-15134
- BUNDESREGIERUNG (1998): Unterrichtung durch die Bundesregierung. Bericht zur Frage eines gesetzgeberischen Handlungsbedarfs beim Embryonenschutzgesetz auf Grund der beim Klonen von Tieren angewandten Techniken und der sich abzeichnenden weiteren Entwicklung. Deutscher Bundestag, Drucksache 13/11263, Bonn
- BUNDESVERBAND DER TIERVERSUCHSGEGNER - MENSCHEN FÜR TIERRECHTE E.V. (1998): Stellungnahme zum Klonen von Tieren.
- BUTLER, D. (1998): French Clone Provides Support for Dolly. In: Nature 392, S. 113
- CAMPBELL, K.H.S. (1998): Look on the Bright Side of Cloning. In: Nat. Med. 4, S. 557-558
- CAMPBELL, K.H.S., MCWHIR, J., RITCHIE, W.A., WILMUT, I. (1996): Sheep Cloned by Nuclear Transfer from a Cultured Cell Lone. In: Nature 380, S. 64-66
- CASPAR, J. (1999): Tierschutz im Recht der modernen Industriegesellschaft - Eine rechtliche Neukonstruktion auf philosophischer und historischer Grundlage. Baden-Baden
- CERNAJ, I., CERNAJ, J. (1997): Am Anfang war Dolly. Geklont und manipuliert - Leben als Spielzeug der Wissenschaft. München
- CHEONG, H.-T., TAKAHASHI, Y., KANAGAWA, H. (1993): Birth of Mice after Transplantation of Early Cell-Cycle-Stage Embryonic Nuclei into Enucleated Oocytes. In: Biol. Reprod. 48, S. 958-963
- CIBELLI, J.B., STICE, S.L., GOLUEKE, P.J., KANE, J.J., JERRY, J., BLACKWELL, C., ABEL PONCE DE LEON, F., ROBL, J.M. (1998a): Cloned Transgenic Calves Produced from Nonquiescent Fetal Fibroblasts. In: Science 280, S. 1256-1258
- CIBELLI, J.B., STICE, S.L., GOLUEKE, P.J., KANE, J.J., JERRY, J., BLACKWELL, C., ABEL PONCE DE LEON, F., ROBL, J.M. (1998b): Transgenic Bovine Chimeric Offspring Produced from Somatic Cell-derived Stem-like Cells. In: Nat. Biotechnol. 16, S. 642-646
- CLARKE, H.J. (1992): Nuclear and Chromatin Composition of Mammalian Gametes and Early Embryos. In: Biochem. Cell. Biol. 70, S. 856-866
- CLARKE, H.J., MCLAY, D.W., MOHAMED, O.A. (1998): Linker Histone Transitions during Mammalian Oogenesis and Embryogenesis. In: Dev. Genet. 22, S. 17-30
- COHEN, J. (1997): Can Cloning Help Save Beleaguered Species? In: Science 276, S. 1329-1330
- COHEN, P. (1998): Organs without Donors. In: New Scientist, 11.07.1998
- COLLAS, P., BARNES F.L. (1994): Nuclear Transplantation by Mikroinjection of Inner Cell Mass and Granulosa Cell Nuclei. In: Mol. Reprod. Dev. 38, S. 264-267

COOPER, D.K.C., YE, Y., ROLF, L.L. jr., ZUHDI, N. (1991): The Pig as Potential Organ Donor for Man. In: Cooper, D.K.C., Kemp, E., Reemtsma, K., White, D.J.G. (Hg.): Xenotransplantation: The Transplantation of Organs and Tissues between Species, S. 481-500. Berlin

COUNCIL FOR RESPONSIBLE GENETICS (CRG) USA (1997): Aufruf: Für ein weltweites Verbot der Klonierung von Menschen und für eine breite Debatte über die Biotechnologie. In: Gen-ethisches Netzwerk 1997, S. 30

CRAN, D.G., JOHNSON, L.A., MILLER, N.G.A., COCHRANE, D., POLGE, C. (1993): Production of Bovine Calves Following Separation of X- and Y-Chromosome Bearing Sperm and In Vitro Fertilisation. In: Vet. Rec. 132, S. 40-41

DAECKE, S.M. (1997): Schöpfung an der Börse - Gentechnik innerhalb der "Creatio continua". In: Evangelische Kommentare 5, S. 286-287

DEMATAWEWA, C.M., BERGER, P.J. (1998): Break-even Cost of Cloning in Genetic Improvement of Dairy Cattle. In: J. Dairy Sci. 81, S. 1136-1147

DEPARTMENT OF TRADE AND INDUSTRY OFFICE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY (Hg.) (1997): The Cloning of Animals from Adult Cells. Government Response to the Fifth Report of the House of Commons Select Committee on Science and Technology, 1996-97 Session, London

DER SPIEGEL (1998): "Gefährlicher als die Bombe" - SPIEGEL-Gespräch mit dem Molekularbiologen Lee Silver über das Klonen von Menschen und die genetische Zweiklassengesellschaft der Zukunft. Nr. 29, S. 142-145

DEUTSCHER BUNDESTAG (1997a): Antrag der Fraktionen CDU/CSU, SPD, Bündnis 90/DIE GRÜNEN und F.D.P.: Verbot des Klonens von Menschen. Deutscher Bundestag, Drucksache 13/7243, Bonn

DEUTSCHER BUNDESTAG (1997b): Kurzprotokoll der 74. Sitzung des Ausschusses für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten. Nichtöffentliche Anhörung zum Thema "Vermehrung genetisch identischer Tiere durch Klonen". Protokoll-Nr. 13/74

DICKMAN, S. (1997): Menschen nach Maß? Über die Laborzucht von Embryozellen. In: DIE ZEIT, 25.07.1997

EMMERICH, M. (1998): You Can't Stop Science? Die Wissenschaft im Klon-Fieber. In: Dr. med. Mabuse 112, S. 42-44

ESER, A., FRÜHWALD, W., HONNEFELDER, L., MARKL, H., REITER, J., TANNER, W., WINNACKER, E.L. (1997): Klonierung beim Menschen. Biologische Grundlagen und ethisch-rechtliche Bewertung. Stellungnahme für den Rat für Forschung, Technologie und Innovation. In: Ach et al. 1998, S. 223-247

EUROPÄISCHE GEMEINSCHAFT (1998): Richtlinie 98/44 des Europäischen Parlamentes und des Europäischen Rates über den rechtlichen Schutz biotechnologischer Erfindungen vom 06.07.1998. In: Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften L 213, 30.07.1998, S. 13 ff.

EUROPÄISCHE GEMEINSCHAFT (1997): Verordnung (EG) Nr. 258/97 des Europäischen Parlamentes und des Europäischen Rates vom 27.01.1997 über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten. In: Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften L 43/1, 14.02.1997

EUROPÄISCHES PARLAMENT (1997): Entschließung zum Klonen. In: Genethisches Netzwerk 1997, S. 23-24

EUROPEAN COMMISSION (Hg.) (1997): The Europeans and Modern Biotechnology. Eurobarometer 46.1. Directorate General XII Science, Research and Development: Biotechnology, Luxembourg

EUROPÄISCHE KOMMISSION (1997): Verordnung (EG) Nr. 1813/97 der Kommission vom 19.09.1997 über Angaben, die zusätzlich zu den in der Richtlinie 79/112/EWG des Rates aufgeführten Angaben auf dem Etikett bestimmter aus genetisch veränderten Organismen hergestellter Lebensmittel vorgeschrieben sind. In: Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften L 257/7, 20.09.1997

EUROTRANSPLANT (1997): www.transplant.org/eur/WWW/FactFigures/index.htm

EVANGELISCHE AKADEMIE BAD BOLL (Hg.) (1998): Gene und Klone - Möglichkeiten sowie ethische Grenzen der Bio- und Gentechnologie bei Tieren. Protokolldienst 20/98, Bad Boll

FIRST, N.L., THOMSON, J. (1998): From Cows Stem Therapies? In: Nat. Biotechnol. 16, S. 620

GANTEN, D. (1998): Transgene Tiere - Ihre Nutzung in der Humanmedizin. In: Evangelische Akademie Bad Boll 1998, S. 58-64

GARRY, F.B., ADAMS, R., MCCANN, J.P., ODDE, K.G. (1996): Postnatal Characteristics of Calves Produced by Nuclear Transfer Cloning. In: Theriogenology 45, S. 141-152

GEN-ETHISCHER INFORMATIONS DIENST (1997): Schwerpunkt: Tiere für Menschen, Berlin

GEN-ETHISCHES NETZWERK E.V. (Hg.) (1997): "Dolly". Eine Materialsammlung über klonierte und genmanipulierte Tiere. Berlin

GLODEK, P. (1995): Wunsch und Wirklichkeit - Biotechniken in Zuchtprogrammen: Es bleibt noch viel zu tun. In: Der Tierzüchter 9, S. 20 ff.

