



Europäische
Kommission

Humaner Umgang mit Tieren

für eine bessere Wissenschaft

DIRECTIVE 2010/63/EU
ZUM SCHUTZ DER FÜR WISSENSCHAFTLICHE
ZWECKE VERWENDETEN TIERE



GENETISCH VERÄNDERTE TIERE

Die Europäische Kommission haftet nicht für Folgen, die sich aus der Weiterverwendung dieser Veröffentlichung ergeben.
Luxemburg: Amt für Veröffentlichungen der Europäischen Union, 2022



© Europäische Union, 2022

Die Weiterverwendung von Dokumenten der Europäischen Kommission ist durch den Beschluss 2011/833/EU der Kommission vom 12. Dezember 2011 über die Weiterverwendung von Kommissionsdokumenten (ABl. L 330 vom 14.12.2011, S. 39) geregelt.

Sofern nichts anderes angegeben ist, wird dieses Dokument zu den Bedingungen einer Lizenz Creative Commons 4.0 International (CC BY 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) zur Verfügung gestellt. Dies bedeutet, dass die Weiterverwendung zulässig ist, sofern die Quelle ordnungsgemäß genannt wird und etwaige Änderungen angegeben werden.

Für jede Verwendung oder Wiedergabe von Elementen, die nicht Eigentum der EU sind, muss gegebenenfalls direkt bei den jeweiligen Rechteinhabern eine Genehmigung eingeholt werden.

Print ISBN 978-92-76-52168-6 doi:10.2779/218 KH-09-22-172-DE-C
PDF ISBN 978-92-76-52177-8 doi:10.2779/04745 KH-09-22-172-DE-N

**Rahmenregelung für genetisch veränderte Tiere gemäß
der Richtlinie 2010/63/EU zum Schutz der für
wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere**

Zuständige nationale Behörden für die Durchführung der Richtlinie 2010/63/EU zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere

Ein Arbeitspapier zu genetisch veränderten Tieren zur Erfüllung der Anforderungen der Richtlinie

- *ersetzt das Konsensdokument vom 22./23. März 2012* –

Brüssel, 25./26. November 2021

Im Jahr 2011 hat die Kommission zwei Sachverständigen-Arbeitsgruppen eingerichtet, 1) eine zur Entwicklung eines gemeinsamen Formats für die statistische Berichterstattung und 2) eine für die Bewertung der Schweregrade von Verfahren, um die Durchführung der Richtlinie 2010/63/EU zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere zu erleichtern.

Als ein Ergebnis dieser Arbeit wurde von den nationalen Kontaktstellen der Mitgliedstaaten für die Durchführung der Richtlinie 2010/63/EU in ihrer Sitzung vom 22./23. März 2012 ein Leitfadenschema zu genetisch veränderten Tieren befürwortet; anschließend wurde in der Sitzung vom 11./12. Juli 2012 das Schema zur Beurteilung des Wohlergehens genetisch veränderter Tiere (im Anhang enthalten) gebilligt. Eine Berichtigung des Anhangs wurde am 23. Januar 2013 befürwortet.

Angesichts der rasanten technologischen Entwicklungen der letzten zehn Jahre und der offensichtlichen Schwierigkeiten, ein einheitliches Verständnis darüber zu erzielen, wann welche Genehmigung erforderlich ist und wie Tiere gemeldet werden müssen, die zur Schaffung und Erhaltung genetisch veränderter Tierlinien verwendet werden, hat die Europäische Kommission am 27./28. Juni 2018 in Brüssel ein Treffen einer zusätzlichen Sachverständigen-Arbeitsgruppe zur Schaffung, Züchtung und Erhaltung genetisch veränderter Tiere veranstaltet. Im Anschluss an dieses Treffen wurden mehrere Untergruppen eingerichtet, um Rahmenregelungen für die Beurteilung des Wohlergehens der am häufigsten verwendeten genetisch veränderten Tierarten zu entwickeln, und eine weitere Untergruppe, um zu ermitteln, welche Informationen beim Verbringen von genetisch veränderten Tieren an andere Einrichtungen oder an Orte außerhalb der EU mitgeliefert werden sollten, um sicherzustellen, dass angemessene Halte- und Pflegeverfahren vorliegen, die zu einer optimalen Anwendung von Maßnahmen zur Verminderung der Versuchstierzahl (Reduction) und zur Verbesserung der Lebensbedingung der Tiere (Refinement) beitragen.

Alle Mitgliedstaaten und die wichtigsten Interessenverbände wurden aufgefordert, Sachverständige zu benennen, die Fachwissen beisteuern und sich an den Diskussionen beteiligen. Das vorliegende Arbeitspapier ist das Ergebnis der Arbeit aller vorstehend genannten Sachverständigen-Arbeitsgruppen, der Diskussionen mit den Mitgliedstaaten sowie der Beiträge der Kommission zu rechtlichen Aspekten. Es wurde von den für die Durchführung der Richtlinie 2010/63/EU zuständigen nationalen Behörden auf ihrer Sitzung vom 25./26. November 2021 befürwortet.

Haftungsausschluss:

Die folgenden Ausführungen sollen den Mitgliedstaaten und anderen von der Richtlinie 2010/63/EU zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere (in der durch die Verordnung (EU) 2019/1010 des Europäischen Parlaments und des Rates geänderten Fassung) Betroffenen dabei helfen, zu einem gemeinsamen Verständnis der in der Richtlinie enthaltenen Bestimmungen zu gelangen und die Durchführung der Richtlinie erleichtern. Alle Anmerkungen sollten im Kontext der Richtlinie 2010/63/EU und des Durchführungsbeschlusses (EU) 2020/569 der Kommission betrachtet werden. Der Inhalt des Dokuments impliziert keine zusätzlichen Verpflichtungen, die über die in der Richtlinie festgelegten Verpflichtungen hinausgehen.

Nur der Gerichtshof der Europäischen Union ist befugt, das Unionsrecht verbindlich auszulegen.

INHALT

EINLEITUNG	6
TEIL 1: VERWALTUNGSVERFAHREN IM ZUSAMMENHANG MIT GENETISCH VERÄNDERTEN TIEREN	8
1. HINTERGRUND	8
2. RECHTSRAHMEN	9
3. TÄTIGKEITEN, DIE UNTER DIE DEFINITION EINES VERFAHRENS FALLEN UND EINE PROJEKTGENEHMIGUNG ERFORDERN	10
4. FLUSSDIAGRAMM ZUM ERFORDERNIS EINER PROJEKTGENEHMIGUNG FÜR DIE SCHAFFUNG UND ERHALTUNG GENETISCH VERÄNDERTER TIERLINIEN	19
5. ARTEN VON PROJEKTEN UND GENEHMIGUNGSVERFAHREN	21
6. FÜR DIE PROJEKTBEURTEILUNG ZENTRALE PUNKTE EINES PROJEKTANTRAGS	23
7. ÄNDERUNGEN VON PROJEKTGENEHMIGUNGEN	23
TEIL 2: DAS 3R-PRINZIP BEI DER SCHAFFUNG, ZÜCHTUNG UND ERHALTUNG VON GENETISCH VERÄNDERTEN TIEREN	25
1. VERFÜGBARKEIT BESTEHENDER LINIEN GENETISCH VERÄNDERTER TIERE	25
2. WAHL DER METHODEN ZUR ERZEUGUNG NEUER LINIEN GENETISCH VERÄNDERTER TIERE	27
3. VERBESSERUNGSMAßNAHMEN (REFINEMENT) IN VERFAHREN MIT NAGETIEREN (MÄUSEN UND RATTEN)	28
<i>Superovulation</i>	28
<i>Vasektomie</i>	29
<i>Embryotransfer</i>	29
<i>Induktion und Suppression der Genaktivität</i>	29
4. GENETISCHE CHARAKTERISIERUNG	30
5. BEURTEILUNG DES WOHLERGEHENS	33
6. ZÜCHTUNG, PFLEGE UND ERHALTUNG SOWIE UMGANG MIT ÜBERSCHÜSSEN	34
<i>Minimierung des Überschusses</i>	34
<i>Gleichgewicht zwischen der Verbesserung der Lebenssituation der Tiere (Refinement) und der Verminderung der Versuchstierzahl (Reduction)</i>	37
<i>Kryokonservierung</i>	37
TEIL 3: SYSTEME ZUR BEURTEILUNG DES WOHLERGEHENS FÜR DIE HÄUFIGSTEN GENETISCH VERÄNDERTEN ARTEN	39
1. EINLEITUNG	39
2. ALLGEMEINE ERWÄGUNGEN	39
3. ABSCHNITT A DER VORLAGE ZUR BEURTEILUNG DES WOHLERGEHENS FÜR ALLE TIERARTEN UND ALLE ZEITPUNKTE	43
4. ABSCHNITT B DER VORLAGE ZUR BEURTEILUNG DES WOHLERGEHENS FÜR BESTIMMTE TIERARTEN	45
<i>System zur Beurteilung des Wohlergehens genetisch veränderter Nagetiere</i>	45
Abschnitt B – Vorlage für eine Beurteilung des Wohlergehens von Nagetieren	46
Zusätzliche Gesichtspunkt bei der Beurteilung des Wohlergehens neugeborener Tiere vor dem Absetzen	49
<i>System zur Beurteilung des Wohlergehens genetisch veränderter Fische (Knochenfische, Echte Knochenfische)</i>	50
Abschnitt B – Vorlage für eine Beurteilung des Wohlergehens von Fischen	52
Zusätzliche Gesichtspunkte bei der Beurteilung des Wohlergehens von Larvenformen	55
Zusätzliche Gesichtspunkte bei der Beurteilung des Wohlergehens geschlechtsreifer, erwachsener Formen	55
<i>System zur Beurteilung des Wohlergehens genetisch veränderter Haus- oder Minischweine</i>	56
Abschnitt B – Vorlage für eine Beurteilung des Wohlergehens von Haus- oder Minischweinen	57
Zusätzliche Gesichtspunkte bei der Beurteilung des Wohlergehens neugeborener Tiere	59
<i>System zur Beurteilung des Wohlergehens genetisch veränderter Hühner</i>	60
Abschnitt B – Vorlage für eine Beurteilung des Wohlergehens von Hühnern	61

TEIL 4: ÜBERMITTLUNG VON INFORMATIONEN ZUM WOHLERGEHEN GENETISCH VERÄNDERTER TIERE	64
1. GRUNDSÄTZE	64
<i>Welche Informationen sollten mit den Tieren übermittelt werden?</i>	64
2. ABSCHNITT C – VORLAGE FÜR DAS WEITERGABEDOKUMENT MIT PFLEGE- UND HALTUNGSANFORDERUNGEN FÜR GENETISCH VERÄNDERTE TIERE	66
TEIL 5: MELDUNG GENETISCH VERÄNDERTER TIERE	68
1. ALLGEMEINER RECHTSRAHMEN	68
2. FLUSSDIAGRAMM ZU DEN ANFORDERUNGEN AN JAHRESSTATISTIKEN UND FÜNFJAHRESBERICHTE ÜBER DIE DURCHFÜHRUNG – SCHAFFUNG, ERHALTUNG UND VERWENDUNG GENETISCH VERÄNDERTER TIERE	68
3.1 JAHRESSTATISTIKEN	70
<i>Rechtliche Anforderungen in Bezug auf genetisch veränderte Tiere und Anforderungen an die jährliche Meldung statistischer Daten</i>	70
<i>Meldung von Tieren, die für die Schaffung genetisch veränderter Tierlinien verwendet werden</i>	70
<i>Meldung von Tieren, die für die Erhaltung genetisch veränderter Tierlinien verwendet werden</i>	71
<i>Meldung von Tieren, die zwischen Verfahren, Projekten, Einrichtungen und/oder Mitgliedstaaten verbracht werden</i>	71
3.2 FÜNFJAHRESBERICHT ÜBER DIE DURCHFÜHRUNG	77
<i>Rechtliche Anforderungen in Bezug auf genetisch veränderte Tiere und die Berichte der Mitgliedstaaten über die Durchführung der Richtlinie</i>	77
<i>Gezüchtete, getötete und nicht verwendete Tiere</i>	77
<i>Entnahme von Gewebeproben</i>	78
ANHÄNGE	83
ANHANG I: BEISPIELE FÜR DATENBANKEN FÜR GENETISCH VERÄNDERTE TIERLINIEN	83
ANHANG II: PROJEKTBEANTRAGUNG UND -BEURTEILUNG – SCHAFFUNG UND ERHALTUNG GENETISCH VERÄNDERTER TIERLINIEN .	84
<i>Einleitung</i>	84
<i>Teil A: Beispiele zur Veranschaulichung der wichtigsten Informationen, die in Anträgen auf Genehmigung von Projekten mit genetisch veränderten Tieren enthalten sein müssen</i>	84
<i>Der Projektvorschlag</i>	84
<i>Nichttechnische Projektzusammenfassung</i>	85
<i>Liste der Punkte, auf die in Artikel 37 Absatz 1 Buchstabe c und Anhang VI Bezug genommen wird</i>	85
<i>Teil B: Beispiel zur Veranschaulichung der Beurteilung von Vorschlägen zu Projekten mit genetisch veränderten Tieren</i>	97
ANHANG III: LITERATURVERZEICHNIS	110
ANHANG IV: GLOSSAR	112

Einleitung

2017 machten genetisch veränderte Tiere fast ein Drittel (2,59 Millionen) aller in der EU für wissenschaftliche Forschungs- und Versuchszwecke verwendeten Tiere aus.¹ Mäuse und Zebrafische waren die am häufigsten gemeldeten genetisch veränderten Tierarten, obwohl auch eine erhebliche Anzahl von Krallenfröschen, Kaninchen und Ratten sowie eine geringere Zahl anderer Arten wie Meerschweinchen, Hunde, Schweine, Schafe, Haushühner und andere Fischarten gemeldet wurden. 64 % der für Forschungs- und Versuchszwecke verwendeten Zebrafische und 38 % der Mäuse waren genetisch verändert.

Gemäß den Artikeln 1, 3 und 17 der Richtlinie 2010/63/EU zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere (im Folgenden „die Richtlinie“) gilt die Schaffung und Erhaltung eines genetisch veränderten Tiers als wissenschaftliches „Verfahren“, wenn das Tier in einem Zustand geboren wird oder schlüpft, der ihm Schmerzen, Leiden, Ängste und dauerhafte Schäden in einem Ausmaß verursachen kann, die einem Kanüleneinstich gemäß guter tierärztlicher Praxis gleichkommen oder über diesen hinausgehen. Folglich fallen nicht nur Tiere, die unmittelbar für Forschungs- und Versuchszwecke verwendet werden, sondern auch Tiere, die für die Schaffung neuer genetisch veränderter Linien oder für die Erhaltung (Züchtung) bestehender genetisch veränderter Linien mit einem pathologischen Phänotyp benötigt werden, unter die Begriffsdefinition für ein Verfahren. Zusätzlich zu den für Forschungs- und Versuchszwecke verwendeten genetisch veränderten Tieren belief sich 2017 die Schaffung und Erhaltung genetisch veränderter Tiere auf nahezu 1,3 Millionen Tiere.² Darüber hinaus wurden aufgrund entsprechender Schaffungs- und Zuchtprogramme, die eine ausreichende Verfügbarkeit der erforderlichen genetisch veränderten Tierlinien sicherstellen sollten, weitere 6,1 Millionen Tiere als getötet gemeldet, die in keinem Verfahren verwendet wurden.³

Daher muss ein besonderes Augenmerk auf die Techniken der Schaffung und Erhaltung genetisch veränderter Tiere und die spezifischen Merkmale, die durch die genetische Veränderung entstanden sind, geworfen werden, um bei der Schaffung, Züchtung, Verwendung und Pflege dieser Tiere das 3R-Prinzip umzusetzen. Um ein einheitliches Verständnis der Anforderungen der Richtlinie zu erleichtern, wurden außerdem weitere Leitlinien zu den jeweiligen Verwaltungsverfahren und Berichtspflichten, die sich aus der Richtlinie und dem zugehörigen Durchführungsbeschluss (EU) 2020/569 der Kommission ergeben, für erforderlich erachtet.

In Teil 1 dieses Leitfadens werden der rechtliche Rahmen und die formalen Verpflichtungen gemäß der Richtlinie dargelegt und Informationen zu den wichtigsten Punkten gegeben, die bei der Beantragung und Beurteilung von Projekten zu berücksichtigen und zu erläutern sind, damit die Vorschriften eingehalten werden.

¹ Europäische Kommission, [Statistikbericht 2019, Arbeitsunterlage der Kommissionsdienststellen, SWD\(2020\) 10 final](#) (2020).

² Europäische Kommission, [Arbeitsunterlage der Kommissionsdienststellen SWD\(2017\) 353 final/2](#) (2017).

³ Europäische Kommission, [Bericht über die Durchführung der Richtlinie 2010/63/EU, Arbeitsunterlage der Kommissionsdienststellen, SWD\(2020\) 15 final](#) (2020).

In Teil 2 geht es um die Anwendung des 3R-Prinzips bei Tätigkeiten und Verfahren im Zusammenhang mit der Schaffung und Erhaltung von genetisch veränderten Tierlinien, das von Züchtern, Verwendern, Projektbeurteilern und Inspektoren sorgfältig berücksichtigt werden sollte, und es werden einige grundsätzliche Empfehlungen gegeben.

Teil 3 und 4 dieses Leitfadens befassen sich mit dem Schema zur Beurteilung des Wohlergehens genetisch veränderter Tierlinien, das notwendig ist, um die Auswirkungen der genetischen Veränderung festzustellen. Es dient dazu,

- den Phänotyp der genetisch veränderten Tierlinie als pathologisch oder nicht pathologisch einzustufen,
- Instrumente für die Überwachung der Gesundheit und des Wohlergehens der genetisch veränderten Tiere aufzuzeigen,
- Unterstützung für eine angemessene, auf die Bedürfnisse der Linie zugeschnittene Pflege und Unterbringung zu bieten,
- Informationen über die Pflege und das Wohlergehen genetisch veränderter Tiere zu übermitteln, die in eine andere Einrichtung verbracht werden.

Es wurden mehrere Benutzervorlagen entwickelt, um praktische und hilfreiche Handlungsempfehlungen für die folgenden Bereiche bereitzustellen:

- **Abschnitt A der Vorlage zur Beurteilung des Wohlergehens für alle Tierarten und alle Zeitpunkte** enthält die relevanten Informationen wie die Beschreibung und den Namen der Linie, die genetische Veränderung, Angaben zur Beurteilung (Datum, Beurteilende/r) und die endgültige Einstufung des voraussichtlichen Schweregrads, der der Linie zugewiesen wurde;
- **Abschnitt B der Vorlage zur Beurteilung des Wohlergehens für bestimmte Tierarten** enthält Punkte und Erkenntnisse, die spezifisch für die zu beurteilende Tierart sind;
- **Abschnitt C – Vorlage für den Transfer mit Pflege- und Haltungsanforderungen für genetisch veränderte Tiere** – stützt sich auf die Ergebnisse der Beurteilung des Wohlergehens und stellt Informationen zu Belangen, die für das Wohlergehen der Tierlinie beachtet werden müssen, zu spezifischen Unterbringungs- und Pflegeanforderungen und/oder Vorschläge für Verbesserungsstrategien (Refinement-Strategien) bereit.

Alle drei Dokumente zusammengenommen liefern die notwendigen Informationen, die mitgeliefert werden sollten, wenn genetisch veränderte Tiere innerhalb von und zwischen Einrichtungen verbracht werden.

Abschließend werden in Teil 5 die gesetzlichen Berichtspflichten in Bezug auf genetisch veränderte Tiere bei der Schaffung und Erhaltung von Linien erörtert und weitere Handlungsempfehlungen gegeben, um die Einhaltung der Berichtspflichten sowohl in Bezug auf die Jahresstatistiken als auch auf die Fünfjahresberichte über die Durchführung sicherzustellen.

Teil 1: Verwaltungsverfahren im Zusammenhang mit genetisch veränderten Tieren

1. Hintergrund

Seit 2011 wurden mehrere Sachverständigen-Arbeitsgruppen einberufen, die sich mit der Frage befassten, wie genetisch veränderte Tiere im Rahmen der Richtlinie zu betrachten sind. Die Ergebnisse dieser Sachverständigen-Arbeitsgruppen haben zur Abfassung eines Arbeitspapiers zu genetisch veränderten Tieren⁴ und zur Annahme des Durchführungsbeschlusses 2012/707/EU der Kommission geführt, in dem unter anderem geregelt ist, wie bei der Mitteilung statistischer Daten mit genetisch veränderten Tieren zu verfahren ist.

Basierend auf den Bestimmungen der Richtlinie wurde der Ansatz verfolgt, etablierte pathologische genetisch veränderte Tierlinien von solchen, die nicht als pathologisch eingestuft sind, zu trennen. Der Hauptgrund dafür war der Wegfall der Notwendigkeit einer speziellen Projektgenehmigung und des damit verbundenen Verwaltungsaufwands für nicht pathologische Linien, bei denen kein Risiko von Schmerzen, Leiden, Ängsten oder dauerhaften Schäden gemäß der Definition des Begriffs „Verfahren“ in Artikel 3 Absatz 1 bestand. In diesem Zusammenhang ist jedoch zu beachten, dass unabhängig davon, ob für eine Tätigkeit eine ausdrückliche Projektgenehmigung erforderlich ist, alle zu wissenschaftlichen Zwecken gezüchteten Tiere in den Geltungsbereich der Richtlinie fallen und folglich nur von zugelassenen Einrichtungen gezüchtet werden dürfen, die die Anforderungen der Rechtsvorschriften erfüllen.

In der Praxis hat die Trennung zwischen pathologischen und nicht pathologischen Linien sowohl den Behörden als auch den Akteuren Schwierigkeiten bereitet und zu uneinheitlichen Vorgehensweisen geführt, was die Einstufung einer Linie als pathologisch oder nicht pathologisch, die Kriterien für die Entscheidungsfindung und die anschließende Berichterstattung durch die Mitgliedstaaten angeht. Darüber hinaus haben die unterschiedlichen Ansätze bei Genehmigungen von Projekten zur Schaffung neuer genetisch veränderter Tierlinien (von der Genehmigung für eine einzelne Linie bis hin zu Projekten, die mehrere Tierlinien umfassen) die Entwicklung gleicher Wettbewerbsbedingungen für die Akteure verhindert, obwohl dies eines der Hauptziele der Richtlinie ist. Diese Probleme wurden sowohl in dem 2017 veröffentlichten Überprüfungsbericht zur Richtlinie⁵ als auch im ersten, 2020 veröffentlichten EU-Bericht über die Durchführung der Richtlinie³ hervorgehoben. Die nationalen Kontaktstellen der Mitgliedstaaten hielten weitere Klärung und Handlungsempfehlungen für sinnvoll. Weitere Klarstellungen und Präzisierungen wurden in den Durchführungsbeschluss (EU) 2020/569 der Kommission aufgenommen, der den Beschluss 2012/707/EU ersetzt.

⁴ Zuständige nationale Behörden für die Durchführung der Richtlinie 2010/63/EU zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere, [Working document on genetically altered animals](#) (Arbeitspapier zu genetisch veränderten Tieren) (2013).

⁵ Europäische Kommission, [Bericht gemäß Artikel 58 der Richtlinie 2010/63/EU zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere](#) (2017).

In diesem ersten Teil des Leitfadens zu genetisch veränderten Tieren werden die wichtigsten Grundsätze und zentralen Punkte im Zusammenhang mit der Beantragung, Beurteilung und Genehmigung von Projekten zur Schaffung und Erhaltung genetisch veränderter Tiere behandelt.

2. Rechtsrahmen

Der Anwendungsbereich der Richtlinie 2010/63/EU zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere deckt die Schaffung, Erhaltung und Verwendung genetisch veränderter Tiere in der Union ab. Der Durchführungsbeschluss (EU) 2020/569 der Kommission enthält Anleitungen zur praktischen Durchführung der Richtlinie.

Wie bereits erläutert, fallen alle für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere in den Geltungsbereich der Richtlinie, unabhängig davon, ob es sich dabei um genetisch veränderte (pathologische oder nicht pathologische) Tiere oder um konventionelle Tiere/Wildtiere handelt. Züchter müssen zugelassen sein und im Einklang mit der Richtlinie arbeiten. Die Überwachung wird von Behörden ausgeübt, die verpflichtet sind, regelmäßige Inspektionen bei Züchtern, Lieferanten und Verwendern durchzuführen. Tätigkeiten, die unter die Definition eines „Verfahrens“ fallen, können nur im Rahmen eines genehmigten Projekts vorgenommen werden. Eine Projektgenehmigung kann nur auf der Grundlage einer positiven Projektbeurteilung durch eine zuständige Behörde erteilt werden. Bei der Projektbeurteilung muss darauf geachtet werden, dass das 3R-Prinzip eingehalten wird und dass die Behörde davon überzeugt ist, dass die den Tieren zugefügten Schäden durch den erwarteten Nutzen gerechtfertigt sind, wobei ethische Erwägungen zu berücksichtigen sind.

Um zu ermitteln, welche Tätigkeiten in den Anwendungsbereich eines Verfahrens fallen und folglich eine Projektgenehmigung erfordern, schließt Artikel 3 Absatz 1 der Richtlinie in die Definition des Begriffs „Verfahren“ alle Eingriffe ein, die dazu führen sollen oder können, dass **ein Tier in einem Zustand geboren oder ausgebrütet oder eine genetisch veränderte Tierlinie in einem Zustand geschaffen und erhalten wird, der bei dem Tier Schmerzen, Leiden, Ängste oder dauerhafte Schäden in einem Ausmaß verursachen kann, das dem eines Kanüleneinstichs gemäß guter tierärztlicher Praxis gleichkommt oder darüber hinausgeht.**

Wie im Durchführungsbeschluss (EU) 2020/569 der Kommission festgelegt, gelten als „genetisch veränderte Tiere“ im Sinne der Richtlinie genetisch modifizierte (transgene, Knockout- oder auf andere Weise genetisch veränderte) natürlich vorkommende Tiere und Tiere mit induzierten Mutationen gemäß der Definition in Artikel 3 Absatz 1.

Darüber hinaus ist in Artikel 3 Absatz 1 die Mindestschwelle für Schmerzen, Leiden, Ängste und dauerhafte Schäden festgelegt, bei deren Überschreitung eine Tätigkeit als „Verfahren“ gilt und im Rahmen eines Projekts genehmigt werden muss (Artikel 12 Absatz 2).

Nach Artikel 17 gilt „ein Verfahren“ als beendet, wenn keine weiteren Beobachtungen mehr für das Verfahren anzustellen sind oder **wenn bei genetisch veränderten, neuen Tierlinien an der Nachkommenschaft keine weiteren Beobachtungen mehr anzustellen sind oder nicht mehr**

erwartet wird, dass diese Schmerzen, Leiden oder Ängste empfindet oder dauerhafte Schäden erleidet, die denen eines Kanüleneinstichs gleichkommen oder darüber hinausgehen“.

Im Durchführungsbeschluss (EU) 2020/569 der Kommission wird ferner festgelegt, dass eine neue Linie als „etabliert“ gilt, wenn sich die Weitergabe des veränderten Erbguts stabilisiert hat (frühestens nach zwei Generationen) und wenn eine Beurteilung des Wohlergehens abgeschlossen wurde. Es sind wissenschaftliche Daten dazu erforderlich, welche Auswirkungen die genetische Veränderung wahrscheinlich haben wird und wann sich diese Veränderungen manifestieren werden. Die Informationen bzw. Nachweise, die im Laufe einer Beurteilung des Wohlergehens und sonstiger Forschungstätigkeiten gewonnen werden, sind ausschlaggebend dafür, ob eine Linie als pathologisch oder nicht pathologisch eingestuft wird, wenn sie als etablierte Linie gezüchtet und erhalten wird. Im Zusammenhang mit der Erhaltung etablierter Linien wird in Artikel 1 Absatz 2 unter anderem bestimmt, dass **das Ausschalten von Schmerzen, Leiden, Ängsten oder dauerhaften Schäden durch die erfolgreiche Anwendung** von Betäubungsmitteln, Analgetika oder **anderen Methoden** die Verwendung eines Tiers in Verfahren **nicht** aus dem Geltungsbereich dieser Richtlinie **ausschließt**. **Die Züchtung genetisch veränderter Tierlinien, bei denen das Risiko der Entwicklung eines pathologischen Phänotyps besteht** (z. B. Infektionsneigung aufgrund eines geschwächten Immunsystems), **erfordert unabhängig von den angewandten Verbesserungsmaßnahmen** (Barrierebedingungen/biosichere Umgebung) eine **Projektgenehmigung** gemäß Artikel 1 Absatz 2, da die Verbesserungsmaßnahmen **das Risiko nicht vollständig beseitigen**, sondern es nur in diesem Zusammenhang verringern (die zur Risikominderung erforderlichen positiven Interventionen).

Ähnlich verhält es sich mit erwarteten altersabhängigen Erkrankungen, da in diesen Fällen vorhersehbar ist, dass nachteilige Auswirkungen erst später im Leben der Tiere auftreten, z. B. Bluthochdruck. Wenn Tiere zuweilen getötet werden, um den Beginn schädlicher Auswirkungen zu verhindern, wird dadurch das Risiko nicht für die Linie beseitigt, sondern nur für das getötete Einzeltier. Daher müssen diese Linien **als pathologisch eingestuft werden** und bedürfen zur weiteren Haltung einer Projektgenehmigung.

In seltenen Fällen kann in lebenslangen Studien festgestellt werden, dass diese altersabhängigen Erkrankungen weder schädliche Auswirkungen haben noch lebensverkürzend sind. Wenn dies nachgewiesen ist, könnte die Linie als nicht pathologisch umgestuft werden, sodass ab diesem Zeitpunkt keine Projektgenehmigung mehr erforderlich wäre.

Schließlich muss die Definition des Begriffs „Projekt“ in Artikel 3 Absatz 2 bedacht werden, wonach ein Projekt **ein Arbeitsprogramm mit einem festgelegten wissenschaftlichen Ziel** ist, das ein oder mehrere Verfahren einschließt (siehe Beispiele in Anhang II).

3. Tätigkeiten, die unter die Definition eines Verfahrens fallen und eine Projektgenehmigung erfordern

Gemäß den genannten Bestimmungen der Richtlinie wird die **Schaffung** einer neuen, genetisch veränderten Tierlinie grundsätzlich als Verfahren betrachtet, da die Folgen der Schaffung einer neuen Linie nicht immer im Voraus vollständig ermittelt werden können.

Eine Ausnahme bildet die Kreuzung/Rückkreuzung zweier Linien ohne pathologischem Phänotyp, wenn nach vernünftigem Ermessen erwartet werden kann, dass die neue Linie keinen pathologischen Phänotyp zeigen wird; in diesem Fall kann das Erfordernis einer Projektgenehmigung entfallen. Eine solche Entscheidung sollte in der Einrichtung, in der die Tiere gezüchtet werden, klar dokumentiert werden. Wenn Nachkommen produziert werden, muss mit einer Beurteilung des Wohlergehens gemäß der Beschreibung in Teil 3 bestätigt werden, dass die Linie keinen pathologischen Phänotyp aufweist. Alle diese Tiere verbleiben als für wissenschaftliche Zwecke gezüchtete Tiere unter dem Schutz und der Kontrolle der Einrichtung.

Die **Erhaltung** einer etablierten genetisch veränderten Tierlinie wird als Verfahren betrachtet, wenn die Linie einen pathologischen Phänotyp aufweist.

Darüber hinaus werden bei der Schaffung und Erhaltung genetisch veränderter Tierlinien eine Reihe besonderer Eingriffe vorgenommen, wie z. B. Superovulation, Vasektomie, Embryotransfer und Entnahme von Gewebeproben zum Zweck der Genotypisierung. Die meisten von ihnen fallen unter die Definition eines „Verfahrens“ gemäß Artikel 3 Absatz 1 der Richtlinie.

Für die Entnahme von Gewebeproben sollte die am wenigsten invasive Methode angewendet werden, mit der eine qualitativ und quantitativ geeignete DNA-Probe für die Durchführung einer robusten Genotypisierung zur Verfügung gestellt werden kann. Wann immer dies möglich ist, sollte diese Methode mit einer in hohem Maße zuverlässigen Identifizierung/Kennzeichnung einhergehen. Wird überschüssiges Gewebe verwendet, das nach einer Methode zur Identifizierung/Kennzeichnung verbleibt, gilt dies nicht als Verfahren (Artikel 1 Absatz 5 Buchstabe e)).

Die nachstehende Tabelle gibt einen Überblick über die häufigsten Tätigkeiten und darüber, ob für diese eine Projektgenehmigung erforderlich ist.

Tätigkeit	Erläuterung	Projektgenehmigung erforderlich	Keine Projektgenehmigung erforderlich
Schaffung einer neuen genetisch veränderten Tierlinie	Genetische Manipulation von Keimzellen oder Embryonen	Die Schaffung einer neuen genetisch veränderten Tierlinie erfordert eine Projektgenehmigung.	
	Kreuzung bestehender Linien	Für die Schaffung einer neuen genetisch veränderten Tierlinie durch Kreuzung verschiedener Linien, wenn im Voraus nicht bestimmt werden kann, dass der Phänotyp der neuen Linie nicht pathologisch ist (siehe Durchführungsbeschluss (EU) 2020/569 der Kommission, Anhang III Teil B Abschnitt B – Kategorien für die Eingabe von Daten – Nummer 8), ist für die verpflichtende Meldung von Statistikdaten über die Verwendung von Tieren eine Projektgenehmigung erforderlich.	Wenn eine neue genetisch veränderte Tierlinie durch Kreuzung/Rückkreuzung zweier Linien ohne pathologischem Phänotyp geschaffen wird <u>und nach vernünftigem Ermessen erwartet werden kann</u> , dass die neue Linie keinen pathologischen Phänotyp hervorbringt , kann das Erfordernis einer Projektgenehmigung entfallen. In diesen Fällen muss die zuständige Behörde die Grundlagen für eine solche Entscheidung in der Einrichtung prüfen und sich vergewissern, dass Verfahren zur Verfügung stehen, mit denen eine Projektgenehmigung umgehend sichergestellt werden kann, falls sich die Prognosen als falsch erweisen.
	Mutagenese	Durch chemische Exposition oder Bestrahlung werden zufällige Mutationen in Keimzellen ausgelöst, die in vielen Fällen für die Nachkommen schädlich sind. Die Exposition von Elterntieren und Nachkommen erfordert eine Projektgenehmigung.	

