

Bundesinstitut
für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin



Forschungskonzeption des BgVV

Berlin, Mai 2001

Forschungsgebiete und Schwerpunkte des BgVV 2001

1. *Sicherung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln, Bedarfsgegenständen und kosmetischen Mitteln*

1.1 Entwicklung und Validierung von Analysemethoden für Lebensmittelzusatzstoffe, Rückstände und Kontaminanten einschließlich Mykotoxine sowie für kritische Inhaltsstoffe bei Bedarfsgegenständen und kosmetischen Mitteln sowie zur Rückstandserfassung von Tierarzneimitteln und anderen Stoffen mit pharmakologischer Wirkung

1.1.1 Entwicklung und Validierung von Analysemethoden für Mykotoxine, Erhebung von Belastungsdaten ausgewählter Lebensmittel

1.1.2 Entwicklung und Überprüfung von Analyseverfahren zur Bestimmung von Pflanzenschutzmittel-Rückständen in Lebensmitteln

1.1.3 Entwicklung und Validierung von Analysemethoden für Rückstände von Tierarzneimitteln und anderen Stoffen mit pharmakologischer Wirkung

1.1.4 Entwicklung und Validierung von Analysemethoden sowie Aufbau und Pflege von Datenbanken zum Nachweis von Verfälschungen in Getränken

1.2 Toxikologische Bewertung von Lebensmittelbestandteilen, Bedarfsgegenständen und kosmetischen Mitteln

1.3 Ernährungsmedizinische Untersuchungen von Lebensmittelbestandteilen

1.3.1 Ernährungsmedizinische Untersuchungen von Lebensmittelbestandteilen in Säuglingsnahrung

1.3.2 Nahrungsergänzungsmittel/"funktionelle Lebensmittel"

1.4 Neuartige Lebensmittel

2. *Verbesserung der mikrobiologischen Sicherheit und Hygiene bei der Lebensmittelgewinnung, -behandlung, -verarbeitung und beim Inverkehrbringen*

2.1 Vorkommen und Verhalten humanpathogener Mikroorganismen sowie ihrer Toxine auf und in Lebensmitteln

2.2 Steuerung mikrobiologischer Prozesse zur Vermeidung von Lebensmittelinfektionen und -intoxikationen sowie des mikrobiellen Verderbs

2.3 Mikrobiologische Risikobewertung bei Lebensmitteln

3. *Gesundheit lebensmittelliefernder Tiere zur Sicherung der humanen Gesundheit*

3.1 Epidemiologie von bakteriell bedingten Tierseuchen- und Zoonosen sowie Entwicklung diagnostischer Methoden zu deren Nachweis

3.2 Pathogenese von bakteriell bedingten Tierseuchen und Zoonosen sowie Virulenzfaktoren der Erreger

- 3.3 Bekämpfung von Zoonosen und Erprobung von Immunisierungsverfahren
- 3.4 Resistenzentwicklung bei Erregern lebensmittelliefernder Tiere
- 3.5 Transmissible spongiforme Enzephalopathien bei lebensmittelliefernden Tieren

4. Tierschutz

- 4.1 Entwicklung und Evaluierung von Alternativmethoden zum Tierversuch bei der Sicherheitsprüfung von Chemikalien, kosmetischen Inhaltsstoffen, Arzneimitteln, Biomaterialien sowie bei diagnostischen Verfahren
- 4.2 Tierschutz bei Haltung, Transport und Schlachtung von Nutztieren und seine Relevanz für den Verbraucherschutz

5. Sicherheit von Chemikalien, Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel

- 5.1 Entwicklung und Evaluierung von Methoden zur Toxizitäts- und Kanzerogenitätsprüfung
 - 5.1.1 Sicherheit von Chemikalien
 - 5.1.2 Sicherheit von Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel
- 5.2 Entwicklung und Evaluierung von Methoden zur verbesserten Risikoabschätzung von Chemikalien

Forschungskonzeption des BgVV

1. Sicherung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln, Bedarfsgegenständen und kosmetischen Mitteln

1.1 Entwicklung und Validierung von Analysemethoden für Lebensmittelinhalts- und -zusatzstoffe, Rückstände und Kontaminanten einschließlich Mykotoxine sowie für kritische Inhaltsstoffe bei Bedarfsgegenständen und kosmetischen Mitteln sowie zur Rückstandserfassung von Tierarzneimitteln und anderen Stoffen mit pharmakologischer Wirkung

1.1.1 Entwicklung und Validierung von Analysemethoden für Mykotoxine Erhebung von Belastungsdaten ausgewählter Lebensmittel

Problemstellung

Mykotoxine sind Stoffwechselprodukte von Schimmelpilzen, die bei Menschen und Tieren zu toxischen Wirkungen führen können. Manche Schimmelpilzarten bilden bevorzugt in den Klimazonen der Tropen und Subtropen Mykotoxine (Aflatoxine, Fumonisine), die vorwiegend über Importe von Lebensmitteln nach Deutschland gelangen. Andere Mykotoxine (Ochratoxin A, Deoxynivalenol, Zearalenon und Patulin) werden auch unter den in Europa herrschenden Klimabedingungen gebildet. Sie kommen in mitunter beträchtlichen Konzentrationen bei in Deutschland geernteten oder verarbeiteten Erzeugnissen vor. Die gesundheitlich relevanten Wirkungen der einzelnen Mykotoxine sind sehr unterschiedlich und reichen von genotoxischen Wirkungen bis zu kanzerogenen, hormonähnlichen, immunsuppressiven oder allgemeintoxischen Wirkungen. Sie stellen damit insbesondere auch bei der langzeitigen Aufnahme kleiner Dosen eine Gefährdung der menschlichen Gesundheit dar.

Derzeit kann das Vorhandensein von Mykotoxinen in Lebensmitteln nicht vollständig verhindert werden. Aus Gründen des vorbeugenden Verbraucherschutzes ist deshalb eine Minimierung der Kontamination von Lebensmitteln durch bestimmte Mykotoxine nach dem ALARA-Prinzip (as low as reasonably achievable) anzustreben.

Bisher sind Höchstmengen an bestimmten Mykotoxinen in einigen Lebensmitteln in der Mykotoxin-Höchstmengenverordnung vom 2. Juni 1999 (Aflatoxine) sowie gemeinschaftsweit in der Verordnung (EG) Nr. 194/97 zur Festsetzung der zulässigen Höchstgehalte an Kontaminanten in Lebensmitteln (ABl. EG Nr. L 201 S.43) festgesetzt worden. Für eine EU-weite Regelung der übrigen oben genannten relevanten Mykotoxine ist in Kürze lediglich mit der Festsetzung von zulässigen Höchstmengen von Ochratoxin A in Getreide und Getreideerzeugnissen zu rechnen.

Die Festsetzung von Höchstmengen für die genannten Mykotoxine in bestimmten Lebensmitteln ist auf Grund ihres gesundheitsgefährdenden Charakters dringend geboten; und dies gegebenenfalls auch auf nationaler Ebene.

Lösungsansatz

Es werden schrittweise für alle Mykotoxine geeignete Bestimmungsmethoden auf der Basis moderner analytischer Verfahren (HPTLC, GC, HPLC sowie komplexer Systeme wie GC/MS

und LC/MS/MS) entwickelt. Die Validierung solcher Verfahren erfolgt im Rahmen nationaler und internationaler Studien (CEN, ISO, SCOOP, AOAC u.a.).

Weiterer Forschungsbedarf besteht in den der quantitativen Bestimmung vorgelagerten Verfahrensschritten wie Probennahme, Probenaufarbeitung und Probenaufreinigung, die experimentell erarbeitet und wissenschaftlich bewertet werden müssen. Diese Arbeiten werden durchgeführt unter Beteiligung von Partnern aus Lebensmittelüberwachung, Universitäten und anderen wissenschaftlichen Einrichtungen. Beispielhaft hierfür ist das vom BMVEL(BMG) geförderte Forschungsvorhaben "Fumonisinenaufnahme des deutschen Verbrauchers", bei dem neben der Entwicklung einer Bestimmungsmethode durch deren Anwendung auch die Daten zur Abschätzung der Exposition der Bevölkerung ermittelt werden. Von besonderem Interesse ist dabei die Belastungssituation bei Säuglings-/Kleinkindernahrung.