GLODEK, P. (1997): Stellungnahme aus populationsgenetisch-tierzüchterischer Sicht zum Thema "Vermehrung genetisch identischer Tiere durch Klonen". Manuskript und Beantwortung des Fragenkataloges zur Anhörung im Ausschuss für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten des Deutschen Bundestages am 11.6.1997, Göttingen

HABERMAS, J. (1998): Biologie kennt keine Moral. In: ZEITPUNKTE 9, S. 34

HAMMER, C. (1995): Xenotransplantation - Kann sie halten, was sie verspricht? In: Deutsches Ärzteblatt 92(3), S. 99-103

- HAMMER, R.E., PURSEL, V.G., REXROAD, C.J., WALL, R.J., BOLT, D.J., PALMITER, R.D., BRINSTER, R.L. (1986): Genetic Engineering of Mammalian Embryos. In: *J. Anim. Sci.* 63, S. 269-278
- HÄNDEL, U.M. (1996): Chancen und Risiken einer Novellierung des Tierschutzgesetzes. In: *Zeitschrift für Rechtspolitik* 4, S. 137-142
- HANIEL, A. (1998): Klonieren - 2. Ethisch. In: Korff et al. 1998, S. 403-405
- HARRINGTON, J.J., VAN BOKKELEN, G., MAYS, R.W., GUSTASHAW, K., WILLARD, H.F. (1997): Formation of De Novo Centromeres and Construction of First-Generation Human Artificial Microchromosomes. In: *Nat. Genet.* 15, S. 345-355
- HEINISCH, R. (1997): Gegen die Klonierung von Menschen. In: *Gesellschaftspolitische Kommentare* Nr. 5/6, S. 49-50
- HENZE, A., ZEDDIES, J., GELDERMANN, H., MOMM, H. (1995): Auswirkungen fortpflanzungsbiologischer und molekulargenetischer Neuerungen in der Tierproduktion auf den gewerblichen Rechtsschutz, die Organisationsstruktur der Tierzucht und Tierhaltung, die Tierzuchtforschung sowie die Wettbewerbsfähigkeit im internationalen Vergleich. In: BML (Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten) (Hg.): *Auswirkungen biotechnischer Neuerungen in der Tierzucht*. Schriftenreihe des BML, Reihe A: *Angewandte Wissenschaft*, Heft 443, Bonn
- HERRLING, P. (1997): Bringt das Klonen mehr Schaden als Nutzen? In: *Wirtschaftswoche* 12, S. 57
- HÖHMANN-HEMPLER, G. (1998): Rinder. Milch und Ernährungssicherheit - Milchproduktion und Welthandel mit Milch. In: *BUKO Agrar Info* 77, 12/98
- HONNEFELDER, L., RAGER, G. (HG.) (1994): *Ärztliches Urteilen und Handeln - Zur Grundlegung einer medizinischen Ethik*. Frankfurt a.M./Leipzig
- HÜBNER, J. (1998): "Dolly" und die Folgen - Ethische Aspekte der Klonierung. In: *Universitas* 625, S. 631-642
- ILLMENSEE, K., HOPPE, P.C. (1981): Nuclear Transplantation in *Mus Musculus*: Developmental Potential of Nuclei from Preimplantation Embryos. In: *Cell* 23, S. 9-18
- IRRGANG, B. (1998): Wozu können Klonierungsverfahren dienen. Ethische Bewertungskriterien. In: Ach et al. 1998, S. 72-89
- ISENSEE, J. (1992): Das Grundrecht als Abwehrrecht und als staatliche Schutzpflicht. In: Isensee/Kirchhof 1992, S. 143-241
- ISENSEE, J., KIRCHHOF, P. (Hg.) (1992): *Handbuch des Staatsrechts der Bundesrepublik Deutschland* - Bd. V. Heidelberg
- JONAS, H. (1994): *Philosophische Untersuchungen und metaphysische Vermutungen*. Frankfurt a.M.
- JONAS, H. (1988): *Das Prinzip Verantwortung - Versuch einer Ethik für die technologische Zivilisation*. Frankfurt a.M.

- KALM, E. (1997): Zukunftstechnologien in der Rinderzucht. In: Züchtungskunde 69(6), S. 478-487
- KALM, E., SCHUIRMANN, B. (1990): Zuchtprogramme unter Einbeziehung biotechnischer Verfahren. In: Züchtungskunde 62(6), S. 441-452
- KEEFER, C.L., STICE, S.L., MATTHEWS, D.L. (1994): Bovine Inner Cell Mass as Donor Nuclei in the Production of Nuclear Transfer Embryos and Calves. In: Biol. Reprod. 50, S. 935-939
- KNIGHT, J. (1999): Male Clone Strikes a Blow for Equality. In: New Scientist, 05.07., S. 26
- KOLATA, G. (1997): Das geklonte Leben. München
- KOLLEK, R. (1998): Klonen ist Klonen - oder nicht? Warum der erste Menschenklon nicht die Gestalt ist, an der sich die Urteilsfindung orientieren muss. In: Ach et al. 1998, S. 19-45
- KONO, T. (1997): Nuclear Transfer and Reprogramming. In: Rev. Reprod. 2, S. 74-80
- KONO, T., KWON, O.Y., WATANABE, T., NAKAHARA, T. (1992): Development of Mouse Enucleated Oocytes Receiving a Nucleus from Different Stages of the Second Cell Cycle. In: J. Reprod. Fertil. 94, S. 481-487
- KORFF, W. (1992): Die Energiefrage - Entdeckung ihrer ethischen Dimension. Trier
- KORFF, W., BECK, L., MIKAT, P., HONNEFELDER, L., HUNOLD, G.W., MERTENS, G., HEINRICH, K., ESER, A. (Hg., im Auftrag der Görres-Gesellschaft) (1998): Lexikon der Bioethik. Gütersloh
- KOTO, Y., TANI, T., SOTOMARU, Y., KUROKAWA, K., KATO, J., DOGUCHI, H., YASUE, H., TSUNODA, Y. (1998): Eight Calves Cloned from Somatic Cells of a Single Adult. In: Science 282, S. 2095-2098
- KRÄUSSLICH, H., BREM, G. (Hg.) (1997): Tierzucht und Allgemeine Landwirtschaftslehre für Tiermediziner. Stuttgart
- KREBS, A. (Hg.) (1997): Naturethik - Grundtexte der gegenwärtigen tier- und ökoethischen Diskussion. Frankfurt a.M.
- KRUIP, TH.A.M., DENHAAS, J.H.G. (1997): In Vitro Produced and Cloned Embryos: Effects on Pregnancy, Parturition and Offspring. In: Theriogenology 47, S. 43-52
- KUWER, A. (1997): Gewinnung entwicklungscompetenter Oozyten bei hormonell stimulierten präpuberalen Rindern durch ultraschallgeleitete transvaginale Follikelpunktion. Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover
- LAING, P. (1996): Sandoz: The Unrecognized Potential of Xenotransplantation. London
- LAMPERT, H. (1997): Die Wirtschafts- und Sozialordnung der Bundesrepublik Deutschland. München

- LATHAM, K.E., MCGRATH, J., SOLTER, D. (1995): Mechanistic and Developmental Aspects of Genetic Imprinting in Mammals. In: *Int. Rev. Cytol.* 160, S. 53-98
- LAWSON, J.H., PLATT, J.L. (1996): Molecular Barriers to Xenotransplantation. In: *Transplantation* 62, S. 303-310
- LEWIS, R. (1997): Embryonic Stem Cells Debut Amid Little Media Attention. In: *The Scientist* 11(19), S. 1-4
- LEIST, A. (1998): Die vernünftigen Grenzen der Ethik. In: Ach et al. 1998, S. 199-205
- LIGHTOWLERS, R.N., CHINNERY, P.F., TURNBULL, D.M., HOWELL, N. (1997): Mammalian Mitochondrial Genetics: Heredity, Heteroplasmy and Disease. In: *Trends in Genetics* 13, S. 450-455
- LINZEY, A. (1997): Ethical and Theological Objections to Animal Cloning. In: *Bulletin of Medical Ethics*, S. 18-22
- MALYGUINE, A.M., PLATT, J.L., SAADI, S., DAWSON, J.R. (1996): Human Natural Killer Cells Induce Morphologic Changes in Porcine Endothelial Cell Monolayers. In: *Transplantation* 61, S. 161-164
- MALYGUINE, A.M., SAADI, S., Holzkecht, R.A., PATTE, C.P., SUD, N., PLATT, J.L., DAWSON, J.R. (1997): Induction of Procoagulant Function in Porcine Endothelial Cells by Human Natural Killer Cells. In: *J. Immunol.* 159, S. 4659-4664
- MCCLINTOCK, S. (1998): Impact of Cloning on Cattle Breeding Systems. In: *Proceedings of the Cloning Symposium: Reprogramming Cell Fate-Transgenesis and Cloning*, 15.-16. April, Melbourne, Australia
- MCGRATH, J., SOLTER, D. (1984a): Inability of Mouse Blastomere Nuclei Transferred to Enucleated Zygotes to Support Development in Vitro. In: *Science* 226, S. 1317-1319
- MCGRATH, J., SOLTER, D. (1984b): Completion of Mouse Embryogenesis Requires Both the Maternal and Paternal Genomes. In: *Cell*, S. 179-183
- MEI, Q., ZOU, X.G., DU, M. (1993): Studies on the Early Development of Nucleoplasmic Hybrid Embryos Between Mouse and Rabbit by Nuclear Transplantation. Summary. In: *National Library of Medicine Medline*, <http://www.nlm.nih.gov>
- MENG, L., ELY, J.J., STOUFFER, R.L., WOLF, D.P. (1997): Rhesus Monkeys Produced by Nuclear Transfer. In: *Biol. Reprod.* 57, S. 454-459
- MENRAD, K. (1998): Future Impacts of Biotechnology on Agriculture, Food Production and Food Processing - a Delphi Survey. Final Report to the Commission of the European Union, DG XII. Karlsruhe
- MENRAD, K., GIESSLER, ST., STRAUSS, E. (1998): Auswirkungen der Biotechnologie auf Landwirtschaft und Lebensmittelindustrie - eine Delphi-Studie - Ergebnisse für Deutschland. Fraunhofer Institut Systemtechnik und Innovationsforschung, Karlsruhe, Stuttgart