	Spontane pathologische Mutation	Bei der Zucht kann es immer zu spontanen Mutationen kommen; in einigen Fällen führen diese zu pathologischen Merkmalen von wissenschaftlichem Interesse. Wenn solche Tiere für einen wissenschaftlichen Zweck erhalten, gezüchtet, geliefert und/oder verwendet werden, ist eine Projektgenehmigung erforderlich.	<p>Pathologische Mutationen, die bei einzelnen Tieren/Würfen auftreten, die jedoch sofort getötet werden und bei denen das pathologische Merkmal identifiziert wird und die Elterntiere nicht wieder für die Zucht verwendet werden.</p> <p>Einige durch Inzucht hervorgebrachte „Wildtyp“-Linien weisen gelegentlich pathologische Merkmale auf, wie z. B. Hydrozephalus bei B6-Mäusen. Diese Linien werden nicht erhalten, um den Hydrozephalus zu untersuchen. Alle Tiere, bei denen ein solches Merkmal festgestellt wird, werden unverzüglich getötet. Es werden Anstrengungen unternommen, um das Auftreten dieses Merkmals durch selektive Züchtung zu verringern.</p>
Erhaltung einer bestehenden genetisch veränderten Tierlinie	Phänotyp der Linie	<p>Züchtung einer bestehenden Linie mit pathologischem Phänotyp.</p> <p>Linien, zu denen eine Beurteilung des Wohlergehens (wie in Teil 3 beschrieben) vorliegt, aus der hervorgeht, dass bei der Linie das Risiko eines pathologischen Phänotyps oberhalb der Mindestschwelle für Schmerzen, Leiden, Ängste oder dauerhafte Schäden während der Lebensdauer des Tiers besteht.</p> <p>Die Züchtung pathologischer Linien durch Kreuzung von het x het oder het x Wildtyp zur Verringerung/Beseitigung des Risikos der Ausprägung eines pathologischen Phänotyps unterliegt weiterhin der Genehmigungspflicht.</p>	<p>Züchtung einer bestehenden Linie ohne pathologischem Phänotyp.</p> <p>Linien, zu denen eine Beurteilung des Wohlergehens (wie in Teil 3 beschrieben) vorliegt, aus der hervorgeht, dass während der Lebenszeit des Tiers keine Schäden oberhalb der Mindestschwelle für Schmerzen, Leiden, Ängste oder dauerhafte Schäden zu erwarten sind, z. B. einige GFP-Linien (grün fluoreszierendes Protein).</p> <p>Sollten bei Tieren aus einer nicht pathologischen, genetisch veränderten Tierlinie (d. h. einer Linie, die nicht im Rahmen einer Projektgenehmigung gezüchtet wurde) nachteilige Auswirkungen auftreten, sollte die Beurteilung des Wohlergehens überprüft und</p>

			aktualisiert und die Linie von nicht pathologisch auf pathologisch umgestuft werden. Die Genehmigung zur Erhaltung der Linie und zur Züchtung weiterer Tiere sollte unverzüglich bei der zuständigen Behörde beantragt werden.
Immungeschwächte Linien	Immungeschwächte Linien sind aufgrund der Genveränderung besonders anfällig für Infektionen, sie benötigen zu ihrem Schutz eine besondere Form der Unterbringung, z. B. in einer speziellen, biosicheren Umgebung, und brauchen unter Umständen zusätzliche Pflege, die über die für konventionelle Tiere zur Erhaltung ihrer Gesundheit und ihres Wohlbefindens erforderliche Pflege hinausgeht. Solche Linien werden als Linien mit pathologischem Phänotyp definiert, die eine Projektgenehmigung erfordern (Durchführungsbeschluss (EU) 2020/569 der Kommission, Anhang III Teil B Abschnitt A – Allgemeine Bestimmungen – Nummer 11.7).		
Linien mit altersabhängig pathologischem Phänotyp	Zu den genetisch veränderten Tierlinien mit pathologischem Phänotyp gehören auch solche mit altersabhängig pathologischem Phänotyp ; im Durchführungsbeschluss (EU) 2020/569 der Kommission heißt es in Anhang III Teil B Abschnitt A Nummer 11.7: „Zu diesen Tieren zählen unter anderem solche, die [...] zusätzliche Pflege benötigen, die über die für konventionelle Tiere zur Erhaltung ihrer Gesundheit und ihres Wohlbefindens erforderliche Pflege hinausgeht.“		

	Cre/lox-Linien	Die Züchtung von gekreuzten Cre/lox-Linien zur Ausprägung eines pathologischen Phänotyps erfordert eine Projektgenehmigung.	Die Züchtung von nicht gekreuzten Cre- oder lox-Linien, die keinen pathologischen Phänotyp aufweisen, erfordert keine Projektgenehmigung.
	Induzierte oder supprimierte Linien	Es wurde ein induzierender Wirkstoff verabreicht, um einen pathologischen Phänotyp zu „aktivieren“.	Linien, bei denen die genetische Veränderung des Phänotyps nur aktiv ist, wenn das Tier mit induzierenden Wirkstoffen (z. B. Tamoxifen, Tetracyclin usw.) behandelt wird, gelten bis zum Zeitpunkt der Induktion als Linien mit nicht pathologischem Phänotyp, und vor der Induktion ist für sie keine Genehmigung erforderlich.
		<p>Für Linien, bei denen ein genetisch basierter Phänotyp durch Behandlung mit supprimierenden Wirkstoffen (z. B. Tetracyclin) unterdrückt wird, und sich daher bei ihnen kein pathologischer Phänotyp zeigt, ist eine Projektgenehmigung erforderlich, da eine bestimmte Maßnahme ergriffen werden muss, damit die Linie weiterhin einen nicht pathologischen Phänotyp aufweist.</p> <p>Im Durchführungsbeschluss (EU) 2020/569 der Kommission heißt es in Anhang III Teil B Abschnitt A Nummer 11.7: <i>„Zu diesen Tieren zählen unter anderem solche, die [...] zusätzliche Pflege benötigen, die über die für konventionelle Tiere zur Erhaltung ihrer Gesundheit und ihres Wohlbefindens erforderliche Pflege hinausgeht.“</i></p>	

	Reporterlinien		Das Vorhandensein von Reporter Genen im Genom und von Molekülen aus diesen Genen hat nicht per se einen pathologischen Phänotyp zur Folge. Daher ist die Züchtung von Linien, in die nur Reporter Gene eingeführt wurden, nicht genehmigungspflichtig.
Genetische Charakterisierung	Invasive Entnahme von Gewebeproben	Die Entnahme von Gewebeproben durch Ohrbiopsien, wenn diese nicht zum Zweck der Identifizierung/Kennzeichnung erfolgen, wenn z. B. alternative Identifizierungsmethoden wie die Implantation von Mikrochips zur Anwendung kommen.	Überschüssiges Gewebe, das bei der Identifizierung/Kennzeichnung eines Tiers anfällt (z. B. bei einer Ohrmarkierung, jedoch nicht beim Abtrennen von Schwanzspitzen oder Flossen).
		Entnahme von Gewebeproben durch Abtrennen von Schwanzspitzen oder Flossen (keine zur Identifizierung/Kennzeichnung von Einzeltieren geeigneten Methoden).	
		Entnahme von Gewebeproben durch Abtrennen eines Zehnglieds, wenn dies nicht zu Identifizierungs-/Kennzeichnungszwecken erfolgt.	Überschüssiges Gewebe, das bei der Identifizierung/Kennzeichnung eines Tiers durch Entfernung eines distalen Zehnglieds anfällt, falls dies nach wie vor als die beste Methode (Refinement) zur Identifizierung einzelner Tiere, z. B. neugeborener Nager, betrachtet wird.
		Blutprobe (keine zur Identifizierung/Kennzeichnung von Einzeltieren geeignete Methode).	
			Mit einer invasiven Methode, jedoch erst nach Feststellung des Todes (post mortem), gewonnenes Gewebe.

	Nicht invasive Entnahme von Gewebeproben		Methoden, die Schmerzen, Leiden, Ängste oder dauerhafte Schäden unterhalb der Mindestschwelle (gemäß der Definition in Artikel 3 Absatz 1) auslösen, wie die Verwendung von Kot oder Haarproben.
			Beobachtungsmethoden, z. B. Fellfarbe, fluoreszierendes UV-Licht.
Vasektomie		Chirurgisches Verfahren bei männlichen Tieren, um diese zum Hervorrufen einer Pseudoträchtigkeit einsetzen zu können. Nur das chirurgische Verfahren ist genehmigungspflichtig (die anschließende natürliche Paarung ist kein Verfahren, siehe unten).	
Superovulation		Injektionen, die für wissenschaftliche Zwecke erforderlich sind, überschreiten die Mindestschwelle für Schmerzen, Leiden, Ängste oder dauerhafte Schäden und gelten daher als Verfahren.	
Embryotransfer		Erfordert eine chirurgische Implantation oder das Einführen eines Schlauchs durch die Zervix (nicht-chirurgischer Embryotransfer), was die Mindestschwelle für Schmerzen, Leiden, Ängste oder dauerhafte Schäden überschreitet und daher als Verfahren anzusehen ist.	
Natürliche Paarung		Natürliche Paarung, bei der eines der beiden Elterntiere einen pathologischen Phänotyp aufweisen. Wenn durch die Kreuzung ein pathologischer Phänotyp erzeugt wird, z. B. bei Cre/lox-Kreuzungen, ist eine	Bei Kreuzung/Rückkreuzung zweier Linien mit nicht pathologischem Phänotyp und wenn nach vernünftigem Ermessen erwartet werden kann, dass die neue Linie keinen pathologischen Phänotyp zeigt,

		Projektgenehmigung für die Geburt oder das Schlüpfen von Nachkommen erforderlich (Artikel 3 Absatz 1).	kann das Erfordernis einer Projektgenehmigung entfallen. Wenn vasektomierte Tiere nach der Genesung zur Paarung verwendet werden, um eine Pseudoträchtigkeit herbeizuführen, ist dies kein Verfahren.
Rederivierung		Wenn sie ausschließlich zu wissenschaftlichen Zwecken durchgeführt wird, z. B. wenn die Immunantworten durch das/die vorhandene(n) Pathogen(e) beeinträchtigt werden können, die Gesundheit der Tiere jedoch nicht gefährdet ist.	Wenn es der Gesundheit und/oder dem Wohlergehen der Kolonie dient, d. h. wenn das Pathogen beseitigt werden muss, weil die Tiere andernfalls erkranken würden, z. B. beim Maus-Hepatitis-Virus (MHV).
Kryokonservierung		Techniken, bei denen lebende Tiere verwendet werden und die für die Kryokonservierung zu wissenschaftlichen Zwecken erforderlich sind, wenn sie zur Erhaltung einer Linie durchgeführt werden.	Wenn sie unter Verwendung gefrorener Spermien von getöteten Tieren zur Erhaltung einer Linie durchgeführt wird.

Bei der Betrachtung einzelner Verfahren richtet sich die Entscheidung, ob eine Projektgenehmigung erforderlich ist, nach dem Ziel der Tätigkeit, d. h. danach, ob diese zu wissenschaftlichen Zwecken oder zum Wohl des einzelnen Tiers bzw. dessen Kolonie durchgeführt wird. Nachstehend wird dies anhand von zwei Beispielen näher erläutert:

Rederivierung

Mikroben können krankheitserregend oder kommensal sein. Es sind zahlreiche Rederivierungen erforderlich, um Kommensalen zu beseitigen, die der Forschung abträglich sein können. Wenn die Rederivierung nicht dem Wohlergehen des Tiers bzw. der Tiere dient, sondern dazu, Tiere/Kolonien von geeigneter Qualität und Einheitlichkeit für eine hochwertige Forschung zu schaffen oder zu erhalten, dann geschieht dies zu wissenschaftlichen Zwecken, und die Rederivierung muss den Anforderungen der Richtlinie entsprechen, einschließlich Projektgenehmigung, Schulung des beteiligten Personals usw. Stellt der benannte Tierarzt jedoch fest, dass es im Interesse des Wohlergehens des Tiers oder der Kolonie, die rederiviert werden sollen, erforderlich ist, Pathogene aus der Kolonie zu eliminieren, würde dies nicht unter die Definition eines „Verfahrens“ fallen, und es wäre keine Projektgenehmigung gemäß der Richtlinie erforderlich. Die Rederivierung würde dann im Rahmen der einschlägigen veterinärrechtlichen Vorschriften des jeweiligen Mitgliedstaates erfolgen. Die Entscheidungsfindung, Zahlen usw. sollten in den tierärztlichen Gesundheitsberichten festgehalten werden (Aus- und Fortbildungsrahmen, Modul 24, 24.15), und die Verfahren sollten von Tierärzten oder Personen, an welche sie rechtmäßig Aufgaben delegieren können (falls dies vor Ort möglich ist), durchgeführt werden. Dies bietet zwar eine gewisse Flexibilität, doch muss die Entscheidung ordnungsgemäß dokumentiert und nach den jeweiligen Rechtsvorschriften vertretbar sein.

Kryokonservierung

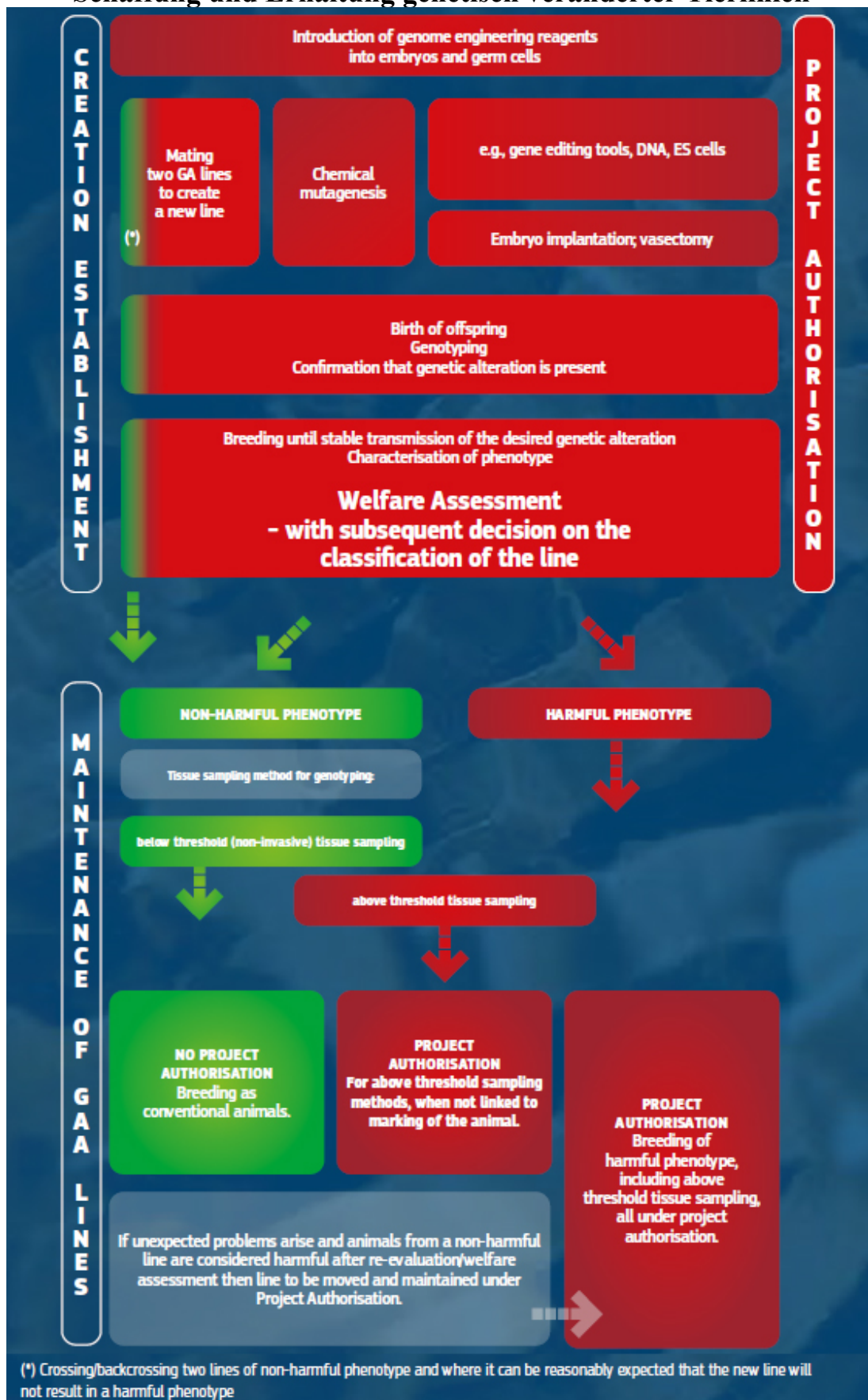
Die Kryokonservierung (Superovulation mit Gewinnung von Eiern bzw. Embryonen nach der Tötung oder Spermiengewinnung mit Einfrieren von Keimzellen bzw. Embryonen, Wiederherstellung einer bestimmten genetisch veränderten Tierlinie) wird durchgeführt, um die wissenschaftliche Integrität und Eignung einer genetisch veränderten Tierlinie zu erhalten, z. B. um eine in der Kolonie festgestellte Gendrift zu verhindern. Die Verwendung lebender Tiere für die Kryokonservierung zu wissenschaftlichen Zwecken erfordert eine Projektgenehmigung. Nur wenn für die Kryokonservierung gefrorenes Sperma von getöteten Tieren verwendet wird, fällt sie nicht unter die Definition eines „Verfahrens“.

4. Flussdiagramm zum Erfordernis einer Projektgenehmigung für die Schaffung und Erhaltung genetisch veränderter Tierlinien

Das Flussdiagramm auf der folgenden Seite zeigt die wichtigsten Schritte von der Schaffung bis zur Etablierung und Erhaltung einer genetisch veränderten Tierlinie und die jeweiligen Anforderungen bezüglich einer Projektgenehmigung (rot markierte Bereiche). Es kann als Poster in englischer Sprache heruntergeladen werden unter

https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pubs_posters_en.htm.

Flussdiagramm zum Erfordernis einer Projektgenehmigung für die Schaffung und Erhaltung genetisch veränderter Tierlinien



5. Arten von Projekten und Genehmigungsverfahren

Bezüglich der Genehmigung von Projekten im Bereich der Schaffung und Erhaltung genetisch veränderter Tierlinien ist ein einheitlicher Ansatz erforderlich, um das Ziel der Richtlinie zu erreichen, allen Akteuren in der Union gleiche Wettbewerbsbedingungen zu ermöglichen. Trotz aller Bemühungen, eine einheitliche Anwendung der Richtlinie zu erleichtern, deuteten die 2016 im Rahmen der Überprüfung der Richtlinie⁵ gemäß Artikel 58 eingegangenen Rückmeldungen von Verwendern auf erhebliche Unterschiede bei Projektgenehmigungsverfahren in Bezug auf die Schaffung genetisch veränderter Tiere hin; so wurden beispielsweise separate Projektanträge für jede einzelne neue genetisch veränderte Tierlinie verlangt, während anderswo bei mehreren gleichartigen Projekten größere Flexibilität ermöglicht wurde und mehrere Linien im Rahmen einer einzigen Projektgenehmigung geschaffen und erhalten werden durften; diese Unterschiede führten zu Ungleichheiten bei den Kosten und Verzögerungen bei der Durchführung der Forschung. In den Rückmeldungen im Rahmen der Überprüfung wurde auch auf Schwierigkeiten bei der Verbringung genetisch veränderter Tiere zwischen den Mitgliedstaaten aufgrund unterschiedlicher Genehmigungsansätze und unterschiedlicher Einstufungen der Linien (als pathologisch bzw. nicht pathologisch) hingewiesen, die auch das Wohlergehen der Tiere beeinträchtigen können.

Seit der Verabschiedung der Richtlinie haben sich Genome-Editing-Techniken in erheblichem Maße weiterentwickelt. Eine der wichtigsten Veränderungen, die sich durch die Einführung von CRISPR/Cas9-Methoden ergeben haben, betrifft die Zugänglichkeit der neuen Technologien und die Dauer des Generierungsprozesses. Dank dieser Technologie können mehrere Linien in einem Bruchteil der Zeit geschaffen werden, die bei früheren Methoden erforderlich war; so können durch progressive Selektionen diejenigen Linien ausgewählt werden, die für die künftige Entwicklung erhalten werden sollen. Diese Entwicklung, die seit der Verabschiedung der Richtlinie stattgefunden hat, hat auf die entsprechenden Verwaltungsverfahren in den Mitgliedstaaten/Regionen, in denen ein Projekt eher auf der Ebene einer einzigen Linie anstatt für mehrere Linien innerhalb eines bestimmten Indikationsbereichs bzw. Forschungsgebiets genehmigt wird, sogar noch größere Auswirkungen gehabt.

In diesem Zusammenhang ist es wichtig, daran zu erinnern, dass ein Projekt definiert ist als „ein Arbeitsprogramm mit einem festgelegten wissenschaftlichen Ziel“. Die Richtlinie schreibt außerdem vor, dass bei der Projektbeurteilung mit einer der Art des jeweiligen Projekts angemessenen Detailliertheit vorgegangen wird, wobei eine realistische Einschätzung der Schäden und des erwarteten Nutzens vorgenommen werden und die Umsetzung des 3R-Prinzips gewährleistet sein muss.

In Artikel 38 wird in Bezug auf den erforderlichen Detaillierungsgrad der Projektbeurteilung die notwendige Flexibilität gefordert, und in Artikel 40 Absatz 4 sowie für bestimmte Fälle in Artikel 42 sind Möglichkeiten für vereinfachte Verwaltungsverfahren vorgesehen. Die Schaffung neuer genetisch veränderter Tierlinien ist etwas anderes als die Erhaltung einer etablierten genetisch veränderten Tierlinie zu Reproduktionszwecken. Dennoch muss

anerkannt werden, dass Projekte oftmals sowohl die Schaffung als auch die Erhaltung genetisch veränderter Tierlinien beinhalten.

Ein Projektantrag muss daher hinreichend detailliert sein, um die Projektbeurteilung entsprechend den Vorschriften der Richtlinie durchführen zu können, gleichzeitig muss aber der Verwaltungsaufwand sowohl für die Akteure als auch für die Behörden möglichst gering gehalten werden.

Auf Änderungen von Projekten zur Schaffung und Erhaltung genetisch veränderter Tierlinien wird in Abschnitt 7 eingegangen.

Zu den Tätigkeiten, die von einer Projektgenehmigung abgedeckt sein müssen, gehören

- die Schaffung neuer genetisch veränderter Tierlinien (Ausnahme: Wenn eine neue genetisch veränderte Tierlinie durch Kreuzung/Rückkreuzung **zweier Linien mit nicht pathologischem Phänotyp** geschaffen wird und nach vernünftigem Ermessen erwartet werden kann, dass die neue Linie **keinen pathologischen Phänotyp hervorbringt**, kann das Erfordernis einer Projektgenehmigung entfallen);
- Techniken, die für die Schaffung neuer Linien erforderlich sind, z. B. Vasektomie, Superovulation;
- die Erhaltung von etablierten pathologischen genetisch veränderten Tierlinien;
- die Entnahme von Gewebeproben (unabhängig vom Phänotyp der Linie, wenn für die Gewebeprobennahme zum Zweck der Genotypisierung Verfahren angewandt werden, die über der Mindestschwelle für Schmerzen, Leiden, Ängste und dauerhafte Schäden liegen).

Es muss daher beachtet werden, dass selbst dann, wenn für die Erhaltung einer Linie mit nicht pathologischem Phänotyp keine Projektgenehmigung erforderlich ist, eine Einrichtung wahrscheinlich eine Projektgenehmigung benötigen wird, wenn sie Verfahren wie invasive Gewebeprobennahmen zum Zweck der Genotypisierung durchführt.

Empfehlungen

Zugunsten einer Harmonisierung und Vereinfachung der Verwaltungsverfahren, durch die die Verwaltungslast sowohl für Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler als auch für die Behörden verringert und die Einhaltung des 3R-Prinzips gewährleistet werden kann, sollte Folgendes geprüft werden:

- Fokussierung auf Projekte, die die **Schaffung von Linien für ein bestimmtes Indikationsgebiet oder ein anderes abgegrenztes Projektthema** umfassen, statt auf Projekte, die nur die Schaffung einzelner Linien abdecken;
- Zusammenfassung aller auf genetisch veränderte Tiere bezogenen Tätigkeiten, d. h. Schaffung, Züchtung, Erhaltung und andere auf genetisch veränderte Tiere bezogene Verfahren, in einem einzigen Projekt;
- der Detaillierungsgrad des Projektantrags:
 - zum einen, um sicherzustellen, dass alle Punkte, die zur Bewertung der Übereinstimmung des Projekts mit dem 3R-Prinzip und zur Verbesserung des

Wohlergehens der Tiere (einschließlich Pflege- und Unterbringungs Vorschriften) erforderlich sind, hinreichend erfasst sind;

- zum anderen, um sicherzustellen, dass sich die angeforderten Informationen auf die für die Schaden-Nutzen-Analyse relevanten Punkte beschränken (einschließlich einer eventuell beantragten erneuten Verwendung);
- die Nutzung mehrerer gleichartiger Projekte gemäß Artikel 40 Absatz 4 der Richtlinie, z. B. Genehmigungen für mehrere Linien, die zur Untersuchung der Pathogenese bei der Motoneuron-Krankheit erforderlich sind, wenn die Phänotypen ähnlich sind bzw. im Rahmen eines integrierten Arbeitsprogramms beschrieben werden können.

6. Für die Projektbeurteilung zentrale Punkte eines Projektantrags

Bei der Projektbeurteilung muss sichergestellt werden, dass die Anforderungen der Richtlinie erfüllt sind, d. h. dass alle in Anhang VI der Richtlinie genannten und zur Umsetzung des 3R-Prinzips erforderlichen Punkte in Bezug auf die betreffenden Tätigkeiten enthalten sind. Teil 3 dieses Dokuments enthält eine Reihe von Empfehlungen, wie das 3R-Prinzip bei verschiedenen Tätigkeiten im Zusammenhang mit der Schaffung und Erhaltung genetisch veränderter Tierlinien umgesetzt werden kann.

Es ist wichtig, dass ein Projektantrag detailliert genug ist, um einschätzen zu können, ob diese Punkte gebührend berücksichtigt wurden, damit eine Beurteilung möglich ist.

Anhang II Teil A enthält Beispiele für die Art von Informationen, die für einen Projektantrag zur Schaffung und Erhaltung genetisch veränderter Tiere erforderlich sind, während in Anhang II Teil B Kriterien und Erwägungen aufgezeigt werden, die bei der Projektbeurteilung für einen solchen Antrag zu berücksichtigen sind.

7. Änderungen von Projektgenehmigungen

Nach Artikel 44 der Richtlinie sind Änderungen nur dann erforderlich, wenn Änderungen des Projekts nachteilige Auswirkungen auf das Wohlergehen der Tiere haben könnten. Solche Projektänderungen können dazu führen, dass die Anzahl der Tiere sich erhöht, neue Arten hinzukommen oder ein höherer Schweregrad vorliegt als der ursprünglich genehmigte.

Im Rahmen von Projekten zur Schaffung und Erhaltung genetisch veränderter Tierlinien wird im Falle einer Schaffung neuer Linien wahrscheinlich eine höhere Anzahl von Tieren benötigt, und durch die Abschlussbewertung des Wohlergehens der Linie können sich Veränderungen der Schweregrade ergeben. Wenn neue Linien bereits zum Zeitpunkt der Antragstellung vorhersehbar sind, können sie als Gruppe aufgenommen werden, z. B. Linien, die Neuronen markieren oder Symptome für Muskeldystrophie zeigen. Viele Projekte werden jedoch während ihrer Laufzeit geändert werden müssen, z. B. aufgrund einer gestiegenen Nachfrage oder einer veränderten bzw. zusätzlichen wissenschaftlichen Ausrichtung.

Ein weiteres Beispiel wäre das Erfordernis eines Prozesses, um unverzüglich auf Änderungen reagieren zu können, wenn zusätzliche Probleme im Zusammenhang mit dem Wohlergehen

der Tiere festgestellt werden, die über die ursprünglich geprüften hinausgehen. Zwei mögliche Beispiele:

1. pathologische Linien mit höherem als dem erwarteten Schweregrad (z. B. vorab als gering eingestufte Schweregrad, der sich in der Praxis bei den Tieren jedoch als mittlerer Schweregrad erweist) oder
2. unerwartete pathologische Auswirkungen bei einer ursprünglich als nicht pathologisch eingestuften Linie, sodass für die Linie eine Projektgenehmigung erforderlich wird.

Die Struktur und der Inhalt der Projektanträge sowie der für das Genehmigungsverfahren erforderliche Detaillierungsgrad können sich erheblich auf die Zahl der Änderungen auswirken, die über einen Zeitraum von fünf Jahren möglicherweise erforderlich sind.

Empfehlungen

- ☐ Bei einem Antrag sollte genau auf die Struktur und die zentralen Punkte geachtet werden, um die Anzahl der Änderungen möglichst gering zu halten und gleichzeitig einen für die Projektbeurteilung ausreichenden Detaillierungsgrad zu gewährleisten.
- ☐ Die Änderung von Projektgenehmigungen sollte auf Fälle beschränkt bleiben, in denen sich Projektänderungen möglicherweise nachteilig auf das Wohlergehen der Tiere auswirken oder eine erneute Beurteilung der Schaden-Nutzen-Analyse erforderlich wird.

Teil 2: Das 3R-Prinzip bei der Schaffung, Züchtung und Erhaltung von genetisch veränderten Tieren

Anwendung des 3R-Prinzips bei Verfahren zur Schaffung, Erhaltung und Züchtung genetisch veränderter Tiere

Das 3R-Prinzip (Replacement, Reduction, Refinement – Vermeidung, Verminderung, Verbesserung) sollte in allen Phasen berücksichtigt werden, vom Beginn des Projekts bis zur Schaffung, Züchtung und Lieferung von genetisch veränderten Tierlinien.

In diesem Teil des Leitfadens wird erläutert, in welchen Bereichen die Anwendung des 3R-Prinzips besondere Sorgfalt erfordert.

1. Verfügbarkeit bestehender Linien genetisch veränderter Tiere

Es sollte keine Linie geschaffen werden, wenn bereits eine Linie oder eine Alternative, mit der das wissenschaftliche Ergebnis erzielt werden kann, verfügbar ist. Jedoch gibt es eine Reihe von Problemen, die dazu führen können, dass die Informationen über bereits bestehende genetisch veränderte Tierlinien und der Zugang zu diesen behindert wird.

Es existieren mehrere spezialisierte Datenbanken mit etablierten genetisch veränderten Tierlinien. Beispiele für solche aktuell vorhandenen Datenbanken sind in Anhang I aufgeführt. Es werden jedoch fortwährend neue Datenbanken eingerichtet, während ältere entweder gelöscht oder nicht mehr gepflegt werden. Darüber hinaus gibt es keine konsolidierte Plattform für den Austausch von Informationen über bestehende arten- und stammübergreifende Linien zwischen verschiedenen Organisationen oder Forschungseinrichtungen.

Innerhalb von Einrichtungen werden genetisch veränderte Tiermodelle nicht unbedingt zwischen den einzelnen Forschungsgruppen ausgetauscht, und mit Forschungsgruppen außerhalb der eigenen Einrichtung und/oder des eigenen Landes bzw. über Open-Access findet ein solcher Austausch noch seltener statt.

Möglicherweise gibt es strittige Fragen in Bezug auf Geheimhaltung und/oder Rechte des geistigen Eigentums, die den Zugang zu bestimmten Technologien und neuen genetisch veränderte Tierlinien verzögern und manchmal sogar verhindern.

Eventuell ist auch der Gesundheitszustand ungeeignet. In diesem Fall sollte entschieden werden, ob es besser ist, eine Rederivierung mit geeigneten Tieren durchzuführen, die frei von Erregern sind, oder die Linie neu zu schaffen.

Empfehlungen:

- ☐ Um eine unnötige doppelte Durchführung von Verfahren zu vermeiden, müsste vor der Entscheidung, eine neue genetisch veränderte Tierlinie zu schaffen, in verfügbaren Datenbanken eine systematische Suche zu bestehenden genetisch veränderten Tierlinien durchgeführt werden. Verfahren an Linien sollten nur dann doppelt vorgenommen werden, wenn es dafür eine besondere wissenschaftliche Begründung

gibt oder wenn eine bestehende Linie nicht verfügbar ist oder der Zugang zu ihr mit Problemen verbunden ist.

- ☐ Der Status von Datenbanken, die für die Suche nach bestehenden Linien verwendet werden, muss regelmäßig überprüft werden (d. h. es muss überprüft werden, ob sie kontinuierlich gepflegt werden) und es muss eine gründliche Recherche durchgeführt werden, um alle neuen Datenbanken zu ermitteln, die eventuell in der Zwischenzeit entwickelt wurden.
- ☐ Eine gemeinsame Plattform für den Austausch von Informationen zu bestehenden Linien über Arten und Stämme hinweg wäre für alle Beteiligten von Nutzen, weil die Kosten für doppelt durchgeführte Verfahren (Zeit und Ressourcen) gesenkt werden könnten und eine solche Plattform ein Beitrag zur Verminderung der Versuchstierzahl (Reduction) und zur Verbesserung der Lebenssituation der Tiere (Refinement) wäre.
- ☐ Forschungsgruppen und Tierschutzgremien sollten die interne Verwendung von genetisch veränderten Tieren überprüfen, um sicherzustellen, dass Verfahren innerhalb derselben Einrichtung nicht doppelt durchgeführt werden. Wenn gemeinsam verwendete Modelle von individuellen Gruppen gehalten werden, ermöglicht eine Rationalisierung zugunsten einer einzigen Zuchtkolonie eine bessere Planung und damit eine effizientere Nutzung der Tiere, eine Verminderung des Überschusses und eine bessere Steuerung von Problemen wie dem Gendrift.
- ☐ Forschungsgruppen sollten eine externe Belieferung mit genetisch veränderten Tieren in Erwägung ziehen, um bei der Züchtung und Verwaltung von Kolonien genetisch veränderter Tiere Verfahren nicht doppelt durchzuführen, was bei mehreren getrennten Kolonien unvermeidbar ist. Die Konsolidierung von Linien, beispielsweise solcher, die spezifische Rekombinasen, konditionale Allele oder Reportergene tragen, würde zu einer höheren Effizienz und einem geringeren Überschuss auf nationaler und internationaler Ebene führen.
- ☐ Die Verwender sollten sich bemühen, zum gegenseitigen Nutzen den offenen Austausch von Informationen über bestehende genetisch veränderte Tierlinien und die Bereitstellung dieser Linien zu verbessern und die Datenbanken, zu denen die Verwender Zugang haben, zu aktualisieren.
- ☐ Für die Erfassung von Informationen über genetisch veränderte Tierlinien und für die Suche nach bestehenden genetisch veränderten Tierlinien sollten Standarddeskriptoren mit geregelter Terminologie für Nomenklatur (<http://www.informatics.jax.org/mgihome/nomen/strains.shtml>) und Wohlergehen (z. B. www.mousewelfareterms.org) verwendet werden.
- ☐ Repositorien (Datenbanken und Einrichtungen zur Kryokonservierung) sollten Informationen zum Phänotyp, zur Form der Mutation, zum Wohlergehen sowie zu Unterbringungs- und Pflegebedürfnissen enthalten. Zugunsten einer EU-weiten Harmonisierung wäre es sinnvoll, auch Informationen darüber aufzunehmen, ob die Linie als pathologischer oder nicht pathologischer Phänotyp eingestuft wurde.
- ☐ Die Verwender genetisch veränderter Tiere sollten die Entwicklung von Strategien in Erwägung ziehen, um Streitfragen in Bezug auf Geheimhaltung und/oder Rechte des

geistigen Eigentums festzustellen und zu lösen, sodass Verfahren an genetisch veränderten Tierlinien nicht unnötig doppelt durchgeführt werden.

- ☐ Es sollte einen standardisierten Satz von Informationen geben, der bei der Verbringung der Tiere in eine neue Einrichtung mitgeliefert wird (siehe Teil 4 dieses Leitfadens).

2. Wahl der Methoden zur Erzeugung neuer Linien genetisch veränderter Tiere

Inzwischen ist eine Reihe von Methoden verfügbar, um neue genetisch veränderte Tierlinien zu erzeugen. Die „traditionellen“ Methoden der Genmanipulation wurden weitgehend durch Endonuklease-vermittelte Genome-Editing-Technologien abgelöst, bei denen sich CRISPR/Cas (CRISPR – Clustered Regulatory Interspersed Short Palindromic Repeats) durchgesetzt hat. Da sich die Genmanipulationstechniken stetig weiterentwickeln, werden unweigerlich neue und besser steuerbare Methoden zum Einsatz kommen. Potenzielle Probleme sind nach wie vor Mosaizismus, unvorhersehbare Veränderungen an der Zielsequenz und Off-target-Effekte. Möglicherweise müssen Spezialisten hinzugezogen werden, um diese Probleme zu lösen bzw. zu minimieren. Die zufällige Transgenese bedarf einer guten Begründung, da die Ergebnisse einer nicht gezielten Gen-Integration in kodierende oder regulatorische Sequenzen des Genoms nicht vorhersehbar sind. Embryonale Stammzellen spielen jedoch weiterhin eine Rolle bei der Schaffung neuer Modelle, wenn es um komplexe Genomveränderungen geht, insbesondere um die homologe Rekombination längerer Abschnitte des Genoms.

Die CRISPR/Cas9-Technologie hat in Bezug auf die Schaffung neuer genetisch veränderter Tiere große Fortschritte gebracht und dafür gesorgt, dass das Schaffen einer neuen Linie für viele Forschende nun einfacher ist als mit den bisher verfügbaren Methoden.

Im Allgemeinen richtet sich die Wahl der Methode nach dem wissenschaftlichen Bedarf. Jede Methode bietet unterschiedliche Herausforderungen und Möglichkeiten sowohl für die Wissenschaft als auch im Hinblick auf die Umsetzung des 3R-Prinzips, insbesondere, was die Anzahl der benötigten Tiere angeht. Die Zahl der Tiere hängt auch von der Komplexität des gewünschten Modells ab, d. h. davon, wie viele parallele Genmanipulationen erforderlich sind.

Es sollten Systeme vorhanden sein, um die zu untersuchenden Gene und die Regionen der Insertion/Deletion zu validieren, und die Zuchtlinien sollten immer anhand einer klaren Dokumentation rückverfolgbar sein.

Genotypisierungs-Tests sollten spezifisch für die genetische Veränderung des Stammes (d. h. allelspezifisch) und nicht für ein allgemeines Transgen wie CRe, GFP, Neo usw. sein, da diese Gensequenzen in Laborbeständen häufig vorkommen und in einem generischen Test nicht identifiziert werden kann, wann die Stämme, die sie tragen, vermischt wurden.

Empfehlungen:

- ☐ Es sollte überlegt werden, wie die präzise Manipulation durch die gewählte Methode zur Erzeugung neuer Linien optimiert werden kann und wie unerwünschte molekulare

Ereignisse aufgespürt und kontrolliert werden können. Wenn vor Ort kein entsprechendes Fachwissen in genetischer Qualitätskontrolle vorhanden ist, um eine effiziente und wirksame Zucht zu gewährleisten, sollte eine Fremdvergabe in Betracht gezogen werden.

- ☐ Es sollte sorgfältig geprüft werden, ob das zu untersuchende Gen den wissenschaftlichen Anforderungen entspricht.
- ☐ Unabhängig von der gewählten Methode ist eine Qualitätssicherungskomponente erforderlich, um sicherzustellen, dass die gewünschte Mutationsstruktur während der Schaffung neuer Linien den Anforderungen entspricht und dass sie im Zuchtprogramm erwartungsgemäß aufrechterhalten wird. Qualitätssicherungskomponenten sollten als eine Voraussetzung für den Erhalt der genetischen Integrität des zu erstellenden Modells betrachtet werden.
- ☐ Eine Ausweitung der Beschaffung von Tieren aus nicht etablierten bzw. nicht sorgfältig charakterisierten Linien sollte vermieden werden.
- ☐ Um eine gute genetische Integrität zu gewährleisten, sollten Sequenzierungs- und robuste Genotypisierungsprotokolle verwendet werden, mit denen die Abstammung validiert werden kann.

3. Verbesserungsmaßnahmen (Refinement) in Verfahren mit Nagetieren (Mäusen und Ratten)

Bei den üblichen Verfahren zur Schaffung und Erhaltung genetisch veränderter Tierlinien gibt es zahlreiche mögliche Maßnahmen, mit denen die Lebenssituation der Tiere verbessert werden kann. Da die Auswirkungen der verschiedenen Verfahren unterschiedlich sind (z. B. abhängig vom Alter oder von der Linie), müssen Entscheidungen bezüglich der unten aufgeführten Verfahren auf Einzelfallbasis erörtert und geprüft werden.

Superovulation

- Der Hintergrundstamm kann sich auf die Zahl der produzierten Nachkommen und damit auf die Zahl der verwendeten Tiere auswirken. Der wichtigste Faktor ist jedoch die wissenschaftliche Anforderung an den endgültigen Hintergrundstamm, an dem die genetische Veränderung vorgenommen werden soll, um die Zucht zu optimieren und Rückkreuzungen zu vermeiden.
- Die Eizellen- und Embryonenproduktion wird auch durch das Alter und das Gewicht der weiblichen Tiere beeinflusst. Bei der Superovulation gibt ein unreifes Weibchen mehr Eizellen ab und wird bevorzugt, wenn Eizellen für die In-vitro-Fertilisation (IVF) oder Embryonen für die Kryokonservierung erzeugt werden. Daher wird empfohlen, junge Weibchen zu verwenden, die noch keinen Eisprung hatten. Die meisten Einheiten sehen davon ab, junge (kleine) Weibchen mit großen, potenziell übermütigen Männchen zu paaren.
- Für die Kryokonservierung sollte vor der Schaffung und dem Einfrieren von Embryonen die Verwendung von Sperma getöteter männlicher Tiere in Betracht gezogen werden. Dies ist eine verbesserte Methode, die zu einer Verminderung der für die Konservierung erforderlichen Anzahl von Tieren führt.