In einem Multicenterforschungsvorhaben beteiligt sich das BgVV zu Trichothecenen und Zearalenon in Lebensmitteln und an Projekten zu Mutterkornvergiftungen durch Zerealien

Vorgesehene Umsetzung

Um auch zukünftig die angestrebte hohe Lebensmittelsicherheit für den Verbraucher zu gewährleisten, werden die validierten Methoden der amtlichen Lebensmittelüberwachung und den betreffenden Wirtschaftskreisen zur Verfügung gestellt.

Mit der toxikologischen Bewertung der Mykotoxine und den entsprechend ermittelten Kontaminationsdaten in Verbindung mit einer Verzehrstudie erhält der Gesetzgeber die Expositionsdaten als Beurteilungsgrundlage zu den noch anstehenden Höchstmengenregelungen.

Die Daten stehen auch internationalen Institutionen zur Verfügung, die an einer Harmonisierung der national bestehenden Grenzwerte arbeiten.

1.1.2 Entwicklung und Überprüfung von Analyseverfahren zur Bestimmung von Pflanzenschutzmittel-Rückständen in Lebensmitteln

Problemstellung

Zum Schutz des Verbrauchers vor einer unnötigen Aufnahme von Pflanzenschutzmittel-Rückständen mit der Nahrung sind bzw. werden in Abhängigkeit von der Toxikologie und dem Rückstandsverhalten Grenzwerte in der Rückstandshöchstmengen-VO (RHmV) festgelegt. Eine Kontrolle der Einhaltung dieser gegenwärtig ca. 3900 Höchstmengen für ca. 600 Stoffe ist jedoch nur möglich, wenn geeignete, von der Lebensmittelüberwachung einfach anwendbare Analyseverfahren vorliegen. Diese Analyseverfahren sind permanent weiterzuentwickeln, da weltweit ständig neue Stoffe in Pflanzenschutzmitteln angewendet werden. Alle in Deutschland jährlich neu zugelassen Mittel beinhalten in der Regel 5 bis 15 neue Wirkstoffe.

Die Prüfung der von den Herstellern vorgeschlagenen Analyseverfahren obliegt dem BgVV im Rahmen des Zulassungsverfahrens (§15 PflSchG). Beim Antragsverfahren zur Zulassung von neuen Pflanzenschutzmitteln schlagen die Antragsteller Analyseverfahren für die Überwachung vor. Die direkte Übernahme in die Routine der staatlichen Untersuchungsämter ist jedoch häufig nicht möglich..

Lösungsansatz

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens werden neben der notwendigen formalen Prüfung von Analyseverfahren alle relevanten Basisinformationen für die Analytik von neuen Wirkstoffen gesammelt. Zu diesem Zeitpunkt sind die entsprechenden Informationen über die wissenschaftliche Literatur nicht zugänglich. Auf der Grundlage dieser sehr wertvollen Hintergrundinformationen erfolgt die Suche nach neuen Analysestrategien. Der Schwerpunkt dieser Forschungsaufgabe liegt dabei in der Entwicklung von Analyseverfahren, die sich aufgrund der angewandten Geräte und Verfahren problemlos in die Routine der staatlichen Untersuchungsämter übernehmen lassen. Die Entwicklungsaufgaben werden regelmäßig mit

der Unterarbeitsgruppe Analytik der Bund-Länder-Arbeitsgruppe Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel abgestimmt, die auch die analytischen Konzepte diskutiert und bei Eignung die Überprüfung der resultierenden Analysenverfahren vornimmt.

Vorgesehene Umsetzung

Wie schon bisher, sollen auch künftig die Überprüfung neuer Analysenverfahren gemeinsam mit Vertretern der Untersuchungsämter der Länder erfolgen. Auf diesem Wege erscheint der Transfer von Erfahrungen in die allgemeine Routine der Überwachung am einfachsten möglich. Weiterhin werden erfolgreich überprüfte Analysenverfahren in die "Amtliche Sammlung von Analysenverfahren nach §35 LMBG" aufgenommen. Die vor einer Aufnahme in die Amtliche Sammlung notwendige Prüfung der vorgelegten Methodenbeschreibungen sowie der Daten, die die Validität der Verfahren belegen, erfolgt von einer unabhängigen Arbeitsgruppe. Diese arbeitet im Rahmen der Kommission für Pflanzenschutzmittel und übernimmt gleichzeitig die einheitliche redaktionelle Bearbeitung sämtlicher Analysenverfahren. Im Anschluss bzw. teilweise parallel werden die Ergebnisse in die entsprechenden Arbeitskreise des DIN, der europäischen Normungsbehörde CEN und des Codex Alimentarius von WHO und FAO herangetragen, mit dem Ziel einer Übernahme der entwickelten Analysenverfahren in deutsche und internationale Regelwerke.

1.1.3 Entwicklung und Validierung von Analysenmethoden für Rückstände von Tierarzneimitteln und anderen Stoffen mit pharmakologischer Wirkung

Problemstellung

Beim Einsatz von Tierarzneimitteln und anderer Stoffe mit pharmakologischer Wirkung ist die Abschätzung der möglichen Risiken für den Verbraucher durch die Bildung von Rückständen dieser Substanzen und deren Metabolite in Lebensmitteln tierischen Ursprungs von zentraler Bedeutung. Rückstände dieser Stoffe können für den Verbraucher ein gesundheitliches Risiko darstellen. Um gesundheitliche Gefahren für den Verbraucher weitestgehend auszuschließen, müssen Höchstmengen definiert oder auch Verbote ausgesprochen werden. Neben der Einhaltung von festgelegten Höchstmengen muss auch der vorschriftswidrige Einsatz zugelassener Tierarzneimittel und der Einsatz illegaler Substanzen kontrolliert werden. Die gesetzlichen Grundlagen sind vor allem in der EU-Verordnung zur Festlegung von Höchstmengen 2377/90 und in der Richtlinie 96/22/EG festgelegt, die u.a. die Behandlung von lebensmittelliefernden Tieren mit natürlichen Hormonen untersagt. Derzeit ist eine effektive Überwachung der Einhaltung des Anwendungsverbotes für diese Stoffgruppe - wie in Richtlinie 96/23/EG gefordert - aufgrund fehlender Nachweismethoden nicht möglich.

Lösungsansatz

Das BgVV plant die Koordination eines EU-weiten Forschungsvorhabens zur Entwicklung einer Analysenmethode zum Nachweis der Anwendung von natürlichen Hormonen bei lebensmittelliefernden Tieren. Ziel dieses Forschungsvorhabens ist die Bestimmung des $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Isotopenverhältnisses der aus biologischen Matrices extrahierten Steroide und die Überprüfung der Aussagefähigkeit dieser Isotopenverhältnisse.

Für die Bestimmung der Stabilisotopenverhältnisse werden GC-C-IRMS-Methoden eingesetzt. Bedingt durch die hohen Anforderungen der IRMS an die Reinheit der zu untersuchenden Analyten wird die Entwicklung einer aufwendigen Probenaufarbeitung eine wesentliche Voraussetzung für die erfolgreiche Messung der Stabilisotopenverhältnisse darstellen.

Neben den experimentellen Arbeiten für die Messung der Proben ist ein umfangreicher Tierversuch im Versuchsgut des BgVV geplant, der den Einfluss verschiedener Ernährungsbedingungen auf die Stabilisotopenverhältnisse der endogenen Hormone überprüfen, einen Vergleich mit den Daten der natürlichen Hormone nach erfolgter Behandlung ermöglichen und die letztendliche Aussagefähigkeit der bestimmten Isotopenverhältnisse sowie die gerichts-feste Verwendung dieser Methode vorbereiten soll.

Vorgesehene Umsetzung

Nach erfolgter Methodvalidierung können die erarbeiteten Analysemethoden in den offiziellen ÜberwachungsLaboratorien (EU-Referenzlabor und Nationale Referenzlaboratorien) etabliert werden. Die Überwachung wird damit zum einen in die Lage versetzt, illegale Anwendung von natürlichen Hormonen als Masthilfsmittel innerhalb der EU zu kontrollieren, andererseits effektive Importkontrollen an den Grenzen durchzuführen.