- MONK, M. (1992): The X Chromosome in Development in Mouse and Man. In: J. Inherit. Metab. Dis. 15, S. 499-513
- MÜLLER, A. (1995): Ethische Aspekte der Erzeugung und Haltung transgener Nutztiere. Stuttgart
- MÜLLER, M. (1998): Biotechnologie und Gentechnik in der Tierproduktion. Kommissionsvorlage 14/89, Enquete-Kommission des schleswig-holsteinischen Landtages "Chancen und Risiken der Gentechnologie", Kiel
- NATURE (1998): ...as Japanese Announce Cloned Twin Calves. In: Nr. 394, S. 114
- NATURE BIOTECHNOLOGY (1998): Clones from Adult Cow. In: Nr. 16, S. 703
- NATURE BIOTECHNOLOGY (1998): Japan Studies Elevated Cloning Deaths. In: Nr. 16, S. 992
- NICKEL, U. (1998): Tierschutzaspekte der modernen Nutztierzucht, Der kritische Agrarbericht. Kassel
- NICHOLAS, F.W., SMITH, C. (1983): Increased Rates of Genetic Change in Dairy Cattle by Embryo Transfer and Splitting. In: Anim. Prod. 36, S. 341-353
- NIDA-RÜMELIN, J. (Hg.) (1996): Angewandte Ethik. Die Bereichsethiken und ihre theoretische Fundierung. Ein Handbuch. Stuttgart
- NIDA-RÜMELIN, J., VON DER PFORDTEN, D. (1996): Tierethik II - Zu den ethischen Grundlagen des Deutschen Tierschutzgesetzes. In: Nida-Rümelin 1996, S. 484-509
- NIEMANN, H. (1997): Vermehrung genetisch identischer Tiere durch Klonen. Manuskript und Beantwortung des Fragenkataloges zur Anhörung im Ausschuss für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten des Deutschen Bundestages am 11.6.1997, Mariensee
- NIEMANN, H. (1998): Bio- und Gentechnologie bei Tieren: Herausforderungen für Wissenschaft und Praxis. In: Evangelische Akademie Bad Boll 1998, S. 6-13
- NIEMANN, H., MEINECKE, B. (Hg.) (1993): Geschlechtsbestimmung. In: ENKE-Verlag (Hg.): Embryotransfer und assoziierte Biotechniken bei landwirtschaftlichen Nutztieren, Stuttgart, S. 68-84
- NIJHOUT, H.F. (1990): Metaphors and the Role of Genes in Development. In: Bio-Essays 12, S. 441-446
- PASLACK, R., STOLTE, H. (Hg.) (1999): Gene, Klone und Organe - Neue Perspektiven in der Biomedizin. Frankfurt a.M.
- PATZIG, G. (1986): Der wissenschaftliche Tierversuch unter ethischen Aspekten. In: Hardegg, W., Preiser, G. (Hg.): Tierversuche und medizinische Ethik - Beiträge zu einem Heidelberger Symposium. Frankfurter Beiträge Band 3, S. 68-103
- PATZIG, G. (1987): Grenzen der Verfügungsgewalt über Tiere. In: Krautkrämer, H. (Hg.): Ethische Fragen an die modernen Naturwissenschaften. Frankfurt a.M.
- PENNISSI, E. (1997): Transgenic Lambs from Cloning Lab. In: Science 277, S. 631

- PENNISSI, E. (1998a): Where's the Beef? In: *Science* 270, S. 647
- PENNISSI, E. (1998b): After Dolly, a Pharming Frenzy. In: *Science* 279, S. 646-648
- PENNISSI, E. (1998c): Cloned Mice Provide Company for Dolly. In: *Science* 281, S. 495-496
- PENNISSI, E., WILLIAMS, N. (1997): Will Dolly Send in the Clones? In: *Science* 275, S. 1415-1416
- PETERS, L. (1999): Heilung oder Tabubruch. In: *Gen-ethischer Informationsdienst* 135/136, S. 39-40
- PETTERS, R.M., ALEXANDER, C.A., WELLS, K.D., COLLINS, E.B., SOMMER, J.R., BLANTON, M.R., ROJAS, G., HAO, Y., FLOWERS, W.L., BANIN, E., CIDECIYAN, A.V., JACOBSON, S.G., WONG, F. (1997): Genetically Engineered Large Animal Model for Studying Cone Photoreceptor Survival and Degeneration in Retinitis Pigmentosa. In: *Nat. Biotechnol.* 15, S. 965-970
- PETZOLD, U. (1998): Neues zum Klonen von Säugetieren. In: *Biologie in unserer Zeit* 28/4, S. 194-200
- PODSCHUN, T.E. (1999): Sie nannten sie Dolly - Von Klonen, Genen und unserer Verantwortung. Weinheim
- PRATHER, R.S., SIMS, M.M., ROBL, J.M., EYESTONE, W.H., FIRST, N.L. (1987): Nuclear Transplantation in the Bovine Embryo: Assessment of Donor Nuclei and Recipient Oocyte. In: *Biol. Reprod.* 37, S. 859-866
- PRATHER, R.S., SIMS, M.M., FIRST, N.L. (1989): Nuclear Transplantation in Early Pig Embryos. In: *Biol. Reprod.* 41, S. 414-418
- PRECHT, R.D. (1997): Noahs Erbe - Vom Recht der Tiere und den Grenzen des Menschen. Hamburg
- PRELLE, K. (1998): Transgene Tiere in Tierzucht und Veterinärmedizin. In: *Evangelische Akademie Bad Boll* 1998, S. 47-54
- REICHELT, B., NIEMANN, H. (1994): Generation of Identical Twin Piglets Following Bisection of Embryos at the Morula and Blastocyst Stage. In: *J. Reprod. Fert.* 100, S. 163-172
- REITER, J. (1997a): Vermehrung genetisch identischer Tiere durch Klonen. Manuskript und Beantwortung des Fragenkataloges zur Anhörung im Ausschuss für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten des Deutschen Bundestages am 11.6.1997, Mainz
- REITER, J. (1997b): Bringt das Klonen mehr Nutzen als Schaden? In: *Wirtschaftswoche* 12, S. 57
- RENARD, J.-P., CHASTANT, S., CHESNE, P., MARCHAL, J., CORDONNIER, N., CHARVARTE, P., VIGNON, X. (1999): Lymphoid Hypoplasia and Somatic Cloning. In: *Lancet* 353, S. 1489