- Es sollte für ein angemessenes und so weit wie möglich verbessertes Hormonstimulationsregime gesorgt werden, bei dem der optimale Zeitpunkt bzw. das optimale Intervall sowie das optimale Alter und Gewicht der weiblichen Tiere sowohl unter wissenschaftlichen als auch unter Tierschutzaspekten berücksichtigt werden.

Vasektomie

- Überlegungen zur Verwendung steriler männlicher Tiere:
 - o Gesamtpaarungsleistung von genetisch sterilen (potenziell reduzierten) gegenüber vasktomierten Tieren und
 - o die Auswirkung auf die Anzahl der Tiere, wenn eine Zuchtkolonie zur Versorgung mit genetisch sterilen Männchen erhalten werden muss (was zu einem zahlenmäßigen Anstieg überschüssiger Tiere führen kann, sofern diese nicht für andere Zwecke verwendet werden).
- Bei der Vorbereitung vasktomierter Männchen sollten die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse herangezogen werden, um zu entscheiden, ob die skrotale Inzision der abdominalen Methode vorzuziehen ist.
- Zugunsten einer effizienten Paarung und der Hervorbringung einer Pseudoträchtigkeit bei den Weibchen sollte die Leistung der Männchen überwacht werden, und bei Bedarf sollten sie ausgetauscht werden, um ihre Vitalität und Effektivität sicherzustellen.

Embryotransfer

- Die Wahl des Hintergrundstamms hat Auswirkungen auf das Mutterverhalten und die Aufzuchtbarkeit.
- Alter und Gewicht der männlichen Tiere, die zur Herbeiführung einer Pseudoträchtigkeit verwendet werden, sollten so gewählt werden, dass negative Auswirkungen auf das Wohlergehen der Weibchen vermieden werden.
- Chirurgischer oder nicht-chirurgischer Embryotransfer (NSET): Auch wenn die NSET-Methode möglicherweise als die beste erscheint (Refinement), eignet sie sich derzeit nicht für Embryonen in einem sehr frühen Stadium (0,5 Tage nach der Befruchtung), da die Erfolgsraten zu gering sind. Sie sollte jedoch für spätere Präimplantationsstadien von Embryonen in Betracht gezogen werden.
- Chirurgischer Ansatz: Embryonen können über eine einseitige oder eine beidseitige Inzision implantiert werden. Die Möglichkeiten sollten in Abstimmung mit dem benannten Tierarzt geprüft werden, wobei die erwarteten Erfolge beider Ansätze und die unterschiedlichen Auswirkungen auf das Wohlergehen zu berücksichtigen sind.

Induktion und Suppression der Genaktivität

- Dass der Phänotyp bei Tieren mit induzierbaren Mutationen unmittelbar vor der beabsichtigten Verwendung aktiviert werden kann und dann nicht während der gesamten Lebensdauer des Tiers vorhanden ist, kann zur Verbesserung beitragen, da der Zeitraum, in dem die Tiere Schmerzen, Leiden, Ängste oder dauerhafte Schäden erfahren, verkürzt wird. Es gilt jedoch zu bedenken, dass Substanzen, die zur Suppression und Induktion der Genexpression verabreicht werden (z. B. Tamoxifen), selbst unerwünschte Nebenwirkungen verursachen können, wie z. B. Gewichtsverlust.

- Weist ein Tier einen pathologischen Phänotyp auf, sollte der Beginn eines gesundheitsschädlichen Merkmals mit einem genau definierten Pflegeplan und/oder streng angewandten, möglichst schmerzlosen Endpunkten überwacht werden.

4. Genetische Charakterisierung

Die genetische Charakterisierung ist erforderlich, um den gewünschten Genotyp des Tiers zu bestätigen. Die Charakterisierung muss nicht nur bei der Schaffung, sondern auch bei der Züchtung und Erhaltung erfolgen, um den gewünschten Genotyp zu konservieren. Es ist darauf zu achten, dass es nicht zu unbeabsichtigten Kreuzungszüchtungen kommt, insbesondere in offenen Käfigsystemen. Es besteht die Möglichkeit einer unbeabsichtigten Kontamination. Mit einer fundierten Ausbildung der Forschenden, zu der auch ein guter Umgang mit den Tieren und die Verwendung sicherer Käfige, eine sorgfältige Tierauswahl und -dokumentation sowie der Einsatz eines soliden Informationssystems für das Züchtungsmanagement gehören, sollte es möglich sein, „Zufallszüchtungen“ zu minimieren und der Bedeutung der genetischen Qualität bzw. des Gendrifts Rechnung zu tragen.

Im Lauf der Zeit wird es zu Gendrift kommen. Die regelmäßige Auffrischung entweder anhand eines genetisch kontrollierten Hintergrunds oder aus kryokonservierten Beständen ist die beste Vorgehensweise beim Management aller genetisch veränderten Tierlinien. Bei der Schaffung einer Linie, ob intern oder bei einem Dienstleister, sollte darauf geachtet werden, dass mit einem definierten Hintergrund gearbeitet wird. Wenn Tiere geliefert werden oder man mit alten Linien arbeitet, sollten die Tiere gründlich charakterisiert werden, bevor man sie zur Generierung wissenschaftlicher Daten verwendet.

Der Einsatz von Genintegritäts-Panels zur Bewertung der genetischen Integrität des Hintergrundstamms ist im Hinblick auf die wissenschaftlichen Daten unerlässlich, um jegliche Störfaktoren zu vermeiden. Über diese Sorgfalt bei der Überwachung der genetischen Qualität sollten ggf. Berichte verfasst und veröffentlicht werden; auch sollten diese Informationen bei Verbringungen in die Transferunterlagen aufgenommen werden, damit die empfangenden Einrichtungen oder Organisationen sicher sein können, dass ein bestimmtes, genetisch verändertes Tiermodell einer Qualitätskontrolle unterzogen wurde.

Die genetische Charakterisierung kann auf verschiedene Weise erfolgen, von nicht invasiven Methoden (z. B. Beobachtung) bis zu hochinvasiven Methoden wie die Entnahme von Gewebeproben (z. B. Abtrennen von Schwanzspitze oder Zehenglied). Es sollte die am weitesten verbesserte Methodik verwendet werden (Refinement), die mit einem exakten wissenschaftlichen Ergebnis vereinbar ist.

Gewebeproben zur Überprüfung des Genotyps können von Tieren genommen werden, die innerhalb der Kolonie sterben oder getötet werden, z. B. von überschüssigen Tieren.

In einigen Fällen kann das Gewebe auch als Nebenprodukt einer invasiven Kennzeichnung eines Tiers gewonnen werden, z. B. bei Ohrlochung. Gemäß der Richtlinie fällt die Kennzeichnung des Tiers zwecks Identifizierung nicht unter die Definition eines Verfahrens und muss daher nicht mit einer Projektgenehmigung durchgeführt werden.

Der EU-Bericht über die Umsetzung der Richtlinie enthielt erstmals Informationen über Methoden zur genetischen Charakterisierung genetisch veränderter Tiere. Es konnten allerdings nur Informationen zu Mäusen ausgewertet werden, da zu anderen Tierarten keine Daten in ausreichender Qualität vorlagen. Die Ergebnisse ließen den Schluss zu, dass 2017 mehr als die Hälfte der Gewebeproben aus überschüssigem Material gewonnen wurde, das bei der Identifizierung/Kennzeichnung von Tieren anfiel (89 % aus Ohrlochungen und 11 % aus Zehengliedamputationen). Ein erheblicher Anteil von Tieren wurde jedoch einer invasiven Probennahme mit einer Projektgenehmigung unterzogen; bei diesen Proben handelte es sich nicht um überschüssiges Gewebe aus Kennzeichnungen, und offenbar ist die Schwanzbiopsie innerhalb dieser Gruppe eine gängige Methode. Es ist anzunehmen, dass viele dieser Entnahmen unmittelbar durch eine verbesserte Methode (Refinement) ersetzt werden könnten.

Nicht invasive Verfahren (unterhalb der Mindestschwelle für Schmerzen, Leiden, Ängste oder dauerhafte Schäden, die eine Projektgenehmigung erforderlich macht) wurden bei weniger als 2 % aller Probennahmen angewandt; in dieser Kategorie entfiel der größte Anteil auf die Verwendung von Post-Mortem-Material, und in einigen wenigen Fällen kamen auch Beobachtung, spezifische Lichtexposition oder Haarproben zum Einsatz.

Bei den invasiven Methoden zur Entnahme von Gewebeproben im Rahmen einer Projektgenehmigung war die Schwanzbiopsie die häufigste, gefolgt von der Ohrbiopsie (65 % bzw. 20 %). Doch auch die Biopsie eines distalen Zehenglieds machte immer noch 13 % der invasiven Methoden aus. Es muss darauf hingewiesen werden, dass in einigen Mitgliedstaaten die Biopsie eines distalen Zehenglieds für die Entnahme von Gewebeproben nicht mehr zulässig ist bzw. dringend davon abgeraten wird. Wenn die Genotypisierung in der ersten Lebenswoche durchgeführt werden muss, sind die Amputation eines distalen Zehenglieds und der Schwanzspitze bei Mäusen möglicherweise die einzigen möglichen Methoden. Bei unreifen Mäusen sind die Schmerzbahnen noch nicht vollständig entwickelt. Es sollte genau begründet werden, warum die gewählten Methoden die besten sind (Refinement).

Wie bei jeder Technologie gilt auch hier: Je weiter entwickelt und verbreitet sie ist, desto effizienter kann sie eingesetzt werden. Die rasche Übermittlung von Ergebnissen ist für ein besseres Kolonienmanagement und die Planung von Studien unabdingbar und gewährleistet, dass die Tiere in einem optimalen Alter effektiv verwendet werden.

Weitere Aspekte, die zu berücksichtigen sind, um die Belastung des Tiers zu verringern und seine Lebenssituation zu verbessern (Refinement), sind:

- Verwendung von fluoreszenten Markern (nicht invasiv), um die Präsenz des Gens anzuzeigen;
- Verwendung von Gewebe von Tieren, die im Rahmen einer Quarantäne oder Sanierung getötet wurden;
- Beprobung von ausgesonderten redundanten Zuchttieren;
- Entnahme von möglichst wenig Gewebe;
- die Auswahl der Analysemethode:
 - o eine verbesserte Genauigkeit ermöglicht eine wesentlich geringere Probengröße;

- eine zuverlässige Methode macht einen zweiten Test/eine zweite Probennahme überflüssig;
- Aufbewahrung eines Teils des Gewebes für den Fall, dass eine neue Probennahme/Analyse erforderlich ist;
- Durchführung einer Schwanzbiopsie, falls erforderlich, bevor die Verknöcherung und Innervation fortgeschritten ist (bei Jungtieren);
- Einsatz von örtlicher Betäubung bzw. Vollnarkose und/oder Analgetika bei Bedarf, um zu gewährleisten, dass bei Gewebeprobennahmen die jeweils beste Methode zur Anwendung kommt (Refinement);
- bei Zebrafischen ermöglicht die Genotypisierung der Larven die Entfernung ungeeigneter überschüssiger Tiere vor der Phase der selbstständigen Nahrungsaufnahme;
- teilweise wird als Verbesserungsmaßnahme eine Schnellanalyse angewandt, bei der die Zeit, in der die Fische einzeln untergebracht werden müssen, auf ein bis zwei Tage verkürzt wird.

Empfehlungen:

- ☐ Nach Möglichkeit sollten für die Genotypisierung nicht invasive Methoden zur Gewebeprobennahme angewandt werden.
- ☐ Wenn invasive Methoden unvermeidlich sind, sollte die beste Methode (mit dem geringsten Schweregrad) angewandt werden. Probennahmen an Schwanzspitzen können fast immer durch eine verbesserte Methode (Refinement) ersetzt werden und bedürfen einer sehr guten Begründung, um genehmigt zu werden.
- ☐ Die Auflage, die Methoden zur Entnahme von Gewebeproben zu verbessern, sollte von den für die Kolonien verantwortlichen Personen, den Einrichtungen (z. B. durch Tierschutzgremien) und den mit der Projektbeurteilung beauftragten Behörden systematisch durchgesetzt werden.
- ☐ Werden invasive Methoden zur Identifizierung/Kennzeichnung der Tiere angewandt (z. B. Ohrkerbe oder -stanze), sollten diese überschüssiges Gewebe für die Genotypisierung liefern.
- ☐ Die Projektbeurteiler, sollten sicherstellen, dass der Einsatz invasiver Methoden, die nicht der Kennzeichnung dienen, angemessen begründet wird.
- ☐ Tierschutzgremien spielen eine wichtige Rolle bei der Einholung und Weitergabe von Informationen über neue, nicht invasive Methoden zur Entnahme von Gewebeproben (z. B. nicht invasive okuläre Gewebeprobennahme (Tränenflüssigkeit)) und Techniken zur Verbesserung invasiver Methoden.
- ☐ Bei einer invasiven Entnahme von Gewebeproben sollte der Einsatz von Analgetika bzw. Betäubungsmitteln in Betracht gezogen werden (unter Berücksichtigung der potenziellen zusätzlichen Schäden durch die Verabreichung der Betäubungsmittel bzw. Analgetika).
- ☐ Die Biopsie eines distalen Zehenglieds ausschließlich zur Gewebeprobennahme sollte abgeschafft werden.
- ☐ Da die Schwanzbiopsie, die Ohrbiopsie und die teilweise oder ganze Abtrennung eines Zehs nach wie vor in der EU die am häufigsten angewandten Methoden sind, sollte bei

Inspektionen systematisch geprüft werden, ob die besten Methoden (Refinement) zur Identifizierung/Kennzeichnung und zur Entnahme von Gewebeprobe angewandt werden.

- ☐ Die Einrichtungen sollten Systeme entwickeln, die eine rasche Rückmeldung der Genotypisierungsergebnisse sicherstellen.
- ☐ Die Einrichtungen sollten prüfen, ob die Genotypisierung innerhalb ihrer eigenen Organisation oder die Inanspruchnahme externer professioneller Genotypisierungsdienste wirksamer und effizienter ist.

5. Beurteilung des Wohlergehens

Eine umfassende Beurteilung des Wohlergehens dient der Aufdeckung von Mängeln bezüglich des Wohlergehens der Tiere, die durch Verbesserungsstrategien (bzw. Verminderungsstrategien), einschließlich der Festlegung möglichst schmerzloser Endpunkte, beseitigt werden können.

Eine Beurteilung des Wohlergehens gibt Aufschluss darüber, ob zusätzliche Auflagen für die Haltung und/oder Pflege erforderlich sind oder nicht. Sie hilft auch bei der Unterscheidung zwischen pathologischen und nicht pathologischen Linien und bei der Einstufung des Schweregrads pathologischer Linien im Rahmen der Projektgenehmigung.

Unerwartete pathologische Phänotypen können durch die an dem Tier vorgenommene genetische Veränderung verursacht werden. Bei einmalig auftretenden Auswirkungen bzw. Gesundheitsproblemen muss geprüft werden, ob diese mit einem genetischen Effekt infolge der genetischen Manipulation zusammenhängen oder nicht. Möglicherweise gibt es Anlass zu weiterer Diagnostik; dies sollte mit dem benannten Tierarzt abgestimmt werden. Wenn sich in einer Linie allerdings wiederholte konsistente Symptome entwickeln, lässt dies in vielen Fällen auf einen genetischen Ursprung schließen. Darüber hinaus können auch Umgebungsveränderungen die Art und den Beginn klinischer Symptome sowie die Anwendung möglichst schmerzloser Endpunkte beeinflussen.

Empfehlungen:

- ☐ Die Art und der Zeitpunkt der Beurteilungen sollten sich nach der erwarteten Art und dem erwarteten Beginn der klinischen Auswirkung der genetischen Veränderung richten.
- ☐ Alle Aspekte des Wohlbefindens der Tiere sollten sorgfältig überwacht werden und, sofern sie Auswirkungen auf das Wohlergehen der Tiere haben, dokumentiert und entsprechend gehandhabt werden.
- ☐ Die Bewertung sollte eine Abgrenzung zwischen genetischen Effekten und normalen Hintergrund- bzw. Haltungseffekten, einschließlich der Reproduktionsleistung wie z. B. Jungtierverlustraten, ermöglichen.
- ☐ Der entsprechende Hintergrundstamm oder die Referenzlinie sollte als Vergleichsgrundlage verwendet werden, um sicherzustellen, dass die Phänotypen nicht durch Hintergrundmerkmale gestört werden.

- ☐ Die Beurteilungen des Wohlergehens sollten wiederholt werden, wenn sich die Umgebungsbedingungen ändern (einschließlich eines Wechsels der Einrichtung).
- ☐ Die Beurteilungen des Wohlergehens sollten wiederholt werden, wenn neue anhaltende Symptome in der Linie festgestellt werden (einschließlich eines anderen Alters der Tiere).

Der Abschnitt über Systeme zur Beurteilung des Wohlergehens (siehe Teil 3 dieses Leitfadens) enthält ausführliche Informationen über die Anzahl der Tiere und die klinischen Parameter, die in die Beurteilung des Wohlergehens einzubeziehen sind, sowie Vorschläge für standardisierte Vorlagen zugunsten einer größeren Einheitlichkeit.

6. Züchtung, Pflege und Erhaltung sowie Umgang mit Überschüssen

Minimierung des Überschusses

2017 wurden in der EU 12,6 Millionen für wissenschaftliche Zwecke gezüchtete Tiere getötet, ohne verwendet worden zu sein. Nahezu 49 % gingen entweder auf die Schaffung neuer oder auf die Erhaltung bestehender genetisch veränderter Tierlinien zurück.

Manche Tiere werden speziell dafür gezüchtet, um ihre Organe und Gewebe zu verwenden. Ausgehend von den derzeit verfügbaren Informationen aus einigen Mitgliedstaaten machen solche Tiere etwa 10 % aller gezüchteten und getöteten Tiere aus, die nicht in Verfahren verwendet worden sind. Derzeit ist nicht bekannt, wie hoch der Anteil der wegen ihrer Organe oder Gewebe gezüchteten Tiere ist, die genetisch verändert wurden.

Leitlinien für ein optimales Kolonienmanagement (z. B. die optimale Zahl von Zuchtpaaren bzw. -trios zur Erhaltung genetisch veränderter Tierlinien, einschließlich Zuchtprogrammen, Anzahl der Würfe usw.) tragen dazu bei, Überschüsse zu minimieren. Mehrere Organisationen und Mitgliedstaaten haben hilfreiche Leitlinien für die Minimierung von Überschüssen und für eine effizientere Züchtung genetisch veränderter Tiere veröffentlicht.

Es wurden auch Instrumente zur Selbsteinschätzung entwickelt, um die Effizienz bestimmter Aspekte der Züchtung genetisch veränderter Tiere überprüfen zu können. Die veröffentlichten Leitlinien haben eine Reihe von Empfehlungen gemeinsam, die darauf abzielen, die Effizienz der Zucht zu verbessern und den Überschuss zu minimieren.

Für ein wirksames Kolonienmanagement ist eine Reihe von Überlegungen erforderlich, die als Maßstab für eine gute Laborpraxis herangezogen werden sollten. Folgendes sollte sichergestellt sein:

- Benennung einer hauptverantwortlichen Person für jede einzelne Kolonie;
- regelmäßige Überprüfungen von Kolonieleistung und -management auf der Ebene der einzelnen Kolonien und der gesamten Einrichtung;
- Schulung und Unterstützung der Kolonienmanager, um ihnen die erforderlichen Kompetenzen zu vermitteln, ihre Fachkenntnisse auf dem neuesten Stand zu halten und sie in schwierigen Situationen zu unterstützen;

- Festlegung von für den Stamm geeigneten Zuchtleistungsindikatoren für jede Kolonie und regelmäßige bzw. kontinuierliche Überwachung dieser Indikatoren;
- eine Methodik zur Bewertung stammspezifischer Tendenzen, Präferenzen und Phänotypen, um optimale Bedingungen für diese Stämme planen und zur Verfügung stellen zu können;
- Berücksichtigung der Anforderungen an die Umgebung für jeden Stamm und ggf. stammspezifische Anpassungen;
- Überlegungen zur optimalen Strategie für die Erhaltung der Kolonien unter Abwägung von genetischen Bedürfnissen einerseits und praktischen Einschränkungen andererseits;
- Überlegungen zu den optimalen Kontrollgruppen für Versuchskreuzungen;
- Vermeidung der Duplizierung von Kolonien, indem diese forschungsgruppenübergreifend zur Verfügung gestellt werden;
- Berechnung der Koloniegroße ausgehend von der Anzahl Tiere, die zur Deckung des wissenschaftlichen Bedarfs und der Reproduktionsleistung der Linie erforderlich sind. Beim wissenschaftlichen Bedarf werden Alter, Gewicht, Geschlecht und Anzahl der benötigten Tiere in einem bestimmten Zeitraum berücksichtigt. Bei der Reproduktionsleistung werden der Paarungserfolg, die Wurfgröße, die Mortalitätsraten, der Genotyp, das Zuchalter und die Strategie für Ersatzzuchttiere berücksichtigt.
- Bewertung, ob überschüssige gezüchtete Tiere entweder in anderen Studien oder als Quelle für Organe bzw. Gewebe verwendet werden können, besonders in Bezug auf Wildtyp-Nachkommen; z. B. können Wildtyp-Nachkommen mit geeignetem Hintergrund zur Schaffung von Zelllinien oder für Pilotstudien in einem anderen Projekt verwendet werden. Unter Umständen müssen entsprechende Genehmigungen vorliegen.
- Um die wissenschaftliche Validität zu verbessern, sollten beide Geschlechter verwendet werden, wenn für das Versuchsergebnis nicht ein bestimmtes Geschlecht benötigt wird. Dadurch wird der Überschuss genetisch veränderter Tiere konsequent reduziert.

Die Verwendung konditionaler Mutanten (z. B. Cre x lox) und induzierbarer Mutanten (z. B. durch Tamoxifen) kann zur Verbesserung (Refinement) beitragen. Dass der Phänotyp bei Tieren mit induzierbaren Mutationen erst unmittelbar vor der beabsichtigten Verwendung aktiviert werden kann und dann nicht während der gesamten Lebensdauer des Tiers vorhanden ist, kann zur Verbesserung beitragen, da so der Zeitraum, in dem die Tiere Schmerzen, Leiden, Ängste oder dauerhafte Schäden erfahren, verkürzt wird.

Je komplexer die Linien werden (z. B. Doppel- oder Dreifachmutationen), desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass die gewünschte genetische Kombination auftritt. Dies hat zur Folge, dass mehr Tiere einen ungeeigneten Genotyp aufweisen, wodurch die Zahl der überschüssigen Tiere zunimmt. Auch wenn einige dieser anderen Genotypen oftmals als Kontrollgruppen für den vorrangig untersuchten multiplen Genotyp verwendet werden, ist in solchen Fällen selbst bei optimierter Zucht mit einem gewissen Überschuss zu rechnen. Nach Möglichkeit sollte im Zuchtprogramm dafür Sorge getragen werden, dass ungünstige

Mendelsche Verhältnisse bei für Studien gezüchteten Tieren vermieden werden. Es sollte in Erwägung gezogen werden, Allele zu fixieren, z. B. ein Allel homozygot zu machen, während das andere heterozygot bleibt, um das Phänotyp-Verhältnis bei Tieren für Studien von 1:16 auf 1:4 zu bringen.

Schließlich trägt die Archivierung tiefgefrorener Keimzellen bzw. Embryonen dazu bei, die Zahl der zur Erhaltung von Linien gezüchteten Tiere zu verringern, die aktuell nicht in Verfahren verwendet werden. Dadurch wird auch die gemeinsame Nutzung genetisch veränderter Tierlinien durch Forschende erleichtert, wodurch sich weitere Möglichkeiten zur Verminderung der Versuchstierzahl bieten.

Empfehlungen:

- ☐ In jeder Einrichtung sollte eine Person benannt werden, die sicherstellt, dass das 3R-Prinzip bei der Schaffung und Züchtung genetisch veränderter Tiere wirksam angewandt wird.
- ☐ Insbesondere in größeren Einrichtungen mit mehreren unabhängigen wissenschaftlichen Programmen und/oder Tieranlagen sollte eine koordinierende Person benannt werden, um die einrichtungsinterne Nachfrage nach genetisch veränderten Tierlinien und deren Verfügbarkeit im Überblick zu behalten.
- ☐ Kolonienmanagementsysteme sollten angewendet werden, um eine einfachere und bessere Abstimmung zwischen Angebot und Nachfrage zu ermöglichen.
- ☐ Überwachung und Verbesserung der Effizienz von Züchtung und Schaffung genetisch veränderter Tierlinien/Stämme durch Erarbeitung interner Benchmarks und mithilfe regelmäßiger, periodischer Selbstbeurteilungen innerhalb und zwischen Einrichtungen, z. B. durch Tierschutzgremien.
- ☐ Eine regelmäßige Überwachung der genetischen Qualität sollte eingeführt werden, um z. B. Gendrift oder unbeabsichtigte Kontamination frühzeitig erkennen zu können, und es sollten Problemlösungsstrategien vorhanden sein.
- ☐ Bei der Schaffung neuer Linien sollten geeignete Hintergrundstämme verwendet werden, um die Notwendigkeit von Rückkreuzungen möglichst zu vermeiden.
- ☐ Bei Nachkommen genetisch veränderter Elterntiere, die als Wildtypen genotypisiert sind, sollte eine Verwendung bzw. erneute Verwendung zu anderen Zwecken in Betracht gezogen werden, z. B. für Blut- oder Gewebeproben oder für Ausbildungs- oder Schulungszwecke, um den „Überschuss“ zu verringern.
- ☐ Wenn komplexe Modelle mit mehreren genetischen Veränderungen erforderlich sind, sollten die Zuchtstrategien besonders sorgfältig geplant werden, wobei die Vermischung verschiedener genetischer Hintergründe, die Kontrollgruppen und die Zuchtzahlen zu berücksichtigen sind.
- ☐ Genetisch veränderte Tierlinien sollten in Einrichtungen oder wissenschaftlichen Programmen zur Schaffung genetisch veränderter Tiere routinemäßig als tiefgefrorene Keimzellen bzw. Embryonen archiviert werden, wenn sie nicht für laufende Experimente benötigt werden.
- ☐ Genetisch veränderte Tierlinien sollten unter Verwendung von Keimzellen bzw. Embryonen anstelle von lebenden Tieren zwischen Einrichtungen verbracht werden.

- ☐ Das Zurückgreifen auf kommerzielle Züchter sollte in Erwägung gezogen werden, da durch geringere Koloniegrößen eine allgemeine Verminderung der Versuchstierzahl erreicht werden kann.

Gleichgewicht zwischen der Verbesserung der Lebenssituation der Tiere (Refinement) und der Verminderung der Versuchstierzahl (Reduction)

Durch die Erhaltung pathologischer homozygoter Linien wird die Anzahl der zur Deckung der Nachfrage erforderlichen Tiere verringert. Werden dagegen pathologische Linien in heterozygoten (het) Kolonien erhalten, verringert sich zwar die Zahl der belasteten Tiere, aber es werden mehr Tiere benötigt, um die Kolonie zu erhalten. Mit der Züchtung von Linien durch Kreuzung von het x het oder het x Wildtyp verringert sich zwar das Risiko der Ausprägung eines pathologischen Phänotyps, doch die Anzahl der Tiere erhöht sich. Solche Kreuzungen sind weiterhin genehmigungspflichtig. Allgemein wird es für ethisch unbedenklicher gehalten, mehr Tiere mit geringerer Belastung zu verwenden.

Empfehlungen:

- ☐ Werden Probleme mit dem Wohlergehen nur bei homozygoten Tieren festgestellt, sollte die Verwendung heterozygoter Tiere zu Zuchtzwecken in Betracht gezogen werden. Diese Strategie kann die Zahl der überschüssigen Tiere zwar erhöhen, wird aber das Leiden insgesamt verringern.
- ☐ Bei der Züchtung komplexer Kreuzungen genetisch veränderter Tiere sollte die Produktionsmethode sorgfältig geplant werden, um den Überschuss zu minimieren.
- ☐ Es sollten beide Geschlechter verwendet werden, um die wissenschaftliche Validität zu verbessern und den Überschuss zu verringern, wenn für das Versuchsergebnis kein bestimmtes Geschlecht erforderlich ist.

Kryokonservierung

Die Kryokonservierung hat mehrere Vorteile für die Arbeit mit genetisch veränderten Tierlinien sowie für deren Schutz und Austausch.

Sie sollte in Erwägung gezogen werden, wenn in einem Zeitraum keine Tiere benötigt werden.

Die Kryokonservierung erleichtert und fördert auch den tierschutzgerechten Austausch von Zuchtlinien durch den Transport von Keimzellen oder Embryonen anstelle von lebenden Tieren. Sie kann ebenso zur Verbesserung des Gesundheitszustands einer Kolonie und, während der aktiven Nutzung der Linie, zur Verbesserung der genetischen Integrität eingesetzt werden. Durch Kryokonservierung wird die Gendrift gestoppt. Da zur Erhaltung der Linie keine Tiere benötigt werden, trägt die Kryokonservierung grundsätzlich zur Verminderung potenzieller Überschüsse bei. Allerdings werden einige Tiere benötigt, um die Linie wiederherzustellen.

Die Kryokonservierung sollte ein fester Bestandteil des Notfallplans einer Zuchtanlage für genetisch veränderte Tiere sein, d. h. wenn eine Tieranlage durch einen Brand zerstört wird

oder innerhalb der Kolonie eine gefährliche Krankheit ausbricht, sollte ausreichend tiefgekühltes Material vorhanden sein, um eine neue Kolonie zu gründen.

Empfehlungen:

- ☐ Alle an der Schaffung und Züchtung genetisch veränderter Tiere Beteiligten sollten Zugang zu Kryokonservierungsdiensten haben.
- ☐ Bei der Abwägung zwischen der Erhaltung von Kolonien und der Kryokonservierung sollten sowohl die Tierzahlen als auch Tierwohlaspekte berücksichtigt werden.
- ☐ Die Zuchtkolonien sollten regelmäßig überprüft werden; für den Fall, dass Stämme nicht mehr benötigt werden, sollten Strategien für die Kryokonservierung vorhanden sein.
- ☐ Zugunsten einer Verbesserung der Lebenssituation der Tiere und einer Verminderung der Versuchstierzahl sollte überlegt werden, ob das Einfrieren von Spermien gegenüber dem Einfrieren von Embryonen vorzuziehen ist.
- ☐ Die Kryokonservierung sollte genutzt werden, um die Verbreitung und den Austausch genetisch veränderter Tiermodelle zu erleichtern.

Teil 3: Systeme zur Beurteilung des Wohlergehens für die häufigsten genetisch veränderten Arten

1. Einleitung

Ob eine Linie einen nicht pathologischen oder einen pathologischen Phänotyp aufweist, hat unmittelbare Auswirkungen auf die gesetzlichen Vorschriften für die Züchtung und Erhaltung einer solchen Linie sowie auf die entsprechenden Meldepflichten. Diese werden in den Teilen 1 und 5 dieses Leitfadens ausführlicher behandelt.

Für jede neu geschaffene genetisch veränderte Tierlinie ist eine Beurteilung des Wohlergehens erforderlich, damit alle für die angemessene Pflege und Unterbringung dieser Linie notwendigen Informationen bereitgestellt werden können. Außerdem bildet diese Beurteilung des Wohlergehens die Grundlage für ein Transferdokument, mit dem alle kritischen Informationen zusammen mit den Tieren übermittelt werden, wenn diese in eine neue Einrichtung oder eine neue Forschungsgruppe innerhalb einer Einrichtung verbracht werden. In Kombination mit den prognostizierten genetischen Effekten auf das Tier (z. B. erhöhte Anfälligkeit für Diabetes oder Infektionen) lässt sich schließlich bestimmen, ob der Phänotyp einer etablierten genetisch veränderten Tierlinie zunächst als nicht pathologisch oder als pathologisch eingestuft werden kann.

Der Erfolg eines Systems zur Beurteilung des Wohlergehens hängt von der Auswahl der Indikatoren ab; diese müssen

- einfach und zuverlässig zu erkennen sein;
- wirksam Aufschluss über das Wohlergehen der Tiere geben;
- für die Art bzw. den Stamm, das Entwicklungsstadium und die wissenschaftliche Studie relevant sein;
- praktisch durchführbar sein und das Tier nicht übermäßig belasten;
- für eine konsistente Messung, Interpretation und Analyse geeignet sein.

Ein gemeinsamer Ansatz bei der Erfassung klinischer Beobachtungen ist somit ein wünschenswertes Ziel, da er zur Entwicklung einheitlicher Konzepte für die Schweregradeinstufung beiträgt. Dies würde den Vergleich zwischen den klinischen Ergebnissen von Studien erleichtern und Personen, die an der Bewertung des Schweregrads beteiligt sind, Informationen liefern, die möglicherweise zu einer Verringerung des Schweregrads genutzt werden können.

2. Allgemeine Erwägungen

Es sollten keine zusätzlichen Tiere zum Zweck der Beurteilung des Wohlergehens gezüchtet werden. Die Beurteilung sollte ausschließlich auf der Beobachtung des Tiers beruhen, und die Tiere sollten keinen Interventionen oder anderen Manipulationen ausgesetzt werden, die

Schmerzen, Ängste, Leiden oder dauerhafte Schäden hervorrufen können, die über die eines Kanüleneinstichs hinausgehen.

Bei jeder neu erzeugten genetischen Kombination muss die daraus resultierende Linie einer systematischen Bewertung unterzogen werden. Im Einklang mit dem Durchführungsbeschluss (EU) 2020/569 der Kommission umfasst die Schaffung einer neuen genetisch veränderten Tierlinie auch die Kreuzung bestehender genetisch veränderter Tierlinien zur Schaffung einer neuen genetisch veränderten Linie, **wenn der Phänotyp der neuen Linie nicht im Voraus als nicht pathologisch bestimmt werden kann.**

Wenn möglich, sollte die Beurteilung des Wohlergehens an einer wissenschaftlich und statistisch begründeten Anzahl von Tieren durchgeführt werden, jedoch nicht an weniger als 14 Tieren, und diese sollten aus mehr als einem Wurf bzw. Laich stammen. Geschlechtsspezifische Unterschiede im Phänotyp sollten bei der Berechnung des Stichprobenumfangs berücksichtigt werden, wenn sie nicht auf wissenschaftlicher Grundlage ausgeschlossen werden können. Wenn keine Geschlechtsabhängigkeit des Genotyps bekannt ist, sollten sieben weibliche und sieben männliche Tiere beurteilt werden. In die Beurteilung des Wohlergehens sollten Tiere aus repräsentativen Altersgruppen und mit einschlägigen Genotypen (heterozygot und homozygot) einbezogen werden.

Als Kontrollgruppe sollten Tiere mit dem entsprechenden genetischen Hintergrund (z. B. Wildtyp) oder Tiere einer definierten Referenzlinie dienen.

Bei jeder in der genetisch veränderten Tierlinie festgestellten Anomalie des Phänotyps sollte ein Vergleich mit der definierten Referenzlinie stattfinden. Tritt die Anomalie auch im Hintergrundstamm auf, sollte dies vermerkt werden. Mithilfe statistischer Tests sollte berechnet werden, ob das Ausmaß der Anomalie in der genetisch veränderten Tierlinie signifikant höher ist als im Hintergrundstamm (um festzustellen, ob die Anomalie auf die genetische Veränderung zurückzuführen ist). Wenn ein möglicherweise auf die genetische Veränderung zurückzuführender Phänotyp auch im Hintergrundstamm vorhanden ist, muss die Zahl der beurteilten Tiere wahrscheinlich erhöht werden.

Die Daten sollten aus mindestens zwei Zuchtzyklen der Generation gewonnen werden, in der die Übertragung der genetischen Veränderung stabil ist.

Durch klinische Beobachtungen können nicht immer zuverlässig alle Probleme erkannt werden, die durch Genmanipulationen verursacht wurden. Wenn jedoch aus wissenschaftlicher Sicht zu erwarten ist, dass sich die genetische Veränderung negativ auf das Wohlergehen der Tiere auswirken wird, sollten alle derartigen Schäden berücksichtigt werden und in die endgültige Einstufung der Linie als pathologisch oder nicht pathologisch einfließen. Nur wenn es notwendig und in einer Projektgenehmigung ausdrücklich begründet ist, sollten invasive Methoden eingesetzt werden, um zusätzliche Informationen zu erhalten, z. B. eine Blutprobe zur Bestimmung des Glukosespiegels in einem mutmaßlichen Diabetesmodell.

Sofern verfügbar, sollten zusätzliche Daten aus anderen Quellen hinzugezogen werden, z. B. Ergebnisse aus Tierversuchen oder aus Veröffentlichungen. Bei Verfügbarkeit zusätzlicher Informationen sollte die Beurteilung des Wohlergehens für die jeweilige Linie aktualisiert werden.

Der Grad und die Frequenz der Überwachung müssen je nach den erwarteten Auswirkungen möglicherweise gegenüber der täglichen Baseline-Überwachung erhöht werden. Die in den Abschnitten A und B enthaltenen Vorlagen sollten als Grundlage für die Bewertung verwendet und durch die erwarteten Auswirkungen der Genmanipulation oder falls ein unerwarteter Phänotyp beobachtet wird, ergänzt werden.

Die Ergebnisse der Beurteilung des Wohlergehens dürfen sich ausschließlich auf das Alter der Tiere zum Zeitpunkt der Beurteilungen und auf die spezifische Umgebung, in der die Tiere beurteilt wurden, beziehen. Wenn sich Parameter ändern, z. B. das Alter oder die Umgebung (andere Einrichtung), sollte die Beurteilung des Wohlergehens durch zusätzliche Beobachtungen untermauert werden.