1.1.4 Entwicklung und Validierung von Analysemethoden sowie Aufbau und Pflege von Datenbanken zum Nachweis von Verfälschungen in Getränken

Problemstellung

Für die Kontrolle von Wein schreibt die EU die Anwendung von Referenzmethoden nach VO (EWG) 2676/90 vor. Für Spirituosen werden derzeit durch VO (EG) Nr. 2870/2000, gestützt auf die VO (EWG) Nr. 1576/89, Referenzmethoden für die Europäische Gemeinschaft festgelegt. Gleichfalls regelt VO (EG) Nr. 2729/2000 die Probenahme von Produkten des Weinbaus und die Stabilisotopenmessungen zum Aufbau einer Europäischen Weindatenbank. Durch immer neue Verfälschungsmethoden und irreführende Kennzeichnung von Produkten des Wein-, Fruchtsaft- und Spirituosenmarktes besteht ständiger Bedarf an der Neu- und Weiterentwicklung von Analysemethoden, die zum Zwecke der Übernahme als Referenzmethoden international validiert sein müssen. Vor allem im Bezug auf Verfälschungen bzw. irreführende Kennzeichnungen, die nicht durch spezifische Analyseparameter oder Einzelmethoden nachgewiesen werden können (geographische Herkunft bei Weinen, Fruchtsaft und Früchten, Jahrgang, Wässerung etc.) besteht darüber hinaus zunehmend Handlungsbedarf zur Forschung.

Lösungsansatz

Das BgVV arbeitet derzeit im Rahmen eines EU-finanzierten Multicenterprojektes an der Entwicklung und Validierung von Analysemethoden zum Nachweis eines Glycerinzusatzes zu Wein und hat kürzlich Methoden zum Nachweis von Anthocyanen und Shikimisäure in Wein (Rebsortennachweis) validiert.

Diese Aktivitäten müssen aufgrund der Funktion des BgVV als Obergutachterstelle für die Auslandsweinkontrolle nach § 35 der Wein-Überwachungs-Verordnung weitergeführt werden. Dies erfolgt in enger Zusammenarbeit mit den Weinüberwachungsstellen der Bundesländer und denen anderer EU-Staaten.

Ein Forschungsprojekt zum Aufbau einer Datenbank für Drittlandsweine unter Einbeziehung osteuropäischer Partner wurde bei der EU eingereicht und bereits positiv evaluiert.

Die Möglichkeiten des Herkunfts- und Authentizitätsnachweises durch Anwendung von Stabilisotopen-Analysentechniken bei Weinen, Fruchtsäften und Spirituosen werden zukünftig auf andere Lebensmittel pflanzlicher und tierischer Herkunft übertragen. Derzeit werden Methoden des Stabilisotopennachweises zur Bestimmung des geographischen Ursprungs von Pistazien und Tee entwickelt.

Vorgesehene Umsetzung

Die in einem weiteren EU-Multicenterprojekt bereits validierten Methoden bezüglich Cyanid, Glycyrrhizinsäure, Anethol, Chalkone, Zucker sowie Eigelbgehalt in Spirituosen liegen der EU-Kommission z.Zt zur Entscheidung vor. Die im Weinbereich validierten Methoden finden Eingang in die Methodensammlung des Internationalen Amtes für Rebe und Wein (OIV) sowie VO (EWG) Nr. 2676/90 für Festlegungen von Höchstmengen.

1.2 Toxikologische Bewertung von Lebensmittelbestandteilen, Bedarfsgegenständen und kosmetischen Mitteln

Problemstellung

In Lebensmitteln, Bedarfsgegenständen und kosmetischen Mitteln sind eine Vielzahl von Substanzen enthalten. Toxikologische Bewertungen von Bestandteilen dieser Produkte werden im Rahmen von Gutachten für nationale (z.B. SKLM der DFG, Kosmetik-Kommission, Kunststoff-Kommission) und internationale Gremien (z.B. Arbeitsgruppen des SCF und SCCNFP der EU, JECFA, Europarat, CEN) sowie für Ministerien und andere Behörden vorgenommen. Dabei zeigen sich in vielen Fällen Lücken bei den toxikologischen Daten einzelner Substanzen, insbesondere bei den Verbindungen, die bereits seit langem im Einsatz sind sowie bei Produkten oder Substanzklassen, bei denen keine spezifischen Regulationen existieren.

Lösungsansatz

Um die toxikologische Datenbasis gesundheitlich zu bewertender Stoffe zu verbessern, werden gezielt Untersuchungen mit bestimmten Stoffklassen durchgeführt. An Substanzklassen werden derzeit Aromastoffe, Farbstoffe, Flammschutzmittel und UV-Filter untersucht. Dabei stehen Studien zur Genotoxizität, zum Metabolismus, zur Dermatotoxizität und zur Reproduktionstoxizität im Vordergrund, wobei folgende Methoden eingesetzt werden:

Zur Prüfung auf Genotoxizität werden in-vitro-Standardmethoden wie der Ames-Test, der V79-Mikrokerntest und der UDS-Test verwendet.

Stoffwechseluntersuchungen werden an der isoliert perfundierten Leber, mit Blutplasma verschiedener Spezies, mit Hautbakterien in Kultur in Zusammenarbeit mit der Technischen Universität Berlin sowie in einer Keratinozyten-Kultur vorgenommen.

Zur Prüfung auf hautsensibilisierende Wirkung wird in Kooperation mit der Freien Universität Berlin der Lymphknotentest eingesetzt. In einer Keratinozytenkultur werden Zytotoxizitätstests mit definierten Gemischen von Chemikalien durchgeführt. Dieses System wird derzeit durch Einbeziehung von Prostaglandin- und Zytokin-Bestimmungen erweitert, so daß hier Tests auf irritatives und sensibilisierendes Potential von Substanzen und Substanzgemischen durchgeführt werden können.

Die teratogene Wirkung wird an Hand der Analyse von Skelettanomalien geprüft.

Vorgesehene Umsetzung

Die Ergebnisse fließen in die Gutachten sowie in die Beratungen der verschiedenen Gremien ein. Die Beschlüsse dieser Gremien bilden die Grundlage für regulatorische Maßnahmen in der EU und in Deutschland auf dem Gebiet der Lebensmittel, Bedarfsgegenstände und kosmetischen Mittel.

1.3 Ernährungsmedizinische Untersuchungen von Lebensmittelbestandteilen

1.3.1 Ernährungsmedizinische Untersuchungen von Lebensmittelbestandteilen in Säuglingsnahrung

Problemstellung

Formulanahrungen für Säuglinge sind diätetische Lebensmittel und bezüglich Eiweißgehalt und Eiweißqualität in der EU streng reglementiert. Allerdings beruhen die europäischen Regeln auf Daten, die vor 1980 gewonnen wurden. Eine Überarbeitung der Richtlinie über Säuglingsnahrungen ist jetzt begonnen worden.

Untersuchungen von Säuglingsnahrungen auf die Zusammensetzung ihrer stickstoffhaltigen Komponenten haben gezeigt, dass die Berechnung des Eiweißgehaltes aus dem Gesamtstickstoffgehalt mit den Faktoren 6,25 oder 6,38 zu unrichtigen Ergebnissen führt, was

bei der derzeitigen Tendenz zur Absenkung des Eiweißgehaltes schlimmstenfalls zu einer Unterversorgung insbesondere bei Säuglingen mit der Eiweißsynthese zugänglichem Stickstoff führen könnte. Die zunehmende Neigung, Nahrungen, insbesondere für Frühgeborene, als fertige Sterilmilchen herzustellen, lässt darüber hinaus Beeinträchtigen der Bioverfügbarkeit von Eiweißbausteinen erwarten. Die anstehende Überarbeitung der EU-Richtlinie 91/321/EWG setzt derartige Untersuchungen voraus, um wissenschaftlich begründete Anforderungen an den Eiweißgehalt und die Eiweißqualität formulieren zu können.