- RICK, G., HADELER, K.G., LEMME, E., LUCAS-HAHN, A., RATH, D., SCHINDLER, L., NIEMANN, H. (1996): Longterm Ultrasound Guided Ovum Pick-up in Heifers from 6 to 15 Months of Age. In: *Theriogenology* 45, S. 356
- ROBERT KOCH-INSTITUT (1997): Vermehrung genetisch identischer Tiere durch Klonen. Manuskript und Beantwortung des Fragenkataloges zur Anhörung im Ausschuss für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten des Deutschen Bundestages am 11.6.1997, Berlin
- ROBL, J.M., STICE, S.L. (1989): Prospects for the Commercial Cloning of Animals by Nuclear Transplantation. In: *Theriogenology* 31, S. 75-84
- RÜTTGERS, J. (1997): Klonen für Medikamente vertretbar. In: *Handelsblatt*, 28.7.1997, S. 5
- SAITO, S., NIEMANN, H. (1993): In Vitro and In Vivo Survival of Bovine Demi-embryos Following Simplified Bisection and Transfer of One or Two Halves per Recipient. In: *J. Reprod. Dev.* 39, S. 251-258
- SCHLITT, M. (1998): Bewertung der Bio- und Gentechnologie bei Tieren aus christlicher Verantwortung. In: *Evangelische Akademie Bad Boll 1998*, S. 110-121
- SCHLITT, M. (1996): Gentechnologie in der Landwirtschaft. Ein Diskussionsbeitrag aus der Sicht christlicher Ethik. In: *Sill 1996*, S. 95-133
- SCHMITT, I. (1996): *Wettbewerbspolitik und Kartellrecht*. Stuttgart
- SCHNIEKE, A.E., KIND, A.J., RITCHIE, W.A., MYCOCK, S.A.R., RITSCHIE, M., WILMUT, I., COLMAN, A., CAMPBELL, K.H.S. (1997): Human Factor IX Transgenic Sheep Produced by Transfer of Nuclei from Transfected Fetal Fibroblasts. In: *Science* 278, S. 2130-2133
- SCHOCKENHOFF, E. (1998): Wie das Schaf, so der Mensch? Theologisch-ethische Überlegungen zur Nutzung der Gentechnologie. In: *Erwachsenenbildung* 44/1, S. 8-10
- SCHUH, H. (1998): Klonforscher wollen nicht nur kopieren - Sie suchen nach dem Jungbrunnen und wollen menschliche Ersatzteile züchten. In: *DIE ZEIT* 31, S. 24
- SCHWEITZER, A. (1960): *Kultur und Ethik*. München
- SEIDEL, G.E. (1992): Overview of Cloning Mammals by Nuclear Transplantation. In: Seidel jr. (Hg.): *Proc. "Symposium on Cloning Mammals by Nuclear Transplantation"*, Fort Collins, Colorado (USA) , S. 1-4
- SGRECCIA, E. (1997): Diskussionsbeitrag. In: *Die Woche*, 07.03.
- SHIELS, P.G., KIND, A.J., CAMPBELL, K.H.S., WADDINGTON, D., WILMUT, I., COLMAN, A., SCHNIEKE, A.E. (1999): Analysis of Telomere Lengths in Cloned Sheep. In: *Nature* 399, S. 316-317
- SIEP, L. (1998): "Dolly" oder Die Optimierung der Natur. In: Ach et al. 1998, S. 191-189

- SILL, B. (Hg.) (1996): Bio- und Gentechnologie in der Tierzucht - Ethische Grund- und Grenzfragen im interdisziplinären Dialog. Stuttgart
- SILVER, L.M. (1998): Das geklonte Paradies - Künstliche Zeugung und Lebensdesign im neuen Jahrtausend. München
- SIMS, M.M., FIRST, N.L. (1994): Production of Calves by Transfer of Nuclei from Cultured Inner Cell Mass Cells. In: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, S. 6143-6147
- SINGER, E., DUBROVA, Y., JEFFREYS, A.J., WILDE, C., FINCH, C.M.B., WELLS, M., PEAKER, M. (1998): DNA Fingerprinting Dolly. In: Nature 394, S. 329-330
- SMITH, C. (1989): Cloning and Genetic Improvement of Beefe Cattle. In: Anim. Prod. 49, S. 49-62
- SMITH, C., MEUWISSEN, T., GIBSON, J.P. (1987): On the Use of Transgenes in Livestock Improvement. In: Animal Breeding Abstracts 55, S. 1-10
- SMITH, L.C., WILMUT, I. (1989): Influence of Nuclear and Cytoplasmic Activity on the Development In Vivo of Sheep Embryos after Nuclear Transplantation. In: Biol. Reprod. 40, S. 1027-1035
- SOLTER, D. (1998): Dolly is a Clone - and no Longer Alone. In: Nature 394, S. 315-316
- STEINVORTH, U. (1998): Kritik der Kritik des Klonens. In: Ach et al. 1998, S. 90-122
- STARZL, T.E., MURASE, N., THOMSON, A., DEMETRIS, A.J. (1996): Liver Transplants Contribute to their Own Success. In: Nat. Med. 2, S. 163-165
- STICE, S.L., KEEFER, C.L. (1993): Multiple Generational Bovine Embryo Cloning. In: Biol. Reprod. 48, S. 715-719
- STICE, S.L., ROBL, J.M. (1988): Nuclear Reprogramming in Nuclear Transplant Rabbit Embryos. In: Biol. Reprod. 39, S. 657-664
- STREINZ, R. (1997): Rechtsgrundlagen für das Inverkehrbringen gentechnisch veränderter Lebensmittel. In: Lohner, M. (Hg.): Transgene Tiere in Landwirtschaft und Medizin, S. 175-196. Villingen-Schwenningen
- STROHMAN, R. (1993): Ancient Genomes, Wise Bodies, Unhealthy People: Limits of Genetic Paradigm in Biology and Medicine. In: Perspectives in Biology and Medicine 37, S. 112-145
- TAB (Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag) (1999): TA-Monitoring "Xenotransplantation" - Sachstandsbericht (Autoren: Petermann, Th., Sauter, A.). TAB-Arbeitsbericht Nr. 64, Berlin
- TEEPKER, G. (1990): Klonen wird die Organisation der Zucht radikal verändern. In: Der Tierzüchter 8, S. 338-339
- TEEPKER, G., SMITH, C. (1989): Combining Clonal Response and Genetic Response in Dairy Cattle Improvement. In: Anim. Prod. 49, S. 163-169

- THEN, C. (1997): Am Anfang war die Krebsmaus - Patente auf Leben? In: Frankfurter Rundschau, 30.06.1997
- THOMSON, J.A., MARSHALL, V.S. (1998): Primate Embryonic Stem Cell Lines. In: *Curr. Top. Dev. Biol.* 38, S. 133-165
- TINNEBERG, H.-R., OTTMAR, C. (Hg.) (1995): *Moderne Fortpflanzungsmedizin - Grundlagen, IVF, ethische und juristische Aspekte.* Stuttgart
- TRAVIS, J. (1997): Human Embryonic Stem Cells Found? In: ScienceNewsOnline, www.sciencenews.org, 19.07.1997
- TSUNODA, Y., YASUI, T., SHIODA, Y., NAKAMURA, K., UCHIDA, T., SUGIE, T. (1987): Full-term Development of Mouse Blastomere Nuclei Transplanted into Enucleated Two-Cell Embryos. In: *J. Exp. Zool.* 242, S. 147-151
- VDI NACHRICHTEN (1999): Gentechnik: Deutsche reproduzieren schottisches Experiment - "Wir wollen keine Menschen klonen". Nr. 3, S. 7
- VERBAND FORSCHENDER ARZNEIMITTELHERSTELLER (VFA) (1997): "VFA lehnt Übertragung von Klonierungsmethode auf Menschen ab". Pressemitteilung 25.02.1997, Bonn. In: *Gen-ethisches Netzwerk 1997*, S. 33
- VOGEL, G. (1999): Mice Cloned from Cultured Stem Cells. In: *Science* 286, S. 2437
- VON DER PFORDTEN, D. (1995): Die moralische und rechtliche Berücksichtigung von Tieren. In: Nida-Rümelin, J., von der Pfordten, D. (Hg.): *Ökologische Ethik und Rechtstheorie. Studien zur Rechtsphilosophie und Rechtstheorie Bd. 10*, Baden-Baden, S. 231-244
- VON DER PFORDTEN, D. (1998): Klonierung als Manipulation. In: Ach et al. 1998, S. 213-219
- VON LOEPER, E. (1996): Tierschutz ins Grundgesetz. In: *Zeitschrift für Rechtspolitik* 4, S. 143-149
- WAKAYAMA, T., PERRY, A.C.F., ZUCOTTI, M., JOHNSON, K.R., YANAGIMACHI, R. (1998): Full-term Development of Mice from Enucleated Oocytes Injected with Cumulus Cell Nuclei. In: *Nature* 394, S. 368-374
- WALKER, S.K., HARTWICH, K.M., SEAMARK, R.F. (1996): The Production of Unusually Large Offspring Following Embryo Manipulation: Concepts and Challenges. In: *Theriogenology* 45, S. 111-120
- WEINBERG, R.A. (1996): Wie Krebs entsteht. *Spektrum der Wissenschaft Spezial 5: Krebsmedizin*, S. 7-17
- WELLS, D.N., MISCIA, P.M., DAY, T.A., TERVIT, H.R. (1997): Production of Cloned Lambs from an Established Embryonic Cell Line: a Comparison Between In Vivo- and In Vitro-Matured Cytoplasts. In: *Biol. Reprod.* 57, S. 385-393
- WELLS, D.N., MISCIA, P.M., TERVIT, H.R. (1999): Production of Cloned Calves Following Nuclear Transfer with Cultured Adult Mural Granulosa Cells. In: *Biol. Reprod.* 60, S. 996-1005