Es sollten genaue klinische und umgebungsbezogene Aufzeichnungen geführt und bei Todesfällen überprüft werden, um weitere Todesfälle verhindern zu helfen. Gegebenenfalls (z. B. wenn die Mortalitätsrate höher ist als erwartet) sollten postmortale Untersuchungen durchgeführt werden, um die Todesursache zu ermitteln. Auch eine Überprüfung der Fertilität kann hilfreich sein, um zu beurteilen, ob sich die genetische Veränderung beispielsweise auf Konzeptionsraten, Dystokien, Aborte oder Totgeburten auswirkt oder nicht.

Die Bewertung von Einzeltieren sollte mit hochwertigen Systemen, die einen einfachen Informationsaustausch mit anderen Beteiligten ermöglichen (in der Regel IT-gestützt), dokumentiert und gemeldet werden. Bei unreifen Tieren, wie z. B. Fischlarven, ist jedoch eine Gruppenbewertung eventuell sinnvoller. Um die einheitliche Erfassung der Beurteilungsergebnisse zu erleichtern, wurden Vorlagen für die am häufigsten verwendeten Arten genetisch veränderter Tiere entwickelt (siehe Abschnitt B).

Darüber hinaus ist es von zentraler Bedeutung, dass im Rahmen von Beurteilungen des Wohlergehens gewonnene Informationen zusammengefasst und gemeldet werden, wenn eine genetisch veränderte Tierlinie an eine andere Forschungsgruppe oder Einrichtung übermittelt wird, damit das 3R-Prinzip unmittelbar angewandt werden kann. Weitere Handlungsempfehlungen sind dem Transferdokument für genetisch veränderte Tiere zu entnehmen, in dem auch eine allgemeine Vorlage für die Verbringung innerhalb und zwischen Mitgliedstaaten enthalten ist.

Die Ergebnisse der Beurteilung des Wohlergehens sollten es ermöglichen, die Linie entweder als nicht pathologisch oder als pathologisch einzustufen. Wird eine genetisch veränderte Tierlinie als pathologisch beurteilt, sollte die Bewertung die entsprechende Klassifizierung des Schweregrads (gering, mittel, schwer) auf der Grundlage von Anhang VIII der Richtlinie 2010/63/EU enthalten. Weitere Informationen enthält das Arbeitspapier über einen Rahmen für die Bewertung des Schweregrads (Belastungsbeurteilung) (2012).

Die Beurteilung des Wohlergehens sollte mit Vorliegen neuer Informationen stets überprüft und aktualisiert werden, und zwar mit entsprechendem Feedback für den Verkäufer, den Züchter und andere Verwender, soweit diese bekannt sind.

Wenn Daten für zusätzliche Tiere verfügbar werden, sollte die Einstufung des Schweregrads der Linie überprüft werden, insbesondere bei Linien, die als nicht pathologisch klassifiziert wurden, da bei einer größeren Anzahl von Tieren ein biologisch relevanter Phänotyp mit geringer Penetranz hervortreten kann, der in einer kleineren Stichprobe nicht erkennbar ist.

Um ein einheitliches Vorgehen zu gewährleisten, sollte die Beurteilung des Wohlergehens von kompetentem, erfahrenem Personal durchgeführt werden, das eine entsprechende Schulung absolviert hat.

3. Abschnitt A der Vorlage zur Beurteilung des Wohlergehens für alle Tierarten und alle Zeitpunkte

Abschnitt A	Vorlage zur Beurteilung des Wohlergehens
Name der Art	
Beurteilte Linie – interne Bezeichnung	Bezeichnung, die innerhalb der Anlage der Unterbringung verwendet wird: ggf. Nummer des Stamms angeben
Beurteilte Linie – internationale Bezeichnung	Die Bezeichnung sollte den internationalen Nomenklaturstandards ⁶⁷ entsprechen, wenn verfügbar.
Zuchtstrategie	Geben Sie die bevorzugte Methode zur Erhaltung der Kolonie an, z. B. heterozygot x heterozygot, heterozygot x Wildtyp, homozygot x homozygot oder sonstige. Allgemeine Bewertung der Reproduktionsleistung, z. B. Männchen/Weibchen/durchschnittliche Wurfgröße/Mortalität vor dem Absetzen/Schlupferfolg im Vergleich zur Wildtyp-Kontrollgruppe.
Hintergrundstamm	Falls bekannt, sollte der Hintergrundstamm definiert werden, z. B. durch Angabe der internationalen Bezeichnung.
Art der genetischen Veränderung	Kurze Beschreibung der Art der genetischen Veränderung, der verwendeten Technik und des Zielschemas ⁸ . Der genetische Hintergrund des Wildtyps sollte benannt werden.
Angaben zu den Tieren zum Zeitpunkt der Bewertung	Alter oder Entwicklungsstadium der Tiere, Anzahl (angeben, ob Werte geschätzt sind, z. B. Larvenformen) und Geschlechterverteilung
Angaben zur Unterbringung zum Zeitpunkt der Bewertung	Art der Unterbringung und Umgebung, z. B. Beleuchtungssystem, Temperatur, Feuchtigkeit, Ausgestaltung der Käfige, Wassereigenschaften für aquatische Arten (z. B. Temperatur, pH-Wert, Ammoniak), Standort innerhalb des Tierbereichs (z. B. Position des Käfigs/Aquariums) usw.
Sonstige für die Bewertung relevante Angaben	Angaben zu sonstigen Aspekten, die sich auf die Beurteilung des Wohlergehens ausgewirkt haben könnten, z. B. Bauarbeiten, Personalwechsel, Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Bewertung

⁶ International Committee on Standardized Genetic Nomenclature for Mice & Rat Genome and Nomenclature Committee, [Guidelines for nomenclature of mouse and rat strains](#) (2018).

⁷ Ausschuss für die Nomenklatur von Zebrafischen (ZNC), [ZFIN Zebrafish Nomenclature Conventions](#) (2019).

⁸ Angaben zur Art der Veränderung (einschließlich Anzahl der Kopien, sofern bekannt und zutreffend): betroffenes Gen, Vererbungsmuster, Bindung ans Geschlecht usw. und/oder Beifügen einer detaillierten Beschreibung bzw. Verweis auf eine solche – idealerweise eine einschlägige Veröffentlichung zur Erzeugung der Linie (siehe auch unter „Sonstige einschlägige Angaben“).

Sonstige einschlägige Angaben	Veröffentlichungen, Links zu Webseiten
Klassifizierung des Schweregrads	Auf der Grundlage von Anhang VIII der Richtlinie 2010/63/EU
Quelle	Einrichtung, in der die Tiere erzeugt oder zuletzt gehalten wurden
Sachverständige/r	
Datum	

4. Abschnitt B der Vorlage zur Beurteilung des Wohlergehens für bestimmte Tierarten

System zur Beurteilung des Wohlergehens genetisch veränderter Nagetiere

Spezifische Empfehlungen für die Beurteilung des Wohlergehens von Nagetieren:

- Kurz nach der Geburt, um das Absetzen herum und nochmals nach Eintritt der Geschlechtsreife sowie bei älteren Tieren, bei denen ein späterer Krankheitsbeginn zu erwarten ist.
- Tiere mit einem entsprechenden genetischen Hintergrund oder Tiere einer definierten Referenzlinie sollten als Kontrollgruppe dienen. Während der Etablierung einer Linie sind Wildtyp-Wurfgeschwister, sofern vorhanden, besonders geeignet.
- Das Anfertigen einer Wachstumskurve kann hilfreich sein.

Zusätzliche Gesichtspunkte bei der Beurteilung neugeborener Tiere und Würfe sind in den nachstehenden Tabellen aufgeführt.

Abschnitt B – Vorlage für eine Beurteilung des Wohlergehens von Nagetieren

Aussehen / Körperfunktionen / Umgebung / Verhalten / verfahrensspezifische Indikatoren / freie Beobachtungen

Allgemeine Kategorien	Schwerpunktbereiche für die Beobachtung der Tiere	Spezifische Indikatoren für die Überwachung
Aussehen	Körperzustand	Gewichtsverlust/-zunahme
		Fettleibig
		Dünn
		Punktwertung für den Körperzustand (Body Condition Score), sofern verfügbar
	Fell- und Hautzustand	Piloerektion
		Struppig/mangelnde Fellpflege
		Fettiges Fell
		Haarverlust
		Dehydriert – Hautfaltenbildung
		Hautläsionen – Schwellungen, Schorfbildung, Ulzeration, Verletzungen/Wunden
		Verunreinigung durch Kot oder Urin
	Ausfluss	Augen, Nase, Urogenitaltrakt, Porphyrin-Färbung bei einigen Arten, z. B. Ratten
	Augen	Eingesunken oder trüb oder vergrößert
		Geschlossen/halb geschlossen/geschwollen
		Augenschäden/-verletzungen (z. B. Hornhaut-Ulkus)
	Maul	Speichelfluss
		Zahnfehlstellung/übermäßiges Zahnwachstum
Sonstiges	„Schmerzgesicht“ – z. B. halb geschlossene Augen und Nasenwölbung bei Mäusen	
	Abdominale Einziehungen	
	Geschwollener Körperteil, z. B. aufgeblähter Bauch	
Körperfunktionen	Atmung	Beschleunigte Atmung (Tachypnoe)
		Erschwertes Atmen (Hyperpnoe)

		Stark erschwerte Atmung (Dyspnoe, Schnappatmung)
		Keuchen oder sonstige Atemgeräusche
	Nahrungsaufnahme	Erhöht/verringert
	Wasseraufnahme	Erhöht/verringert
	Körpertemperatur	Erhöht/erniedrigt, gemessene Körpertemperatur, sofern verfügbar (Temperaturmessung mit oder ohne Kontakt), Farbe der Extremitäten bei Nagetieren
	Sinne	Anzeichen für Seh-, Hör- oder Gleichgewichtsstörungen
Umgebung	Umgebung in den Haltungsbereichen, einschließlich Einstreu, Nestmaterial, Ausgestaltungselemente	Vorhandensein und Konsistenz von Kot
		Nasse Einstreu, z. B. aufgrund von Polyurie
		Blutspuren
		Nutzt das Tier Ausgestaltungselemente, z. B. Nestmaterial, Knabberblöcke?
Verhalten	Soziale Interaktion	Abweichung vom normalen Verhalten – ängstliche/aggressive Interaktionen mit anderen Tieren, ängstliches Verhalten (z. B. ausgeprägte Fluchtreaktionen, Verstecken)
		Isoliert oder zurückgezogen von anderen Tieren der sozialen Gruppe
	Unerwünschtes Verhalten	Repetitive/stereotype Verhaltensmuster
		Barbering (Nagetiere), Trichotillomanie
		Selbstverstümmelung
		Verstärkte Aggression gegenüber Menschen oder anderen Tieren
	Körperhaltung und Mobilität	Abnormale Haltung
		Abnormaler Gang; Lahmheit; Bewegungslosigkeit/Lethargie/Bewegungsunlust bei Stimulation
		Unkoordinierte Bewegungen
		Gekrümmter Bauch; Kopfschiefhaltung
	Sonstiges	Zittern
Anfälle/Konvulsionen/Krämpfe/Zuckungen		

		Lautäußerungen; spontan oder auf Reize. <i>(Hinweis: Bei Nagetieren liegen die Lautäußerungen normalerweise im Ultraschallbereich, daher erfordern für den Menschen hörbare Lautäußerungen besondere Aufmerksamkeit.)</i>
		Mortalität (oder vorzeitige Tötung aufgrund belastender Symptome) vor Erreichen des erwarteten Lebensalters oder der längsten bisherigen Lebensdauer
Verfahrensspezifische Indikatoren	Diese Indikatoren werden auf Basis des einzelnen Projekts, seiner potenziellen nachteiligen Auswirkungen und der erwarteten Indikatoren dieser Auswirkungen festgelegt.	In einem Multiple-Sklerose-Modell gehören zu diesen Indikatoren beispielsweise: verringerter Schwanztonus, Hinterlaufschwäche, Vorderlaufschwäche, Paralyse, Verlust der Blasenfunktion
Freie Beobachtungen	Jedes System für die Beurteilung des Wohlergehens sollte eine Möglichkeit zur Erfassung der Beobachtungen unerwarteter negativer Auswirkungen auf das Wohlergehen der Tiere umfassen.	

Zusätzliche Gesichtspunkt bei der Beurteilung des Wohlergehens neugeborener Tiere vor dem Absetzen

Kriterien	Zu beachtende Anzeichen
Klinische Symptome	z. B. Deformationen, Größe, Hautfarbe, Ödeme Wachstum und abnorme/verzögerte Entwicklung (z. B. Zeitpunkt des Öffnens der Augen; Wachstum des Fells)
Verhaltensauffälligkeiten	z. B. erhöhte Aktivität, Aggressivität, übermäßige Lautäußerungen, lethargisch/apathisch?
Milchfleck (nur bei Neugeborenen)	Gibt es Jungtiere, die keinen Milchfleck aufweisen?
Mütterliches Verhalten	Gibt es Anzeichen für mangelhafte Pflege durch das Muttertier (z. B. Kannibalismus, im Käfig verstreute und nicht zurückgeholte Jungtiere, hohe Verluste vor dem Absetzen)?
Wurf	Wurfgröße, Homogenität des Wurfs

System zur Beurteilung des Wohlergehens genetisch veränderter Fische (Knochenfische, Echte Knochenfische)

Spezifische Empfehlungen für die Beurteilung des Wohlergehens von Fischen:

Die primäre Beurteilung des Wohlergehens genetisch veränderter Fischlinien sollte sich auf die Beobachtung sichtbarer Veränderungen bei den Fischen konzentrieren. Wenn neue wissenschaftliche Erkenntnisse über die Schmerzwahrnehmung und das Schmerzverhalten von Fischen vorliegen, werden diese bei künftigen Aktualisierungen der Beurteilung des Wohlergehens berücksichtigt.

Der vorliegende Leitfaden gilt für alle Echten Knochenfische. Es ist der Name der spezifischen Art der beurteilten Linie anzugeben. Es wird empfohlen, die Beurteilung des Wohlergehens bei Echten Knochenfischen in mindestens zwei Phasen durchzuführen:

- 1. Larvenstadium zum Zeitpunkt der selbstständigen Nahrungsaufnahme**
- 2. Erwachsene, geschlechtsreife Tiere**
- 3. Wenn ein späterer Krankheitsbeginn zu erwarten ist, sollten ältere Tiere beurteilt werden.**

Die abschließende Beurteilung genetisch veränderter Echter Knochenfische sollte sich zumindest auf die Beobachtungen in diesen Entwicklungsstadien stützen.

Der Zeitpunkt, zu dem die Larven selbstständig Nahrung aufnehmen können, hängt von der Fischart ab (veranschlagt werden sollten für Zebrafische (*Danio rerio*) fünf Tage nach der Befruchtung (bei einer Wassertemperatur von 28 °C) gemäß dem Durchführungsbeschluss 2020/569/EU der Kommission und für Medakas (*Oryzias latipes*) 12 Tage nach der Befruchtung und kann in Abhängigkeit von den Zuchtbedingungen (vor allem der Wassertemperatur) sehr unterschiedlich sein. Als Grundsatz gilt, dass die Zeit genutzt werden sollte, wenn der Darm durchgängig geöffnet ist *und* die Fische normalerweise aktiv Nahrung aufnehmen.

Der Zeitpunkt der Geschlechtsreife hängt ebenfalls von der Fischart und von den Unterbringungsbedingungen ab. Bei Zebrafischen und Medakas kann die Geschlechtsreife bei einer Wassertemperatur von 28 °C mit etwa 12–16 Wochen angenommen werden.

Das Auftreten von Veränderungen als Folge der genetischen Manipulation kann von den spezifischen Unterbringungsbedingungen in einer bestimmten Anlage abhängen. Daher müssen die Unterbringungsbedingungen (einschließlich Fütterung) bei der Beurteilung des Wohlergehens berücksichtigt und dokumentiert werden.

Bei der Beurteilung des Wohlergehens genetisch veränderter Echter Knochenfische sollten folgende Grundsätze berücksichtigt werden:

- Die Beurteilung basiert ausschließlich auf der Beobachtung der Tiere in der Umgebung, in der sie untergebracht sind (z. B. Petrischale, Aquarium).

- Bei der Beurteilung erwachsener, geschlechtsreifer Fische müssen nicht notwendigerweise dieselben Tiere verwendet werden, die im Larvenstadium beurteilt wurden, da es in der Regel nicht möglich ist, Larven dauerhaft zu kennzeichnen.
- Alle Veränderungen sind im Hinblick auf den spezifischen Wildtyp-Hintergrund und die Unterbringungsbedingungen in einer bestimmten Anlage zu betrachten, und beides sollte für die abschließende Beurteilung des Wohlergehens dokumentiert werden. Anmerkung: Es wird davon ausgegangen, dass die in den beiden folgenden Tabellen aufgeführten Veränderungen bei Wildtyp-Fischen nur gelegentlich (bei bis zu 1 %) auftreten, wenn sie in einer gut gepflegten Anlage gemäß Anhang III der Richtlinie 2010/63/EU gehalten werden. Diese Zahlen können von Einrichtung zu Einrichtung variieren.
- Zur Beurteilung der Mortalität bei genetisch veränderten Fischen auf Populationsebene sollten geeignete Wildtyp-Mortalitätsraten verwendet werden.

Abschnitt B – Vorlage für eine Beurteilung des Wohlergehens von Fischen

Die Beobachtungen gliedern sich in die folgenden sechs Kategorien. Es gilt zu beachten, dass die Entwicklung von Fischen stark von der Fischart und den Unterbringungsbedingungen (z. B. Wassertemperatur und Fütterung) abhängt. Die beobachteten Veränderungen sollten immer unter Berücksichtigung des spezifischen Wildtyp-Hintergrunds und der Unterbringungsbedingungen der jeweiligen Anlage betrachtet werden.

Larven / Aussehen / Körperfunktion / Verhalten / verfahrensspezifische Indikatoren / freie Beobachtungen

Allgemeine Kategorien	Schwerpunktbereiche für die Beobachtung der Tiere	Spezifische Indikatoren für die Überwachung
Larven	Vor dem Zeitpunkt der selbstständigen Nahrungsaufnahme Kennlich machen, wenn geschätzte Werte angegeben werden	Durchschnittliche Laichgröße als Anzahl der Eier (oder Beispiele).
		Zeit vom Ablaichen bis zur selbstständigen Nahrungsaufnahme (wenn die Wassertemperatur von den normalen Unterbringungsbedingungen abweicht, sollte die genaue Wassertemperatur vermerkt werden).
		Schlupf als Prozentsatz aller Eier eines Laichs, Dokumentation bei Zebrafischen vorzugsweise fünf Tage nach der Befruchtung.
		Überlebensrate der Larven bei selbstständiger Nahrungsaufnahme (z. B. bei Zebrafischen ab fünf Tagen nach der Befruchtung, bei Medakas ab 12 Tagen nach der Befruchtung) als Prozentsatz aller Eier, aus denen Larven geschlüpft sind.
		Da sich das Überleben der Larven später stabilisiert, sollte die Überlebensrate als Prozentsatz aller Larven vor der Geschlechtsreife zweites Mal erfolgen (z. B. bei Zebrafischen 28 Tage nach der Befruchtung).
	Zum Zeitpunkt der selbstständigen Nahrungsaufnahme	Morphologie, z. B. verzögerte/abnorme Entwicklung, Größe, Haut, Flossen, jegliche Form von Schwellung, abnorme Flexion, Herzödem, ungeöffnete Schwimmblase
Schwimmverhalten und -aktivität, z. B. beharrliches Schwimmen am Boden des Aquariums oder nahe der Oberfläche, Position im Wasser		
Schwerpunktbereiche für die Beobachtung erwachsener, geschlechtsreifer Echter Knochenfische		

Aussehen	Körperzustand	Variabilität in der Länge / offensichtlich zu klein/zu groß für das Alter (geschätzt)
		Abgemagert
		Übergewichtig / geschwollen
		Veränderte Form, z. B. Anomalien der Wirbelsäule
		Veränderte oder fehlende Flossen (bitte angeben, welche und wie)
		Veränderte oder fehlende Kiemendeckel (Operculum)
	Zustand von Schuppen und Haut	Veränderungen der Schuppen/Haut
		Gerötete Haut
		Hellere/dunklere Pigmentierung
		Andere Veränderungen der Hautfarbe
		Ulzerationen
Lokale Schwellung/Tumor		
Körperfunktion	Atmung	Erhöhte Operkular-Rate
		Nach-Luft-schnappen an der Oberfläche
	Nahrungsaufnahme	Veränderte Nahrungsaufnahme (bitte angeben)
	Sonstiges	Bitte angeben
Verhalten	Schwimmen	Erhöhte/reduzierte Aktivität (auch bei Stimulation)
		Im-Kreis-/Korkenzieher-/Spiralschwimmen
		Reiben an der Wand/am Boden des Aquariums, „Anstoßen“ am Aquarimboden
		Schwimmen am Boden des Aquariums
		Schwimmen an der Oberfläche
	Soziale Interaktion	Aggressivität
	Weitere Fragen in Bezug auf die Population	Verlust des Schwarmverhaltens, Absonderung vom Schwarm
		Fertilität, aufgeschlüsselt nach Männchen und Weibchen. Einschließlich der Anfälligkeit für Laichstau.
		Mortalität (oder vorzeitige Tötung aufgrund belastender Symptome) vor Erreichen des erwarteten Lebensalters oder der längsten bisherigen Lebensdauer

Verfahrensspezifische Indikatoren	Diese Indikatoren werden auf Basis des einzelnen Projekts, seiner potenziellen nachteiligen Auswirkungen und der erwarteten Indikatoren dieser Auswirkungen festgelegt.	
Freie Beobachtungen	Jedes System für die Bewertung des Schweregrads sollte eine Möglichkeit zur Erfassung der Beobachtungen unerwarteter negativer Auswirkungen auf das Wohlergehen der Tiere umfassen.	

Zusätzliche Gesichtspunkte bei der Beurteilung des Wohlergehens von Larvenformen

Die Beurteilung der Larven erfolgt ausschließlich durch Beobachtung der Tiere, je nach Größe entweder durch Mikroskopie, in einer Petrischale oder in einem Aquarium. Für die Beurteilung des Wohlergehens wird eine repräsentative Anzahl von Larven (und Laichen) verwendet. Zur Ergänzung der Beurteilung des Wohlergehens sollten spezifische Aspekte der Larven vor dem Zeitpunkt der selbstständigen Nahrungsaufnahme berücksichtigt werden.

Zusätzliche Gesichtspunkte bei der Beurteilung des Wohlergehens geschlechtsreifer, erwachsener Formen

Die Bewertung der erwachsenen, (vorzugsweise) geschlechtsreifen Fische erfolgt durch Beobachtung der Tiere im Aquarium. Wenn möglich, sollten alle beobachteten Fische innerhalb einer Gruppe gehalten werden, da eine Trennung der Fische für die Beurteilung zusätzlichen Stress verursachen würde.

Im Allgemeinen wird eine getrennte Beurteilung der zwei Geschlechter zwar nicht für notwendig erachtet, doch sollten beide Geschlechter in die Beurteilung einbezogen werden. Wenn es Hinweise darauf gibt, dass beobachtete Anomalien geschlechtsspezifisch sind, muss die Beurteilung des Wohlergehens erwachsener, geschlechtsreifer Fische nach männlichen und weiblichen Tieren getrennt durchgeführt werden.

System zur Beurteilung des Wohlergehens genetisch veränderter Haus- oder Minischweine

Spezifische Empfehlungen für die Beurteilung des Wohlergehens von Haus- oder Minischweinen:

Die Beurteilung des Wohlergehens sollte Tiere repräsentativer Altersgruppen umfassen:

- Kurz nach der Geburt, um das Absetzen herum (im Alter von 4–5 Wochen) und erneut nach Eintritt der Geschlechtsreife (im Alter von ca. 4–6 Monaten) sowie zu weiteren Zeitpunkten, die sich aus einer prospektiven Bewertung der potenziellen Auswirkung der genetischen Veränderung ergeben, z. B. bei einem altersabhängigen Beginn der Erkrankung.
- Es sollten mindestens sieben männliche und sieben weibliche Tiere aus mehr als einem Wurf berücksichtigt werden (die Zahl der Nachkommen pro Wurf ist bei Minischweinen gering, und die Zahl genetisch veränderter Zuchttiere und die Zahl der Tiere sind im Allgemeinen viel geringer als bei anderen Arten)

Abschnitt B – Vorlage für eine Beurteilung des Wohlergehens von Haus- oder Minischweinen

Aussehen / Körperfunktionen / Umgebung / Verhalten / verfahrensspezifische Indikatoren / freie Beobachtungen

Allgemeine Kategorien	Schwerpunktbereiche für die Beobachtung der Tiere	Spezifische Indikatoren für die Überwachung
Aussehen	Körperzustand	Abweichungen von der Wachstumskurve
		Übergewichtig oder größere Körpergröße
		Dünn oder kleinere Körpergröße
		Abweichungen bei der Punktwertung für den Körperzustand (body condition score)
	Fell- und Hautzustand	Abweichung der Hautfarbe
		Abweichungen der Hautbeschaffenheit
		Abweichungen der Haarqualität (z. B. dickes Fellkleid)
		Haarverlust oder Haarausfall
		Schlaffe Haut, z. B. aufgrund von Dehydrierung oder Unterernährung
		Hautläsionen – Schwellungen; Schorfbildung; Ulzeration; Verletzungen/Wunden
		Dermatitis oder Ekzem
	Ausfluss	Augen, Nase, Urogenitaltrakt oder Durchfall
	Augen	Mikrophthalmie
		Geschwollen oder geschlossen/halb geschlossen
		Augenschäden/-verletzungen (z. B. Hornhaut-Ulkus oder Anzeichen für Blindheit)
	Maul	Speichelfluss
		Zahnfehlstellung/übermäßiges Zahnwachstum
Sonstiges	Fehlbildungen (z. B. Deformationen des Skeletts oder Anomalien wie Hydrocephalus)	
	Morphologische, neurologische oder Muskel-Skelett-Anomalien	
	Geschwollener Körperteil (z. B. aufgeblähter Bauch) oder Tumoren	
Körperfunktionen	Atmung	Beschleunigte Atmung (Tachypnoe)

		Mehrere vertiefte Atemzüge in Folge (Hyperpnoe)
		Atemnot (Dyspnoe, Schnappatmung)
		Keuchen oder sonstige Atemgeräusche
	Nahrungsaufnahme	Verstärkt/verringert
	Wasseraufnahme	Verstärkt/verringert
	Körpertemperatur	Erhöht/erniedrigt; gemessene Körpertemperatur, sofern verfügbar (z. B. Temperaturmessung mit oder ohne Kontakt);
	Sinne	Anzeichen für Seh-, Hör- oder Gleichgewichtsstörungen
Umgebung	Umgebung in den Haltungsbereichen, einschließlich Einstreu, Nestmaterial, Ausgestaltungselemente	Vorhandensein und Konsistenz von Kot
		Übermäßiges Urinieren
		Vorhandensein von Erbrochenem oder Blut
		Nutzt das Tier Ausgestaltungselemente, z. B. Nestmaterial, Knabberblöcke?
Verhalten	Soziale Interaktion	Zeigt das Tier das gesamte für den Stamm angemessene Verhaltensrepertoire, einschließlich sozialer Interaktion, Wühlen, Laufen, Rennen, Schlafen?
		Isoliert oder zurückgezogen von anderen Tieren der sozialen Gruppe
	Unerwünschtes Verhalten	Repetitive/stereotype Verhaltensmuster
		Anhaltende Inaktivität
		Verstärkte Aggression gegenüber Menschen oder anderen Tieren
	Körperhaltung und Mobilität	Abnormale Haltung (z. B. Spreizferkel)
		Abnormaler Gang; Lahmheit; Bewegungslosigkeit/Lethargie/Bewegungsunlust bei Stimulation
		Unkoordinierte oder gestörte Bewegungen oder Orientierungsprobleme
		Gekrümmter Bauch; Kopfschiefhaltung
	Sonstiges	Steifheit oder Zittern
		Anfälle/Konvulsionen/Krämpfe/Zuckungen
		Lautäußerungen; spontan oder auf Reize

Verfahrensspezifische Indikatoren	Diese Indikatoren werden auf Basis des einzelnen Projekts, seiner potenziellen nachteiligen Auswirkungen und der erwarteten Indikatoren dieser Auswirkungen festgelegt.	
Freie Beobachtungen	Jedes System für die Bewertung des Schweregrads sollte eine Möglichkeit zur Erfassung der Beobachtungen unerwarteter negativer Auswirkungen auf das Wohlergehen der Tiere umfassen.	

Zusätzliche Gesichtspunkte bei der Beurteilung des Wohlergehens neugeborener Tiere

KRITERIEN	ZU BEACHTENDE ANZEICHEN
Hautfarbe und Aussehen von Neugeborenen	Weisen die Ferkel eine abnorme Hautfarbe auf (z. B. Anämie, Durchblutungsstörungen)? Ist ihre Haut schlaff (Hinweis auf Dehydrierung oder Unterernährung)? Sehen sie „behaart“ aus (Hinweis auf Schwierigkeiten, die normale Körpertemperatur zu halten)?
Aktivität von Neugeborenen	Gibt es Formen von abnormer Aktivität? Sind die Neugeborenen aktiv und bewegen sich frei? Atmen sie normal? Haben sie eine abnormale Körperhaltung (z. B. Spreizferkel)?
Interaktion zwischen Neugeborenen und Muttersau und Saugverhalten	Haben die Neugeborenen Kolostrum erhalten? Sind sie interessiert und in der Lage zu saugen und nehmen sie augenscheinlich genug Muttermilch zu sich? Halten sie sich isoliert von der Sau oder der Wärmequelle entfernt auf? Gibt es Kämpfe und aggressives Verhalten am Gesäuge? Gibt es Anzeichen für gestörtes Mutterverhalten?
Wurf	Wurde die volle Tragzeit erreicht? Verließ das Abferkeln normal? Gibt es Anomalien in Bezug auf Wurfgrößen, Wurfhomogenität, Entwicklung und Wachstum der Ferkel?

System zur Beurteilung des Wohlergehens genetisch veränderter Hühner

Spezifische Empfehlungen für die Beurteilung des Wohlergehens von Hühnern:

Es ist wichtig, dass Tiere repräsentativer Altersgruppen beurteilt werden.

- Berücksichtigung der Schlupferfolgsraten
- Kurz nach dem Schlüpfen (in der Regel im Inkubator) und zu weiteren geeigneten Zeitpunkten*, erwachsene Tiere, alternde Tiere oder Tiere im maximal gehaltenen Alter
- Beprobung von mindestens sieben männlichen und sieben weiblichen Tieren aus mehr als einem Gelege
- Soweit möglich, Vergleich mit ähnlichen, nicht genetisch veränderten Tieren

* Weitere Zeitpunkte, die sich aus einer prospektiven Bewertung der potenziellen Auswirkung der genetischen Veränderung ergeben, z. B. bei einem altersabhängigen Beginn der Erkrankung.

Es ist wichtig zu wissen, ob es sich bei dem Tier um eine Legehennen- oder eine Masthähnchenlinie handelt, da sich dies auf die Fütterung und den Phänotyp auswirkt und entsprechende Unterschiede in der Umgebung und Änderungen in der Ernährung erfordern kann.

Abschnitt B – Vorlage für eine Beurteilung des Wohlergehens von Hühnern

Aussehen / Körperfunktionen / Umgebung / Verhalten / verfahrensspezifische Indikatoren / freie Beobachtungen

Allgemeine Kategorien	Schwerpunktbereiche für die Beobachtung der Tiere	Spezifische Indikatoren für die Überwachung
Aussehen	Körperzustand / Bestätigung / Wachstum	Fehlbildungen, Entwicklungsstörungen, Deformationen des Skeletts, gespreizte Beine
		Abweichungen in Bezug auf Wachstum und erwartete Größe
		Körperzustand – spezifiziert nach Legehennen/Masthähnchen
		Gewichtsverlust/zunahme
	Zustand von Federn und Haut	Abnorme Federentwicklung
		Schlechter Zustand der Federn / zerzaust / schmutzig
		Bereiche mit Federverlust, mehr Federpicken als erwartet
		Dehydriert – Hautfaltenbildung
		Hautläsionen – Fragilität / Schwellungen; Schorfbildung; Ulzeration; Verletzungen/Wunden
	Ausfluss	Augen; Nase; Kloake
	Augen	Eingesunken oder trüb
		Geschlossen/halb geschlossen/geschwollen
		Augenschäden/-verletzungen (z. B. Hornhaut-Ulkus)
	Schnabel / Verdauung	Kropfprobleme, z. B. Kropfverstopfung
		Deformierter Schnabel, Kamm oder Kehllappen
Sonstiges	Färbung und Beschaffenheit von Kehllappen und Kamm – blass/rot/zyanotisch; fest oder weich	
	Geschwollener Körperteil, z. B. aufgeblähter Bauch	
Körperfunktionen	Atmung	Beschleunigte Atmung (Tachypnoe)
		Erschwerte Atmung (Hyperpnoe)
		Stark erschwerte Atmung (Dyspnoe, Schnappatmung)

		Keuchen oder sonstige Atemgeräusche
	Nahrungs-/Wasseraufnahme	Verstärkt/verringert Fähigkeit, nach dem Schlüpfen erwartungsgemäß Nahrung und Wasser zu finden; Tiere benötigen Hilfe oder müssen mit Tieren aus der Kontrollgruppe gehalten werden (als Gefährten)
	Körpertemperatur	Erhöht/erniedrigt; gemessene Körpertemperatur, sofern verfügbar (z. B. Temperaturmessung mit oder ohne Kontakt); Farbe der Extremitäten
	Sinne	Anzeichen für Seh-, Hör- oder Gleichgewichtsstörungen
	Reproduktion	Abnormale Rate lebensfähiger Embryonen bei Durchleuchtung (weniger als die erwarteten 90 %) Schlechte Schlupfrate aufgrund der Unfähigkeit, die Eierschale aufzubrechen (Steckenbleiben in der Schale) Legeleistung der Henne, Beginn des Legealters, Eierproduktionsrate während der Legeperiode, Eimissbildungen, Schalenbeschaffenheit, Verderben der Eier.
Umgebung	Umgebung in den Haltungsbereichen, einschließlich Einstreu, Nestmaterial, Ausgestaltungselemente	Vorhandensein und Konsistenz von Kot
		Übermäßig/ungewöhnlich verschmutztes Substrat
		Nutzt das Tier Ausgestaltungselemente, z. B. Sandbad, Sitzstange?
Verhalten	Soziale Interaktion	Zeigen in der Regel das gesamte für den Stamm angemessene Verhaltensrepertoire, einschließlich Gefiederputzen, Laufen, Rennen, Scharren, Staubbaden, Aufbaumen, kurzes „Fliegen“, Nahrungssuche
		Ungewöhnliche Aktivität, z. B. Hyperaktivität
		Abweichung vom normalen Temperament –
		Isoliert oder zurückgezogen von anderen Vögeln der sozialen Gruppe
	Unerwünschtes Verhalten	Ängstliche/aggressive Interaktionen mit anderen Vögeln; ängstliches Verhalten (z. B. ausgeprägte Fluchtreaktionen, Verstecken)
		Vermehrte Lautäußerungen bei der Handhabung
		Repetitive/stereotype Verhaltensmuster
		Federpicken

		Anhaltende Inaktivität (könnte auf chronischen Stress oder Depression (Anhedonie) und/oder Erkrankung/Schmerzen hindeuten), insbesondere in Verbindung mit einer gekrümmten Körperhaltung und/oder zerzaustem oder ungepflegtem Gefieder
		Verstärkte Aggression gegenüber Menschen oder anderen Tieren
	Körperhaltung und Mobilität	Abnormale Haltung, gekrümmt
		Orientierungsprobleme
		Abnormaler Gang; Lahmheit; Bewegungslosigkeit/Lethargie/Bewegungsunlust bei Stimulation
	Sonstiges	Zittern
		Steifheit
		Anfälle/Konvulsionen/Krämpfe/Zuckungen
		Lautäußerungen; spontan oder auf Reize.
		Mortalität (oder vorzeitige Tötung aufgrund belastender Symptome) vor Erreichen des erwarteten Lebensalters oder der längsten bisherigen Lebensdauer
Verfahrensspezifische Indikatoren	Diese Indikatoren werden auf Basis des einzelnen Projekts, seiner potenziellen nachteiligen Auswirkungen und der erwarteten Indikatoren dieser Auswirkungen festgelegt.	
Freie Beobachtungen	Jedes System für die Bewertung des Schweregrads sollte eine Möglichkeit zur Erfassung der Beobachtungen unerwarteter negativer Auswirkungen auf das Wohlergehen der Tiere umfassen.	

Teil 4: Übermittlung von Informationen zum Wohlergehen genetisch veränderter Tiere

1. Grundsätze

Wenn genetisch veränderte Tiere innerhalb von und zwischen Einrichtungen verbracht werden, müssen spezifische Informationen über die Anforderungen an das Wohlergehen der Tiere mitgeliefert werden. Auf diese Weise werden alle Personen, die die Tiere pflegen oder verwenden, über die spezifischen Merkmale der gelieferten Tiere (bzw. Stämme oder Linien) sowie über etwaige besondere Anforderungen an ihr Wohlergehen informiert und in die Lage versetzt, sofort Verbesserungen vorzunehmen.

Die Übermittlung dieser Informationen kann in unterschiedlichen Formaten erfolgen, z. B. als Papierdokument, Datei oder Datenbank. Das Entscheidende dabei ist, dass maßgeschneiderte und aussagekräftige Informationen geliefert werden und an jedem Ort für jede Person, die genetisch veränderte Tiere pflegt, leicht zugänglich sind, sodass jedes Tier (bzw. jede Tiergruppe) während der gesamten Lebensdauer eine einheitliche Pflege erhält.

Welche Informationen sollten mit den Tieren übermittelt werden?