Lösungsansatz

Wiederholung der wesentlichen Untersuchungen seit 1992 an aktuellen Produkten unter Einschluss der Flüssigprodukte und Ausweitung durch Messung des verfügbaren Lysins. Messung von freien, peptidgebundenen und Gesamtaminosäuren in pulverförmigen und flüssigen Säuglingsnahrungen unter Anwendung mehrerer Analysemethoden und unter Berücksichtigung der Bildung von Zucker-Aminosäurenaddukten. Messung des Nicht-Aminosäurenstickstoffs und seiner Hauptfraktionen.

Vorgesehene Umsetzung

Die Ergebnisse dienen der Beratung der Bundesregierung und des Wissenschaftlichen Lebensmittelausschusses (SCF) der EU-Kommission bei der anstehende Überarbeitung der EU-Richtlinie 91/321/EWG.

1.3.2 Nahrungsergänzungsmittel/"funktionelle Lebensmittel"

Problemstellung

Funktionelle Lebensmittel und Nahrungsergänzungsmittel haben sich in den vergangenen Jahren als neue Produktgruppen auf den Märkten national und international etabliert und nehmen an Bedeutung weiterhin zu. Beide Gruppen werden mit dem Anspruch vermarktet, der Gesundheit, der Leistung oder dem Wohlbefinden förderlich zu sein. Dieses Ziel soll durch eine besondere Zusammensetzung oder speziell zugesetzte Inhaltsstoffe erreicht werden. Die Palette der dabei verwendeten Stoffe reicht von anerkannten Nährstoffen bis zu isolierten Bioflavonoiden und anderen sekundären Pflanzeninhaltsstoffen oder "nicht nutritiven Stoffen" tierischen Ursprungs. Vielfach zeigen sich hierbei Wissenslücken, da die verwendeten Inhaltsstoffe nur in wenigen Fällen ausreichend untersucht sind. Dies betrifft sowohl deren gesundheitliche Unbedenklichkeit als auch ihre Eignung für den angegebenen Ernährungszweck. A priori kann z. B. nicht von einer grundsätzlichen Unbedenklichkeit der Zufuhr von Bioflavonoiden in Nahrungsergänzungsmitteln ausgegangen werden. Unsicherheiten bestehen vor allem bei der Festlegung von Höchstmengen an diesen Stoffen, aber auch von bestimmten Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen.

Lösungsansatz

Die breitgefächerte gutachterliche Tätigkeit mit einer Vielzahl an Produktvarianten und neuen Stoffen ermöglicht es, über den Einzelfall hinaus gehende Problemfelder und Wissenslücken beider Produktgruppen zu identifizieren. Einigen Fragestellungen wird z. T. in eigenen Forschungsprojekten nachgegangen bzw. in Zusammenarbeit mit anderen Fachbereichen/ Fachgruppen des BgVV bzw. außenstehenden Institutionen (RKI, Bundesanstalt für Ernährung).

Beispielhaft sind folgende wissenschaftliche Forschungsschwerpunkte zu nennen:

- systematische Erschließung von Daten zur Risikobewertung dieser Stoffe
- Erarbeitung einheitlicher Bewertungskriterien, die den Besonderheiten von Nahrungsergänzungsmitteln und funktionellen Lebensmitteln gerecht werden.
- Schaffung von Datenbanken zur Erarbeitung von Marktübersichten, z. B. über folsäurehaltige Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel

- Erarbeitung von Daten zur Abschätzung des Verzehrs von Substanzen, die als Nahrungsergänzungsmitteln/funktionelle Lebensmittel verwendet werden
- Erfassung und Auswertung unerwünschter Wirkungen von Nahrungsergänzungsmitteln/funktionellen Lebensmitteln
- Identifizierung unerwünschter Begleitsubstanzen/Kontaminanten zur Erarbeitung von Reinheitskriterien und Spezifikationsanforderungen (z.B. Bleigehalt von Calciumsupplementen)

Vorgesehene Umsetzung

Die Ergebnisse tragen zur besseren Bewertung von Nahrungsergänzungsmitteln bzw. funktionellen Lebensmitteln und zu deren Produktsicherheit bei. Sie bilden die Grundlage für die Beartung verschiedener nationaler (SKLM der DFG, ALS) und internationaler (Arbeitsgruppen des SCF der EU, Europarat) Gremien sowie Ministerien und anderer Behörden. Sie fließen mit in Rechtssetzungsvorhaben für Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel auf EU-Ebene und in Deutschland ein.

1.4 Neuartige Lebensmittel

Problemstellung

Entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 258/97 sind neuartige Lebensmittel und Lebensmittelzutaten erst nach einem Zulassungs- bzw. Notifizierungsverfahren in der Europäischen Gemeinschaft verkehrsfähig. Zu den neuartigen Lebensmitteln gehören auch Produkte, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus (GVO) bestehen oder diesen enthalten oder aus einem GMO hergestellt wurden, diesen aber nicht mehr enthalten. Der Nachweis der gesundheitlichen Unbedenklichkeit der neuartigen Lebensmittel gilt als Voraussetzung für die Verkehrsfähigkeit. Basierend auf dem OECD Konzept der „Substantiellen Äquivalenz“, d.h. der wesentlichen Gleichwertigkeit, erfolgt die Bewertung auf der Basis eines Vergleichs mit einem entsprechenden traditionell hergestellten Produkt. Dabei werden drei Szenarien unterschieden: vollständige Äquivalenz, teilweise Äquivalenz, keine Äquivalenz zu traditionellen Produkten.

Gegenstand der Sicherheitsbewertung von GMOs sind im wesentlichen:

- Die beabsichtigte gentechnische Veränderung und die dadurch bedingten potentiellen Risiken,
- Mögliche unbeabsichtigte Veränderungen, die sich durch die Modifizierung ergeben haben könnten,
- Die genetische Stabilität des veränderten Organismus,
- Die Möglichkeit der Übertragung von genetischem Material auf andere Organismen.

Insbesondere die unbeabsichtigten Veränderungen können mit den derzeit zur Verfügung stehenden Verfahren nur ungenügend untersucht werden.

Neben der Grundvoraussetzung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit dieser neuartigen Lebensmittel, hat der Gesetzgeber noch die Kennzeichnung solcher Lebensmittelprodukte vorgesehen. Damit soll dem Verbraucher die Entscheidung überlassen werden, ob er diese Produkte kaufen möchte oder nicht. Die Überprüfung der Kennzeichnung erfordert eine entsprechende Methode, die bei unterschiedlich prozessierten Lebensmitteln angewendet werden kann und mit der auch noch Spuren von GMOs identifiziert werden können.

Weiterhin sind diese Nachweisverfahren unbedingt erforderlich, um gegebenenfalls in der Europäischen Union aufgrund von gesundheitlichen Bedenken nicht zugelassene GMOs zu identifizieren und die damit kontaminierten Lebensmittel aus dem Handel zu entfernen. Be-

sonders der globale Handel hat immer wieder zur Folge, dass in den USA zugelassene aber nicht oder noch nicht in Europa zugelassene GVOs in Produkten gefunden werden, die sich in Europa im Handel befinden.

Lösungsansatz

Unbeabsichtigte Veränderungen, die bei der Entwicklung von GVOs durch die Integration (dem Rekombinationsereignis) selbst entstehen, können zum Beispiel dazu führen, dass das Level der Transkription oder Expression von pflanzen- oder tiereigenen Genen erhöht oder erniedrigt wird, im ungünstigsten Fall das Gen sogar komplett ausgeschaltet wird.

Die Identifizierung dieser pflanzen- oder tiereigenen Gene ist prinzipiell mit Hilfe der Microarray Technologie möglich. Dabei werden Transkriptions- oder Translationsprodukte eines vergleichbaren konventionellen Organismus mit dem entsprechenden Muster des gentechnisch veränderten Organismus verglichen. Die Identifizierung solcher Unterschiede trägt dazu bei, eine bessere Bewertung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit zu erzielen.