- WILLADSEN, S.M. (1979): A Method for Culture of Micromanipulated Sheep Embryos and its Use to Produce Monozygotic Twins. In: *Nature* 277, S. 298-300
- WILLADSEN, S.M. (1986): Nuclear Transplantation in Sheep Embryos. In: *Nature* 320, S. 63-65
- WILMUT, I., SCHNIEKE, A.E., MCWHIR J., KIND, A.J., CAMPBELL, K.H.S. (1997): Viable Offspring Derived from Fetal and Adult Mammalian Cells. In: *Nature* 385, S. 810-813
- WILSON, J.M., WILLIAMS, J.D., BONDIOLI, K.R., LOONEY, C.R., WESTHUSIN, M.E., MCCALLA, D.F. (1995): Comparison of Birth and Growth Characteristics of Bovine Calves Produced by Nuclear Transfer (Cloning), Embryo Transfer and Natural Mating. In: *Anim. Reprod. Sci.* 38, S. 73-83
- WOOLLIAMS, J.A. (1989): The Value of Cloning in MOET Nucleus Breeding Schemes for Dairy Cattle. In: *Anim. Prod.* 48, S. 31-35
- WOOLLIAMS, J.A., WILMUT, I. (1989): Embryo Manipulation in Cattle Breeding and Production. In: *Anim. Prod.* 48, S. 3-30
- YANG X., JIANG, S., KOVACS, A., FOOTE, R.H. (1992): Nuclear Totipotency of Cultured Rabbit Morulae to Support Full-Term Development Following Nuclear Transfer. In: *Biol. Reprod.* 47, S. 636-643
- ZAKHARTCHENKO, V., DURCOVA-HILLS, G., STOJKOVIC, M., SCHERNTHANER, W., PRELLE, K., STEINBORN, R., MÜLLER, M., BREM, G., WOLF, E. (1999): Effects of Serum Starvation and Re-Cloning on the Efficiency of Nuclear Transfer Using Bovine Fetal Fibroblasts. In: *J. Reprod. Fertil.* 115, S. 325-331
- ZHANG, Y., LI, Y. (1998): Nuclear-Cytoplasmic Interaction and Development of Goat Embryos Reconstructed by Nuclear Transplantation: Production of Goats by Serially Cloning Embryos. In: *Biol. Reprod.* 58, S. 266-269

Anhang

1. Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Vergleich zwischen Mikroinjektion und Klonen für die Erzeugung rekombinanter Proteine in der Milchdrüse transgener Rinder.....	63
Tab. 2:	Mögliche Kostenvorteile durch Einsatz transgener geklonter Nutztiere bei der Erzeugung rekombinanter pharmazeutischer Proteine.....	64
Tab. 3:	Biotechnologische Methoden in der Tierzucht.....	104
Tab. 4:	Mögliche zeitliche Entwicklung des praktischen Einsatzes biotechnologischer Maßnahmen in der deutschen Tierzüchtung	114
Tab. 5:	Zusammensetzung des Expertenpanels	115
Tab. 6:	Akzeptanzunterschiede hinsichtlich biotechnologischer Neuerungen im Agrar- und Lebensmittelbereich zwischen den Ländern (in Meinungsanteilen der Expertengruppen).....	116
Tab. 7:	Einsatz klonierter Embryonen zur Vermehrung von Rindern, Schafen und Ziegen: Länderergebnisse gesamt (in %).....	117
Tab. 8:	Einsatz klonierter Embryonen zur Vermehrung von Rindern, Schafen und Ziegen: Länderergebnisse nach Expertengruppen (in %)	118

2. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Oozytenreifung und frühe Embryonalentwicklung	37
Abb. 2:	Genetisch-identische Vierlinge durch Blastomeren-Isolation	39
Abb. 3:	Schematische Darstellung des Klonens durch Kerntransfer	42
Abb. 4:	Schematische Darstellung des Kerntransfers mit embryonalen Zellen	45
Abb. 5:	Erstellung transgener Tiere durch Transfektion von Spenderzellen	102
Abb. 6:	Entwicklung der Milchleistung im Betrachtungszeitraum bei Einsatz verschiedener biotechnologischer Verfahren (Milchquote handelbar)	131

3. Internetadressen

Klonen

<http://guwep.georgetown.edu/nrcbl/cloning.htm>
<http://www.med.upenn.edu/~bioethic/Cloning/index1.html>
<http://www2.zeit.de/bda/int/zeit/aktuell/artikel/klonen.txt.19980212.html>
<http://www2.ri.bbsrc.ac.uk/library/research/cloning/>
http://headlines.yahoo.com/full_coverage/tech/cloning
http://biz.yahoo.com/prnews/980722/hi_cloning_1.html
<http://www.abcnews.com/sections/science/DailyNews/cloning980723.html>
<http://chicagotribune.com/news/nationworld/article/0,1051,ART-12315,00.html>
<http://www.pathfinder.com/time/magazine/1999/dom/980803/science.dolly>
<http://www.newscientist.com/nsplus/insight/clone/>
<http://www.phrma.org/genomics/documents/cloning.html>
<http://www.ncgr.org/gpi/odyssey/dolly-cloning/cloning/>
<http://www.nlm.nih.gov>
[http://www.newscientist.com./news/news.jsp?id=Dns2223112\)](http://www.newscientist.com./news/news.jsp?id=Dns2223112)
<http://www.LifeScience.de/news/>

Transgene Tiere

<http://www.bioscience.org/bioscience/knockout/knohome.htm>
<http://www.lmb.uni-muenchen.de/groups/ibelgaufts/etransgenic.html>
http://www.cco.caltech.edu/~mercer/htmls/rodent_genetics.html
<http://www.ornl.gov/TechResources/Trans/hmepg.html>
<http://www.dnxtrans.com/dnxtrans2.html>
<http://www.ourworld.compuserve.com/homepages/anthro/homepage.html>
[http://www.biomedcomp.com/4d.acgi\\$list](http://www.biomedcomp.com/4d.acgi$list)
<http://www.condor.mbc.r.tmc.edu/BEP/ERMB/home.html>
<http://www.bioscience.org/bioscience/urlists/transgen.htm>
<http://www.darwin.ceh.uvic.ca/bigblue/mm-abst.htm>
<http://www.b.shuttle.de/zuzie/GeN.html>
<http://www.biotechmobil.de/anwend3.htm>

Human Cloning

National Bioethics Advisory Commission (NBAC) (USA), Cloning Human Beings:
<http://www.bioethics.gov/bioethics/pubs.html>
 Declaration in defense of cloning and the integrity of scientific research:
http://www.secularhumanism.org/library/fi/cloning_declaration_17_3.html
 Report and Recommendations of the National Bioethics Advisory Commission, USA:
http://www.clark.net/pub/klaatau/cloning_report.html

The Human Genetics Advisory Commission (HGAC), HGAC Papers (UK):

<http://www.dti.gov.uk/hgac/papers/>

<http://www.yahoo.com/Science/Biology/Genetics/cloning/>

http://www.ncgr.org/gpi/odyssey/dolly-cloning/cloning_humans.html

http://www.secularhumanism.org/library/fi/madigan_17_3.html

Bioethik

ELSA-Ethische, legale und soziale Aspekte (Europäische Kommission, News):

<http://www.cordis.lu/elsa/>

STOA Web site on Ethics of research and Technology (European Parliament):

<http://www.uclan.ac.uk/facts/ethics/stoa/index.htm>

Biomedizin

Internet Resources on Reproductive Technologies:

http://www.acusd.edu/ethics/reproductive_technologies.html

Biomedical & Health Care Ethics Resources on WWW:

<http://www.ethics.ubc.ca/resources/biomed/eth-inst.html>

4. Abkürzungsverzeichnis

ARD	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Rinderzüchter e.V.
BGBI	Bundesgesetzblatt
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BML	Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten
BR-Drs	Bundesratsdrucksache
BT-Drs	Bundestagsdrucksache
BverfGE	Bundesverfassungsgericht
BverwGE	Bundesverwaltungsgericht
CBD	Convention on Biological Diversity (Biodiversitätskonvention)
CCNE	Comité Consultatif National d'Ethique
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DGFZ	Deutsche Gesellschaft für Züchtungskunde
DNA	Desoxyribonukleinsäure (auch DNS)
DTBI	Deutsches Tierärzteblatt
EPA	Europäisches Patentamt
ES	Embryonale Stammzellen
EschG	Embryonenschutzgesetz
ET	Embryonentransfer
FAL	Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
GG	Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland
ICM	Innere Zellmasse (IZM)
IVF	In-vitro-Fertilisation
KB	Künstliche Befruchtung, Künstliche Besamung
LMU	Ludwig-Maximilian-Universität (München)
MOET	Multiple Ovulation and Embryotransfer
OVG	Oberverwaltungsgericht
PCR	Polymerasenkettenreaktion (polymerase chain reaction)
RPN	Rinderproduktion Niedersachsen
SFB	Sonderforschungsbereich (der DFG)

TE	Trophektoderm
THH	Tierärztliche Hochschule Hannover
TierSchG	Tierschutzgesetz
TierZG	Tierzuchtgesetz
WTO	World Trade Organization

Glossar

Aggregationschimäre - Organismus, der durch In-vitro-Aggregation von pluri- oder totipotenten embryonalen Zellen unterschiedlicher Herkunft erstellt worden ist. Die Zellen werden meist aus frühen Embryonalstadien gewonnen und tragen unterschiedliche genetische Marker, um die spätere Identifizierung zu erleichtern.

Allel - Säuger besitzen einen doppelten (diploiden) Chromosomensatz, d.h. jedes der Chromosomen ist in 2 Kopien vorhanden (Ausnahme: Geschlechtschromosomen). Jedes Gen liegt damit in 2 Varianten vor, den sogenannten Allelen, von denen eines paternalen (väterlichen) und das andere maternalen (mütterlichen) Ursprungs ist. Ein diploider Organismus, der zwei verschiedene Allele eines Gens trägt, wird als heterozygot bezeichnet, während ein homozygoter Träger zwei Kopien des gleichen Allels trägt.