Neben allen relevanten Daten bezüglich der Erzeugung, der Züchtung, der Nomenklatur und des genetischen Hintergrunds (**Teil A der Beurteilung des Wohlergehens**) sollte eine klare Beschreibung des Phänotyps und aller weiteren Merkmale, die im Rahmen der Beurteilung beobachtet wurden (**Teil B der Beurteilung des Wohlergehens**), in den Transferunterlagen enthalten sein.

Bei der Verbringung von Tieren aus nicht pathologischen Linien ist es besonders wichtig, dass Informationen über die Bedingungen übermittelt werden, unter denen die ursprüngliche Einstufung vorgenommen wurde, z. B. zum Gesundheitszustand und den Umgebungsbedingungen, da solche Veränderungen die Auswirkungen der genetischen Veränderung auf das Wohlergehen des Tiers beeinflussen und zu einer Umstufung von nicht pathologisch auf pathologisch führen können.

Zur Ermöglichung angemessener Unterbringungs-, Pflege- und Überwachungsverfahren ist es darüber hinaus von zentraler Bedeutung, dass Informationen über potenzielle phänotypbedingte Tierschutzprobleme einschließlich entsprechender Pflege- und Haltungsanforderungen ebenso wie mögliche Verbesserungsstrategien (**Teil C – Pflege- und Haltungsanforderungen**) dokumentiert und mit den Tieren mitgeliefert werden.

Die folgenden Informationen sollten für jeden Genotyp, der aus Züchtungen mit den in die neue Umgebung verbrachten Tieren hervorgehen kann (d. h. heterozygot und homozygot), mitgeliefert werden.

Folgende einschlägigen Informationen sollten bereitgestellt werden:

- **Phänotypen** – unabhängig davon, ob sie am Käfig oder Aquarium überwacht wurden
– einschließlich der Lebensphase/des Alters der betroffenen Tiere;
- **Pflege der Tiere** – Tierhaltungsaspekte, die sich auf die Gesundheit des Tiers auswirken, und eventuelle besondere Anforderungen an die Tierpflege (z. B. Nahrungsergänzung, Ausgestaltung usw.);
- **Sterilität** – Bedenken hinsichtlich Fruchtbarkeit, Werfen oder Aufzucht;
- **Stammdetails** – Nomenklatur, genetischer Hintergrund, Genotypinformationen

2. Abschnitt C – Vorlage für das Weitergabedokument mit Pflege- und Haltungsanforderungen für genetisch veränderte Tiere

Abschnitt C – Pflege- und Haltungsanforderungen						
<p>Kurze Erläuterung zum Phänotyp, einschließlich Abhilfemaßnahmen und Endpunkte</p> <p>Angabe von phänotypbezogenen Anomalien und beobachtbaren Merkmalen, die auftreten können, unter Angabe des Alters, in dem diese auftreten (z. B. kurz nach der Geburt/dem Schlüpfen, beim Absetzen, ab dem Zeitpunkt der selbstständigen Nahrungsaufnahme oder bei Eintritt der Geschlechtsreife, im Erwachsenenalter oder während der Zucht (keine Entwicklung der Eier, Aborte, abnorme Föten usw.))</p>						
	Alter	Welche Art von Symptomen	Mögliche Auswirkungen auf das Wohlergehen	Mögliche Behandlungen, Interventionen und Verbesserungsstrategien	Besondere Unterbringung oder Pflege	Humaner Endpunkt
<p>Klinische Symptome</p> <p>Einschließlich Aussehen, Körperfunktionen und Überwachung der Umgebung</p>						
<p>Verhaltensauffälligkeiten</p>						

Zuchtleistung einschließlich Lebensfähigkeit der Jungtiere/Nachkom men						
Vorzeitiger Tod						

Teil 5: Meldung genetisch veränderter Tiere

1. Allgemeiner Rechtsrahmen

Die allgemeinen Berichterstattungspflichten sind in Artikel 54 der Richtlinie festgelegt. Die genauen Anforderungen sind im Durchführungsbeschluss (EU) 2020/569 der Kommission festgelegt.

Die Richtlinie enthält zwei Arten von Meldepflichten betreffend genetisch veränderte Tiere:

- 1) Jährliche Meldung statistischer Daten zur Verwendung von Tieren, darunter auch zum Zweck der Schaffung und Erhaltung genetisch veränderter Tiere. Tätigkeiten, die unter die Definition eines „Verfahrens“ fallen, erfordern eine Projektgenehmigung, und Tiere, die im Rahmen von Projekten verwendet werden, fallen generell unter die Pflichten zur jährlichen Meldung statistischer Daten.

Die genauen Anforderungen sind in Anhang III des Durchführungsbeschlusses (EU) 2020/569 der Kommission zu finden.

- 2) Darüber hinaus sind die Mitgliedstaaten verpflichtet, alle fünf Jahre Informationen über die Durchführung der Richtlinie zu übermitteln. Dies gilt für zwei spezifische Datenkategorien von Züchtern und Verwendern genetisch veränderter Tiere bezüglich der Schaffung und Erhaltung genetisch veränderter Tiere, die das letzte Jahr des fünfjährigen Berichtszyklus abdecken:
 - alle übrigen Tiere, die nicht in den Jahresstatistiken gemeldet wurden, einschließlich derjenigen, die aus der Schaffung und Erhaltung genetisch veränderter Tierlinien stammen (Tiere, die gezüchtet und getötet wurden, ohne in Verfahren verwendet worden zu sein), und
 - repräsentative Informationen über Methoden zur Entnahme von Gewebeproben für die genetische Charakterisierung (Genotypisierung) – je nach Art der angewandten Gewebeentnahmemethode können diese Tiere auch in die Jahresstatistiken aufgenommen worden sein oder auch nicht (siehe Seite 85).

Die genauen Anforderungen sind in Anhang II des Durchführungsbeschlusses (EU) 2020/569 der Kommission zu finden.

2. Flussdiagramm zu den Anforderungen an Jahresstatistiken und Fünfjahresberichte über die Durchführung – Schaffung, Erhaltung und Verwendung genetisch veränderter Tiere

Das Flussdiagramm auf der folgenden Seite gibt einen Überblick über die Berichterstattungspflichten sowohl in den jährlichen Meldungen statistischer Daten (blaue Kästchen) als auch in den Fünfjahresberichten über die Durchführung (hellgrüne Kästchen).

Das Flussdiagramm kann als Poster heruntergeladen werden unter

https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pubs_posters_en.htm.

<p>Jahresstatistiken:</p> <p>Die für die Schaffung verwendeten Tiere (einschließlich Elterntieren) werden in den Jahresstatistiken unter dem Verwendungszweck (Grundlagenforschung bzw. angewandten Forschung), für den die Linie geschaffen wird, angegeben</p> <p>Einzige Ausnahme: Wildtypen-Nachkommen werden nicht in den Jahresstatistiken gemeldet</p>	<p>Bericht über die Durchführung:</p> <p>Alle fünf Jahre im letzten Jahr des Berichtszyklus: Die nächsten Berichte betreffen die Jahre 2022, 2027, 2032</p> <p>Zur Schaffung verwendete Tiere: nur genetisch normale Nachkommen (Wildtypen), wenn sie nicht in anderen Verfahren verwendet und daher nicht anderweitig gemeldet werden)</p>
<p>Abschlussbeurteilung (Tierschutzbewertung) – mit anschließender Entscheidung über die Einstufung der Linie</p>	

NICHT PATHOLOGISCHER PHÄNOTYP

PATHOLOGISCHER PHÄNOTYP

Methode zur Gewebeprobennahme für Genotypisierung:

unterhalb der Mindestschwelle (nicht-invasive Gewebeprobe)

oberhalb der Mindestschwelle (invasive Gewebeprobe)

Keine Projektgenehmigung	Projektgenehmigung	Projektgenehmigung
<p>Bericht über die Durchführung:</p> <p>Alle <u>nicht verwendeten</u> Tiere, die getötet und nicht mit einer invasiven Methode genotypisiert wurden</p>	<p>Jahresstatistiken unter „Erhaltung von Kolonien...“:</p> <p>Alle <u>nicht verwendeten</u> Tiere, die getötet und mit einer (nicht zur Kennzeichnung durchgeführten) invasiven Methode genotypisiert wurden.</p>	<p>Jahresstatistiken unter „Erhaltung von Kolonien...“:</p> <p>Alle <u>nicht verwendeten</u> Tiere, die getötet wurden und die einen pathologischen Phänotyp aufwiesen und/oder mit einer (nicht zur Kennzeichnung durchgeführten) invasiven Methode genotypisiert wurden.</p>
<p>Bericht über die Durchführung:</p> <p>Alle <u>nicht verwendeten</u> Tiere, die getötet wurden, ohne einen pathologischen Phänotyp aufzuweisen, und die nicht mit einer invasiven Methode genotypisiert wurden</p>		

Tiere, die nicht getötet werden und weiterhin in Verfahren verwendet werden

Projektgenehmigung

Jahresstatistiken: Alle Tiere, die in Verfahren verwendet werden, werden nach Abschluss des Verfahrens und **für den Zweck, für den das Verfahren durchgeführt wurde**, in den Jahresstatistiken gemeldet

3.1 Jahresstatistiken

Rechtliche Anforderungen in Bezug auf genetisch veränderte Tiere und Anforderungen an die jährliche Meldung statistischer Daten

In Anhang III des Durchführungsbeschlusses (EU) 2020/569 der Kommission wird Folgendes festgelegt:

- in Teil A – die zu verwendenden Datenkategorien;
- in Teil B – Allgemeine Bestimmungen und Anweisungen für die Eingaben in den einzelnen Datenkategorien.

Für die Zwecke der Jahresstatistiken werden die Tiere nur **einmal** am Ende eines Verfahrens gemeldet – im Allgemeinen von dem Projektinhaber, der die „Verwendung“ abschließt. Für die Zwecke der statistischen Berichterstattung muss zwischen „Verwendung“, „kontinuierlicher Verwendung“ und „erneuter Verwendung“ unterschieden werden (weitere Informationen siehe [Working document on specific articles in Directive 2010/63/EU](#)⁹ (Arbeitspapier zu besonderen Artikeln der Richtlinie 2010/63/EU)).

Meldung von Tieren, die für die Schaffung genetisch veränderter Tierlinien verwendet werden

Alle genetisch veränderten Tierlinien werden für einen bestimmten wissenschaftlichen Zweck in Auftrag gegeben. Verfahren im Zusammenhang mit der Schaffung neuer genetisch veränderter Tierlinien müssen unter Angabe des spezifischen Forschungsbereichs, für den die Linie geschaffen wird, gemeldet werden. Daher ist zwischen denjenigen, die eine Linie beantragen und denjenigen, die neue Linien schaffen, ein Austausch von Informationen und eine Dokumentation notwendig, um die Richtigkeit der Berichterstattung durch den Projektleitenden zu gewährleisten.

- „Schaffung“ bedeutet die Entwicklung einer neuen genetisch veränderten Tierlinie durch eine absichtliche/vorsätzliche genetische Veränderung (z. B. genetisches Insertion/Deletion/Editing, chemische Mutagenese oder sonstige Manipulation einer Keimzelle oder eines Embryos oder Kreuzungszüchtung zweier bereits bestehender Linien).

Wie bereits in Teil 1 Abschnitt 3 dieses Leitfadens beschrieben, gilt die Schaffung einer neuen, genetisch veränderten Tierlinie grundsätzlich als Verfahren. Zum Zweck der Schaffung verwendete Tiere werden in den Jahresstatistiken gemeldet, mit Ausnahme aller Nachkommen, die mit nicht invasiven Methoden genotypisiert wurden und sich als Wildtyp erweisen, d. h. nicht die genetische Mutation tragen. Derartige Wildtyp-Tiere werden nur im Fünfjahresbericht über die Durchführung gemeldet (siehe Seite 80).

Eine Ausnahme bildet die Kreuzung/Rückkreuzung **zweier Linien mit nicht pathologischem Phänotyp** und wenn nach vernünftigem Ermessen **erwartet** werden kann, dass die neue Linie **keinen** pathologischen Phänotyp hervorbringt. In diesem Fall kann die Erfordernis einer

⁹ https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pdf/Consensus_document.pdf

Projektgenehmigung entfallen, womit diese Tiere auch nicht in den Jahresstatistiken gemeldet werden – **es sei denn**, es wurden invasive Genotypisierungsmethoden angewandt.

Bei der Meldung von Tieren in den Jahresstatistiken ist es wichtig, jedes der Elterntiere und die Nachkommen getrennt zu betrachten, da für sie unterschiedliche Meldevorschriften gelten können, z. B. je nach dem nachgewiesenen Genotyp und Phänotyp (siehe nachfolgende Tabelle).

Meldung von Tieren, die für die Erhaltung genetisch veränderter Tierlinien verwendet werden

Sobald die Linie etabliert ist, sollte nach Abschluss der Beurteilung des Wohlergehens und der Einstufung als nicht pathologisch bzw. pathologisch sowie der Einstufung des Schweregrads (unter Berücksichtigung von Heterozygoten und Homozygoten) die Erfassung unter der Kategorie „Erhaltung von Kolonien etablierter genetisch veränderter Tiere, die nicht in anderen Verfahren verwendet werden“ erfolgen, es sei denn, die Tiere werden zur kontinuierlichen Verwendung in wissenschaftlichen Verfahren, die diesen Genotyp erfordern, verbracht.

Tiere aus einer als **nicht pathologisch** eingestuften Linie werden in die Jahresstatistiken aufgenommen, wenn invasive Genotypisierungsmethoden angewandt werden und das Tier getötet wird und wenn es am Leben gehalten wird und einen **nicht beabsichtigten Genotyp** aufweist. Dies wird als Erstverwendung gemeldet. Die Tiere mit dem **beabsichtigten Genotyp**, die kontinuierlich in wissenschaftlichen Verfahren verwendet werden, bei denen dieser Genotyp erforderlich ist, werden erst am Ende des gesamten Verfahrens dieser kontinuierlichen Verwendung gemeldet.

Tiere aus einer etablierten Linie, die als **pathologisch** eingestuft wird, sind in den Jahresstatistiken zu melden, d. h. diejenigen Tiere, die einen pathologischen Phänotyp zeigen und/oder diejenigen, die invasiven Genotypisierungsmethoden unterzogen und in dem betreffenden Jahr getötet wurden, ohne anschließend in einem wissenschaftlichen Verfahren verwendet worden zu sein.

Ausführliche Informationen zu den Meldepflichten sind der Tabelle auf der folgenden Seite zu entnehmen.

Meldung von Tieren, die zwischen Verfahren, Projekten, Einrichtungen und/oder Mitgliedstaaten verbracht werden

Werden Tiere zwischen Projekten und/oder zwischen Einrichtungen (innerhalb eines Mitgliedstaates oder zwischen Mitgliedstaaten) verbracht, sollten, um eine exakte Meldung am Ende des Lebens bzw. Verfahrens („Verwendung“) zu ermöglichen, bei der Verbringung gemeinsam mit den Tieren begleitende Informationen darüber übermittelt werden, ob die Tiere

- in der ersten Einrichtung keinem Verfahren unterzogen wurden;
 - vom Empfänger zu melden, wenn sie in einem wissenschaftlichen Verfahren verwendet werden, und zwar am Ende dieses Verfahrens;
 - [Anmerkung: Tiere, die in der aufnehmenden Einrichtung keinem Verfahren unterzogen wurden, werden in den Jahresstatistiken nicht gemeldet; sie müssen

jedoch von der Einrichtung, in der sie getötet werden, gemeldet werden, wenn sie im Erfassungsjahr für den Fünfjahresbericht über die Durchführung getötet wurden – siehe Abschnitt 3.2].

- sich in kontinuierlicher Verwendung befinden (z. B. mit einer invasiven Methode genotypisiert wurden, um den richtigen Genotyp zu bestätigen, und zur Verwendung in einem wissenschaftlichen Verfahren, das diesen Genotyp erfordert, verbraucht werden);
 - vom Empfänger am Ende des Verfahrens zu melden;
- oder ob ihre „Verwendung“ abgeschlossen wurde (z. B. wenn sie mit einer invasiven Methode genotypisiert wurden, bei der festgestellt wurde, dass das Tier nicht den beabsichtigten Genotyp aufweist) und sie zu einer erneuten Verwendung übermittelt werden.
 - zu melden sowohl vom ersten zugelassenen Verwender, der die Tiere bei ihrer Erstverwendung genotypisiert hat, als auch vom Empfänger am Ende der erneuten Verwendung.

Die folgenden beiden Tabellen enthalten eine Liste typischer Verfahren der Erhaltung genetisch veränderter Tiere und ein Entscheidungsschema, um zu bestimmen, ob das Tier in den Jahresstatistiken unter der „Erhaltung“ gemeldet werden muss oder nicht.

1. In der ersten Tabelle geht es um Tiere, die aus einer etablierten genetisch veränderten Tierlinie **mit nicht pathologischem Phänotyp** gezüchtet wurden.
2. In der zweiten Tabelle geht es um Tiere, die aus einer etablierten genetisch veränderten Tierlinie **mit pathologischem Phänotyp** gezüchtet wurden.

1. TIERE AUS DER ERHALTUNG EINER BESTEHENDEN LINIE MIT NICHT PATHOLOGISCHEM PHÄNOTYP

Was ist der Genotyp des Tiers?	Hat das Tier unter nachteiligen Auswirkungen des Genotyps gelitten?	Wurde das Tier mit einer invasiven Methode zur Gewebeprobe nnahme genotypisiert, die nicht der Identifizierung diente? ¹⁰	Wurde der Genotyp bestätigt wie erwartet?	Wurde das Tier anderen Verfahren als der Erhaltung oder der Entnahme von Gewebe- proben unterzogen? ¹¹	Wird das Tier im Berichtsjahr getötet, ohne in anderen Verfahren verwendet zu werden?	Muss das Tier vom Inhaber des Projekts (der Einrichtung) als Tier für die Erhaltung einer genetisch veränderten Tierlinie gemeldet werden?	Anmerkungen	Gemeldeter tatsächlicher Schweregrad
Nicht genetisch verändert	Nein	Nein	Nicht erforderlich	Nein	Ja	NEIN	Meldung nur alle fünf Jahre im Rahmen des Berichts über die Durchführung	Nicht erforderlich
Nicht genetisch verändert	Nein	Ja	Nicht erforderlich	Nein	Ja	JA	Informationen über den Schweregrad der Gewebeprobe nnahme sind zwar nur im Jahr vor dem Fünfjahresbericht über die Durchführung erforderlich, es wird jedoch empfohlen, die Entnahmemethode mit dem entsprechenden Schweregrad zu notieren, um die Erstellung des Fünfjahresberichts zu erleichtern	Der höchste erreichte Schweregrad durch die Entnahme von Gewebeprobe n
Genetisch verändert	Nein	Nein	Irrelevant	Nein	Ja	NEIN	Nicht pathologische genetisch veränderte Tiere – Meldung nur alle fünf Jahre im Rahmen des Berichts über die Durchführung	Nicht erforderlich
Genetisch verändert	Unerwartet – Ja	Nein	Irrelevant	Nein	Ja	NEIN	Treten bei mehreren Tieren nachteilige Auswirkungen auf, sollte die Beurteilung des Wohlergehens der Tiere wiederholt und gegebenenfalls eine Umstufung der Linie von nicht pathologisch auf pathologisch in Betracht gezogen werden. Wenn die Linie als pathologisch eingestuft wird, ist eine Projektgenehmigung für die Erhaltung der Linie erforderlich.	Nicht erforderlich

¹⁰ Dies bezieht sich auf alle invasiven Methoden zur Entnahme von Gewebeprobe n, bei denen das Gewebe nicht aus der Kennzeichnung des Tiers stammt.

¹¹ In dem seltenen Fall, dass ein Embryotransfer nur erforderlich ist, um kommensale Organismen aus einer Zucht kolonie zu entfernen (d. h. nicht zur Verbesserung der Gesundheit oder des Wohlergehens der Kolonie, sondern zu wissenschaftlichen Zwecken), sollten die betreffenden Verfahren (z. B. Embryotransfer, Superovulation, falls erforderlich) in die Jahresstatistiken aufgenommen werden, und als Schweregrad sollte der höchste durch das genannte Verfahren erreichte Schweregrad angegeben werden.

							Meldung nur alle fünf Jahre im Rahmen des Berichts über die Durchführung	
Genetisch verändert	Unerwartet – Ja	Ja	Irrelevant	Nein	Ja	JA	<p>Treten bei mehreren Tieren nachteilige Auswirkungen auf, sollte die Beurteilung des Wohlergehens der Tiere wiederholt und gegebenenfalls eine Umstufung der Linie von nicht pathologisch auf pathologisch in Betracht gezogen werden.</p> <p>Wenn die Linie als pathologisch eingestuft wird, ist eine Projektgenehmigung für die Erhaltung der Linie erforderlich.</p>	
Genetisch verändert	Nein	Ja	Irrelevant	Nein	Ja	JA	<p>Es wird empfohlen, die Methode zur Gewebeprobennahme und den entsprechenden Schweregrad zu notieren, um die Erstellung des Fünfjahresberichts über die Durchführung zu erleichtern, der für diese Tiere zusätzlich zu den Jahresstatistiken erforderlich ist.</p>	Der höchste erreichte Schweregrad durch die Entnahme von Gewebeproben
Genetisch verändert	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	NEIN	<p>Die invasive Entnahme von Gewebeproben (wenn der erwartete Phänotyp bestätigt wird und das Tier nicht getötet wird) bildet den ersten Teil einer kontinuierlichen Verwendung; <u>der Endverwender erfasst das Tier in den Jahresstatistiken</u>, wenn die Endverwendung abgeschlossen ist.</p>	Der Schweregrad der Gewebeprobennahme sollte dem Endverwender mitgeteilt werden, damit er beim abschließend gemeldeten tatsächlichen Schweregrad berücksichtigt wird.
Genetisch verändert	Nein	Ja	Nicht geeigneter Genotyp	Nein	Nein	JA	<p>Die invasive Entnahme von Gewebeproben (wenn der erwartete Phänotyp nicht bestätigt wird und das Tier nicht getötet wird) gilt als die Erstverwendung des betreffenden Tiers; jede weitere Verwendung gilt als erneute Verwendung.</p> <p>Es wird empfohlen, die Methode zur Entnahme von Gewebeproben und den entsprechenden Schweregrad zu notieren, um die Erstellung des Fünfjahresberichts über die Durchführung zu erleichtern.</p>	Der höchste erreichte Schweregrad durch die Entnahme von Gewebeproben

2. TIERE AUS DER ERHALTUNG EINER BESTEHENDEN LINIE MIT PATHOLOGISCHEM PHÄNOTYP

Was ist der Genotyp des Tiers?	Hat das Tier unter nachteiligen Auswirkungen des Genotyps gelitten?	Wurde das Tier mit einer invasiven Methode zur Gewebeprobe entnommen und genotypisiert? ¹²	Wurde der Genotyp bestätigt wie erwartet?	Wurde das Tier anderen Verfahren als der Erhaltung oder der Entnahme von Gewebeprobe unterzogen? ¹³	Wird das Tier im Berichtsjahr getötet, ohne in anderen Verfahren verwendet zu werden?	Muss das Tier vom Inhaber des Projekts (der Einrichtung) als Tier für die Erhaltung genetisch veränderter Tiere gemeldet werden?	Anmerkungen	Gemeldeter tatsächlicher Schweregrad
Nicht genetisch verändert	Nein	Nein	Nicht erforderlich	Nein	Ja	NEIN	Meldung nur alle fünf Jahre im Rahmen des Berichts über die Durchführung	Nicht zutreffend
Nicht genetisch verändert	Nein	Ja	Nicht erforderlich	Nein	Ja	JA	Es wird empfohlen, die Methode zur Entnahme von Gewebeprobe und den entsprechenden Schweregrad zu notieren, um die Erstellung des Fünfjahresberichts über die Durchführung zu erleichtern.	Der höchste erreichte Schweregrad durch die Entnahme von Gewebeprobe
Genetisch verändert	Nein	Nein	Irrelevant	Nein	Ja	NEIN	Meldung nur alle fünf Jahre im Rahmen des Berichts über die Durchführung	Nicht zutreffend
Genetisch verändert	Ja	Nein	Irrelevant	Nein	Ja	JA		Höchster erreichter Schweregrad durch die genotypbedingten nachteiligen Auswirkungen
Genetisch verändert	Nein	Ja	Irrelevant	Nein	Ja	JA	Es wird empfohlen, die Methode zur Entnahme von Gewebeprobe und den entsprechenden Schweregrad zu notieren, um die Erstellung des Fünfjahresberichts über die Durchführung zu erleichtern.	Der höchste erreichte Schweregrad durch die Entnahme von Gewebeprobe
Genetisch verändert	Ja	Ja	Irrelevant	Nein	Ja	Ja	Es wird empfohlen, die Methode zur Entnahme von Gewebeprobe und den entsprechenden Schweregrad zu notieren, um die Erstellung des Fünfjahresberichts über die Durchführung zu erleichtern.	Höchster erreichter Schweregrad sowohl durch die genotypbedingten nachteiligen Auswirkungen als auch durch die Entnahme von Gewebeprobe

¹² Dies bezieht sich auf alle invasiven Methoden zur Entnahme von Gewebeprobe, bei denen das Gewebe nicht aus der Kennzeichnung des Tiers stammt.

¹³ In dem seltenen Fall, dass ein Embryotransfer nur erforderlich ist, um kommensale Organismen aus einer Zuchtkolonie zu entfernen (d. h. nicht zur Verbesserung der Gesundheit oder des Wohlergehens der Kolonie, sondern zu wissenschaftlichen Zwecken), sollten die betreffenden Verfahren (z. B. Embryotransfer, Superovulation, falls erforderlich) in die Jahresstatistiken aufgenommen werden, und als Schweregrad sollte der höchste durch das genannte Verfahren erreichte Schweregrad angegeben werden.

Genetisch verändert	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	NEIN	Das Tier wird nicht getötet, wurde jedoch einer invasiven Gewebeprobennahme unterzogen, die den ersten Teil einer kontinuierlichen Verwendung darstellt; <u>der Endverwender erfasst das Tier in den Jahresstatistiken, wenn die Verwendung abgeschlossen ist.</u>	Das Tier kann, muss aber nicht unter nachteiligen Auswirkungen aufgrund des Genotyps gelitten haben. Der höchste Schweregrad sowohl durch die Auswirkungen des Genotyps als auch durch die Entnahme von Gewebeproben sollte dem Endverwender mitgeteilt werden, damit er beim abschließend gemeldeten tatsächlichen Schweregrad berücksichtigt wird.
Genetisch verändert	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	NEIN	Das Tier wird nicht getötet, wurde jedoch einer invasiven Gewebeprobennahme unterzogen, die den ersten Teil einer kontinuierlichen Verwendung darstellt; <u>der Endverwender erfasst das Tier in den Jahresstatistiken, wenn die Verwendung abgeschlossen ist.</u>	Das Tier kann, muss aber nicht unter nachteiligen Auswirkungen aufgrund des Genotyps gelitten haben. Der höchste Schweregrad sowohl durch die Auswirkungen des Genotyps als auch durch die Entnahme von Gewebeproben sollte dem Endverwender mitgeteilt werden, damit er beim abschließend gemeldeten tatsächlichen Schweregrad berücksichtigt wird.
Genetisch verändert	Nein	Ja	Nicht geeigneter Genotyp	Nein	Nein	JA	Die invasive Entnahme von Gewebeproben (wenn der erwartete Phänotyp nicht bestätigt wird und das Tier nicht getötet wird, sondern am Leben erhalten wird, um in einer anderen Studie verwendet zu werden, für die dieser Genotyp erforderlich ist, oder in einer Studie, in der der Genotyp keine Rolle spielt) gilt als die Erstverwendung dieses Tiers; jede weitere Verwendung gilt als erneute Verwendung. Es wird empfohlen, die Methode zur Entnahme von Gewebeproben und den entsprechenden Schweregrad zu notieren, um die Erstellung des Fünfjahresberichts über die Durchführung zu erleichtern.	Der höchste erreichte Schweregrad durch die Entnahme von Gewebeproben

3.2 Fünfjahresbericht über die Durchführung

Rechtliche Anforderungen in Bezug auf genetisch veränderte Tiere und die Berichte der Mitgliedstaaten über die Durchführung der Richtlinie

In Anhang II des Durchführungsbeschlusses (EU) 2020/569 der Kommission wird vorgeschrieben, dass alle fünf Jahre eine Berichterstattung in zwei verschiedenen Bereichen zu erfolgen hat, die genetisch veränderte Tiere betreffen. Dies sind

- Tiere, die gezüchtet, getötet und nicht verwendet werden und die entweder zur Schaffung oder zur Erhaltung einer genetisch veränderten Tierlinie entstanden sind;
- Tiere, bei denen eine Gewebeprobe entnommen wurde, unabhängig von der Methode der Gewebeentnahme.

Die detaillierten rechtlichen Anforderungen sind in Anhang II Teil C.2 und Teil D.3.1 des Durchführungsbeschlusses (EU) 2020/569 der Kommission enthalten.

Gezüchtete, getötete und nicht verwendete Tiere

Nach der Richtlinie muss alle fünf Jahre eine genaue Zählung aller Tiere erfolgen, die für Forschungs- und Versuchszwecke in der EU benötigt werden. Dies geschieht zum einen durch jährliche statistische Daten für das betreffende Jahr, die alle Tiere umfassen, die in Verfahren verwendet wurden; um die Gesamtzahl zu ermitteln, wird dies alle fünf Jahre durch Zählung aller übrigen gezüchteten, getöteten und nicht in Verfahren verwendeten Tiere ergänzt. Letztere Kategorie umfasst sowohl konventionelle Tiere als auch Tiere, die für die Schaffung und Erhaltung genetisch veränderter Tiere verwendet werden.

Anders als bei den Daten von 2017 müssen in den künftigen Berichten Tiere, die zur Gewinnung von Organen oder Gewebe getötet wurden, gesondert ausgewiesen werden.

Es gilt zu beachten, dass die Informationen für diese Datenkategorie nicht nur von den **Verwendern, sondern auch von den Züchtern der Tiere** gemeldet werden.

Bei der Meldung von Tieren, die im Zuge der Schaffung und Züchtung genetisch veränderter Tierlinien entstehen, müssen Elterntiere und Nachkommen für die Zwecke des Berichts über die Durchführung getrennt betrachtet werden, da für sie je nach dem nachgewiesenen Genotyp und Phänotyp möglicherweise unterschiedliche Meldevorschriften gelten.

Wenn eine genetisch veränderte Tierlinie gezüchtet wird, sollte sie als genetisch verändert gemeldet werden, es sei denn, es wurde bestätigt (z. B. durch Genotypisierung, Fellfarbe), dass sie nicht genetisch verändert ist.

Die Mitgliedstaaten verwenden unterschiedliche Methoden zur Erhebung dieser Daten. Zugunsten von mehr Klarheit für Züchter und Verwender haben sich einige Mitgliedstaaten dafür entschieden, diese Daten jedes Jahr zu erheben.

Die Europäische Kommission hat ein optionales Instrument geschaffen, um die exakte Erfassung dieser Daten mithilfe einer Excel-Vorlage zu erleichtern („User/breeder data template for Member State Implementation Report“ (Vorlage für Verwender-/Züchterdaten

zum Bericht der Mitgliedstaaten über die Durchführung der Richtlinie), Dateityp IR2). Damit lassen sich jährliche Daten erfassen.

Die Meldepflichten sind in der Tabelle auf Seite 83 aufgeführt. Da die Berichterstattungsinstrumente jedoch von Land zu Land unterschiedlich sein können, wird in der Tabelle nur auf die von der Kommission bereitgestellten Instrumente verwiesen.

Empfehlungen:

- Die Mitgliedstaaten sollten sicherstellen, dass die jeweiligen zuständigen Behörden und die Gemeinschaft der Forschenden über die richtigen und aktuellsten Instrumente für die Erhebung von Daten über gezüchtete, getötete und nicht verwendete Tiere informiert sind und diese nutzen können, bevor das fünfte Jahr des fünfjährigen Berichtszyklus beginnt.

Entnahme von Gewebeproben

Im Gegensatz zur *genauen Zählung* aller gezüchteten, getöteten und nicht verwendeten Tiere sind die Mitgliedstaaten verpflichtet, *repräsentative* Daten über die Entnahme von Gewebeproben vorzulegen. Die Meldung solcher Entnahmen zielt nicht darauf ab, die Gesamtzahl der Tiere zu ermitteln, von denen Gewebeproben entnommen wurden. Vielmehr ermöglicht sie eine Analyse auf EU-Ebene bezüglich der betroffenen Tierarten, der Anteile der verschiedenen angewandten Entnahmemethoden und der entsprechenden Schweregrade, um den Fortschritt bei der Umsetzung des 3R-Prinzips für Zwecke von Gewebeprobennahmen zu bewerten.

Die Art und Weise, wie „repräsentative Daten“ interpretiert und erhoben werden, ist von Mitgliedstaat zu Mitgliedstaat sehr unterschiedlich. Um die Verwirrung bei Verwendern abzubauen und die Meldepflichten zu vereinfachen, haben sich einige Mitgliedstaaten dafür entschieden, alle Daten jährlich und von allen Züchtern und Verwendern zu erheben. Einige andere Mitgliedstaaten haben nur für das letzte Jahr des fünfjährigen Berichtszyklus Daten erfasst. In einigen Ländern wurden Daten von allen Einrichtungen erhoben, in anderen nur von einer repräsentativen Anzahl von Einrichtungen. In manchen wurden von allen einschlägigen Einrichtungen Teildaten (z. B. für sechs Monate während des Berichtszeitraums) erhoben. In den künftigen Fünfjahresberichten über die Durchführung sollen die Kriterien angegeben werden, die die Mitgliedstaaten bei der Auswahl und Übermittlung der Daten angewandt haben, um sicherzustellen, dass die gelieferten Informationen repräsentativ sind. Die Mitgliedstaaten sollten diese Kriterien frühzeitig festlegen und die Gemeinschaft der Forschenden darüber informieren.

Wie bei den Daten über gezüchtete, getötete und nicht verwendete Tiere werden auch Informationen über die Entnahme von Gewebeproben **sowohl von den Verwendern als auch von den Züchtern der Tiere** gemeldet.

Anders als bei der Meldung von gezüchteten, getöteten und nicht verwendeten Tieren können einige Tiere, die im Rahmen der Gewebeprobennahme gemeldet werden, auch in den Jahresstatistiken auftauchen, entweder wenn ein Tier anderen wissenschaftlichen Verfahren

unterzogen wurde (selbst wenn mit einer nicht invasiven Methode Gewebeprobe entnommen wurden oder überschüssiges, aus der Kennzeichnung stammendes Gewebe zur genetischen Charakterisierung verwendet wurde) oder wenn bei einem Tier eine invasive Methode zur Gewebeprobennahme angewandt wurde.

Informationen sind zu allen Tierarten erforderlich, bei denen Gewebeprobe entnommen wurden. Für jede Art muss angegeben werden, wie viele Tiere je angewandter Methode betroffen waren und – bei invasiven Methoden – wie die entsprechenden Schweregrade verteilt waren.

Zur Erleichterung der Datenerhebung über Methoden zur Entnahme von Gewebeprobe und die entsprechenden Schweregrade hat die Europäische Kommission zwei optionale, einander ergänzende Instrumente geschaffen:

- für die **in den Jahresstatistiken gemeldeten Tiere** zusätzliche optionale Felder (X–Z) in der Excel-Vorlage für die jährliche Meldung statistischer Daten, um Informationen über Gewebeprobennahmen zu erfassen, und

X	Y	Z
Method of tissue sampling	Specify other method	Severity of genotyping
<ul style="list-style-type: none"> [IG1] Invasive genotyping: blood sampling [IG2] Invasive genotyping: ear biopsy [IG3] Invasive genotyping: tail biopsy [IG6] Invasive genotyping: fin biopsy [IG4] Invasive genotyping: toe clipping [IG5] Invasive genotyping: other [ST1] Surplus tissue from the marking of an animal via ear punch [ST2] Surplus tissue from the marking of an animal via toe clipp 		

- für die **Tiere, die nicht in den Jahresstatistiken gemeldet werden**, kann eine optionale Excel-Tabelle für zusätzliche Verwenderdaten („User/breeder data template for Member State Implementation Report“, Dateityp IR1) genutzt werden, um nicht invasive Entnahmen von Gewebeprobe und die Verwendung von überschüssigem Material aus der Identifizierung/Kennzeichnung des Tiers zu erfassen.

A	J	K
Entry data		
Record type *	Method of tissue sampling	Specify other method
[IR1] Tissue sampling (non-invasive genotyping or from surplus tissue)	<ul style="list-style-type: none"> [ST1] Surplus tissue from the marking of an animal via ear punch [ST2] Surplus tissue from the marking of an animal via toe clipping [NG1] Non-invasive genotyping: hair sampling [NG2] Non-invasive genotyping: observation under special lighting [NG3] Non-invasive genotyping: post mortem [NG4] Non-invasive genotyping: other 	

Die kombinierte Verwendung dieser einander ergänzenden Instrumente trägt zu einer exakten Berichterstattung bei. Wenn eines der beiden weggelassen wird, sollte stattdessen ein anderes nationales Instrument zur Verfügung gestellt werden, um sicherzustellen, dass alle für den Bericht über die Durchführung erforderlichen Informationen erfasst und gemeldet werden.

Wenn die oben genannten Instrumente in einem Mitgliedstaat verwendet werden, zeigt die nachstehende Tabelle, welches Instrument in welchen Fällen verwendet werden sollte und auf

welche Weise und von wem der tatsächliche Schweregrad einer Entnahme von Gewebeproben zu melden ist.