Nachweisverfahren für die Kennzeichnung von GVOs in Lebensmitteln stellen besondere Anforderungen an die Analytik dar. Es hat sich gezeigt, dass aufgrund der bei der Verarbeitung verwendeten Prozessierungsschritte, wie Erhitzen, hoher Druck, etc., nur noch geringe Spuren des GVOs in dem jeweiligen Lebensmittel vorhanden sind. Die Polymerasekettenreaktion (PCR) eignet sich aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität besonders gut, um noch geringste Spuren genetischen Materials nachzuweisen.

Die Entwicklung von Nachweisverfahren basiert auf der gezielten Vervielfältigung GVO-spezifischer Sequenzabschnitte mit Hilfe der PCR. Dabei wird zuerst ein für diesen Zweck geeignetes Primerpaar festgelegt. In einem weiteren Schritt werden die optimalen PCR-Bedingungen empirisch ermittelt. Die Verwendung der Methode wird anschließend an relevanten Lebensmittelproben überprüft.

Vorgesehene Umsetzung

Die Identifizierung und Charakterisierung von unbeabsichtigten Veränderungen, die bei der Herstellung von gentechnisch modifizierten Organismen nicht ausgeschlossen werden können, erlauben eine verbesserte Sicherheitsbewertung solcher Produkte.

Zudem kann eine erhöhte Sicherheit solcher Produkte zu einer größeren Verbrauchersicherheit und Akzeptanz führen.

Die Ergebnisse dieses Forschungsvorhabens sollen darüber hinaus unmittelbar in die gesetzlichen Vorgaben einfließen. Im Erfolgsfall soll dieses Verfahren als Voraussetzung für die Zulassung von GVOs in der Europäischen Gemeinschaft vorgeschlagen werden. Daneben werden die Ergebnisse auch in die Arbeiten der zuständigen Codex Alimentarius Komitees und OECD Arbeitsgruppen einfließen.

Die im BgVV entwickelten Verfahren stellen die Grundlage für eine internationale Validierung dar. International validierte Nachweisverfahren für GVOs führen zu einer einheitlichen Anwendung der europaweit geltenden Rechtsvorschriften.

Darüber hinaus sind diese Nachweisverfahren unbedingt erforderlich, um gegebenenfalls in der Europäischen Union aufgrund von gesundheitlichen Bedenken nicht zugelassene GVOs zu identifizieren und die damit kontaminierten Lebensmittel aus dem Handel zu entfernen. Besonders der globale Handel hat immer wieder zur Folge, dass in den USA zugelassene aber nicht oder noch nicht in Europa zugelassene GVOs - entweder aufgrund von gesundheitlichen Bedenken oder fehlender Anträge - in Produkten gefunden werden, die sich in Europa im Handel befinden.

2. Verbesserung der mikrobiologischen Sicherheit und Hygiene bei der Lebensmittelgewinnung, -behandlung, -verarbeitung und beim Inverkehrbringen

2.1 Vorkommen, Verhalten humanpathogener Mikroorganismen sowie ihrer Toxine auf und in Lebensmitteln

Problemstellung

Bakterien und deren Stoffwechselprodukte stehen als Ursache lebensmittelbedingter Erkrankungen des Menschen nach wie vor im Vordergrund. Als Lebensmittelinfektionserreger besitzen Salmonellen und Campylobacter-Bakterien, welche insbesondere in Geflügelfleisch, Eiern und Eiprodukten vorkommen, eine besondere Bedeutung. Weiterhin zu nennen sind aber auch *Listeria monocytogenes*, die in Fischerzeugnissen und Milchprodukten zu finden sind sowie enterohämorrhagische *Escherichia coli* (EHEC) in rohen oder nicht ausreichend erhitzten Lebensmitteln tierischer Herkunft. Bei Erkrankungen, die durch den Verzehr von Muscheln hervorgerufen werden, sind häufig Salmonellen und Viren beteiligt. Lebensmittelbedingte Erkrankungen viraler Genese, insbesondere durch Rota- und Norwalkviren besitzen eine hohe Bedeutung, welche häufig der bakterieller Erkrankungen gleichkommt. Als Verursacher von Lebensmittelvergiftungen sind marine Biotoxine relevant, vor allem in Muscheln. Schimmelpilzgifte von *Aspergillus* spp. und *Penicillium* spp. werden überwiegend in pflanzlichen Lebensmitteln gefunden.

Lösungsansatz

Es werden Daten zum Vorkommen pathogener Mikroorganismen erhoben und ausgewertet. Darüber hinaus wird das Verhalten von Mikroorganismen in den verschiedenen Lebensmitteln geprüft. Im Vordergrund steht die Entwicklung von Methoden zum empfindlicheren und schnelleren Nachweis von pathogenen Keimen mit Hilfe klassischer kultureller, immunologischer und molekularbiologischer Verfahren.

Vorgesehene Umsetzung

Auf der Grundlage experimenteller Erkenntnisse und der Erprobung von Methoden in Feldversuchen bzw. ihrem Einsatz bei bundesweiten Erhebungen können die Ergebnisse in eine Risikoabschätzung für den Konsumenten einfließen. Es lassen sich einerseits Empfehlungen für Hersteller und der Lebensmittelüberwachung (Beispiel: *Listeria monocytogenes*) und andererseits auch Vorschläge für die Rechtsetzung ableiten.

Die Risikoabschätzung schließt den gesamten Bereich von der Urproduktion bis zum Verzehr durch den Verbraucher ein. Die Ergebnisse der Risikoabschätzung werden auch in entsprechende Übereinkünfte bei der EU, der FAO/WHO und bei Codex Alimentarius eingebracht und finden ihren Niederschlag in nationalen, europäischen und internationalen Normungsvorhaben (§35 LMBG, DIN, CEN, ISO).

2.2 Steuerung mikrobiologischer Prozesse zur Vermeidung von Lebensmittelinfektionen und –intoxikationen sowie des mikrobiellen Verderbs

Problemstellung

Lebensmittel können auf verschiedenen Stufen der Produktion mit pathogenen Mikroorganismen und Verderbniserregern kontaminiert werden. Im Verlaufe der Herstellung und Behandlung von Lebensmitteln kann es zur Vermehrung dieser Keime kommen. So sind z.B. proteolytisch und lipolytisch wirkende Keime am Lebensmittelverderb beteiligt, sie zersetzen Eiweiße und führen zur Säuerung, Gärung oder Ranzigkeit. Darüber hinaus dient ihr Nachweis z.T. auch als Indikator einer mangelhaften Hygiene, wodurch ansatzweise auch auf das mögliche Vorhandensein pathogener Mikroorganismen geschlossen werden kann (Indikatororganismen).

Lösungsansatz

Der Schwerpunkt der Untersuchungen richtet sich auf die Verhinderung der Vermehrung und der Rekontamination mit unerwünschten Mikroorganismen. Beispielsweise werden Untersuchungen über den Zeitpunkt des Ausnehmens von Fischen durchgeführt. Gleichfalls wird der Einfluss von verschiedenen Starterkulturen auf die Überlebensfähigkeit von VTEC/EHEC verfolgt und es werden Methoden zur Dekontamination von Fleisch erprobt.

Vorgesehene Umsetzung

Es werden Empfehlungen zur Ausgestaltung von technischen Verfahren, zur lebensmittelrechtlichen Beurteilung und Vorschläge zur Rechtsetzung entwickelt. Methoden zum Nachweis der Indikator- und Index-Organismen finden Eingang in nationale, europäische und internationale Normungsvorhaben (§35 LMBG, DIN, CEN, ISO) und bilden z.B. die Grundlage für eine Entscheidung der EU-Kommission zur Ausgestaltung des Art 10(2) der EU-Frischfleisch-Richtlinie 64/433/EWG.

2.3 Mikrobiologische Risikobewertung bei Lebensmitteln

Problemstellung

Mikrobiologische Risiken durch den Verzehr von Lebensmitteln sind bisher nicht systematisch erfasst worden. Qualitative und quantitative Risikobewertungen sind Voraussetzungen für ein effektives Risikomanagement und bilden die Grundlage für hygienische Anforderungen bei der Gewinnung von Lebensmitteln tierischer Herkunft. Diese Anforderungen beziehen sich auf die gesamte Lebensmittelkette von der Gewinnung, Herstellung und Lagerung bis hin zum Verzehr der Produkte.