Aminosäuren - Bausteine der Proteine, deren Art und Abfolge durch die DNA-Sequenz der Gene bestimmt wird. Insgesamt gibt es mehr als 20 natürlich vorkommende Aminosäuren, die die Eiweißstoffe aufbauen.

androgenetischer Embryo - Embryo mit zwei Sätzen väterlicher Chromosomen. Das Auftreten wird selten in der Natur beobachtet. In vitro können solche Embryonen durch Übertragung eines männlichen Vorkerns nach vorheriger Entfernung des weiblichen Vorkerns erzeugt werden.

Anthropozentrik - (von griechisch: *anthropos* = Mensch und *kentron* = Mittelpunkt) bezeichnet eine philosophische bzw. theologische, meist ethikrelevante Position, die den Menschen in formaler erkenntnistheoretischer oder in materialer handlungsleitender Sicht an zentraler Stelle sieht. Gibt z.B. auf die Frage nach dem moralischen Wert der Natur die Antwort, dass die Natur keinen eigenen moralischen Wert besitzt und nur für den Menschen da ist.

Antibiotikum - Stoffwechselprodukt von Mikroorganismen, das andere Mikroorganismen in ihrem Wachstum hemmt oder abtötet.

Biodiversität - (auch biologische Vielfalt) umfasst drei verschiedene Ebenen: die genetische Vielfalt von Populationen und Individuen, die Artenvielfalt - also das Vorkommen verschiedener Arten in einem bestimmten Biotop - und die Vielfalt der Ökosysteme, d.h. die verschiedenen Wirkungsgefüge von Pflanzen, Tieren und Mikroorganismen mit der unbelebten Natur.

Biodiversitätskonvention - die Konvention der Vereinten Nationen über die biologische Vielfalt (CBD - Convention on Biological Diversity) wurde während der UN-Konferenz über Umwelt und Entwicklung in Rio de Janeiro (UNCED) am 5. Juni 1992 von 154 Staaten unterzeichnet, trat am 28. Dezember 1993 in Kraft und ist bislang von über 170 Staaten ratifiziert worden. Die Biodiversitätskonvention ist ein komplexes Regelwerk über den Schutz und die Nutzung der biologischen Vielfalt.

Biotechnologie - technisches Verfahren zur gezielten Nutzung und Beeinflussung biologischer Prozesse, insbesondere der Eigenschaften lebender Organismen zur Stoffumwandlung und Stoffproduktion, für menschliche Zwecke.

Biozentrik - (von griechisch: *bios* = Leben) bezeichnet verschiedene Positionen der Tierschutz- und Umweltethik, die das Leben in das Zentrum der ethischen Begründungen von Schutzbestrebungen stellen: Etwas ist schützens- und erhaltenswert, weil und insofern ihm Leben zukommt. Der Biozentrismus schreibt allen Lebewesen einen moralischen Wert zu.

Blastozyste - embryonales Entwicklungsstadium mit zentraler Hohlräumbildung (Blastozoele), in dem das Ergebnis der ersten Differenzierung in Form der Inneren Zellmasse (ICM) und des Trophektoderms (TE) erkennbar wird. Auftreten wird bei der Maus etwa um Tag 3,5 und bei landwirtschaftlichen Nutztieren um Tag 5-8 nach Befruchtung beobachtet.

Chimäre - zusammengesetzter Embryo oder Organismus, der Zellen oder Gewebe aus zwei oder mehreren verschiedenen Genotypen enthält.

chromosomal - die Chromosomen betreffend.

Chromosomen - fadenförmige, aus DNA und Proteinen aufgebaute Strukturform des Erbmateriells in jedem Zellkern von höheren Lebewesen, in artspezifischer Anzahl und Gestalt. Mit Ausnahme derjenigen DNA, die sich in den Zellorganellen (Chloroplasten, Mitochondrien) befindet, ist die gesamte Erbinformation in Chromosomen organisiert. Der Mensch hat 2 mal 23 Chromosomen, ein Chromosomensatz stammt von der Mutter, der andere vom Vater (diploider Chromosomensatz).

DNA - Desoxyribonucleinacid, die biochemische Schrift, in der die Erbinformation geschrieben ist (deutsch: Desoxyribonukleinsäure, DNS).

Differenzierung - höhere Organismen entwickeln sich aus einer befruchteten Eizelle, aus der eine Vielzahl unterschiedlicher Zelltypen mit unterschiedlichsten Funktionen (räumlich, zeitlich) hervorgehen (z.B. Bildung eines Organs an einem bestimmten Ort oder zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Embryogenese).

Embryo - Entwicklungsstadium befruchteter Eizellen. Bezeichnung für die Frucht in der Gebärmutter während der Organentwicklung, das heißt beim Menschen während der ersten drei Monate der Schwangerschaft.

Embryonale Zellen - Blastomeren, Zellen des frühen Säugerembryos bis zum Blastozystenstadium.

Embryonale Stammzellen (ES-Zellen) - permanente, totipotente Zell-Linien, die aus der inneren Zellmasse (ICM; s.u.) einer Blastozyste abgeleitet werden können. Die Verfügbarkeit embryonaler Zellen mit totipotenten Eigenschaften ist bisher auf zwei ingezüchtete Mäusestämme beschränkt, bei denen ES-Zellen sicher etabliert sind.

Empfängerorganismus - Organismus, in dessen Genom die für eine gentechnische Veränderung verantwortliche DNS-Sequenz eingefügt wird.

endogen - von innen kommend, als begriffliches Pendant zu transgen (s.u.) benutzt.

Enukleation - Entfernung des maternalen Genoms aus Oozyten zur Vorbereitung als Empfänger für die Aufnahme einer Spenderzelle (Spenderkerns).

Expression - Gene enthalten die notwendige Information, die eine Zelle braucht, um ein Protein zu bilden, sie wird aber nicht immer und nicht in jeder Zelle abgerufen. Wenn ein Gen aktiv ist, d.h. wenn die Information genutzt wird, um ein Protein zu bilden, spricht man von Genexpression.

fertil - fruchtbar, vermehrungsfähig.

fötale Fibroblasten - Bindegewebszellen, die von Föten unterschiedlichen Alters isoliert und als primäre Zellen in Kultur gehalten werden können.

Fötus (Fetus) - Bezeichnung für die Leibesfrucht nach der Organentwicklung, d.h. beim Menschen etwa ab dem dritten Monat nach der Befruchtung der Eizelle.

funktionelle Lebensmittel - Lebensmittel, die nachweisbar positive Eigenschaften auf Wohlbefinden und Gesundheit des Menschen haben sollen.

Gameten - weibliche und männliche Keimzellen (Eizellen oder Spermien).

Gen - funktionelle Grundeinheit des Erbgutes, Abschnitt auf der DNA, welcher die Information für die Bildung eines Proteins oder zur Steuerung anderer Gene birgt. Gene vermitteln die Struktur eines Organismus wie auch sämtliche Stoffwechselfvorgänge. Alle Zellen eines Individuums besitzen denselben Bestand an Genen. Es sind allerdings in den verschiedenen Zelltypen immer nur spezielle Gene aktiv.

Gene Targeting - in einigen Organismen kann ein Gen über homologe Rekombination in einer definierten chromosomalen Position eingefügt werden, wenn homologe Sequenzen innerhalb eines Vektors die Zielregion flankieren. Dadurch können bestimmte chromosomale Gene durch eine mutierte Form ersetzt und infolgedessen inaktiviert werden. Die entstehenden Mutanten werden üblicherweise als Nullmutanten bezeichnet (Knock-Out Varianten) und sind durch einen vollständigen Verlust der Funktion des Gens gekennzeichnet. Das Verfahren ist sehr effizient in der Hefe *Saccharomyces cerevisiae*, weniger in anderen Organismen. Statt eines Inaktivierungsvektors kann auch ein Strukturgen eingebracht werden (Knock-In-Varianten), welches dann exprimiert werden kann. Das Verfahren ist auch in ES-Zellen der Maus erfolgreich eingesetzt worden.

Genetik - Vererbungslehre (lat. von: *genesis* = Werden), befasst sich mit allen Vorgängen, die für die Gleichheit der Merkmale bei Eltern und Nachkommen verantwortlich sind, und mit den Prozessen, die verändernd darauf einwirken.

genetische Vielfalt - die vererbare genetische Variation innerhalb von und zwischen Populationen.

Genexpression - Umsetzung der genetischen Information in ein Genprodukt, meist ein Protein.

Genom - das gesamte genetische Material einer Zelle bzw. eines Organismus, das Genom des Menschen enthält etwa 100.000 Gene.

Genotyp, genotypisch - die gesamte genetische Konstitution eines Organismus, die genetische Konstitution betreffend.

Gentechnologie - Anwendung biologischer, molekularbiologischer, chemischer und physikalischer Methoden zur Analyse und Neukombination von Nukleinsäuren sowie deren Übertragung auf andere Organismen.