MELDUNG VON METHODEN ZUR ENTNAHME VON GEWEBEPROBEN FÜR DIE ZWECKE DES FÜNFJAHRESBERICHTS ÜBER DIE DURCHFÜHRUNG MIT DEN VON DER EUROPÄISCHEN KOMMISSION BEREITGESTELLTEN INSTRUMENTEN						
Methode der Genotypisierung	Tier wird nach der Entnahme der Gewebeprobe getötet	Tier wird in einem (ersten/kontinuierlichen/anderen) ¹ Verfahren verwendet (nach der Gewebeprobennahme)		Meldung über optionale Excel-Tabelle ¹⁴ – Dateityp: [IR1] Entnahme von Gewebeproben	Meldung durch Hinzufügen relevanter Informationen in den Jahresstatistiken – Spalten X-Z	Anmerkungen
		Durch dieselbe Einrichtung	Durch eine andere Einrichtung			
Nicht invasive Methode oder aus überschüssigem Gewebe aus der Kennzeichnung des Tiers ²	Ja	Nein	Nein	JA		Gemeldet durch die Einrichtung, in der das Tier genotypisiert und getötet wurde
Nicht invasive Methode oder aus überschüssigem Gewebe aus der Kennzeichnung des Tiers ²	Nein	Ja	Nein		JA	Informationen über Gewebeproben werden in den Spalten X–Y in den Jahresstatistiken hinzugefügt, wenn die Verwendung des betreffenden Tiers in einem Verfahren abgeschlossen ist
Nicht invasive Methode oder aus überschüssigem Gewebe aus der Kennzeichnung des Tiers ²	Nein	Nein	Ja	JA		Meldung der Methode zur Entnahme von Gewebeproben durch die Einrichtung, in der dem Tier das Gewebe entnommen wurde
Invasive Methode zur Entnahme von Gewebeproben – nicht aus überschüssigem Gewebe aus der Kennzeichnung des Tiers	Ja	Nein	Nein		JA	Die Entnahme von Gewebeproben wird in den Jahresstatistiken als die einzige Verwendung unter „Erhaltung“ oder „Schaffung“ gemeldet – der tatsächliche Schweregrad der Gewebeprobennahme wird in den beiden Spalten T und Z gemeldet ³

¹⁴ Optionale Excel-Vorlage „User/breeder data template for Member State Implementation Report“

<p>Invasive Methode zur Entnahme von Gewebeproben – nicht aus überschüssigem Gewebe aus der Kennzeichnung des Tiers</p>	Nein	Ja, bei einer kontinuierlichen Verwendung, die diesen Genotyp erfordert	Nein		JA	Für dieses Tier werden zwei Schweregrade gemeldet, bezogen auf die Hauptverwendung und auf die Gewebeprobennahme. Der tatsächliche Schweregrad des gesamten Verfahrens (einschließlich der Auswirkungen der invasiven Genotypisierung) wird in Spalte T angegeben. Der Schweregrad in Spalte Z sollte sich nur auf den tatsächlichen Schweregrad der Gewebeprobennahme beziehen ³
<p>Invasive Methode zur Entnahme von Gewebeproben – nicht aus überschüssigem Gewebe aus der Kennzeichnung des Tiers</p>	Nein	Ja in einem anderen Verfahren, für das der spezifische Genotyp nicht erforderlich ist	Nein		JA	Die invasive Entnahme von Gewebeprobe n ist die „Erstverwendung“, die anschließende Verwendung ist die „erneute Verwendung“. Der Erstverwender muss den tatsächlichen Schweregrad der Gewebeprobennahme in den beiden Spalten T und Z melden. Die Entnahme von Gewebeprobe n wird in den Jahresstatistiken als Erstverwendung unter „Erhaltung“ oder „Schaffung“ gemeldet ³
<p>Invasive Methode zur Entnahme von Gewebeproben – nicht aus überschüssigem Gewebe aus der Kennzeichnung des Tiers</p>	Nein	Nein	Ja, bei einer kontinuierlichen Verwendung, die diesen Genotyp erfordert		JA	Die Gewebeentnahme wird erst am Ende des gesamten Verfahrens von der Einrichtung gemeldet, die diese „Verwendung“ abgeschlossen hat. Für das Tier werden zwei Schweregrade gemeldet, bezogen auf die Hauptverwendung und auf die Gewebeprobennahme. Der tatsächliche Schweregrad des gesamten Verfahrens (einschließlich der Auswirkungen der invasiven Genotypisierung) wird in Spalte T angegeben. Der Schweregrad in Spalte Z sollte sich nur auf die Gewebeprobennahme beziehen. ³ Die Informationen über die invasive Entnahme von Gewebeprobe n (Methode und tatsächlicher Schweregrad) sollten zusammen mit dem Tier geliefert worden sein.
<p>Invasive Methode zur Entnahme von Gewebeproben – nicht aus überschüssigem Gewebe aus der Kennzeichnung des Tiers</p>	Nein	Nein	Ja, in einem anderen Verfahren, für das der spezifische Genotyp nicht erforderlich ist		JA	Die Gewebeprobennahme wird als die „Erstverwendung“ durch die Einrichtung gemeldet, in der dem Tier das Gewebe entnommen wurde (im Zusammenhang mit der Schaffung oder Erhaltung) – der tatsächliche Schweregrad in den Spalten T und Z bezieht sich daher auf den tatsächlichen Schweregrad der Gewebeprobennahme. ³ Die Information, dass bei dem Tier die Erstverwendung bereits abgeschlossen wurde, sollte mit dem Tier mitgeliefert werden. Es gelten die Bedingungen für die erneute Verwendung.

1. Erstverwendung: Die Gewebeentnahme wurde mit einer nicht invasiven Methode oder unter Verwendung von überschüssigem Gewebe aus der Kennzeichnung eines Tiers durchgeführt, sodass die Entnahme nicht als Verfahren gilt und jedes nachfolgende Verfahren als Erstverwendung betrachtet wird.

Kontinuierliche Verwendung: Dem Tier wurde mit einer invasiven Methode eine Gewebeprobe entnommen, der beabsichtigte Genotyp wurde bestätigt, und das Tier wurde in einem Verfahren verwendet (= kontinuierliche Verwendung), das diesen Genotyp erforderte.

Erneute Verwendung in einem anderen Verfahren: Dem Tier wurde mit einer invasiven Methode Gewebe entnommen (= Erstverwendung), es wurde jedoch anschließend in einem Verfahren verwendet, für das der beabsichtigte Genotyp nicht erforderlich war.

2. Die nicht invasive Entnahme von Gewebeproben bzw. die Verwendung von überschüssigem Gewebe aus der Kennzeichnung eines Tiers gilt nicht als Verfahren/Verwendung des Tiers.
3. Der in Spalte Z gemeldete tatsächliche Schweregrad sollte sich nur auf den tatsächlichen Schweregrad der Gewebeprobennahme beziehen, während der in Spalte T angegebene tatsächliche Schweregrad dem höchsten Schweregrad entsprechen sollte, dem das Tier während seiner gesamten Verwendung ausgesetzt war (d. h. einschließlich der Auswirkungen des Genotyps, der Genotypisierung und des Schweregrads, dem das Tier während anderer Teile des Verfahrens ausgesetzt war).

Empfehlungen:

- Die Mitgliedstaaten sollten frühzeitig die Kriterien für die Erhebung „repräsentativer Daten“ über die Entnahme von Gewebeproben festlegen und die entsprechenden zuständigen Behörden und die Gemeinschaft der Forschenden zeitnah darüber informieren.
- Die Mitgliedstaaten sollten sicherstellen, dass die jeweiligen zuständigen Behörden und die Gemeinschaft der Forschenden über die aktuellsten Instrumente und Informationen zu den Anforderungen an die Erhebung von Daten über Gewebeprobennahmen verfügen.

Anhänge

Anhang I: Beispiele für Datenbanken für genetisch veränderte Tierlinien

Die Links wurden im März 2020 überprüft.

1. Nicht erschöpfende Liste von Beispieldatenbanken für genetisch veränderte Tierlinien:

- <http://www.informatics.jax.org/>
- <https://www.infracontier.eu/>
- <https://archive.har.mrc.ac.uk/index>
- <https://www.mousephenotype.org/>
- <http://zfin.org/>
- <https://www.xenbase.org/gene/static/geneNomenclature.jsp>

2. Website für die Suche nach menschlichen Genen und genetischen Erkrankungen:

<https://omim.org>

Anhang II: Projektbeantragung und -beurteilung – Schaffung und Erhaltung genetisch veränderter Tierlinien

Einleitung

In den Artikeln 36–44 der Richtlinie 2010/63/EU sind die Anforderungen an die Beantragung, die Beurteilung und die Genehmigung von Projekten festgelegt.

Teil A dieses Anhangs (auf der Grundlage von Anhang VI der Richtlinie) richtet sich sowohl an Projektantragsteller als auch an Projektbeurteiler. Hier wird auf die Informationsanforderungen eingegangen, die in einem Antrag auf Schaffung und/oder Erhaltung von genetisch veränderten Tierlinien von besonderer Relevanz sind.

In Artikel 37 werden die Elemente genannt, die ein Antrag auf Genehmigung eines Projekts enthalten muss, nämlich

- der Projektvorschlag,
- eine nichttechnische Projektzusammenfassung,
- Informationen zu den in Anhang VI der Richtlinie genannten Punkten.

Teil B dieses Anhangs richtet sich hauptsächlich an Projektbeurteiler. Es wird darin ausführlich auf den Prozess der Projektbeurteilung eingegangen und aufgezeigt, welche Aspekte besonders wichtig sind und wie bei der Beurteilung vorgegangen werden kann. Dieser Teil ist auch für Projektantragsteller von Interesse, da er es ermöglicht, besser zu verstehen, welche Aspekte im Beurteilungsprozess geprüft werden müssen, um sicherzustellen, dass die Vorgaben der Richtlinie erfüllt werden.

Weitere Informationen zu den Anforderungen der Richtlinie befinden sich im [EU-Leitfaden zur Projektbeurteilung und zur rückblickenden Bewertung](#).

Teil A: Beispiele zur Veranschaulichung der wichtigsten Informationen, die in Anträgen auf Genehmigung von Projekten mit genetisch veränderten Tieren enthalten sein müssen

Der Projektvorschlag

Der Vorschlag enthält die zentralen wissenschaftlichen Fragestellungen, die untersucht werden sollen, einschließlich des Projektzwecks (wie in Artikel 5 dargelegt). Der Projektvorschlag wird bei der zuständigen Behörde eingereicht und enthält Einzelheiten zu den geplanten Arbeiten, um deren Genehmigung ersucht wird. Sofern dies in dem betreffenden Mitgliedstaat angemessen und zulässig ist, sollte die Anwendung der Genehmigung mehrerer gleichartiger Projekte

(https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pdf/Consensus_document.pdf) und vereinfachter Verwaltungsverfahren gemäß Artikel 40 Absatz 4 bzw. 42 in Betracht gezogen werden.

Wenn ausschließlich genetisch veränderte Tierlinien mit nicht pathologischem Phänotyp gezüchtet und erhalten werden, aber invasive Methoden der Entnahme von Gewebeproben zur Anwendung kommen, ist eine Projektgenehmigung erforderlich. Solche Projekte können einfach sein, der Schwerpunkt liegt dann auf den Verbesserungsmaßnahmen (Refinement) und der Einstufung des voraussichtlichen Schweregrads dieser Verfahren.

Projekte zur Schaffung und Erhaltung genetisch veränderter Tiere sind in der Regel für Zwecke der Grundlagenforschung oder der angewandten Forschung erforderlich. Bei solchen Projekten sollte der aktuelle Wissensstand dargelegt werden, auf dem das Projekt aufbauen soll. Gegebenenfalls sollten die bei Vorgängerprojekten erreichten Ziele aufgezeigt werden und darauf hingewiesen werden, welche spezifischen Ziele mit diesem Projekt erreicht werden sollen. Der wissenschaftliche Fall sollte kurz und prägnant dargestellt und durch einschlägige Literaturverweise und einen Überblick über die Forschung gestützt werden. Es ist zwar nicht möglich, detaillierte wissenschaftliche Ziele anzugeben, wenn genetisch veränderte Tierlinien für Dritte produziert werden, doch muss der Antragsteller Informationen über die zu erzeugenden Linien und ihren Zweck von den Verwendern/Käufern der Tiere einholen, wenn diese nicht bekannt sind.

In dem Projektvorschlag ist zu erläutern, warum die wissenschaftlichen Ziele ohne die Verwendung genetisch veränderter Tiere nicht erreicht werden können, wie die entstehenden Tiere verwendet werden sollen, warum die neuen genetisch veränderten Tierlinien erforderlich sind und warum keine anderen geeigneten Linien zur Verfügung stehen. Für Dienstleistungsprojekte (siehe unten) muss möglicherweise ein System eingerichtet werden, über das Informationen von den Kunden bereitgestellt und überprüft werden.

Nichttechnische Projektzusammenfassung

Die Vorlage für die nichttechnische Projektzusammenfassung ist in Anhang I Teil A des Durchführungsbeschlusses (EU) 2020/569 der Kommission enthalten; ein Leitfaden zur Einreichung wird zu einem späteren Zeitpunkt unter https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pubs_guidance_en.htm verfügbar gemacht.

Liste der Punkte, auf die in Artikel 37 Absatz 1 Buchstabe c und Anhang VI Bezug genommen wird

In der nachstehenden Tabelle sind die Punkte aus Anhang VI aufgeführt, die in einem Projektantrag berücksichtigt werden müssen. Diese werden anschließend in Bezug auf genetisch veränderte Tiere genauer erläutert, um sicherzustellen, dass der Antrag den Projektbeurteilern ausreichende Informationen liefert, um entscheiden zu können, ob eine Genehmigung empfohlen werden sollte.

	Punkt in Anhang VI	Nummerierungen der folgenden Abschnitte mit Erläuterungen
I.	Bedeutung von und Rechtfertigung für Folgendes: a) die Verwendung von Tieren, einschließlich ihrer Herkunft und der geschätzten Anzahl sowie der Arten und Lebensabschnitte;	1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 2, 3
	b) Verfahren	1, 2
II.	Anwendung von Methoden zur Vermeidung, Verminderung und Verbesserung der Verwendung von Tieren in Verfahren.	1f, 1g, 1h, 3
III.	Geplanter Einsatz von Betäubungsmitteln, Analgetika und anderen schmerzlindernden Methoden.	3c (i)
IV.	Gegebenenfalls Verminderung, Vermeidung und Linderung jeglicher Form des Leidens von Tieren von der Geburt bis zum Tod.	3c, 1f, 1g, 1h
V.	Anwendung möglichst schmerzloser Endpunkte.	3c (v)
VI.	Versuchs- oder Beobachtungsstrategie und statistische Gestaltung zur Minimierung der Anzahl der Tiere, der Schmerzen, des Leidens, der Ängste und gegebenenfalls der Umweltauswirkungen.	3, 4, 5
VII.	Erneute Verwendung von Tieren und die damit verbundenen kumulativen Auswirkungen auf das Tier.	3b (iv), 3c (vii)
VIII.	Die vorgeschlagene Einstufung des Schweregrads von Verfahren.	4
IX.	Gegebenenfalls Vermeidung einer nicht gerechtfertigten doppelten Durchführung von Verfahren.	3a (i)
X.	Unterbringungs-, Haltungs- und Pflegebedingungen für die Tiere.	3c (iv)
XI.	Tötungsmethoden.	3c (vi)
XII.	Sachkunde der am Projekt beteiligten Personen.	6a, 6b

Die nachstehenden Punkte decken sowohl die Schaffung als auch die Erhaltung genetisch veränderter Tierlinien ab; sie sollten im Rahmen ein und desselben Projekts kombiniert werden können und je nach Bedarf verwendet werden. Die Reihenfolge entspricht nicht der oben stehenden Liste, sondern der Vorgehensweise bei der Erstellung eines Projektantrags.

Gegenwärtig lassen sich in Europa die Schaffung, Züchtung und Verwendung genetisch veränderter Tiere in die folgenden vier Kategorien einteilen:

- 1. Wissenschaftliches Projekt**, das die **Züchtung, Erhaltung und Nutzung** von Tieren und **möglicherweise die Schaffung neuer Linien** (einschließlich der Kreuzungszüchtungen bestehender genetisch veränderter Tierlinien) **umfasst**. Alle einschlägigen Informationen

sind für den Antragsteller verfügbar, und das Antrags- und Beurteilungsverfahren sollten unkompliziert sein.

2. **Projekt zur Erbringung einer *Dienstleistung des Typs A* – Züchtung und Erhaltung etablierter genetisch veränderter Tierlinien mit pathologischem Phänotyp zur Belieferung von Forschungsgruppen**, z. B. ob/ob- und lepr-Mäuse. Diese werden häufig kommerziell gezüchtet und erhalten, **oft außerhalb der Einrichtung der Verwendung**. Die nachteiligen Auswirkungen auf die Linien sind bekannt, sodass Schäden leicht zu überprüfen sind.
3. **Projekt zur Erbringung einer *Dienstleistung des Typs B*** – In diesem Fall erfolgen die **Schaffung, Züchtung und Erhaltung genetisch veränderter Tiere als zentralisierte Dienstleistung innerhalb einer Forschungseinrichtung**. Alle einschlägigen Informationen sind bei der vermittelnden Forschungsperson ohne Weiteres verfügbar, und die Rückmeldung an den Dienstleister ist unkompliziert.
4. **Projekt zur Erbringung einer *Dienstleistung des Typs C*** – In diesem Fall ist eine Gruppe mit hoher Sachkunde in einer Einrichtung angesiedelt, die **außerhalb der Einrichtung der wissenschaftlichen Verwendung bzw. der Forschungseinrichtung** liegt; diese Gruppe kann vollständig kommerziell sein. In diesem Fall werden Genkonstrukte übermittelt mit dem Auftrag, neue Tierlinien zu schaffen und alle erforderlichen Tätigkeiten durchzuführen, um eine etablierte genetisch veränderte Tierlinie zu produzieren, die dann in der Regel zur Züchtung und Erhaltung an den Verwender gesendet wird. Die Hauptfunktion dieser Art von Projekten ist **die Schaffung neuer Linien aus Genkonstrukten**.

Diese Liste von Projekttypen ist nicht als vollständig zu betrachten, es können auch andere Kombinationen von Prozessen auftreten.

Der folgende Text befasst sich zum einen mit wissenschaftlichen Projekten und zum anderen mit Dienstleistungsprojekten.

I. Bedeutung und Rechtfertigung von Verfahren

Um den Kontext des Antrags innerhalb der relevanten wissenschaftlichen Bereiche (oder, wenn auch seltener, des rechtlichen Rahmens) zu verstehen, sind Hintergrundinformationen erforderlich.

- a) Das Gesamtziel der Schaffung und/oder Erhaltung genetisch veränderter Tierlinien sollte klar sein, damit die voraussichtlichen Ergebnisse die Grundlage für die Bewertung des erwarteten wissenschaftlichen Nutzens des Projekts bilden. Achten Sie darauf, dass die Hintergrundinformationen spezifisch sind und einen Überblick über den Verwendungsbereich bieten, in welchem die wissenschaftliche, medizinische, veterinärmedizinische oder forensische Notwendigkeit aufgezeigt wird. Verwenden Sie Referenzen (und/oder Leitlinien) und Ergebnisse aus früheren Arbeiten, um die Hauptpunkte zu untermauern.

Beschreiben Sie bei Dienstleistungsprojekten die Dienstleistung, die Sie erbringen werden, und erläutern Sie, welchen Nutzen die Erbringung der Dienstleistung für die Verwender hat, d. h. welcher Zusatznutzen sich gegenüber der Selbsterbringung ergibt. Es muss klar

sein, welche(n) einschlägige(n) Zweck(e) das Projekt hat, und es müssen möglicherweise Informationen von den Kunden eingeholt werden, um diesen Zweck zu bestimmen und nachzuweisen, dass nach vernünftigem Ermessen zu erwarten ist, dass aus der Züchtung der Tiere ein Nutzen entsteht.

- b) Zweck** – für Projekte zur Schaffung und Erhaltung genetisch veränderter Tiere dürfen Verfahren ausschließlich für bestimmte Zwecke genehmigt werden (Richtlinie Artikel 5). Aus den im Antrag gemachten Angaben sollte klar hervorgehen, welche dieser Zwecke zutreffen:
- a) Grundlagenforschung;
 - b) translationale oder angewandte Forschung mit einem der folgenden Ziele:
 - i) Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten oder anderen Anomalien oder deren Folgen bei Menschen, Tieren oder Pflanzen;
 - ii) Beurteilung, Erkennung, Regulierung oder Veränderung physiologischer Zustände bei Menschen, Tieren oder Pflanzen oder
 - iii) das Wohlergehen der Tiere und die Verbesserung der Produktionsbedingungen für die zu landwirtschaftlichen Zwecken aufgezogenen Tiere;
 - c) für jedes der in Buchstabe b genannten Ziele, die Entwicklung und Herstellung sowie Qualitäts-, Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsprüfung von Arzneimitteln, Lebensmitteln und Futtermitteln und anderen Stoffen oder Produkten;
 - d) Schutz der natürlichen Umwelt im Interesse der Gesundheit oder des Wohlergehens von Mensch oder Tier;
 - e) Forschung im Hinblick auf die Erhaltung der Arten;
 - f) Ausbildung an Hochschulen oder Ausbildung zwecks Erwerb, Erhaltung oder Verbesserung von beruflichen Fähigkeiten;
 - g) forensische Untersuchungen.

Die Zwecke d bis g werden nur sehr selten im Zusammenhang mit der Verwendung genetisch veränderter Tiere genannt. Wenn Sie beabsichtigen, genetisch veränderte Tiere für die Zwecke d bis g zu erstellen, ist es ratsam, sich mit Ihrer nationalen/regionalen/zuständigen Behörde in Verbindung zu setzen, um festzustellen, ob der Zweck korrekt zugeordnet wurde. Bei Projekten, die ausschließlich die Erhaltung bestehender Linien betreffen, sollte in der nichttechnischen Projektzusammenfassung und bei der Meldung statistischer Daten „Erhaltung“ ausgewählt werden. Nichtsdestotrotz muss der allgemeine Bereich der Verwendung sowohl in den Hintergrundinformationen des Projektantrags als auch in der nichttechnischen Projektzusammenfassung erläutert werden.

c) Projektziele

Bei einem Forschungsprojekt sollten die wissenschaftlichen Ziele des Projekts klar angegeben werden. Die überwiegende Mehrzahl (> 95 %) neuer genetisch veränderter Tierlinien wird für die Grundlagenforschung erzeugt (der Rest für die translationale/angewandte Forschung). Diese Linien dienen der Unterstützung von Projekten, die zur Erforschung spezifischer Ziele in einer wissenschaftlichen Disziplin genehmigt wurden. Ein Beispiel dafür wäre ein Neurologieprojekt zur Untersuchung der

Gene, die an der Demyelinisierung (Degeneration von Nerven) beteiligt sind, mit dem Ziel, Strategien für die Behandlung von lähmenden Krankheiten wie Multipler Sklerose zu entwickeln. Im Rahmen eines solchen Projekts kann eine Genehmigung für die Entwicklung einer Reihe neuer genetisch veränderter Tierlinien beantragt werden, um die Pathogenese (Ursachen) der Demyelinisierung zu untersuchen. Bei einem solchen Projekt könnten in einem einzigen definierten Arbeitsprogramm alle Verfahren enthalten sein, die zur Schaffung, Erhaltung und anschließenden wissenschaftlichen Verwendung dieser Tiere erforderlich sind.

Bei einem wissenschaftlichen Projekt müsste in dem Antrag beispielsweise auf folgende Fragen eingegangen werden:

- Warum werden diese Tiere/Linien benötigt?
- Die Gründe für die ausgewählte Art
- Für welche Studien werden sie verwendet?
- Welche wissenschaftlichen Ergebnisse/Ziele werden durch die Zucht dieser Tiere erreicht?
- Warum ist jedes der beantragten Verfahren zur Schaffung, Züchtung/Erhaltung dieser genetisch veränderten Tierlinien erforderlich?

Bei Dienstleistungsprojekten hingegen müssen in dem Antrag Ziele definiert werden, bei denen es darum geht, qualitativ hochwertige Dienstleistungen zu erbringen, damit Dritte einen wissenschaftlichen Nutzen hervorbringen können.

d) Wenn die erforderlichen Fachkenntnisse für die Entwicklung genetisch veränderter Tiere vorhanden sind (entweder innerhalb der Forschungseinrichtung bei einem Dienstleistungsprojekt des Typs B oder in einer anderen Einrichtung bei einem Dienstleistungsprojekt des Typs C), kann ein Projektantrag gestellt werden, um neue genetisch veränderte Tierlinien für den Bedarf mehrerer Forschungsgruppen zu produzieren. Es sollte in Erwägung gezogen werden, dieses Fachwissen zu nutzen, um eine effiziente Dienstleistung anzubieten, die den Bedürfnissen sowohl der internen als auch der breiteren wissenschaftlichen Gemeinschaft gerecht wird. Bei einem Dienstleistungsprojekt müsste in dem Antrag beispielsweise auf folgende Punkte eingegangen werden:

- die Nachfrage nach der Dienstleistung;
- die Arten, die angeboten werden sollen, und die einschlägigen Erfahrungen mit jeder dieser Arten;
- Wie legt der Antragsteller die Verwendung und den Zweck der Tiere fest (vor der Schaffung bzw. Erhaltung)?
- Welche Vorteile würde diese Dienstleistung den Endverwendern bieten?
- Warum ist jedes der beantragten Verfahren zur Schaffung, Züchtung/Erhaltung dieser genetisch veränderten Tierlinien erforderlich?

e) Sofern dies in dem betreffenden Mitgliedstaat angemessen und zulässig ist, können Projekte mit genetisch veränderten Tieren als mehrere gleichartige Projekte im Sinne von Artikel 40 genehmigt werden. Doch auch bei mehreren gleichartigen Projekten muss

sichergestellt sein, dass für jede neue Linie die Zwecke der Verfahren gemäß Artikel 5 der Richtlinie (siehe Abschnitt 1b) für die Genehmigung korrekt identifiziert werden können und dokumentiert sind. Bei Dienstleistungsprojekten sollte der innerbetriebliche Ablauf der Beauftragung neuer Linien durch den Kunden im Antrag beschrieben werden, einschließlich der Organisation, der Verwaltung und der Überprüfung von Anfragen innerhalb der Einrichtung. Diese Abläufe sollten eine professionelle Steuerung und Qualitätskontrolle des betriebsinternen Entscheidungsprozesses belegen. In diesen Fällen sichert der interne Ablauf die Kontrolle über die Entwicklung der neuen Linie, um zu gewährleisten, dass die Prozesse vor Ort die Anforderungen der Projektgenehmigung hinreichend erfüllen. Eine gute Dokumentation ist unabdingbar, ebenso wie die Zusicherung, dass die Dokumentation der Entscheidungsfindung im Anschluss für jede Linie verfügbar gemacht wird und von der zuständigen Behörde eingesehen bzw. überprüft werden kann, um eine kontinuierlich wirksame interne Überwachung zu gewährleisten. Die erwartete Gesamtzahl der Tiere und die entsprechenden Schweregrade müssen durch den Antrag und die anschließende Genehmigung vollständig abgedeckt sein. Nach der Schaffung und Etablierung einer neuen Linie besteht häufig die Notwendigkeit, diese etablierten Linien zu erhalten. Daher sollte ein kombiniertes Schaffungs- und Erhaltungsprojekt in Betracht gezogen werden, bevor Tiere zur kontinuierlichen Verwendung in einem Verwenderprojekt verbracht werden. Wenn nur die Erhaltung etablierter Linien erforderlich ist, können diese in einem spezialisierten Zucht-/Erhaltungsprojekt (Dienstleistungsprojekt Typ A) gezüchtet und erhalten werden, bevor sie im Rahmen des jeweiligen genehmigten Projekts zur kontinuierlichen Verwendung an einen anderen Verwender geliefert werden. Die Genehmigung der Dienstleistung kann sich auf mehrere gleichartige Projekte beziehen, bei der Projektgenehmigung für den Endverwender ist dies unwahrscheinlich.

- f) Bei wissenschaftlichen Projekten sollte geprüft werden, ob es nicht wirksamer wäre, die Linien an einem auf die Schaffung spezialisierten Standort herstellen zu lassen, wo die Effizienz möglicherweise höher wäre, sodass Vasektomie, Superovulation oder Embryotransfer nicht in das Projekt zur wissenschaftlichen Verwendung eingeschlossen werden müssten.
- g) Bei wissenschaftlichen Projekten, bei denen die Linien nicht in derselben Forschungseinrichtung erzeugt werden, müssen die Transportbelastungen berücksichtigt werden, die so gering wie möglich gehalten werden sollten, wenn keine Keimzellen bzw. Embryonen aus der anderen Einrichtung eingeführt/geliefert werden können. Es wird davon ausgegangen, dass die Quelle von hoher Qualität ist, wenn ein spezialisierter Dienst in Anspruch genommen wird, dennoch sollte der Kunde seine Sorgfaltspflichten erfüllen.
- h) Es sollte darauf eingegangen werden, ob es zu Off-target-Effekten kommen kann, und die Beobachtungsstrategie zur Feststellung dieser Effekte sollte beschrieben werden (Teil 2 Abschnitt 2).

II. Bedeutung und Wirkung des potenziellen Nutzens

Aus den Anträgen sollte Folgendes klar hervorgehen:

- a) Was wird der Nutzen der Schaffung der genetisch veränderten Tierlinien sein?
- b) Wer wird von den Arbeitsergebnissen profitieren?
- c) Wie wird davon profitiert bzw. welche Wirkung werden die Ergebnisse **dieses Projekts** haben?
- d) Wann (sofern abzusehen) wird der Nutzen erreicht sein?

Wenn eine Genehmigung für ein Projekt beantragt wird, mit dem mehrere, möglicherweise unterschiedliche genetisch veränderte Tierlinien für verschiedene Forschungszwecke produziert werden sollen (typischerweise Dienstleistungsprojekte), das mehrere gleichartige Projekte umfasst, kann der Hauptnutzen darin bestehen, dass für die Kunden eine qualitativ hochwertige, effiziente und wirksame Dienstleistung durch sehr erfahrene Spezialisten erbracht wird, die präzise, hochwertige genetisch veränderte Tierlinien liefern, und zwar bei geringen Nachteilen für das Tierwohl und einer minimierten Zahl der Tiere.

Bei Anträgen in Bezug auf die Schaffung (und Erhaltung) genetisch veränderter Tierlinien für Zwecke der Grundlagenforschung (wissenschaftliche Projekte) sollte eine Verpflichtung zur Verbreitung der Ergebnisse bestehen.

Bei Anträgen auf die Genehmigung einer Dienstleistung sollte eine Verpflichtung bestehen, Überschüsse zu minimieren und Linien nach Möglichkeit gemeinsam zu nutzen.

III. Übernahme bzw. Einbeziehung von Methoden zur Vermeidung (Replacement), Verminderung (Reduction) und Verbesserung (Refinement) der Verwendung von Tieren in Verfahren

Ausführliche Informationen dazu, wie das 3R-Prinzip erfüllt werden kann, finden sich in Teil 2 dieses Leitfadens. Es ist wichtig, dass der Antragsteller in seinem Antrag nachweist, dass alle relevanten Aspekte berücksichtigt wurden.

Beispiele für zentrale Punkte werden im Folgenden erörtert.

a) Vermeidung (Replacement)

Aus dem Antrag sollte klar hervorgehen, warum die Verwendung der Tiere notwendig ist, welche Alternativen in Betracht gezogen wurden und warum sie nicht durchführbar sind. In diesem Abschnitt sollte die Arbeit an den Tieren auch zum wissenschaftlichen Gesamtprogramm in Beziehung gesetzt werden, d. h. welche Alternativen für bestimmte Aspekte des Projekts verwendet werden und welchen Beitrag sie leisten.

Dazu kann beispielsweise Folgendes gehören:

- i) Welche Recherchen wurden/werden durchgeführt, um herauszufinden, ob die Linien auch anderswo verfügbar sind bzw. sein werden, um eine unnötige Doppelung von Verfahren zu vermeiden?

- ii) Erwägung der Verwendung von Tierarten, die nicht in den Geltungsbereich der Richtlinie fallen, wie z. B. *Drosophila*, *Caenorhabditis elegans*.

b) Verminderung (Reduction)

Es sollte geprüft werden, welche Versuchs- bzw. Beobachtungs-/Zuchtstrategie gewählt werden kann, um die Zahl der Tiere zu minimieren. Die statistische Gestaltung spielt in der **Phase der Schaffung** genetisch veränderter Tiere nur selten eine Rolle. Ein gutes Kolonienmanagement, bei dem Angebot und Nachfrage aufeinander abgestimmt sind, ist jedoch ausschlaggebend für eine Verminderung der Versuchstierzahl. Folgende Überlegungen sollten beispielsweise angestellt werden:

- i) Erwägung der am besten geeigneten Gentechnologie, um das wissenschaftliche Ziel möglichst effizient zu erreichen;
- ii) wie wird die Überwachung der Anzahl der Tiere, Keimzellen, Nachkommen usw. genutzt, um Tiere effizient zu schaffen und zu züchten?
- iii) Erwägung der Kryokonservierung, damit nicht mehr so viele lebende Tiere erhalten werden müssen;
- iv) Einzelheiten über alle geplanten erneuten Verwendungen von Tieren und die kumulativen Auswirkungen dieser erneuten Verwendungen auf die Tiere – z. B. wenn Wildtyp-Nachkommen, die mit einer invasiven Methode genotypisiert wurden, anschließend für eine Superovulation verwendet werden, um Wildtyp-Eier für genetische Manipulationen zu erhalten;
- v) Verwendung von Tieren zur Gewinnung von Organen bzw. Gewebe;
- vi) Klarstellung, wie die angegebene Anzahl benötigter Tiere geschätzt wurde, z. B. Anzahl der zu züchtenden bzw. zu schaffenden Linien, Anzahl der benötigten Empfängerweibchen für die Implantation usw.

c) Verbesserung (Refinement)

Allgemeine Aussagen, dass Verbesserungen vorgenommen werden, sind nicht ausreichend. Die Antragsteller sollten erläutern, auf welche Weise die Verwendung der Tiere in den geplanten Verfahren verbessert wird, einschließlich gegebenenfalls der Verminderung, Vermeidung und Linderung jeglicher Form des Leidens von Tieren von der Geburt bis zum Tod, nämlich

- i) geplanter Einsatz von Narkotika, Analgetika und anderen schmerzlindernden Methoden bei chirurgischen Eingriffen, die für die Schaffung einer neuen genetisch veränderten Tierlinie erforderlich sind, z. B. Vasektomie, chirurgischer Embryotransfer;
- ii) zu verwendende Lebensstadien, einschließlich der Verwendung sehr junger Weibchen für die Zucht bzw. Gewinnung der Eier;
- iii) Wahl der Methoden zur Gewebeprobennahme – Verwendung von überschüssigem Gewebe aus der Kennzeichnung oder, wenn invasive Methoden beantragt werden, Begründung, warum nicht-invasive Methoden ungeeignet sind, und welche Methoden der örtlichen Betäubung/Schmerzlinderung angewandt werden;

- iv) Unterbringungs-, Haltungs- und Pflegebedingungen für die Tiere – z. B. Haltung immungeschwächter Tiere unter Barrierebedingungen, um die Infektionswahrscheinlichkeit zu verringern, Verwendung von besonderem Futter, z. B. längere Verabreichung von Futterbrei für zu kleine Jungtiere, Erhöhung der Temperatur in der Anlage der Unterbringung nackter/haarloser Tiere;
- v) Verwendung möglichst schmerzloser Endpunkte – besonders wichtig für pathologische Phänotypen, insbesondere wenn die Schäden umfassende Auswirkungen haben. altersabhängige möglichst schmerzlose Endpunkte können von Bedeutung sein – z. B. Tötung vor dem Alter von sechs Monaten, wenn [der Phänotyp] erstmals auftritt;
- vi) Tötungsmethoden – die Wahl der Tötungsmethoden sollte auf die am besten verbesserte Methode fallen, z. B. die nach Anhang IV verwendete Methode zur Tötung von Empfängerweibchen nach dem Absetzen der durch chirurgische Implantation produzierten Würfe. In einigen Fällen, in denen Gewebe von genetisch veränderten Tieren benötigt werden, kann es erforderlich sein, eine nicht in Anhang IV aufgeführte Methode als Ausnahme in eine Züchtungs- und Erhaltungsgenehmigung aufzunehmen, wenn dies die einzige „Verwendung“ ist. Für Tötungsmethoden, die nicht in Anhang IV aufgeführt sind, sollte eine besondere Begründung angegeben werden, z. B. ist die Verwendung der Perfusionsfixierung in einigen wissenschaftlichen Fällen erforderlich, um die Mikroanatomie zu erhalten;
- vii) andere Tierschicksale – Schicksal der nicht mehr benötigten Zuchttiere, erneute Verwendung von Wildtyp-Tieren;
- viii) Beschreibung der vorhandenen Abläufe, mit denen sichergestellt werden soll, dass während der Laufzeit des Projekts neue Refinement-Techniken übernommen werden.

IV. Einstufung des Schweregrads der Verfahren:

Wenn die Verfahren und alle dabei anzuwendenden Verbesserungsmaßnahmen finalisiert sind, sollte es möglich sein, jedem Verfahren einen voraussichtlichen Schweregrad zuzuordnen.

Bei wissenschaftlichen Projekten werden für den voraussichtlichen Schweregrad sowohl der Schweregrad durch die kontinuierliche Verwendung als auch durch die Auswirkungen der Linie selbst berücksichtigt. In bestimmten Fällen, in denen die Genehmigung keine Züchtung oder Erhaltung vorsieht, sollte dargestellt werden, wie die Beurteilung des Schweregrads bis zum Zeitpunkt der Lieferung durch den Züchter erfolgt, da diese für die Meldung des tatsächlichen Schweregrads am Ende des Verfahrens erforderlich ist.

Der Antrag muss Angaben enthalten zu den Verfahren, die bei der Schaffung und Erhaltung genetisch veränderter Tierlinien zur Anwendung kommen sollen, zu den möglicherweise

entstehenden nachteiligen Auswirkungen und zu den Methoden, mit denen die Auswirkungen auf die Tiere minimiert werden sollen.