Lösungsansatz

Die Risikobewertung ist neben der Risikokommunikation und dem Risikomanagement ein Bestandteil der Risikoanalyse. Sie beruht grundsätzlich auf einer Gefahrenidentifikation und –charakterisation und bezieht eine Expositionsbeurteilung der Gefahr ein, um daraus schließlich eine Risikocharakterisierung abzuleiten.

Als Grundlage für qualitative und quantitative Risikobewertungen werden systematisch Daten zum Verzehr von Lebensmitteln erhoben und Studien zum Vorkommen und Verhalten pathogener Mikroorganismen in Lebensmitteln tierischer Herkunft durchgeführt. Diese Studien beziehen sich auf bestimmte Erreger-/ Lebensmittelkombinationen, wie z.B. Salmonellen in Geflügelfleisch, *Listeria monocytogenes* in verzehrfertigen Lebensmitteln und VTEC in Milch- und Rohfleischerzeugnissen. Als weiterer Bestandteil der Risikobewertung werden schließlich mathematische Berechnungen (Simulation, Schätzungen) vorgenommen. Die Bedeutung viraler Kontaminanten in Lebensmitteln kann häufig noch gar nicht eingeschätzt werden und bedarf der weiteren forschungsseitigen Klärung.

Vorgesehene Umsetzung

Die Umsetzung beruht auf experimentellen Untersuchungen zum Vorkommen von Salmonellen, *Campylobacter* spp., *Listeria monocytogenes*, pathogener *Escherichia coli* etc. in Lebensmitteln tierischer Herkunft unter Berücksichtigung spezifischer Gewinnungs- und Bearbeitungstechnologien sowie auf der Durchführung qualitativer und quantitativer Risikobewertungen dieser Mikroorganismen in bestimmten Lebensmittelgruppen.

Auf nationaler Ebene können Empfehlungen für die Beurteilung von Lebensmittelinfektionserregern (z.B. *Listeria monocytogenes* in verzehrfertigen Lebensmitteln) gegeben werden oder bestimmte Managementoptionen empfohlen werden (z.B. Temperaturanforderungen für bestimmte Lebensmittel), um eine gesundheitliche Gefahr für den Konsumenten abzuwehren. Die Ergebnisse finden Eingang in Beratungen der Hygienekommission, in Risikoanalysen der EU-Kommission (SANCO), der neuen Lebensmittelbehörde der EU sowie der FAO/WHO und des Codex Alimentarius.

3. Gesundheit lebensmittelliefernder Tiere zur Sicherung der humanen Gesundheit.

3.1 Epidemiologie von bakteriell bedingten Tierseuchen- und Zoonosen sowie Entwicklung diagnostischer Methoden zu deren Nachweis

Problemstellung

Infektionserreger, die vom Tier oder über das vom Tier stammende Lebensmittel auf den Menschen übertragen werden können (Zoonoseerreger), stellen eine wichtige Ursache menschlicher Erkrankungen dar. Der Schutz des Menschen vor Infektionen und Intoxikationen durch Krankheitserreger ist ein zentrales Anliegen des gesundheitlichen Verbraucherschutzes.

Effektive Bekämpfungsverfahren setzen genaue Kenntnisse der Krankheitsursache, der Infektionsquellen und Übertragungswege voraus. Die Anwendung verbesserter Methoden des Erregernachweises sowie der Differenzierung im Labor angezüchteter Erreger ist eine ständige Aufgabe zur Verbesserung des Gesundheitsschutzes.

Lösungsansatz

Periodische Zusammenstellung der epidemiologischen Daten einschließlich Risikoabschätzung für alle wichtigen Zoonoseerreger, Verbesserung der labordiagnostischen Verfahren zur phäno- und genotypischen Charakterisierung der Erreger, Ausarbeitung, Einführung und Erprobung von Bekämpfungskonzepten in landwirtschaftlichen Betrieben in Zusammenarbeit mit den Tierseuchenkassen, Tiergesundheitsdiensten und Veterinärbehörden der Länder

Vorgesehene Umsetzung

Jährliche Berichterstattung im Zoonosentrendbericht und in den Berichten der veterinärmedizinischen Referenz- und Konsiliarlaboratorien, Aktualisierungen der labordiagnostischen Methoden zum Erregernachweis und zur Erregerdifferenzierung für das Ministerium und den Arbeitskreis Veterinärmedizinische Infektionsdiagnostik (Methodensammlung, Tierseuchenerregerdiagnostik), Empfehlungen an das Ministerium für Veränderungen von Rechtssetzungsmaßnahmen entsprechend fortschreitendem Erkenntnisstand.

3.2 Pathogenese von bakteriell bedingten Tierseuchen und Zoonosen sowie Virulenzfaktoren der Erreger

Problemstellung

Der Schutz des Menschen vor vom Tier stammenden Krankheitserregern erfordert es, die betreffenden Infektionserreger bereits in den Nutztierbeständen zu bekämpfen.

Die erfolgreiche Bekämpfung der in Tierbeständen vorhandenen Infektionen und der Schutz erregerefreier Bestände setzen die Kenntnis der bei der Ausbreitung und Persistenz der Erreger im Tier und im Bestand ablaufende Gesetzmäßigkeiten voraus. Besonders im Hinblick auf solche Erreger, die beim Tier selbst meist keine Erkrankungen auslösen, wie Salmonellen oder Campylobacterkeime, bestehen in dieser Hinsicht große Wissenslücken. Sie zu schließen und dadurch eine erfolgreichere Bekämpfung sowie effektive gesetzliche Regelungen zu ermöglichen, ist Aufgabe der Forschungsthematik.

Lösungsansatz

Untersuchung der nach experimenteller Infektion und der unter Feldbedingungen ablaufenden Prozesse im infizierten Tier. Dabei sollen sowohl die durch die Eigenschaften des Erregers (Virulenzmechanismen, wie Kolonisation, Invasion, Toxinbildung u.ä.) als auch die Reaktionsweise des Wirtes (Immunreaktion, ökologische Bedingungen der Darmflora, Resistenzverhalten u.a.) erfasst werden. Neben den innerhalb des Tieres ablaufenden Erreger-Wirt-Wechselwirkungen ist das epidemiologische Verhalten der Infektionen innerhalb von Beständen zu untersuchen (wann und unter welchen Bedingungen kommt es zur massiven

Ausbreitung und zu Erregerpersistenz im Bestand). Die Untersuchungsergebnisse sollen für die Gestaltung von effektiven Bekämpfungsstrategien genutzt werden.

Vorgesehene Umsetzung

Nutzung der Untersuchungsergebnisse für Konzeptionen zur Bekämpfung der Zoonoseerreger in Tierbeständen (Maßnahmen im Rahmen eines Qualitätsmanagements und "gläserner Produktion") sowie Immunprophylaxe zur weiteren Reduktion des Antibiotikaeinsatzes und therapeutischer Verbesserungen und gegebenenfalls Neuformulierung gesetzlicher Regelungen, einschließlich Zoonosenrichtlinie

3.3 Bekämpfung von Zoonosen und Erprobung von Immunisierungsverfahren

Problemstellung

Generell gilt, dass Maßnahmen zum Schutz des Menschen vor Zoonoseerregern bereits bei den infizierten Tierbeständen einsetzen müssen. Es sollte stets dem Grundsatz gefolgt werden "Nur mit gesunden Tieren ist eine optimale Produktion vom Tier stammender Lebensmittel möglich". Für den Tierbestand sind Infektionen oder Besiedlungen mit Zoonoseerregern oftmals nicht mit klinischen Symptomen verbunden, so dass für Landwirte Bekämpfungsstrategien nicht relevant sind. Zoonoseerreger spielen jedoch eine bedeutende Rolle im Krankheitsgeschehen des Menschen, so dass sich für das BgVV Forschungsbedarf zur Prophylaxe und Bekämpfung wichtiger Zoonoseerreger wie Salmonellen, Campylobacter, E. coli bereits im Tierbestand ergibt. Im viralen Bereich stellt die Influenza des Tieres, insbesondere bei Schwein und Geflügel, jedoch auch als klassische Zoonose im Hinblick auf die Gefährdung des Menschen, einen wichtigen Forschungsgegenstand dar.