Gentransfer - Übertragung eines fremden Gens in einen Empfängerorganismus.

Gynogenetischer Embryo - Embryo mit zwei Sätzen unterschiedlicher maternalen Chromosomen. Kann experimentell durch Entfernung des männlichen Vorkerns und Übertragung eines weiblichen Vorkerns erstellt werden.

hemizygot - ursprünglich diploide Zelle oder Organismus (d.h. mit zwei Chromosomensätzen), in dem eine von zwei Kopien eines Gens verloren gegangen ist (z.B. durch Gendelektion oder Verlust eines Chromosoms).

homologe Rekombination - genetische Rekombination, die zwischen DNA-Molekülen mit langen Anteilen an homologen Strängen auftritt, wird durch Enzyme katalysiert, die keine Sequenzspezifität besitzen. Homologe Rekombination kann eingesetzt werden, um gezielt DNA in spezifische Regionen eines Chromosoms einzuführen, in dem die angewählte Gensequenz unterbrochen werden soll (siehe Gene Targeting).

Imprinting - Beeinflussung der Genexpression auf Grund der elterlichen Herkunft eines Allels, führt zu einer reversiblen Hemmung der Genexpression. Heute sind zahlreiche Gene bekannt, die entweder maternal oder paternal dem Imprinting unterliegen. Ein Beispiel für ein Gen, das dieser ungewöhnlichen Regulation unterliegt, ist der Wachstumsfaktor IGF-2, der die Körpergröße reguliert. In Embryonen wird die mütterliche Kopie, außer im Gehirn, nicht exprimiert. Als wesentlicher Mechanismus wird der Methylierungsgrad des jeweiligen Genabschnittes vermutet. Die Abhängigkeit einer geordneten Embryonalentwicklung von sowohl der väterlichen Erbinformation (aus dem Spermium) als auch der mütterlichen Erbinformation (aus der Eizelle) wird auf Imprinting zurückgeführt. Das Phänomen wird nur bei Säugern beobachtet.

Injektionschimäre - Organismus, der durch die Integration mindestens einer einzelnen Blastomere oder anderen Zelle, die in das Blastozoele einer Blastozyste injiziert wurde, in die ICM entsteht.

Innere Zellmasse (ICM) - Anteil der Blastozyste, aus dem sich der Fötus entwickelt, zusammen mit dem Trophektoderm Produkt der ersten Differenzierung in der frühen Embryonalentwicklung beim Säuger.

intangible variance - nicht fassbare Varianz, die bei monozygoten Individuen beobachtet wird und nicht durch genetische und umweltbedingte Faktoren erklärt werden kann. Der Anteil der Intangible Variance an der Gesamtvarianz beim Geburtsgewicht wird beim Menschen auf ca. 30% geschätzt.

in vitro - lat.: "im Glas", im Reagenzglas, außerhalb des lebenden Organismus bzw. außerhalb des Körpers. Bezeichnung für wissenschaftliche Experimente, die nicht an natürlich lebenden Organismen, sondern mit künstlichen Systemen durchgeführt werden.

In-vitro-Fertilisation - künstliche Befruchtung einer Eizelle außerhalb des Organismus.

in vivo - lat.: im lebenden Organismus, innerhalb des Körpers.

Keimbahn - Zellen, die von den Keimzellen (Geschlechtszellen) ausgehen.

Keimzelle - Geschlechtszelle eines Organismus, z.B. Eizelle, Spermazelle, Pollen.

Klone/Klonen - Begriff aus der Reproduktionsbiologie, beinhaltet die Erstellung genetisch-identischer Nachkommen (Tiere oder Zellen).

Klonieren - bedeutet im engen Sinne die Herstellung genetisch identischer Tiere oder Zellen, wird aber auch synonym verwendet für die Erstellung einer Population genetisch-identischer Mikroorganismen (Mikrobiologie), das Vereinzeln von Zellen und nachfolgend die Vermehrung einer einzelnen Zelle in der Zellkultur (Zellbiologie), den Einbau eines Gens oder DNA-Abschnittes in einen Klonierungsvektor und dessen anschließende Vermehrung in geeigneten Wirtszellen (Gentechnologie).

Kryokonservierung - Tieffrostlagerung von regenerationsfähigem organischem Gewebe, Spermien und Eizellen unter flüssigem Stickstoff bei -196°C .

Marker (DNA-, molekularer) - DNA-Abschnitte bzw. -Sequenzen, die bestimmte Gene und damit Eigenschaften anzeigen.

Meiose - Spezielle Form der Zellteilung, die nur bei der Bildung der Geschlechtszellen (Oozyten/Spermien) vorkommt. Dabei entstehen aus einer diploiden Zelle durch zwei aufeinander folgende Zellteilungen (1. und 2. Reifeteilung) vier haploide Zellen. Die entstandenen Zellen sind genetisch nicht identisch, da es zu Beginn der 1. Reifeteilung während des "Crossing overs" zu einer genetischen Rekombination zwischen mütterlichen und väterlichen Chromatiden (Chromosomenhälften) kommt. Im Gegensatz zur Mitose werden ganze Chromosomen zufällig auf die beiden Tochterzellen verteilt.

Mikroinjektion - Verfahren, bei dem unter mikroskopischer Kontrolle z.B. DNS mit Hilfe einer Mikrokanüle in den Zellkern eingebracht wird.

mitochondriale DNA (mt-DNA) - meist ringförmige, eigenständige DNA der Mitochondrien (Zellorganellen), unterliegt einem maternalen Erbgang, beim Menschen beinhaltet die mt-DNA 13 Gene.

Mitose - Prozess der Zellteilung, beinhaltet Kernteilung (eigentliche Mitose) und Zytokinese (Teilung des Zytoplasmas). Bei jeder mitotischen Zellteilung werden die Chromosomen unverändert von der Mutterzelle auf die Tochterzellen weitergegeben. Dabei erhalten die beiden Tochterzellen nicht nur einen vollständigen Chromosomensatz, sondern auch alle zytoplasmatischen Bestandteile und Organellen.

monogen - nur von einem einzigen Gen beeinflusst.

monozygote Zwillinge - aus einer Zygote (d.h. befruchtete Eizelle nach Kernverschmelzung) stammende Zwillinge (eineiige Zwillinge), kleinster möglicher Klon.

Morula - embryonales Entwicklungsstadium, in dem die einzelnen Blastomeren nicht mehr erkennbar sind, sondern als geschlossener Zellverband erscheinen (von griechisch: *morula* = Maulbeere).

Mosaik - Organismus, der aus einer Mischung von Zellen mit verschiedenen Genotypen besteht.

Mutation - Veränderung des Erbgutes durch Veränderung der DNA, Mutationen können spontan auftreten, werden aber verstärkt ausgelöst durch verschiedene Faktoren, wie z.B. bestimmte Chemikalien und energiereiche Strahlung.

Nutraceuticals - Lebensmittel, die bereits bestimmte gesundheitsfördernde oder sogar therapeutische Substanzen erhalten.

Oocyte - Haploide, weibliche Keimzelle, von denen beim Säuger ca. 60.000-100.000 in unterschiedlichem Entwicklungsgrad in den Flockeln der Ovarien (Eierstöcken) zu finden sind. Es handelt sich um die größte Zelle des Organismus (ca. 150 µm Durchmesser), die bei der Ovulation (Eisprung) durch Platzen des Follikels im befruchtungsbereiten Zustand in den Eileiter freigesetzt wird und dort von einem Spermium befruchtet werden kann.

parthenogenetischer Embryo - Embryo mit zwei Sätzen gleicher maternaler Chromosomen. Kommt beim Säuger selten vor. Kann experimentell durch Verdopplung des weiblichen Vorkerns durch temporäre Inkubation mit Zytochalasin B (verhindert die Zellteilung, während DNA-Synthese und Kernteilung stattfinden) erstellt werden.

Pathozentrik - (von griechisch: *pathos* = Leid) beantwortet als physiozentrische Form insbesondere der Tierschutzethik die Frage, warum wir Tieren gegenüber zu einem bestimmten schonenden und schützenden Verhalten verpflichtet sind, mit dem Hinweis auf die Leidensfähigkeit, die nicht nur Menschen, sondern auch die meisten Tiere besitzen. Nach dem Pathozentrismus haben alle empfindungsfähigen Wesen einen eigenen moralischen Wert.

PCR (polymerase chain reaction, Polymerasekettenreaktion) - eine Art biochemischer Genkopierer, mit der kurze Genabschnitte im Reagenzglas vervielfältigt werden: In-vitro-Methode zur enzymatischen Synthese von spezifischen DNA-Sequenzen. Wiederholte Zyklen von Hitzedenaturierung der DNA, Primeranheftung (Annealing der Startermoleküle) und Extension (Verlängerung) durch eine DNA-Polymerase führen zu einer exponentiellen Vermehrung des spezifischen Fragments.

perivitelliner Raum - Spaltraum zwischen Zona pellucida und Zytoplasma der Oocyte oder den embryonalen Zellen.