Bei Dienstleistungsprojekten des Typs A müssen die Schäden einer invasiven Genotypisierung, die nicht zur Identifizierung dient, und bei Erhaltung die möglichen Auswirkungen auf das Wohlergehen der genetisch veränderten Tierlinien selbst berücksichtigt werden.

Bei Dienstleistungsprojekten der Typen B und C müssen zusätzlich zu den für Dienstleistungsprojekte des Typs A für Züchtung und Erhaltung beschriebenen Schäden auch die durch die Schaffungsverfahren verursachten Schäden (einschließlich der Unvorhersehbarkeit von Schäden bei neuen genetisch veränderten Tierlinien) berücksichtigt werden.

Für jedes Verfahren sollte eine Schweregradeinstufung vorgeschlagen werden, die dem höchsten zu erwartenden Schweregrad entspricht. Anhand von Informationen über das Zielgen sollte es möglich sein, eine fundierte Einstufung des wahrscheinlichen Worst-Case-Szenarios für ein einzelnes Tier vorzunehmen. Nur wenn keine fundierte Entscheidung über die Einstufung getroffen werden kann, sollte der voraussichtliche Schweregrad vorsorglich als „schwer“ eingestuft werden, aber es sollten frühe Endpunkte beschrieben werden, um die Schäden auf das notwendige Minimum zu reduzieren.

Für die Verfahren, die an den Tieren angewandt werden, sind Informationen erforderlich über

- Häufigkeit/Dauer der Verfahren;
- Wahrscheinlichkeit nachteiliger Auswirkungen;
- Schweregrad und Methoden zur Schweregradminimierung;
- Überwachungssystem; Protokolle der Beurteilung des Wohlergehens;
- möglichst schmerzlose Endpunkte und Auslöser für Interventionen.

Bei routinemäßig erforderlichen Verfahren wie Embryotransfer, Superovulation, chirurgischer Implantation von Embryonen und Schaffung von Nachkommen mit pathologischem Phänotyp oder bei der invasiven Entnahme von Gewebeproben sind die potenziellen nachteiligen Auswirkungen und die angewandten Methoden zu deren Verminderung, z. B. Analgetika, zu erläutern und sicherzustellen, dass die besten Methoden (Refinement) angewandt werden.

Bei der Schaffung neuer Linien sollten die potenziellen nachteiligen Auswirkungen auf die Nachkommen berücksichtigt werden. Diese können anhand von Informationen über die veränderten Gene oder anhand von Informationen über andere Linien mit ähnlichen Veränderungen vorausberechnet werden. Bei einigen Linien können jedoch unerwartete nachteilige Auswirkungen auftreten – wenn diese das angenommene Ausmaß überschreiten, kann eine Änderung des Projekts erforderlich sein.

Die Zuordnung der Schweregrade sollte entsprechend den jeweiligen Zuordnungskriterien in Abschnitt II und den Beispielen in Anhang VIII sowie den EU-Leitlinien zur Bewertung des Schweregrads erfolgen, die ein Fallbeispiel zu genetisch veränderten Tieren enthalten ([Modell 6, Seite 82](#)).

Neben den maximalen Schweregraden für jedes Verfahren (Einstufung des voraussichtlichen Schweregrads) müssen die realistisch zu erwartenden Schäden des Gesamtprojekts unter Berücksichtigung des gesamten Projekts und aller Verfahren aufgezeigt werden, was die Durchführung der Schaden-Nutzen-Analyse für die Projektbeurteiler vereinfacht. Die Tabelle in der nichttechnischen Projektzusammenfassung kann hilfreich sein, um Folgendes zusammenzufassen:

Welche Arten sollen verwendet werden, und wie hoch ist die Anzahl der zu verwendenden Tiere? Welche Schweregrade werden erwartet, und wie hoch ist die Anzahl der Tiere je Schweregrad (nach Art)?	Art	Geschätzte Gesamtanzahl	Geschätzte Anzahl je Schweregrad			
			Keine Wiederherstellung der Lebensfunktion	Gering	Mittel	Schwer
	Mäuse	5 400	0	5 000	300	100
	Zebrafische	10 500	0	7 500	2 500	500

V. Umweltauswirkungen

Ggf. Verminderung der Umweltauswirkungen – abgesehen von der Nichtfreilassung genetisch veränderter Tiere ist dies bei dieser Art von Projekten selten, wenn überhaupt, von Bedeutung.

VI. Schaden-Nutzen-Analyse

Die von den Beurteilern durchgeführte Schaden-Nutzen-Analyse beinhaltet eine Bestimmung der Wahrscheinlichkeit, dass der angestrebte Nutzen erfolgreich erzielt wird. In dem Antrag muss nachgewiesen werden, dass der Nutzen größer ist als der Schaden.

- a) Der Forschungsbereich der genetischen Veränderungen an Tieren entwickelt sich rasch weiter und erfordert von den am Projekt Beteiligten spezielle Kenntnisse und besonderes Fachwissen. Diese kommen zu den grundsätzlich geforderten Kompetenzen hinzu und ermöglichen die Sachkunde, die nötig ist, um die Erfolgswahrscheinlichkeit zu beurteilen. Es geht um Fähigkeiten, Kenntnisse und Erfahrungen, die für einen effizienten und wirksamen Projektablauf unerlässlich sind, einschließlich der notwendigen Erfahrung für die Wahl der Genmanipulations- bzw. Genome-Editing-Methoden und die Erhaltung der Integrität der Linien nach ihrer Etablierung. Von Bedeutung ist auch die bisherige

Erfolgsbilanz der Forschungsgruppe und die Qualität und Seriosität der Vorarbeiten zu dem Projekt. Zwar sind vorherige Erfahrungen nicht erforderlich, aber die Erfolgswahrscheinlichkeit eines neuen Forschenden ist geringer, und dies sollte von den Beurteilern bei der Schaden-Nutzen-Analyse bedacht werden, wenn sie die für das Projekt verfügbare Sachkunde bewerten. Neue Forschende auf einem bestimmten Gebiet werden nicht daran gehindert, Genehmigungen zu beantragen, sofern die Erfolgswahrscheinlichkeit für ihr Projekt ausreichend hoch ist. Bei Anträgen für Dienstleistungsprojekte, einschließlich solcher, die als mehrere gleichartige Projekte klassifiziert werden, muss dargelegt werden, dass ausreichende Fähigkeiten und Erfahrungen vorhanden sind, um Entscheidungen darüber zu treffen, ob Leistungen, die bei Dritten in Auftrag gegeben werden (bei Typ B innerhalb und bei Typ C außerhalb der Einrichtung), im Rahmen des beantragten Projekts rechtmäßig durchgeführt werden können (Beispiele für die Arten von Entscheidungen, die möglicherweise vom Antragsteller getroffen werden müssen, sind in Abschnitt 1 zu finden).

- b)** Die Erfolgswahrscheinlichkeit der Projektergebnisse dürfte auch steigen, wenn das Projekt angemessen mit Personal, Anlagen und Finanzmitteln ausgestattet ist.
- c)** Der Nachweis, dass der Nutzen größer ist als der Schaden, ist bei Anträgen für bestimmte wissenschaftliche Bereiche einfacher zu führen. Schwieriger kann es sein, wenn der Antrag für mehrere gleichartige Projekte gestellt wird. In diesem Fall sollte der Wert der Dienstleistung selbst dargelegt werden, ebenso wie der voraussichtliche wissenschaftliche Nutzen der genetisch veränderten Tierlinien, die in die Projektgenehmigung einbezogen werden sollen.

Teil B: Beispiel zur Veranschaulichung der Beurteilung von Vorschlägen zu Projekten mit genetisch veränderten Tieren

Es handelt sich um ein zweistufiges Verfahren. Wenn ein Beurteiler eine Stellungnahme zu einem Antrag abgibt, sollte er überprüfen, ob die oben genannten Informationen darin enthalten sind. Dies ist die unter Punkt 1 (s. u.) beschriebene Überprüfung. Wenn alle Informationen vorhanden sind, kann zur Beurteilung (Punkt 2) übergegangen werden; ohne ausreichende Informationen kann jedoch keine vollständige Beurteilung erfolgen. Bei jedem relevanten Abschnitt sollte ein Abgleich mit den oben genannten Punkten erfolgen, um sicherzustellen, dass die Qualität der bereitgestellten Informationen eine Entscheidung zu jedem Kriterium ermöglicht und dass sie den rechtlichen Anforderungen entspricht. Die nachstehenden Überlegungen und Ergebnisse variieren je nach den in Teil A beschriebenen Genehmigungsarten. In einigen Fällen gelten die Fragestellungen und die Beispiele für die Beurteilungsergebnisse für alle Arten von Genehmigungen. Es werden einige Beispiele genannt, bei denen es Abweichungen gibt.

1. Bei der Projektbeurteilung muss **überprüft** werden, ob das Projekt die folgenden Kriterien erfüllt:

	Erforderliche Elemente für die Projektbeurteilung	Überlegungen dazu, wie Projektbeurteiler die Anforderungen an die Überprüfung erfüllen können	Beispiele für Beurteilungsergebnisse, bei denen die vorgegebenen zentralen Punkte berücksichtigt sind
a)	Das Projekt ist aus wissenschaftlicher oder pädagogischer Sicht gerechtfertigt oder gesetzlich vorgeschrieben;	Bei wissenschaftlichen Projekten benötigt der Projektbeurteiler ausreichende Informationen, um entscheiden zu können, ob sich die wissenschaftliche Arbeit lohnt. ODER Bei Dienstleistungsprojekten, auch bei mehreren gleichartigen Projekten, benötigen die Beurteiler ausreichende Informationen darüber, - wie die Begründung für die Verwendung von Tieren während des Projektlebenszyklus für jede einzelne Linie/Gruppe auf der Basis der Linie/Gruppe festgelegt wird, und	Im Rahmen eines Projekts werden Tiere mit Mutationen in Signalwegen bereitgestellt, die erwiesenermaßen oder mutmaßlich mit der Entstehung der Demyelinisierung zusammenhängen. Die so produzierten Tiere werden verwendet, um die Signalwege genauer abzubilden, in der Hoffnung, therapeutische Ziele für die zukünftige Erforschung formulieren zu können. Es wird erwartet, dass innerhalb des Fünfjahreszeitraums des Projekts mehrere dieser Ziele identifiziert werden. Diese Ziele werden anderen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern und potenziellen Pharma- oder Biotechnologie-Unternehmen durch Veröffentlichungen in Fachzeitschriften bekannt gemacht. Es gibt eine umfangreiche wissenschaftlich evaluierte Förderung für diese Arbeit. Die Gruppe hat bereits Artikel in angesehenen Fachzeitschriften veröffentlicht und in den letzten fünf Jahren

		<ul style="list-style-type: none"> - wie der wissenschaftliche (oder sonstige) Nutzen ermittelt wird und - welcher Nutzen sich aus einer spezialisierten Dienstleistung für Dritte ergibt. 	<p>nachweislich beachtliche Fortschritte erzielt, was für eine hohe Erfolgswahrscheinlichkeit spricht.</p> <p>ODER</p> <p>In einem Dienstleistungsprojekt des Typs A sind alle zu züchtenden und zu erhaltenden Linien etablierte Linien in Verbindung mit Adipositas. Es wird zugesichert, dass die Tiere nur an zugelassene Einrichtungen geliefert werden, die über eine Projektgenehmigung für diese Arbeit verfügen, und die entsprechende Projektgenehmigungsnummer wird angegeben. Die Gruppe hat Erfahrung mit effizienten Zuchtverfahren, bei denen das Angebot an die Nachfrage angepasst wird.</p> <p>ODER</p> <p>In einem Dienstleistungsprojekt des Typs B oder C ist der Antragsteller ein anerkannter Experte auf dem Gebiet der transgenen Technologien und hat maßgeblich zu Leitlinien für bewährte Verfahren auf diesem Gebiet beigetragen. Alle beantragten Verfahren sind in den letzten zehn Jahren immer wieder durchgeführt worden, und es gibt Belege für Verbesserungen und Maßnahmen, mit denen die Überschusszahlen vermindert werden konnten. Die Gruppe hat zahlreiche Verbesserungen vorgenommen, um die Qualität und die genetische Integrität der Linien zu gewährleisten. Es werden Good-Governance-Systeme beschrieben, mit denen sichergestellt wird, dass eine bestimmte neue Linie nicht bereits anderswo verfügbar ist und dass der Nutzen der Schaffung einer bestimmten Linie größer ist als der durch die erforderlichen Schaffungsverfahren erwartete Schaden. Die Schaffung einer jeden Linie wird vom Kunden finanziert, der daraufhin überprüft wird, ob es sich um einen legitimen Forschenden/Verwender mit einem hohen Anspruch an die Qualität der wissenschaftlichen Ergebnisse handelt. Die Vorlagen für die Dokumentation der</p>
--	--	--	--

			internen Abläufe liefern alle zur Entscheidungsfindung notwendigen Informationen, und es wird erklärt, dass sie zur Einsichtnahme zur Verfügung stehen werden.
b)	die Zwecke des Projekts rechtfertigen die Verwendung von Tieren; und	Bei dieser Entscheidung geht es darum, den erwarteten Nutzen und einen möglichen Einsatz von Alternativen zu prüfen.	<p>Angesichts der Tatsache, dass die Demyelinisierung eine Reihe von Krankheiten verursacht, die zu einer bereits in einem jungen Alter auftretende Behinderung und oftmals zu einem vorzeitigen Tod führen, und da dieses Projekt die Möglichkeit bietet, potenzielle therapeutische Ziele zur Verbesserung der Ergebnisse zu ermitteln, sind die Schaffung, Züchtung und Erhaltung sowie die Verwendung genetisch veränderter Tiere zu diesem Zweck gerechtfertigt.</p> <p>Der Antragsteller hat durch Recherchen nachgewiesen, und die Beurteiler stimmen zu, dass es für dieses Projekt keine alternativen Methoden gibt, die die Verwendung genetisch veränderter Tiere ersetzen könnten.</p>
c)	das Projekt ist so gestaltet, dass die Verfahren auf möglichst schmerzlose und umweltverträgliche Weise durchgeführt werden.	Der Beurteiler muss davon überzeugt sein, dass es keine Verbesserungen gibt, die noch vorgenommen werden könnten (ohne die wissenschaftlichen/pädagogischen/Regulierungsergebnisse zu beeinträchtigen). Umweltauswirkungen dürften für diese Art von Projekt nicht relevant sein.	Es werden ausreichende Informationen bezüglich der Überwachung der Tiere hinsichtlich Demyelinisierungssymptomen bereitgestellt, und es werden geeignete Endpunkte für die durchzuführende Beurteilung angegeben (siehe unten).

In einigen Fällen enthalten frühe Versionen des Projektantrags nicht genügend Informationen, um diese Aspekte überprüfen zu können. In diesen Fällen sollten dem Antragsteller spezifische Anmerkungen zu den Mängeln zurückgesandt und er zur Ergänzung/Änderung des Antrags aufgefordert werden. In der Regel sollten diese Anmerkungen mit allen eventuellen zusätzlichen Informationen kombiniert werden, die notwendig sind, um die Projektbeurteilung abschließen zu können.

2. Die Projektbeurteilung umfasst insbesondere Folgendes:

	Erforderliche Kriterien für die Projektbeurteilung	Beispiele für Überlegungen, wie Projektbeurteiler die Anforderungen an die Überprüfung erfüllen können	Beispiele für Beurteilungsergebnisse, bei denen die vorgegebenen zentralen Punkte berücksichtigt sind
a)	eine Beurteilung der Projektziele, des erwarteten wissenschaftlichen Nutzens oder des pädagogischen Werts;	<p>Der Projektbeurteiler muss anhand der im Antrag enthaltenen Informationen feststellen, ob sich die wissenschaftliche Arbeit lohnt. Dabei muss er sich zum Beispiel folgende Fragen stellen: Werden durch die Schaffung der beschriebenen genetisch veränderten Tiere Einblicke in den Verlauf oder die Folgen der Krankheit möglich sein? Ist es wahrscheinlich, dass die Verfügbarmachung von Wissen zu Fortschritten bei Therapien für Patienten mit dieser Krankheit führen würde? Besteht die Wahrscheinlichkeit, dass die Modelle valide sind? Was würde verloren gehen, wenn diese Forschungsarbeit nicht geleistet würde?</p> <p>ODER</p> <p>Bei Dienstleistungsprojekten, die mehrere gleichartige Projekte umfassen: Welche Vorteile ergeben sich durch die Nutzung einer zentralisierten Dienstleistung?</p> <p>Können Schaffung und Erhaltung auf diese Weise wirksamer und effizienter werden? Ergeben sich Vorteile für das Wohlergehen der Tiere?</p> <p>Ist die Entscheidungsfindung darüber, welche Linien produziert werden sollten, robust? Wird die Begründung für die Verwendung von Tieren auf der Basis jeder einzelnen Linie/Gruppe festgelegt, und wie wird der wissenschaftliche (oder sonstige) Nutzen einer bestimmten Linie ermittelt?</p>	<p><i>Für ein wissenschaftliches Projekt:</i></p> <p>Das Projekt dient zur Schaffung von Linien genetisch veränderter Mäuse, die verwendet werden, um die mit der Myelinablagerung in Verbindung stehenden Signalwege und/oder damit zusammenhängende entzündliche Prozesse zu untersuchen. Es werden Erkenntnisgewinne erwartet, die die Grundlage für potenzielle Therapiemöglichkeiten bilden können. Auch wenn im Zuge dieses Projekts nicht die Entwicklung einer Therapie erwartet wird, könnten durch umfangreiche Veröffentlichungen in der Fachliteratur Dritte zu Forschungszielsetzungen veranlasst werden, durch die die Lebensqualität und die Lebensdauer von Patienten langfristig verbessert werden könnten.</p> <p><i>ODER</i></p> <p><i>Für ein Dienstleistungsprojekt:</i></p> <p>Die Fähigkeiten des Teams sollten effiziente und wirksame Dienstleistungen der Schaffung und Erhaltung hochwertiger genetisch veränderter Tierlinien als Grundlage für wissenschaftliche Fortschritte ermöglichen, und zwar sowohl in der Grundlagenforschung als auch in der angewandten Forschung zu bestimmten Indikationsgebieten. Es wird erklärt, dass jede Linie erst nach sorgfältiger Prüfung des wahrscheinlich eintretenden spezifischen Nutzens (im Zusammenhang mit dem definierten Indikationsgebiet) produziert wird und dass die Zwecke der Schaffung im Einklang mit Artikel 5 definiert werden und anschließend wie im Durchführungsbeschluss (EU) 2020/569 der Kommission beschrieben gemeldet werden können.</p>

<p>b)</p>	<p>eine Bewertung des Projekts im Hinblick auf die Erfüllung der Anforderung der</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Vermeidung ii. Verminderung iii. Verbesserung 	<p>Diese Maßnahmen sollten jeweils getrennt betrachtet werden. Verweist der Antragsteller auf Datenbanken, die in <i>(Teil 2 Anhang 1)</i> genannt werden, oder weist er anderweitig nach, dass er sich über das 3R-Prinzip in diesem Bereich im Klaren ist?</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Wurden Recherchen nach eventuell bereits bestehenden Linien durchgeführt? Wurde nachgewiesen, dass die Schaffung erforderlich ist? Sind den Beurteilern einschlägige Alternativmethoden bekannt, die vom Antragsteller nicht als ungeeignet ausgeschlossen werden? Kann der Antragsteller nach Auffassung der Beurteilern stichhaltig und umfassend nachweisen, dass Tiere benötigt werden? ii. Geht der Antragsteller angemessen darauf ein, wie er sicherstellen will, dass das Angebot der Nachfrage entspricht? Werden die Strategien für das Kolonienmanagement in einer Weise dargelegt, die vermuten lässt, dass eine solide Qualitätskontrolle erfolgen wird und überschüssige Tiere auf ein Minimum reduziert und/oder gegebenenfalls einer erneuten Verwendung zugeführt werden? <p><u>Für wissenschaftliche Projekte:</u> Wird im Antragstext zugesichert, dass die geringstmögliche Anzahl Tiere eingesetzt wird, um belastbare wissenschaftliche Ergebnisse zu erzielen?</p> <p>ODER</p>	<ul style="list-style-type: none"> i. <u>Für ein wissenschaftliches Projekt:</u> Die Gruppe arbeitet viel mit Zelllinien und Mischkulturen, aber da Nervengewebe eine komplexe Wechselwirkung von Zelltypen darstellt, können selbst die multizellulären strukturgesteuerten In-vitro-Techniken derzeit nicht alle untersuchten Komponenten replizieren. <p><u>Für alle Projektarten:</u> Die Gruppe verweist auf Datenbanken, die nach bereits vorhandenen Linien abgefragt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> ii. <u>Für alle Projektarten:</u> Es wurden Strategien beschrieben, die darauf hindeuten, dass alle geeigneten Maßnahmen, wie z. B. das Hintergrundstamm- und Koloniezuchtmanagement, ergriffen werden, um die Zahlen auf ein Minimum zu verringern und gleichzeitig die genetische Integrität und eine Reduzierung der Gendrift in den produzierten Linien zu gewährleisten. <p><u>Für wissenschaftliche Projekte und Dienstleistungsprojekte der Typen B und C:</u> Es wird Kryokonservierung erwogen. Aus den Produktionsdaten (Schaffung) geht klar hervor, dass die Systeme genauso effizient sind wie andere Gruppen, in vielen Fällen sogar effizienter. Nachweislich sind in den letzten fünf Jahren Aktualisierungen und Verbesserungen vorgenommen worden, um diese Effizienz zu steigern und Überschüsse zu verringern. Es wird davon ausgegangen, dass sich dies in den nächsten fünf Jahren fortsetzen wird.</p>
-----------	---	--	---

		<p><u>Für Dienstleistungsprojekte:</u> Wird im Antragstext zugesichert, dass die geringstmögliche Anzahl Tiere eingesetzt wird, um das Angebot auf die Nachfrage abzustimmen?</p> <p>iii. Bei den Betrachtungen gemäß 1c ist überprüft worden, dass möglichst schmerzlose Methoden angewandt werden. Dieser Abschnitt sollte sich daran anschließen, und die Beurteiler sollten in der Lage sein, die erwarteten Auswirkungen der einzelnen Verfahren zu ermitteln. Der Antragsteller sollte die Verfahren und deren nachteilige Auswirkungen auf die Tiere so erläutern haben, dass die insgesamt verursachten Schädigungen der Tiere ermittelt werden können.</p> <p><u>Für alle Projekte:</u> Der Beurteiler sollte feststellen, ob bei der Züchtung von Tieren mit pathologischen Phänotypen ausreichende Verbesserungsmaßnahmen getroffen werden. Der Beurteiler sollte die Wahrscheinlichkeit von unerwarteten negativen Auswirkungen in neuen genetisch veränderten Tierlinien prüfen.</p> <p><u>Für Dienstleistungsprojekte der Typen B und C und einschlägige wissenschaftliche Projekte:</u> Werden ausreichende Verbesserungsmaßnahmen bei der Superovulation, Vasektomie und Implantation von Embryos in Empfängerweibchen getroffen? Der Beurteiler muss unter Berücksichtigung der</p>	<p>iii. <u>Für ein wissenschaftliches Projekt:</u> Wenn demyelinisierte genetisch veränderte Tierlinien verwendet werden, ist Schwäche zu erwarten, es sei denn, diese wird durch die vorgeschlagenen krankheitsmodifizierenden Testsubstanzen kontrolliert bzw. verhindert. Für Kontrolltiere und wenn das Testprodukt unwirksam ist, wird die Einteilung der Stadien (Staging) beschrieben, und die Stadien werden auf die wissenschaftlichen Ergebnisse abgestimmt, die für die einzelnen Zielsetzungen erforderlich sind, wobei die Tötung beim Auftreten der Vorderlaufschwäche, die sich an einer geringen Greifstärke zeigt, erfolgt und für 80 % der Tiere dieser genetisch veränderten Tierlinie erwartet wird. 20 % werden bis zu den ersten definitiven Anzeichen einer Hinterlaufschwäche am Leben erhalten. Keines der Stadien wird erkennbare Auswirkungen auf die Fähigkeit zur Nahrungsaufnahme, zum Trinken oder zur Fellpflege haben. Bei Hinterlaufschwäche wird die Fortbewegung reduziert. Die Überwachung findet viermal täglich statt, wenn Vorderlaufschwäche festgestellt wird, um eine begrenzte Dauer (höchstens 18 Stunden) der Hinterlaufschwäche zu gewährleisten.</p> <p>Die Auswirkungen der Verabreichung von Testprodukten sollten allein aufgrund der Verabreichungsmethode gering und kurzfristig sein, da detaillierte Informationen über die Sicherheit dieser Testtherapeutika vorliegen.</p> <p>UND/ODER</p> <p><u>Für wissenschaftliche und Dienstleistungsprojekte:</u> Der Genotyp der meisten Zuchttiere sollte keine Schäden verursachen, sofern die im Antrag beschriebene Biosicherheitsbarriere intakt bleibt, was in der Vergangenheit der Fall war. Einige Tiere weisen Schwächen auf, wenn sie länger als sechs Monate gehalten werden, aber Tiere, die zur Verwendung bestimmt sind, werden im Alter von sechs Wochen für Projekt/Protokoll x überführt und werden bis zu diesem Zeitpunkt mittels einer Bewertung am</p>
--	--	--	---

		<p>anzuwendenden Verbesserungen und Endpunkte die relevanten Anteile der von Leid betroffenen Tiere sowie das Ausmaß und die Dauer dieses Leids kennen. Seite 25–26 des Arbeitspapiers zur Projektbeurteilung und zur rückblickenden Bewertung bietet möglicherweise hilfreiche Informationen.</p> <p>Dieses Wissen sollte in den nächsten Abschnitt einfließen, der die Einstufung des Schweregrads ermöglicht.</p>	<p>Käfig als normal beurteilt. Zuchttiere dieser Linie werden im Alter von sechs Monaten oder früher ersetzt.</p> <p>Die Tierschutzberichte für genetisch veränderte Tiere müssen für jede Linie mit einem pathologischen Phänotyp gepflegt werden, um eine gute Überwachung und Kommunikation zu gewährleisten.</p> <p><u>Für einschlägige wissenschaftliche Projekte und für Dienstleistungsprojekte der Typen B und C:</u></p> <p>Da eine Überwachung anhand der Grimace-Scale sowie ein Einsatz geeigneter Analgetika gemäß der Verordnung des benannten Tierarztes erfolgt, ist bei allen Tieren eine gute Schmerzkontrolle zu erwarten, sodass die Auswirkungen von Implantation und Vasektomie gering sein dürften und innerhalb von 24 Stunden eine vollständige Wiederherstellung normaler Verhaltensweisen zu erwarten ist.</p> <p>Bei der Superovulation wird jedem Tier bei jeder Injektion zwar ein momentaner Schmerz verursacht, die Auswirkungen sollten jedoch minimal sein.</p>
c)	eine Beurteilung und Zuordnung der Einstufung des Schweregrads der Verfahren	Der Antragsteller muss eine Stellungnahme zur voraussichtlichen Einstufung des Schweregrads jedes einzelnen Verfahrens abgeben. Die Projektbeurteiler müssen für jedes einzelne Verfahren (bzw. jede Verfahrensreihe) die Schweregrade gemäß Anhang VIII überprüfen bzw. festlegen und neu zuordnen, angepasst an den jeweiligen konkreten Fall und im Einklang mit Abschnitt II des genannten Anhangs und allen etwaigen zusätzlichen Leitlinien der EU und/oder der Mitgliedstaaten. Wenn es um eine Überprüfung geht, sollte bestätigt werden, dass die gemachten Zuordnungen korrekt sind.	Wir [die Beurteiler] teilen die Auffassung des Antragstellers hinsichtlich der zugeordneten Schweregrade für die meisten aufgelisteten Verfahren. Bei einigen Demyelinisierungslinien gab es allerdings Diskussionen über die wahrscheinlichen Schweregrade, insbesondere in Fällen, in denen die genetische Veränderung und die Eingriffe zu einer Progression des schweren klinischen Zustands führten. Wir sind überzeugt von den vorgebrachten Argumenten in Bezug auf die Überwachung, das Staging und die Anwendung früher Endpunkte in bestimmten Stadien; nach Prüfung einschlägiger Vergleichsinformationen aus Anhang VIII, der EU-Leitlinien mit Beispielen zur Schweregradeinstufung und des Aufsatzes von

			<p>Zintzsch u. a.¹⁵ sind wir der Auffassung, dass dem Verfahren x der voraussichtliche Schweregrad „mittel“ und nicht, wie vom Antragsteller angegeben, „schwer“ zugeordnet werden sollte. Wir stimmen darin überein, dass die Verfahren y und z als „schwer“ klassifiziert werden sollten. Das (wissenschaftliche und technische) Personal verfügt über ein hohes Maß an Erfahrung mit diesen Symptomen, weshalb von einer beschreibungsgemäß guten Erkennung ausgegangen wird.</p> <p>ODER</p> <p>Für ein Dienstleistungsprojekt des Typs B:</p> <p>Wir teilen die Auffassung des Antragstellers hinsichtlich der zugeordneten Schweregrade für die aufgelisteten Verfahren. Bei den erhaltenen Linien wird der mittlere Schweregrad nicht überschritten, da eine Linie, bei welcher der Schweregrad „schwer“ zu werden droht, mehr als sechs Wochen vor dem erwarteten Beginn signifikanterer Symptome an den Verwender übermittelt wird. Es wird zugesichert, dass zusammen mit den verbrachten Tieren Beurteilungen des Wohlergehens übermittelt werden, um eine angemessene Berichterstattung durch den Endverwender zu ermöglichen. Unerwartete nachteilige Auswirkungen führen zu möglichst schmerzlosen Tötungen.</p>
d)	<p>eine Schaden-Nutzen-Analyse des Projekts, in deren Rahmen bewertet wird, ob die Schäden für die Tiere in Form von Leiden, Schmerzen und Ängsten unter Berücksichtigung</p>	<p>Dies sollte erfolgen, nachdem ALLE übrigen Aspekte der Beurteilung abgeschlossen sind, da alle Informationen vorab geprüft worden sein müssen.</p> <p>Die Beurteiler sollten die Seiten 27–30 des Arbeitspapiers zur Projektbeurteilung und zur rückblickenden Bewertung zu Rate ziehen. Die Beurteiler sollten sicherstellen, dass der wissenschaftliche Nutzen des Programms realistisch und spezifisch für die beschriebenen Verfahren zur Schaffung, Züchtung und</p>	<p>Für ein wissenschaftliches Projekt:</p> <p>Der Antragsteller verfügte in der Vergangenheit über keine Genehmigung, aber hat in einer anderen in diesem Bereich und mit diesen Arten erfahrenen Gruppe gearbeitet, was die Erfolgswahrscheinlichkeit erhöht. Er hat alle im Aus- und Fortbildungsrahmen genannten erforderlichen Schulungen absolviert. Das Team ist klein, aber wir erwarten, dass die beschriebenen Ziele erreicht werden können. Bei PubMed-Recherchen</p>

¹⁵ Zintzsch, A., Noe, E., Reißmann, M., Ullmann, K., Krämer, S., Jerchow, B., Kluge, R., Gösele, C., Nickles, H., Puppe, A., Rüllicke, T., [Guidelines on severity assessment and classification of genetically altered mouse and rat lines](#) (2017).

<p>ethischer Erwägungen durch das erwartete Ergebnis gerechtfertigt sind und letztlich Menschen, Tieren oder der Umwelt zugutekommen können</p>	<p>Verwendung der genetisch veränderten Tiere (sofern enthalten) ist.</p> <p>Gegebenenfalls sollten die Vorteile einer zentralisierten Dienstleistung bewertet werden, und zwar anhand der Sachkunde und der bisherigen Erfolgsbilanz der Gruppe gegenüber anderen, in der Regel weniger qualifizierten Gruppen, die sich mit Schaffung, Züchtung und Erhaltung beschäftigen.</p> <p>Der Beurteiler des Projektantrags muss prüfen, welche Schäden die Tiere im Laufe des Projekts erleiden könnten bzw. wahrscheinlich erleiden werden.</p> <p>Die genannten Schäden müssen betrachtet werden im Hinblick auf</p> <ul style="list-style-type: none"> - die Wahrscheinlichkeit nachteiliger Auswirkungen bei Nachkommen, insbesondere bei der Schaffung; - das Überwachungssystem; Protokolle der Beurteilung des Wohlergehens unter Berücksichtigung der angeregten Verbesserungen; - den Schweregrad und die Methoden zur Schweregradminimierung; - möglichst schmerzlose Endpunkte und Auslöser für Interventionen; - die Häufigkeit/Dauer der Verfahren. <p>Um die wahrscheinlichen Gesamtschäden durch das Projekt zu bewerten, sollten die Beurteiler auch prüfen, welche Gesamtanzahl Tiere beantragt wird, wie viele Tiere vermutlich mit dem voraussichtlichen Schweregrad leiden werden (maximal) und wie hoch der Anteil</p>	<p>zum Antragsteller wurden einige Veröffentlichungen in diesem Bereich gefunden, u. a. in zwei sehr angesehenen Zeitschriften.</p> <p>Das beschriebene Maß an Überwachung und Verwendung von Scoresheets sollte die Anwendung geeigneter Endpunkte gewährleisten, damit die Schäden auf das in diesem Antrag beschriebene Maximum begrenzt bleiben. Der Antragsteller hat sich verpflichtet, neues Personal im Staging der Krankheit zu schulen und bis zur Erlangung der nötigen Kompetenz unmittelbar zu beaufsichtigen.</p> <p>In diesem Projekt sollen bis zu 5400 Mäuse und 10 000 Zebrafische verwendet werden, ca. 400 für chirurgische Eingriffe und den Rest für die Zucht. Es wird davon ausgegangen, dass nur etwa 20 % der Zuchttiere mittelgradige und 4 % möglicherweise schwere Symptome aufweisen und ein großer Prozentsatz bei der Bewertung am Käfig/Aquarium normal erscheint.</p> <p>Unserer Ansicht nach überwiegt der Nutzen des Erkenntnisgewinns bei Forschenden in diesem Bereich, nämlich in Bezug auf die Wirkung einer Manipulation des Signalwegs p auf den Demyelinisierungsprozess, und eine Verbreitung dieses Wissens durch Veröffentlichungen, Präsentationen und Kooperationen die beschriebenen Schäden.</p> <p>Für ein Dienstleistungsprojekt des Typs B:</p> <p>Der Antragsteller besitzt langjährige Erfahrung in der wirksamen und effizienten Produktion der von den Kunden benötigten Linien. Die Qualität wird dadurch bestätigt, dass es trotz billigerer Alternativen eine Anzahl Stammkunden gibt. PubMed-Recherchen zu einer kleinen Anzahl der in den letzten fünf Jahren geschaffenen und gelieferten Linien ergeben, dass in angesehenen Fachzeitschriften hochwertige wissenschaftliche Ergebnisse veröffentlicht werden, die Forschenden in einer Vielzahl von Bereichen zugutekommen. Die Gruppe hat auch Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler auf dem Gebiet der genetischen Integrität und der</p>
---	--	---

		<p>derjenigen Tiere sein wird, die in geringerem Maße leiden werden.</p> <p>Die Erfolgswahrscheinlichkeit sollte unter Berücksichtigung der verfügbaren Kenntnisse und Fähigkeiten sowie der Frage bewertet werden, ob die Gruppe die Verbesserungen wahrscheinlich anwenden und angemessen überwachen wird. Wichtig sind auch die bisherigen Veröffentlichungen und/oder die Erfahrungen mit der Schaffung genetisch veränderter Tiere. Werden irgendwelche neuartigen Entwicklungen beantragt, die möglicherweise weniger erfolgversprechend sind als die etablierten Methoden? Manchmal können trotz einer geringeren Erfolgswahrscheinlichkeit die potenziellen Auswirkungen des Nutzens sehr hoch sein, wenn der Erfolg denn eintritt, z. B. bei neuartigen Techniken.</p>	<p>Züchtung von Linien ausgebildet, um eine möglichst robuste Forschung zu gewährleisten.</p> <p>Es handelt sich um ein hochqualifiziertes Team, das nachweislich in der Lage ist, effizient und wirksam genetisch veränderte Tierlinien für diejenigen zur Verfügung zu stellen, die weniger in der Lage sind, solche hochwertigen Linien hervorzubringen. Das Maß an Überwachung, Schulung und Verwendung von Scoresheets gewährleistet die Anwendung geeigneter Endpunkte, damit die Schäden auf das in diesem Antrag beschriebene Maximum begrenzt bleiben. In diesem Projekt sollen bis zu 5400 Mäuse und 10 000 Zebrafische verwendet werden, ca. 400 für chirurgische Eingriffe und den Rest für die Zucht. Es wird davon ausgegangen, dass nur etwa 20 % der Zuchttiere mittelgradige und 4 % möglicherweise schwere Symptome aufweisen und ein hoher Prozentsatz bei der Bewertung am Käfig/Aquarium normal erscheint.</p> <p>Für einen Dienst mit der nachgewiesenen Fähigkeit, effizient und wirksam genetisch veränderte Tierlinien für diejenigen zur Verfügung zu stellen, die weniger in der Lage sind, solche hochwertigen Linien hervorzubringen. Das Maß an Überwachung, Schulung und Verwendung von Scoresheets gewährleistet die Anwendung geeigneter Endpunkte, damit die Schäden auf das in diesem Antrag beschriebene Maximum begrenzt bleiben. In diesem Projekt sollen bis zu 5400 Mäuse und 10 000 Zebrafische verwendet werden, ca. 400 für chirurgische Eingriffe und den Rest für die Zucht. Es wird davon ausgegangen, dass nur etwa 20 % der Zuchttiere mittelgradige Symptome aufweisen und ein hoher Prozentsatz bei der Bewertung am Käfig/Aquarium normal erscheint.</p> <p>Unserer Meinung nach überwiegen die Vorteile für die Wissenschaft, für die Verminderung der Zahl der Tiere und für das Wohlergehen der Tiere, die sich aus dem Einsatz dieses hochqualifizierten Teams für diese Dienstleistung für andere Wissenschaftler ergeben, die zu erwartenden beschriebenen Schäden.</p>
--	--	---	--

e)	eine Bewertung jeder der genannten Begründungen in	
Artikel 6 Tötungsmethoden	–	Es ist unwahrscheinlich, dass besondere Begründungen/Ausnahmen erforderlich sind, die sich von denen unterscheiden, die bei jedem Projekt erforderlich sind.
Artikel 7 Gefährdete Tierarten	–	Für Projekte mit genetisch veränderten Tieren wahrscheinlich nicht relevant.
Artikel 8 Nichtmenschliche Primaten	–	Unüblich, aber falls beantragt, ist eine sorgfältige Begründung erforderlich (siehe https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/research_and_innovation/ege/ege_ethics_of_genome_editing_opinion_publication.pdf).
Artikel 9 Wild lebende Tiere	–	Nicht relevant für diese Art von Projekten.
Artikel 10 In Anhang I aufgeführte Arten müssen für die Verwendung in Verfahren gezüchtet sein, wenn nicht anderweitig gerechtfertigt	–	Falls beantragt, ist eine sorgfältige Begründung erforderlich.
Artikel 11 Streunende und verwilderte Haustiere	–	Für Projekte mit genetisch veränderten Tieren wahrscheinlich nicht relevant.