Lösungsansatz

Untersuchung der Möglichkeiten und Grenzen einer kombinierten Anwendung von Immunisierung, Hemmungseffekten zwischen Salmonellen und Darmflorakulturen gegen eine Salmonellainfektion bei Hühnergeflügel:

- Untersuchungen zur gegenseitigen Beeinflussung der Wirksamkeit von Salmonella-Lebendimpfstoffen und Darmflorakulturen bei kombinierter Anwendung.
- Untersuchungen zur protektiven Wirksamkeit eines kombinierten Einsatzes von Salmonella-Impfstoffen und CE-Kulturen bei Hühnerküken unterschiedlichen Alters
- Untersuchungen über die molekulare Basis der Hemmwirkung zwischen Salmonellen (Herstellung von Mutanten mit verringerter Hemmwirkung sowie Identifizierung und Charakterisierung der beteiligten Gene).
- Untersuchungen über die Spezifität der Hemmwirkung innerhalb der Salmonella-Serovaren Typhimurium und Enteritidis.

Parallel zu diesen Untersuchungen sollen die im Huhn bzw. Küken ablaufenden Immunreaktionen erfasst werden, um Grundlagen für effektive Immunisierungsprogramme zu schaffen:

- Untersuchung der zellulären Immunreaktion von Hühnerküken nach einer Immunisierung von Eintagsküken mit Salmonella-Lebend- und Inaktivatimpfstoffen.
- Untersuchungen zum Einfluss der Applikationsart von Salmonella-Wild- und Impfstämmen auf die zelluläre Immunreaktion bei Hühnerküken unterschiedlichen Alters.
- Untersuchungen über die Rolle der zellulären Immunreaktion nach Verabreichung von Salmonella-Impfstämmen für die Schutzwirkung gegen eine Salmonellainfektion.
- In Anbetracht der Tatsache, dass in fast allen Schweinebeständen mit dem Vorkommen von latenten Salmonellen-Infektionen, insbesondere mit der für den Menschen bedeutsamen Serovare Typhimurium zu rechnen ist, soll geprüft werden, ob durch Immunisierung eine Ausbreitung dieser Serovare verhindert oder eingeschränkt werden kann und ob serologisch-diagnostische Untersuchungen, ausgeführt nach der Schweine-Salmonellen-Verordnung, beeinflusst werden kann.

Vorgesehene Umsetzung

Die Forschungsergebnisse dienen der Erarbeitung von Verfahren zur gezielten und effektiven Erhöhung des Schutzes der Tiere gegenüber Salmonellen-Infektionen. Neben der Reduzierung der Infektionsrate bei den landwirtschaftlichen Nutztieren selbst besteht das Ziel insbesondere auch darin, Prophylaxe und Bekämpfungsstrategien zu entwickeln, die eine echte Alternative zum Antibiotikaeinsatz in den Tierbeständen darstellen.

Die Ergebnisse finden Eingang bei der Diskussion bzw. der Erarbeitung gesetzlicher Grundlagen zur Salmonellen-Bekämpfung wie der Zoonosenrichtlinie sowie der Hühner- und Schweine-Salmonellen-Verordnung.

3.4 Resistenzentwicklung bei Erregern lebensmittelliefernder Tiere

Problemstellung

Die Therapie von Infektionskrankheiten wird bei Mensch und Tier bislang erfolgreich durch den Einsatz antimikrobieller Substanzen durchgeführt. Das mit diesem Einsatz einhergehende Auftreten von resistenten Keimen gefährdet jedoch zunehmend den Therapieerfolg in der Human- und Veterinärmedizin.

Für das häufige Auftreten therapieresistenter Bakterien in der Humanmedizin wird u.a. auch der überhöhte und unkontrollierbare Einsatz antimikrobieller Stoffe in der Tierproduktion verantwortlich gemacht. Resistente Mikroorganismen vom Tier können sowohl über direkten Kontakt als auch durch vom Tier stammende Lebensmittel auf den Menschen übertragen werden. Darüber hinaus kann eine Verbreitung von Resistenzgenen auf andere Bakterienpezies erfolgen.

Um gesundheitliche Gefahren rechtzeitig erkennen und zum Schutz des Verbrauchers effektive Maßnahmen ergreifen zu können, fordert die WHO daher unter anderem die Etablierung nationaler Überwachungssysteme zum Verbrauch antimikrobieller Substanzen und zur Erfassung der Resistenzsituation.

Aktuelle, repräsentative und valide Daten liegen für Deutschland nicht vor bzw. sind nicht zugänglich. Lokal begrenzte Erhebungen und Untersuchungen mit zum Teil sehr spezifischen Fragestellungen, wie sie vereinzelt in Deutschland durchgeführt werden, sind nach wissenschaftlichem Erkenntnisstand nicht geeignet, das Resistenzgeschehen in Deutschland umfassend zu beschreiben.

Lösungsansatz

Es ist ein nationales veterinärmedizinisches Resistenzmonitoring zu entwickeln, dessen Daten geeignet sind:

- die Resistenzlage von Mikroorganismen tierischen Ursprungs in Deutschland sowie deren Veränderungen zu erfassen
- frühzeitig Resistenzen gegen neue Substanzen Stoffe aufzuzeigen und neue Resistenzmechanismen zu erkennen.
- das Auftreten regionaler Resistenzunterschiede bei Mikroorganismen zu erkennen
- die Aktualität der Empfehlungen für eine "kalkulierte Therapie" beim Einsatz antimikrobieller Substanzen bei Tieren zu gewährleisten
- epidemiologische Zusammenhänge über den Stand, die Entwicklung und Ausbreitung bakterieller Resistenzen abzuleiten
- die Grundlage für eine wissenschaftlich fundierte Risikobewertung antimikrobiell wirksamer Substanzen zu schaffen, welche die Basis für Risikomanagementmaßnahmen im Sinne eines vorbeugenden gesundheitlichen Verbraucherschutzes bildet.

Hierzu ist eine Standardisierung und Weiterentwicklung der Methodik zur Probengewinnung, Keimisolierung sowie eine Identifizierung und Differenzierung der Mikroorganismen sowie die Entwicklung einer entsprechenden Datenbank erforderlich.

Vorgesehene Umsetzung

Nach Abschluss der Forschungsphase sollte die Etablierung eines veterinärmedizinischen Monitorings unter Einbindung der Länderinstitutionen auf der Basis gesetzlicher Grundlagen vorgesehen werden. Die Ergebnisse sollten Grundlage für Therapieempfehlungen bilden.

3.5 Transmissible spongiforme Enzephalopathien bei lebensmittelliefernden Tieren

Problemstellung

Nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand ist von einem Zusammenhang zwischen BSE-Erkrankungen beim Rind und der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit beim Menschen auszugehen. Besonders nach der Feststellung von BSE-Fällen in Deutschland wird die mögliche Gefährdung der Verbraucher durch Verzehr von Lebensmitteln tierischen Ursprungs oder Kontakt mit infizierten Tieren intensiv diskutiert. Dabei können nach dem gegenwärtigen Wissensstand wenig konkrete Aussagen zur Übertragbarkeit des Erregers oder den Mechanismen der Pathogenese dieser neuartigen Erkrankung gemacht werden. Ebenso ist unklar, ob TSE- oder BSE-bezogene Veränderungen auch bei anderen Nutztieren außer Rind und Schaf vorkommen und möglicherweise unerkannt in die Nahrungskette des Menschen gelangen.