Phänotyp - die während des gesamten Lebens eines Organismus manifestierten morphologischen, physiologischen, biochemischen, Verhaltens- und sonstigen Eigenschaften, die sich durch die Wirkung von Genen und Umwelt entwickeln (äußeres Erscheinungsbild eines Organismus), oder irgendeine Untergruppe derartiger Eigenschaften, z.B. jene, die durch ein einzelnes Gen bestimmt werden.

Physiozentrik - (von griechisch: *physis* = Natur) ist eine Form der Begründung in der Umweltethik, die die konkrete Natur als solche zum Prinzip ethischer Dignität erhebt und folglich die gesamte Natur für schützenswert hält. Der Physiozentrismus antwortet auf die Frage nach dem moralischen Wert der Natur, dass die gesamte Natur einen eigenen moralischen Wert besitzt, der Mensch muss auf sie Rücksicht um ihrer selbst willen nehmen.

Pluripotenz - Entwicklungspotenzial einer Zelle oder eines Gewebes, sich unter geeigneten Bedingungen in mehr als einen Zell- oder Gewebetyp differenzieren zu können, z.B. hämatopoetische Stammzellen im Knochenmark, aus denen eine Vielzahl verschiedener Blutzellen hervorgehen kann.

polygen - von mehreren Genen beeinflusst.

primordiale Keimzellen (PGCs) - Vorläufer der Keimzellen, die in der Genitalleiste des Fötus (Schwein Tag 20-25, Rind Tag 30-35 der Trächtigkeit) zu finden sind, bevor sie in die eigentlichen Keimanlagen einwandern. PGCs können isoliert und als Zell-Linien etabliert werden.

rekombinant - Organismus, der (gentechnisch) verändert wurde, indem eigene oder aus anderen Organismen stammende Gene übertragen wurden (synonym: transgene Organismen). Der Vorgang der Veränderung wird als Rekombination bezeichnet.

Selektion - Auswahl von Zellen oder Organismen im Hinblick auf bestimmte Merkmale oder Eigenschaften.

Slippery-Slope-Argumente - beschreiben die Gefahr eines schleichenden ethischen Dammbrochs. Ziel von Dammbroch-Argumenten ist es, einen Diskussions-Proponenten davon zu überzeugen, der Vollzug einer konkreten Handlung oder Praxis bedeute einen ersten Schritt auf einer "schiefen Ebene", der unweigerlich weitere Schritte nach sich ziehen werden (z.B. also das Klonen von Menschen, nachdem das Klonen von Tieren erst etabliert ist).

somatische Zellen - alle Zellen außer den Keimzellen, dabei wird (wurde) davon ausgegangen, dass somatische Zellen in ihrem jeweiligen Gewebetyp differenziert sind und ihre Totipotenz verloren haben.

Telomere - Strukturen, die aus sich vielfach wiederholenden DNA-Sequenzen bestehen und an den Enden (eukaryontischer) Chromosomen zu finden sind. Sie dienen zum "Verschluss" der Chromosomenenden und werden durch fortgesetzte Zellteilungen verkürzt.

Tierschutzgesetz - (zuletzt geändert am 27.4.1993, BGBl. I, 512, 2436) grundsätzlicher Zweck (§ 1) dieses Gesetzes ist es, aus der Verantwortung des Menschen für das Tier als Mitgeschöpf dessen Leben und Wohlbefinden zu schützen. Niemand darf einem Tier ohne vernünftigen Grund Schmerzen, Leiden oder Schäden zufügen. Seit 1998 wird in Bundestag, Regierung und Bundesrat diskutiert, ob und in welcher Form dem Tierschutz in Deutschland Verfassungsrang zukommen soll oder kann.

Tierzuchtgesetz - (zuletzt geändert 1998) beschränkt sich auf die Tierarten Rinder, Schweine, Schafe, Ziegen und Pferde. Ziel dieses Gesetzes ist, im züchterischen Bereich die Erzeugung der Tiere so zu fördern, dass die Leistungsfähigkeit der Tiere unter Berücksichtigung der Vitalität erhalten und verbessert wird, die Wirtschaftlichkeit, insbesondere Wettbewerbsfähigkeit, der tierischen Erzeugung verbessert wird, die von den Tieren gewonnenen Erzeugnisse den an sie gestellten qualitativen Anforderungen entsprechen und eine genetische Vielfalt erhalten bzw. gefördert wird.

Totipotenz - Entwicklungspotenzial einer Zelle, unter geeigneten Bedingungen in alle Zell- und Gewebetypen differenzieren zu können, beispielsweise nach Übertragung einer solchen Zelle in eine Oozyte.

transgen - aus einem anderen Genom stammend, Genom, das mit Hilfe der Gentechnik übertragene fremde DNA enthält.

transgene Tiere - gentechnisch veränderte Tiere, die entweder zusätzliche Gene anderer Lebewesen besitzen oder mutierte oder ausgeschaltete Gene. Sie werden z.B. verwendet, um die Funktion eines Gens im lebenden Organismus zu erforschen.

Trophektoderm (TE) - Anteil der Blastozyste, aus dem sich die Embryonalhüllen (Plazenta) entwickeln, zusammen mit der ICM - Produkt der ersten Differenzierung in der frühen Embryonalentwicklung beim Säuger.

Xenotransplantation - Übertragung tierischen Gewebes oder tierlicher Organe (z.B. Herzklappen oder Nieren etc.) auf den Menschen. Das Verfahren der Xenotransplantation ist in der Medizin insbesondere wegen der Probleme der sog. Abstoßungsreaktion nicht anwendungsreif.

Zellkern - das durch eine Membran abgegrenzte Steuerzentrum der Zelle. Der Zellkern enthält die Erbanlagen (Chromosomen).

Zellkultur - In-vitro-Kulturverfahren für tierliche (und pflanzliche) Zellen (z.B. Eizellen, Spermien, Zygoten etc.) zur Erhaltung, Vermehrung oder Erzeugung von Zell- und Gewebematerial.

Zellzyklus - Wachstum und Teilung aller Zellen erfolgen in einer regelmäßigen Abfolge von Prozessen, die in ihrer Gesamtheit den Zellzyklus bilden. Man unterscheidet im Allgemeinen vier Phasen des Zellzyklus. Nach einer abgeschlossenen Zellteilung vergeht zunächst eine gewisse Zeitspanne (G1 - first gap), bevor die Zelle mit der DNA-Synthese (S-Phase) beginnt, in der die DNA verdoppelt wird. In der darauf folgenden zweiten Gap-Phase (G2) werden spezifische Zellfunktionen ausgebildet, damit die Zelle dann in die erneute Teilung (Mitose - M-Phase) eintreten kann. Wenn die Zelle vor der G1-Phase und nachfolgenden DNA-Synthese in ein Ruhestadium eintritt, wird diese als G0-Phase bezeichnet.

Zona pellucida - Glykoproteinhaltige Schutzhülle, die die embryonalen Zellen in den ersten Tagen nach der Befruchtung bis zum Blastozystenstadium umgibt. In diesem Entwicklungsstadium verlässt der Embryo die Zona pellucida (Schlüpfen) und beginnt sein speziesspezifisches Größenwachstum.

Zygote - befruchtete Oozyte (Eizelle) vor und nach Verschmelzung von maternalem und paternalem Vorkern.

Zytoplasma - Zellplasma ("Zellsaft"): der den Zellkern umgebende Raum, in dem der Stoffwechsel der Zelle stattfindet.

Zytoplast - Empfängerzelle nach Entfernung des genetischen Materials (Enukleation).



Klonen – die gezielte Herstellung eines genetisch weitgehend identischen Lebewesens aus der Körperzelle eines anderen – hat die öffentliche Kontroverse um die Biotechnologie nochmals verschärft. Die Befürworter führen die Chancen ins Feld, die sich für die Forschung, die Landwirtschaft und die Industrie ergeben; sie verweisen auch auf den Nutzen durch die Reproduzierbarkeit gentechnisch veränderter Tiere und Pflanzen, aus denen sich für Medizin und Pharmazie nützliche Produkte gewinnen lassen. Die Kritiker erheben moralische und ethische Einwände nicht nur gegen den tiefen Eingriff in den natürlichen Fortpflanzungsprozess und die möglichen Folgen auch für den Menschen; sie betrachten das Klonierungsverfahren auch als Trendverstärker für eine bedenkliche Tendenz hin zu einer generellen Kontrolle und Technisierung biologischer Lebensgrundlagen. – In diesem Band legen die Autoren eine Bilanz der aktuellen Entwicklungen und neuesten Forschungsergebnisse im Bereich des Klonens sowie damit verwandter Gen- und Biotechnologien vor. Sie beschreiben die politisch und gesellschaftlich relevanten Zusammenhänge und Wirkungsketten, resümieren die Diskussionen zu grundlegenden ethischen Fragen, die für die Beurteilung des Klonens unentbehrlich sind, und sie reflektieren die Rechtsgrundlagen und verfassungsrechtlichen Rahmenbedingungen, die insbesondere für staatliche Maßnahmen von Bedeutung sind. Darüber hinaus erörtern sie politische Handlungs- und Gestaltungsmöglichkeiten.