<p>Artikel 12 – Die Verfahren müssen in einer Einrichtung durchgeführt werden.</p>	<p>Es gibt keinen Grund dafür, diese Art von Projekten außerhalb einer Einrichtung durchzuführen. Es gibt weitere Rechtsvorschriften, die eine zahlenmäßige Begrenzung genetisch veränderter Tiere vorschreiben.</p>	
<p>Artikel 14 – Verwendung von Anästhetika und Analgetika</p>	<p>Auf diese wird möglicherweise im Abschnitt über Verbesserungsmaßnahmen und/oder bei den nachteiligen Auswirkungen von Protokollen eingegangen. Die Projektbeurteiler sollten prüfen, ob klar aus dem Antrag hervorgeht, dass bei chirurgischen Eingriffen in Verbindung mit der Schaffung genetisch veränderter Tiere (Embryotransfer, Vasektomie) Anästhetika und Analgetika eingesetzt werden. Auch bei der Genotypisierung ist dies erforderlich, es sei denn, es handelt sich um eine nur kurzzeitig angewandte Methode, und die Verabreichung der Analgetika/Anästhetika wäre traumatischer.</p>	<p>Die Arten der Anästhetika/Analgetika und das jeweilige Überwachungssystem, einschließlich Grimace-Scales, werden klar beschrieben. Es wird beschrieben, dass einzelfallbezogen der benannte Tierarzt konsultiert wurde. Der Tierarzt hat nachweislich gute und aktuelle Kenntnisse der modernen veterinärmedizinischen Praxis in diesem Bereich. Dies lässt darauf vertrauen, dass die Tiere eine optimale Versorgung mit Anästhetika und Analgetika erhalten.</p> <p>Für die Ohrstanze wurde eine Betäubung in Erwägung gezogen, die jedoch angeblich als traumatischer empfunden wurde als das Verfahren selbst, bei dem erfahrene Personal nur eine einzige Ausstanzung am Ohr vornimmt; dieser Auffassung pflichten wir bei.</p>
<p>Artikel 16 – Erneute Verwendung</p>	<p>Sämtliche Tiere, die zur Verwendung gezüchtet werden, werden für ein Verwendungsprotokoll (kontinuierliche Verwendung, nicht erneute Verwendung) übermittelt. Zu einer erneuten Verwendung kann es z. B. kommen, wenn Tiere, die mit einer invasiven Methode genotypisiert wurden, sich als Wildtyp erweisen, jedoch nicht als Kontrolltiere benötigt werden. Es wäre eine Verminderung der Versuchstierzahl, wenn diese Tiere für einen anderen Zweck verwendet werden könnten. Wenn dies beantragt wird, muss eindeutig nachgewiesen werden, dass die Bedingungen in Artikel 16 erfüllt sind (Einschränkungen bezüglich des Schweregrads und tierärztliche Empfehlung).</p>	<p>Ungewöhnlicher Weise ist die erneute Verwendung einiger Wildtyp-Tiere geplant. Obwohl die Genotypisierung anhand von Ohrbiopsien erfolgt, verwendet diese Gruppe ID-Chips, um die kontinuierlichen Überwachungsmeldungen zu erleichtern, weshalb die Methode der Gewebeprobennahme für die Genotypisierung als Verwendung gilt. Die Wildtyp-Tiere, denen der tatsächliche Schweregrad „gering“ zugeordnet wurde und die erneut verwendet werden sollen, werden von dem benannten Tierarzt untersucht, der feststellt, ob der allgemeine Gesundheitszustand der Tiere vollständig wiederhergestellt ist. Nur für Tiere, die diese beiden Kriterien erfüllen, wird eine erneute Verwendung für Verfahren von höchstens mittlerem Schweregrad beantragt. Dies steht im Einklang mit den gesetzlichen Anforderungen und kann genehmigt werden.</p>

	<p>Artikel 33 – Anforderungen an die Pflege und Unterbringung müssen erfüllt werden</p>	<p>Die Anforderungen in Anhang III der Richtlinie müssen für alle Tiere eingehalten werden, und jede beantragte Einzelunterbringung von vasektomierten Mäusen sollte beschrieben und begründet sein.</p> <p>Es sollte darauf hingewiesen werden, dass alle Tiere, die immungeschwächt sind oder sein könnten, in IVC-Käfigen (Refinement-Methode) gehalten werden, wenn diese geeignet sind.</p> <p>Alle besonderen Haltungs- und/oder Pflegeanforderungen für die jeweiligen genetisch veränderten Tierlinien müssen angegeben sein.</p>	<p>Es wird erklärt, dass alle Tiere gemäß Anhang III gehalten werden, mit den folgenden Ausnahmen: Die Einzelunterbringung erwachsener, vasektomierter Männchen wurde damit begründet, dass die Trennung in der Paarungszeit eine erneute Vermischung von Geschwistergruppen in Zeiten, in denen keine Zuchtpaare gebildet werden, nicht zulässt. Wir stimmen zu, dass dies für einige Tiere notwendig sein kann, und dass die Forschungsgruppe alle ihr möglichen Maßnahmen ergreift, um die Gruppenunterbringung der Tiere nach Möglichkeit beibehalten zu können.</p> <p>Die Einzelunterbringung einiger Tiere nach der Zuordnung der Studie wird erwartet. Die Paarung mit Wildtyp-Tieren wird im Rahmen der Kriterien für die Versuchskonzeption angestrebt, ist aber noch nicht perfekt, sodass in diesem Zusammenhang zum jetzigen Zeitpunkt eine Einzelunterbringung in einem gewissen Maßstab gerechtfertigt sein dürfte. Diese wird nicht länger als drei Wochen dauern, da dann die wissenschaftlichen Endpunkte erreicht sein werden.</p> <p>Homozygote Jungtiere der Linie x sind bekanntermaßen besonders klein und werden daher nicht vor Tag 28 abgesetzt.</p>
f)	<p>eine Entscheidung darüber, ob und wann das Projekt rückblickend bewertet werden sollte</p>	<p>Dies ist bei dieser Art von Projekten normalerweise nicht erforderlich. Wenn jedoch ein als „schwer“ eingestuftes Zuchtprotokoll erforderlich ist, muss eine rückblickende Bewertung vorgenommen werden.</p>	<p>Für ein wissenschaftliches Projekt: Die rückblickende Bewertung ist wegen des als „schwer“ eingestuften Verfahrens y erforderlich.</p> <p>Für ein Dienstleistungsprojekt: Eine rückblickende Bewertung ist nicht erforderlich. [Vorausgesetzt, es sind keine als „schwer“ eingestuften Verfahren vorgesehen, was in der Regel der Fall ist.]</p>

Anhang III: Literaturverzeichnis

Literatur, die bei der Betrachtung bestimmter Aspekte dieses Dokuments hilfreich sein kann.

- Benavides, F., Rüllicke, T., Prins, J.-B., Bussell, J., Scavizzi, F., Cinelli, P., Hérault, Y., und Wedekind, D., [*Genetic quality assurance and genetic monitoring of laboratory mice and rats: FELASA Working Group Report*](#), *Laboratory Animals* 54(2), S. 135–148 (2020).
- Bonaparte, D., Cinelli, P., Douni, E., Hérault, Y., Maas, M., Pakarinen, P., Poutanen, M., Santos Lafuente, M., Scavizzi, F., Federation of European Laboratory Animal Science Associations Working Group, [*FELASA guidelines for the refinement of methods for genotyping genetically-modified rodents: a report of the Federation of European Laboratory Animal Science Associations Working Group*](#), *Laboratory Animals* 47(3), S. 134–145 (2013).
- Bussell, J., und Wells, S.E., [*Talking welfare: the importance of a common language*](#), *Mammalian Genome* 26: S. 482–485 (2015).
- Cui, Y., Xu, J., Cheng, M., Liao, X., und Peng, S., [*Review of CRISPR/Cas9 sgRNA Design Tools*](#), *Interdisciplinary Sciences* 10, S. 455–465 (2018).
- Eggel, M., und Walker, R., [*Replacement or Reduction of Gene-Edited Animals in Biomedical Research: A Comparative Ethics and Policy Analysis*](#), *N. C. Law Rev.* 97, 1241 (2019).
- Europäische Kommission, [*Bericht 2019 über die statistischen Daten über die Verwendung von Tieren für wissenschaftliche Zwecke in den Mitgliedstaaten der Europäischen Union in den Jahren 2015–2017*](#) (2020).
- Europäische Kommission, [*Arbeitsunterlage der Kommissionsdienststellen SWD\(2017\) 353 final/2*](#) (2017).
- Europäische Kommission, [*Bericht über die Durchführung der Richtlinie 2010/63/EU zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere in den Mitgliedstaaten der Europäischen Union*](#) (2020).
- Europäische Kommission, [*Beispiele zur Veranschaulichung des Prozesses der Bewertung des Schweregrads \(Belastungsbeurteilung\), der täglichen Bewertung und der Bewertung des tatsächlichen Schweregrads*](#), S. 24–94 (2013).
- Europäische Kommission, [*Working document on genetically altered animals*](#) (2013).
- Europäische Kommission, [*Durchführungsbeschluss 2012/707/EU der Kommission in der durch den Durchführungsbeschluss \(EU\) 2014/11 geänderten Fassung*](#) (2012).
- Bundesinstitut für Risikobewertung, [*Beurteilung der Belastung genetisch veränderter Mäuse und Ratten – Version 2: Empfehlung Nr. 002/2016 des Nationalen Ausschuss \(TierSchG\)*](#) (2016).
- Bundesinstitut für Risikobewertung, [*Beurteilung der Belastung genetisch veränderter Fische \(Knochenfische, Teleostei\): Empfehlung Nr. 001/2015 des Nationalen Ausschuss \(TierSchG\)*](#) (2015).
- Fentener van Vlissingen, J.M., Borrens, M., Girod, A., Lelovas, P., Morrison, F., und Torres, Y.S., [*The reporting of clinical signs in laboratory animals, FELASA Working Group Report*](#), *Laboratory Animals* 49, S. 267–283 (2015).
- Grune, B., Hensel, A., Schönfelder, G., [*Rules for assessing pain in lab animals*](#), *Nature* 512, S. 28 (2014).

- Hawkins, P., Morton, D.B., Burman, O., Dennison, N., Honess, P., Jennings, M., Lane, S., Middleton, V., Roughan, J.V., Wells, S., Westwood, K., UK Joint Working Group on Refinement BVA/AFW/FRAME/RSPCA/UFAW, [*A guide to defining and implementing protocols for the welfare assessment of laboratory animals: eleventh report of the BVA/AFW/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement*](#), *Laboratory Animals* 45(1), S. 1–13 (2011).
- International Committee on Standardized Genetic Nomenclature for Mice & Rat Genome and Nomenclature Committee, [*Guidelines for nomenclature of mouse and rat strains*](#) (2018).
- International Society for Transgenic Technology (ISTT), [*Advanced Protocols for Animal Transgenesis*](#), Springer-Verlag (2011).
- International Society for Transgenic Technologies (ISTT), [*Statement of Principles – Achieving the 3Rs through responsible work with animals*](#) (2018).
- Naranjo A, Pintado B y el grupo de trabajo SECAL; [*Guía práctica para la implementación de la Directiva 2010/63 aplicada a los animales genéticamente alterados*](#); *Animales de Laboratorio* (2017).
- Zuständige nationale Behörden für die Durchführung der Richtlinie 2010/63/EU zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere, [*Arbeitspapier über einen Rahmen für die Bewertung des Schweregrads \(Belastungsbeurteilung\)*](#), S.1–22 (2012).
- Netherlands National Committee for the protection of animals used for scientific purposes (NCad), [*Genetically modified animals killed in stock*](#) (2015).
- Research Animals Department of the RSPCA, [*Implementing the 3Rs*](#) (2014).
- Rose, M., Everitt, J., Hedrich, H., Schofield, J., Dennis, M., Scott, E., Griffin, G., ICLAS Working Group on Harmonization, [*ICLAS Working Group on Harmonization: international guidance concerning the production care and use of genetically-altered animals*](#), *Laboratory Animals* 47(3), S. 146–152 (2013).
- Tröder, S., Ebert, L., Butt, L., Assenmacher, S., Schermer, B., und Zevnik, B., [*An optimized electroporation approach for efficient CRISPR/Cas9 genome editing in murine zygotes*](#), *Plos One* (2018).
- Innenministerium des Vereinigten Königreichs, [*Efficient Breeding of Genetically Altered Animals Assessment Framework*](#) (2018).
- Wells, D.J., Playle, L.C., Enser, W.E.J., Flecknell, P.A., Gardiner, M.A., Holland, J., Howard, B.R., Hubrecht, R., Humphreys, K.R., Jackson, I.J., Lane, N., Maconochie, M., Mason, G., Morton, R., Raymond, V., Robinson, V., Smith, J.A., und Watt, N., [*Assessing the welfare of genetically altered mice*](#), *Laboratory Animals* 40, S. 111–114 (2006).
- Zintzsch, A., Noe, E., Reißmann, M., Ullmann, K., Krämer, S., Jerchow, B., Kluge, R., Gösele, C., Nickles, H., Puppe, A., und Rüllicke, T., [*Guidelines on severity assessment and classification of genetically altered mouse and rat lines*](#), *Laboratory Animals* 51, S. 573–582 (2017).
- Zintzsch, A., Noe, E., und Grimm, H., [*Navigating Uncertainties: How to Assess Welfare and Harm in Genetically Altered Animals Responsibly – A Practical Guideline*](#), *Animals* 10(5), S. 857 (2020).

Anhang IV: Glossar

Begriffsbestimmungen	Bedeutung
3R-Prinzip	Vermeidung, Verminderung, Verbesserung (Replacement, Reduction, Refinement)
Allel	Eine von mehreren alternativen Varianten eines Gens an einer bestimmten Stelle (Locus) auf einem Chromosom.
Alte Linie	Ältere Tierlinie, die auf eine Weise erzeugt wurde, bei der keine Monoklonalität garantiert werden konnte.
Beurteilung des Wohlergehens	Eine umfassende Beurteilung des Wohlergehens ermöglicht es, Tierschutzprobleme aufzudecken. Mit einer solchen Beurteilung kann festgestellt werden, ob eine spezielle Haltung/Pflege erforderlich ist, und sie kann dabei helfen, pathologische und nicht pathologische Linien zu unterscheiden. Eine ausführlichere Definition enthält Teil 2 Abschnitt 5 dieses Leitfadens. Einzelheiten zur Durchführung der Beurteilung des Wohlergehens befinden sich in Teil 3 dieses Leitfadens.
Biopsie eines distalen Zehenglieds	Die Entfernung eines einzelnen distalen Zehenglieds, die in begründeten Ausnahmefällen zur Genotypisierung und Identifizierung unreifer Tiere verwendet wird.
Cre/lox	Molekularbiologische Technik zur Durchführung von Deletionen, Insertionen, Translokationen und Inversionen an bestimmten Stellen im Genom. Ermöglicht gewebespezifisches und/oder zeitspezifisches Editing, was mit CRISPR/Cas9 nicht möglich ist. Es erfordert die Kreuzung zweier genetisch veränderter Tierlinien, um die genetische Veränderung zu aktivieren.
CRISPR/Cas9	Molekularbiologische Technik, die ein gezieltes Genome-Editing in praktisch jedem Organismus ermöglicht.
Dienstleistungsprojekt	Projekt zur Erbringung einer Dienstleistung für andere wissenschaftliche Verwender zur Schaffung und Charakterisierung genetisch veränderter Tierlinien bis zu deren Etablierung und/oder Züchtung und Erhaltung etablierter genetisch veränderte Tierlinien mit

	pathologischem Phänotyp zur Belieferung von Forschungsgruppen.
DNA	Desoxyribonukleinsäure – die Substanz, aus der Gene bestehen
Dystokie	Erschwerter oder gestörter Geburtsverlauf: Wenn ein Fötus das Becken während der Geburt aus physikalischen Gründen nicht verlässt, obwohl die Gebärmutter sich zusammenzieht.
Einstufung des Schweregrads des Verfahrens	Aus dem Abschlussbericht (2009) der Sachverständigen-Arbeitsgruppe zur Klassifizierung des Schweregrads wissenschaftlicher Verfahren, die an Tieren durchgeführt werden: „Jedem Verfahren ist ein Schweregrad zuzuordnen. Dieser dient als Grundlage für die Schaden-Nutzen-Analyse des Projekts. Der Schweregrad eines Verfahrens richtet sich nach dem Ausmaß von Schmerzen, Leiden, Ängsten oder dauerhaften Schäden, die das Tier während des Verfahrens voraussichtlich erleiden wird. Das Verfahren besteht aus einer oder mehreren technischen Handlungen, die an einem Tier vorgenommen werden und ihm Schmerzen, Leiden, Ängste oder dauerhafte Schäden zufügen können. Bei der Zuordnung des Schweregrads wird jede Intervention und jede Manipulation an einem Tier im Rahmen eines bestimmten Verfahrens berücksichtigt. Der Schweregrad wird auf der Grundlage der schwersten Auswirkungen festgelegt, die bei einem einzelnen Tier wahrscheinlich auftreten werden, wenn sämtliche geeigneten Verbesserungsmaßnahmen getroffen wurden.“
Erkrankungsalter	Alter, in dem die ersten Anzeichen einer Krankheit oder Störung bei einem Tier auftreten.
ES-Zellen	Embryonale Stammzellen sind pluripotente Stammzellen, die aus der inneren Zellmasse einer Blastozyste, einem Embryo in einem frühen Entwicklungsstadium vor der Implantation, gewonnen werden.
Etablierte Linie	Ein neuer Stamm oder eine neue Linie genetisch veränderter Tiere gilt als „etabliert“,

	wenn die Übertragung der genetischen Veränderung stabil ist, d. h. nach mindestens zwei Generationen, und wenn eine erste Beurteilung des Wohlergehens der Tiere durchgeführt wurde und feststeht, ob es sich um eine pathologische oder nicht pathologische Linie handelt.
Genetisch veränderte Tiere	Genetisch veränderte Tiere umfassen genetisch modifizierte (transgene, Knockout- oder auf andere Weise genetisch veränderte) natürlich vorkommende Tiere und Tiere mit induzierten Mutationen.
Genetische Charakterisierung	Der Nachweis und die Beschreibung des Vorhandenseins bestimmter genetischer Merkmale (z. B. Allele) in einem Organismus.
Genetische Integrität	Die Qualität, die einer Tiermodellpopulation zugeschrieben wird, wenn ihr genetischer Aufbau der ursprünglichen Linie entspricht. Die Wahrung der genetischen Integrität eines Tiermodells ist für eine verbesserte Reproduzierbarkeit von Forschungsexperimenten unerlässlich. Die Integrität kann durch genetische Kontamination, Gendrift, unbeabsichtigte Selektion und falsche Kennzeichnung gefährdet sein. Die Integrität kann durch genetische Überwachung (Methoden wie biochemische Marker, Phänotypanalysen und neuerdings auch Mikrosatelliten-DNA und SNP-Analysen (Single Nucleotide Polymorphism, Einzelnukleotid-Polymorphismus)) sowie durch ein sorgfältiges Kolonienmanagement sichergestellt werden.
Genintegritäts-Panel	Ein Set von definierten und eindeutigen Punkten im gesamten Genom des benötigten Hintergrundstamms, die durch genetische Überwachung kontrolliert werden, um die genetische Integrität zu beurteilen. Basen, Sequenzen werden gleichmäßig auf die Autosomen verteilt.
Genotypisierung	Der Prozess der Bestimmung von Unterschieden in der genetischen Zusammensetzung (Genotyp) eines Lebewesens, indem mithilfe biologischer Assays

	seine DNA-Sequenz untersucht und mit einer Referenzsequenz verglichen wird. Die Genotypisierung ist keine Methode der Identifizierung.
GFP	Grün fluoreszierendes Protein: wird häufig als Reporterprotein für die Expression verwendet (z. B. in einem bestimmten Zelltyp, da das GFP durch Fluoreszenzmikroskopie sichtbar gemacht werden kann).
Heterozygot	Ein Lebewesen mit zwei unterschiedlichen Allelen an einem bestimmten Genlocus.
Hintergrundstamm	Der Stamm der Wildtyp-Maus, der zur Schaffung der Keimzellen/Embryonen für die genetische Veränderung und für Rückkreuzungen eingesetzt wird.
Homozygot	Ein Lebewesen mit zwei identischen Allelen an dem entsprechenden Genlocus auf seinen beiden homologen Chromosomen.
Hydrocephalus	Ein Zustand, bei dem es zu einer Ansammlung von Zerebrospinalflüssigkeit im Gehirn kommt. Dies führt typischerweise zu einem Druckanstieg im Schädel .
Immungeschwächte Linie	Eine Linie, die genetisch so verändert wurde, dass sie nicht in der Lage ist, eine normale Immunantwort auf vorhandene Fremdartigene zu entwickeln.
Induzierbare Linie	Eine Linie, die genetisch so verändert wurde, dass sie stumme genetische Informationen enthält, die von Forschenden in zeitlich begrenzter Weise induziert (d. h. aktiviert) werden können. Das zu untersuchende Gen wird erst nach der Aktivierung exprimiert, nämlich wenn dem Tier ein spezifischer induzierender Wirkstoff (z. B. Tetracyclin) verabreicht wurde. Vor der Genexpression treten keine nachteiligen Auswirkungen der Genmanipulation auf.
IP	Kontextabhängig. Geistiges Eigentum (intellectual property) oder intraperitoneal.
Isogen	Zwei Linien sind isogen, wenn sie genau die gleiche genetische Zusammensetzung aufweisen. Die Bezeichnung erstreckt sich auch auf Linien, deren genetische Zusammensetzung

	sich bis auf das untersuchte Gen nicht voneinander unterscheidet.
IVC	Individuell belüfteter Käfig (individually ventilated cage).
IVF	<i>In-vitro</i> -Fertilisation.
Keimzellen	Keimzellen sind die reifen Fortpflanzungszellen eines Organismus (Spermien, Eizellen).
Kommensale	Ein Organismus, der auf oder in einem anderen Organismus lebt und sich von diesem ernährt, ohne ihm zu schaden oder zu nützen.
Konditionale Linie	Genetisch veränderte Tierlinie, die Mutationen enthält, die räumlich begrenzt induziert/aktiviert werden können (z. B. mit der Cre/lox-Technologie, s. u.).
Konventionell	Kontextabhängig. Bei der Unterbringung von Tieren würden dies oben offene Käfige sein, mit einem geringeren Maß an Krankheitshygienekontrolle und Gesundheitsuntersuchungen, und beispielsweise ohne individuell belüftete Käfige, Rederivierung.
Kryokonservierung	Eine Strategie zur Konservierung von Proben tierischen Genmaterials (in der Regel Sperma, Eizellen oder Embryonen) bei sehr niedrigen Temperaturen.
Lebenslange Studie	Wissenschaftliche und tierwohlbezogene Beobachtungen an genetisch veränderten Tieren und Kontroll-Wildtyp-Tieren über die gesamte für die Kontroll-Wildtyp-Tiere erwartete Lebensspanne hinweg.
Lepr	Mäuse, die bezogen auf die Diabetes-Spontanmutation (Leprdb) homozygot sind, zeigen krankhafte Fettleibigkeit, chronische Hyperglykämie, Atrophie der Betazellen des Pankreas und werden hypoinsulinämisch.
Linie	Abfolge mehrerer Generationen von Tieren, die bestimmte genetische Faktoren weitergeben und erben, die für die Ausprägung individueller Merkmale bestimmend sind.
Mehrere gleichartige Projekte	Im Arbeitspapier zu besonderen Artikeln der Richtlinie 2010/63/EU steht zu Artikel 40 Folgendes: „Bestimmte Kategorien von Projekten umfassen eine Serie von Standardverfahren, die für einen bestimmten

	<p>Zweck angewandt werden müssen. Diese werden manchmal auch als „mehrere gleichartige Projekte“ bezeichnet. Die Verfahren sind im Allgemeinen seit Langem etabliert, und die zu erwartenden Folgen für die Tiere sind hinreichend bekannt und können dementsprechend minimiert werden. Es ist unwahrscheinlich, dass bei der Projektbeurteilung nennenswerte neue oder strittige Fragen aufkommen. Wie im Falle des vereinfachten Verfahrens nach Artikel 42 müssen die Verfahren, die im Rahmen mehrerer gleichartiger Projekte geprüft werden, zur Einhaltung regulatorischer Anforderungen erforderlich sein ODER bei diesen Projekten müssen Tiere zu Produktionszwecken ODER diagnostischen Zwecken nach bewährten Methoden verwendet werden.“</p>
<p>Mendelsches Verhältnis</p>	<p>Das Verhältnis des Auftretens verschiedener Phänotypen bei einer Mischung von Merkmalen unter der Kontrolle eines einzigen genetischen Markers an einem einzigen Genlocus (Mendelsches Merkmal). Beispiel: Wenn zwei Elterntiere (P-Generation), die sich in einem genetischen Merkmal unterscheiden, für das sie jeweils homozygot sind (d. h. sie tragen jeweils auf beiden Chromosomen das gleiche Allel), sich paaren, weisen alle Nachkommen der ersten Generation (F1) bezogen auf das untersuchte Merkmal denselben Genotyp und denselben Phänotyp auf (alle sind heterozygot und zeigen im Phänotyp das dominante Merkmal). Werden Individuen der F1-Generation gekreuzt, unterscheiden sich die Nachkommen in der F2-Generation in Genotyp und Phänotyp. Bei einem dominant-rezessiven Erbgang sind durchschnittlich 25 % homozygot mit dem dominanten Merkmal, 50 % sind heterozygot und zeigen das dominante Merkmal im Phänotyp (genetische Träger), und 25 % sind homozygot mit dem rezessiven Merkmal und drücken daher das rezessive Merkmal im Phänotyp aus. Der Genotyp spaltet sich im</p>

	Verhältnis 1 : 2 : 1, der Phänotyp im Verhältnis 3 : 1 auf.
Mikrophthalmie	Eine Entwicklungsstörung, bei der ein Auge oder beide Augen abnormal klein sind.
Mosaizismus	Das Vorhandensein von zwei oder mehr Zelllinien mit unterschiedlichen Genotypen bei ein und demselben Tier. Mosaizismus kann bei einem Einzeltier als Ergebnis einer postzygotischen Mutation auftreten. Darüber hinaus kann Mosaizismus durch das Einbringen von ES-Zellen in eine Blastozyste entstehen, was zur Entwicklung eines Individuums mit Zellen aus verschiedenen Abstammungslinien führt.
MS	Mitgliedstaat
Naive Tiere	In einem Versuch verwendete Tiere, die zuvor noch nicht verwendet wurden.
NCP	Nationale Kontaktstelle (National Contact Point)
NSET	Nicht-chirurgischer Embryotransfer (Non-Surgical Embryo Transfer). Eine Technik, bei der ein flexibler Schlauch durch die Zervix von Mäusen eingeführt wird, um Embryonen (Blastozysten) in die Gebärmutter zu implantieren.
NTP	Nichttechnische Projektzusammenfassung: Um sicherzustellen, dass die Öffentlichkeit informiert ist, müssen objektive Informationen über Projekte, bei denen lebende Tiere verwendet werden, der Öffentlichkeit in für Laien verständlicher Sprache zugänglich gemacht werden (Richtlinie 2010/63/EU, Artikel 43).
ob/ob-Maus oder adipöse Maus	Eine Maus, deren Organismus aufgrund einer Genmutation kein Leptin produziert, sodass sie kein Sättigungsgefühl entwickelt und stark übergewichtig wird. Es handelt sich um ein Tiermodell für Diabetes Typ II.
Ohrbiopsie	Entnahme von Ohrgewebe
Ohrkerbe/-stanze	Technik zur Identifizierung/Genotypisierung von Nagetieren, bei welcher mit einem speziellen Stanzinstrument entweder eine kleine (0,5 bis 2 mm lange) Kerbe am Ohrrand oder ein Loch in der Ohrmitte angebracht wird.

	Nach der Position der Markierung wird die ID-Nummer nach einem vorgegebenen Schema vergeben (z. B. ermöglicht das von Hogan u. a. in „Manipulating the Mouse Embryo – A Laboratory Manual“ (CSH Laboratory Press, 1994) beschriebene Schema die Identifizierung von bis zu 99 verschiedenen Tieren).
OTE (Off-target-Effekt)	Off-target-Effekt: Unspezifische und unbeabsichtigte genetische Veränderungen, z. B. Aktivität des Gens in einem Nicht-Zielgewebe oder Disruption eines völlig anderen Gens durch ungezieltes Einbringen von genetischem Material, das die Disruption verursacht.
Pathologische Linie	Tierlinie mit pathologischem Phänotyp.
Pathologischer Phänotyp	Ein Tier oder eine Linie, die infolge der genetischen Veränderung wahrscheinlich Schmerzen, Leiden, Ängste oder dauerhafte Schäden in einem Ausmaß erleiden wird, das dem eines Kanüleneinstichs gemäß guter tierärztlicher Praxis gleichkommt oder darüber hinausgeht.
Penetranz des Phänotyps	Der Anteil der Individuen, die ein bestimmtes Merkmal (Phänotyp) aufweisen, das mit einem Allel verbunden ist.
Phänotyp	Die beobachtbaren physikalischen Eigenschaften eines Organismus; dazu gehören das Aussehen, die Entwicklung und das Verhalten des Organismus.
Rederivierung	Beseitigung von Fremdorganismen wie Viren, Bakterien und Parasiten aus Versuchstierlinien, in der Regel durch Superovulation infizierter Tierbestände und Reimplantation von Embryonen in Empfängerweibchen mit optimalem Gesundheitszustand.
Reportergen	Reportergene sind Gene, die den Nachweis oder die Messung der Genexpression ermöglichen. Sie können an regulatorische Sequenzen oder zu untersuchende Gene fusioniert werden, um den Ort oder das Ausmaß der Expression anzuzeigen. Zu den Reportergenen gehören Gene, die für fluoreszierende Proteine und Enzyme kodieren,

	die unsichtbare Substrate in leuchtende oder gefärbte Produkte umwandeln.
Reporterlinie	Tierlinie, die ein Reportergen trägt, um die Genexpression in vivo verfolgen zu können.
Rückblickende Bewertung	Eine Bewertung am Ende des Projekts durch die zuständige Behörde, in der Folgendes beurteilt wird: a) ob die Projektziele erreicht wurden; b) der Schaden, der den Tieren zugefügt wurde, einschließlich der Anzahl und Arten der verwendeten Tiere und des Schweregrads der Verfahren, und c) Elemente, die zur weiteren Umsetzung der Anforderungen der Vermeidung, Verminderung und Verbesserung beitragen können. Siehe Richtlinie 2010/63/EU, Artikel 39.
Schaffung neuer genetisch veränderter Tiere	Die Entwicklung einer neuen genetisch veränderten Tierlinie durch eine absichtliche/vorsätzliche genetische Veränderung (z. B. genetische Insertion/Deletion/Editing, chemische Mutagenese oder sonstige Manipulation einer Keimzelle oder eines Embryos oder Kreuzungszüchtung zweier bereits bestehender Linien).
Schwanzbiopsie/Abtrennung der Schwanzspitze	Ein älteres Verfahren zur Genotypisierung transgener Tiere, bei dem der distale Teil des Schwanzes abgeschnitten wird.
Stamm	Synonym für „Linie“
Superovulation	Prozess der Auslösung eines mehrfachen Eisprungs bei einem Weibchen.
Supprimierte Linie	Linie, bei der eine Genaktivität ausgeschaltet wurde (Gegenteil: induzierte Linie).
Tage nach der Befruchtung (dpf)	Tage nach der Befruchtung (days post fertilization)
TALEN	TALEN (Transcription activator-like effector nuclease) sind Restriktionsenzyme, die so konstruiert werden können, dass sie bestimmte DNA-Sequenzen schneiden.
Vasektomie	Chirurgisches Verfahren zur Sterilisation eines Tiers, bei dem der Samenstrang durchtrennt wird, damit keine Spermien mehr hindurchgelangen können, wobei die Hoden erhalten bleiben.

<p>Verfahren</p>	<p>In Artikel 3 der Richtlinie 2010/63/EU bezeichnet der Ausdruck „Verfahren“ „jede invasive oder nicht invasive Verwendung eines Tiers zu Versuchszwecken oder anderen wissenschaftlichen Zwecken [...], die bei dem Tier Schmerzen, Leiden, Ängste oder dauerhafte Schäden in einem Ausmaß verursachen kann, das dem eines Kanüleneinstichs gemäß guter tierärztlicher Praxis gleichkommt oder darüber hinausgeht.“ Dementsprechend gilt gemäß der Richtlinie die Schaffung und Erhaltung eines genetisch veränderten Tiers als wissenschaftliches „Verfahren“, wenn das Tier in einem Zustand geboren wird oder schlüpft, der ihm Schmerzen, Leiden, Ängste und dauerhafte Schäden in einem Ausmaß verursachen kann, das dem eines Kanüleneinstichs gemäß guter tierärztlicher Praxis gleichkommt oder über diese hinausgeht.</p>
<p>Verwendung, erneute Verwendung und kontinuierliche Verwendung</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Die „Verwendung“ eines Tiers im Rahmen eines Projekts erstreckt sich von dem Zeitpunkt, an dem das Verfahren (oder das erste Verfahren/die erste Technik einer Serie) an ihm angewandt wird, bis zu dem Zeitpunkt, an dem die Beobachtungen oder die Erfassung von Daten (oder anderen Produkten) für einen bestimmten wissenschaftlichen Zweck (in der Regel ein einzelner Versuch oder Test) abgeschlossen sind. - Die „erneute Verwendung“ bezeichnet die folgende Verwendung eines Tiers, das bereits ein Verfahren (oder eine Serie von Verfahren/Techniken) für einen bestimmten wissenschaftlichen Zweck durchlaufen hat. In Artikel 16 über die erneute Verwendung wird diese als eine Verwendung definiert, bei der auch ein anderes, zuvor noch nicht verwendetes Tier verwendet werden könnte. In Artikel 16 wird auch festgelegt, unter welchen Bedingungen ein Tier erneut verwendet werden darf. - „Kontinuierliche Verwendung“ ist ein Begriff, der zwar nicht in der Richtlinie enthalten ist, aber verwendet werden kann, um die Situation

	<p>zu beschreiben, wenn sich die einmalige „Verwendung“ eines Tiers über mehr als ein Projekt oder über verschiedene Verfahren innerhalb desselben Projekts erstreckt. Sie wird in Anhang III Teil B.2.2.3 des Durchführungsbeschlusses (EU) 2020/569 näher erläutert. Auf diese Weise lassen sich Projektanträge vereinfachen und unnötige Wiederholungen vermeiden. Die kontinuierliche Verwendung ist üblich bei genetisch veränderten Tieren zwischen einem Verfahren der Züchtung und einem Verfahren der Verwendung.</p>
Wildtyp (in Forschungsdokumenten manchmal abgekürzt WT)	Ein Tier, an dem keine genetischen Veränderungen vorgenommen wurden.
ZFN	Zinkfinger-Nukleasen (ZFN) sind künstlich hergestellte Proteine, die für das zielgerichtete Schneiden von Genen verwendet werden.

DIE EU KONTAKTIEREN

Besuch

In der Europäischen Union gibt es Hunderte von „Europe-Direct“-Informationsbüros. Über diesen Link finden Sie ein Informationsbüro in Ihrer Nähe: https://europa.eu/european-union/contact_de

Telefon oder E-Mail

Der Europe-Direct-Dienst beantwortet Ihre Fragen zur Europäischen Union. Kontaktieren Sie Europe Direct

- über die gebührenfreie Rufnummer: 00 800 6 7 8 9 10 11 (manche Telefondienstleister berechnen allerdings Gebühren),
- über die Standardrufnummer: +32 22999696 oder
- per E-Mail über: https://europa.eu/european-union/contact_de

INFORMATIONEN ÜBER DIE EU

Im Internet

Auf dem Europa-Portal finden Sie Informationen über die Europäische Union in allen Amtssprachen: https://europa.eu/european-union/index_de

EU-Veröffentlichungen

Sie können – zum Teil kostenlos – EU-Veröffentlichungen herunterladen oder bestellen unter <https://op.europa.eu/de/publications>. Wünschen Sie mehrere Exemplare einer kostenlosen Veröffentlichung, wenden Sie sich an Europe Direct oder das Informationsbüro in Ihrer Nähe (siehe https://europa.eu/european-union/contact_de).

Informationen zum EU-Recht

Informationen zum EU-Recht, darunter alle EU-Rechtsvorschriften seit 1952 in sämtlichen Amtssprachen, finden Sie in EUR-Lex: <http://eur-lex.europa.eu>

Offene Daten der EU

Über ihr Offenes Datenportal (<http://data.europa.eu/euodp/de>) stellt die EU Datensätze zur Verfügung. Die Daten können zu gewerblichen und nichtgewerblichen Zwecken kostenfrei heruntergeladen werden.



Amt für Veröffentlichungen
der Europäischen Union