Lösungsansatz

- Interspeziesübertragung vom Rind auf andere Spezies im Tiermodell Schaf
- Pathogenese im Schwein und bei Fischen
- Klonierung und Expression der Prionen von Hamster, Schaf und Rind in E. coli (Herstellung zur Weiterverwendung in in-vitro-Tests und zur Gewinnung monoklonaler Antikörper)
- Epitop-Kartierung der Prion-Proteine von Hamster, Schaf und Rind unter Verwendung selbst hergestellter und anderweitig verfügbarer monoklonaler Antikörper (Gewinnung molekularer Information zu den Virulenzeigenschaften)
- Genotypisierung von Prionenstämmen (Charakterisierung des Ausmaßes der Variabilität der Priongene aus dem Rind)
- Entwicklung eines Nachweisverfahrens auf der Grundlage der Immuno-PCR

Über molekulare Untersuchungen am Erreger soll herausgefunden werden, welche strukturellen Charakteristika eines Prionenstammes dessen krankmachende Eigenschaften kodieren oder damit im Zusammenhang stehen. Dazu werden die Prion-Proteine in vitro exprimiert und hinsichtlich der Verteilung aktiver Zentren (immunodominante Epitope, Adhärenzorte) charakterisiert. Dadurch wird es auch möglich, Art und Ausmaß eventueller struktureller Variationen des Erregers aufzuklären.

Mit diesen Werkzeugen wird es schließlich möglich sein, umfangreiche in-vitro- und post-mortem-Untersuchungen an klinischem Material zur Aufklärung der Pathogenese durchzuführen.

Zur Untersuchung des Vorkommens pathogener Prionen außerhalb der Rinderbestände sollen gezielt alte Tiere aus Zuchtschweine- und Zuchtgeflügelbeständen untersucht werden, um daraus resultierende Risiken für den Verbraucher abzuschätzen.

Vorgesehene Umsetzung

Die am BgVV geplanten Forschungsarbeiten sollen einen Beitrag zur Beantwortung folgender Fragen liefern:

- Kommen TSE- oder BSE-bezogene Veränderungen auch bei anderen Nutztieren als Rind und Schaf vor und gelangen diese möglicherweise unerkannt in die Nahrungskette des Menschen?
- Kommt für das Vorkommen der positiven Nachweise bei Rindern in Deutschland nur die „englische“ Pathogenese in Frage oder gibt es andere mögliche Infektionsquellen ?
- Hatte die bis 2000 praktizierte Verfütterung von Produkten aus der Tierkörperbeseitigung an Schweine und Geflügel Auswirkungen auf BSE-ähnliche Veränderungen im Gehirn, die nur auf Grund der kürzeren Lebensdauer dieser Tiere bis zur Schlachtung nicht klinisch sichtbar wurden?
- Erwachsen aus latenten TSE- oder BSE-bezogenen Veränderungen bei bislang nicht untersuchten Tierarten (z. B: Schwein und Geflügel) gesundheitliche Risiken für den Verbraucher?

Die Ergebnisse bilden die Grundlage für die Entwicklung effektiver Bekämpfungsstrategien. Sie dienen ebenfalls der wissenschaftlichen Beratung der Bundesregierung und der Unterstützung zukünftiger gesetzgeberischer Aktivitäten.

4. Tierschutz

4.1 Entwicklung und Evaluierung von Alternativmethoden zum Tierversuch bei der Sicherheitsprüfung von Chemikalien, kosmetischen Inhaltsstoffen, Arzneimitteln, Biomaterialien sowie bei diagnostischen Verfahren

Problemstellung

§ 7 Abs. 2 des TSchG verlangt von Wissenschaftlern die Prüfung, ob Tierversuche durch andere Verfahren oder Methoden ersetzt werden können. Außerdem fordert § 9 Abs. 2 TSchG in Übereinstimmung mit der EU-Richtlinie 86/609/EWG zum Umgang mit Versuchstieren die Beschränkung von Tierversuchen auf das unerlässliche Maß. Statt dessen sollen tierversuchsfreie Methoden verwendet und entwickelt werden.

Neben Tierversuchen in der Grundlagenforschung gibt es aber auch solche, die im Rahmen des Verbraucherschutzes international gesetzlich vorgeschrieben sind, bevor ein Produkt zugelassen oder in den Verkehr gebracht werden darf. Dazu gehören sicherheitstoxikologische Prüfungen zur Giftigkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln, Chemikalien und Pflanzenschutzmitteln, die in Deutschland den größten Teil der Tierversuche ausmachen. ZEBET hat vordringlich die behördliche Aufgabe, durch eigene Forschung und Forschungsförderung dazu beizutragen, dass behördlich vorgeschriebene Tierversuche durch Alternativmethoden ersetzt werden und gleichzeitig die Sicherheit von Produkten unter Verbraucher- und Umweltschutzaspekten ausreichend gewährleistet wird.

Lösungsansatz

Da behördlich vorgeschriebene Tierversuche international durch die EU, OECD und ICH standardisiert sind, können sie unter Tierschutzaspekten durch tierversuchsfreie Methoden ersetzt werden oder durch Methoden, bei denen geringere Tierzahlen verwendet werden. Gleichzeitig müssen die neuen Methoden in gleicher Weise sicherheitstoxikologische Risikoabschätzungen ermöglichen wie die etablierten Tierversuche. Die Zuverlässigkeit tierversuchsfreier Methoden wird deshalb in experimentellen Ringstudien, sogenannten Validierungsstudien, bezüglich ihrer Reproduzierbarkeit und ihrer Aussagefähigkeit im Vergleich zu Tierversuchen überprüft. ZEBET hat ein inzwischen international akzeptiertes Konzept zur

wissenschaftlichen Validierung von Alternativmethoden erarbeitet und anhand mehrerer tierversuchsfreier Methoden gezeigt, dass das Validierungskonzept realistisch und umsetzbar ist, denn die validierten Methoden wurden inzwischen anstelle der bisher üblichen Tierversuche international von EU, OECD und ICH akzeptiert.

ZEBET koordiniert Validierungsstudien im Auftrag internationaler Institutionen und betreut die biostatistische Planung und Auswertung dieser Studien. In der EU hat der Ersatz von Tierversuchen im Rahmen der sicherheitstoxikologischen Bewertung von Kosmetika höchste Priorität. ZEBET entwickelt und validiert aufgrund der genannten Vorgaben in vitro Tests zur Prüfung auf haut- und augenreizende Eigenschaften. Außerdem arbeitet ZEBET in Kooperation mit Firmen der Arzneimittelindustrie an der Weiterentwicklung eines tierversuchsfreien Tests zur Prüfung auf embryotoxische Eigenschaften, dem EST, bei dem embryonale Stammzellen eingesetzt werden und der bei ZEBET entwickelt wurde.

Vorgesehene Umsetzung

Validierte Alternativmethoden zu behördlich vorgeschriebenen Tierversuchen werden nach Begutachtung durch den Wissenschaftlichen Beirat des EU-Validierungszentrums ECVAM im JRC der EU in Ispra/Italien auf ihre Validität zur Anwendung für sicherheitstoxikologische, behördliche Zwecke der EU Kommission zur Aufnahme in ihre Prüfvorschriften vorgeschlagen. Mehrere toxikologische in vitro Tests, an deren experimenteller Validierung ZEBET beteiligt war, wurden inzwischen in das entsprechende Regelwerk aufgenommen, den Anhang V der Gefahrstoffverordnung (EU-Richtlinie 67/548/EWG), wie z. B. die Tests zur Prüfung auf Ätzwirkungen an der Haut und auf phototoxische Eigenschaften (EU-Richtlinie 2000/33/EG). Die EU schlägt jetzt die weltweite internationale Akzeptierung der neuen Methoden durch die OECD vor.

Es ist deshalb Ziel der gegenwärtig bei ZEBET durchgeführten Projekte, dass die neuen Methoden ebenfalls nach Begutachtung durch ECVAM und die EU international für behördliche Zwecke akzeptiert werden.

4.2 Tierschutz bei Haltung, Transport und Schlachtung von Nutztieren und seine Relevanz für den Verbraucherschutz

Problemstellung

Der tierschutzgerechte Transport landwirtschaftlicher Nutztiere ist auf europäischer und deutscher Ebene gesetzlichen Regelungen unterworfen. Wie die Diskussion zum Europäischen Übereinkommen zum Schutz von Tieren beim internationalen Transport zeigt, ist die wissenschaftliche Basis für die zu treffenden Regelungen und Anforderungen noch sehr begrenzt. So ist z. B. während des Ferntransportes in den mediterranen Raum eine übermäßige physiologische, ethologische oder thermische Belastung der Tiere nicht auszuschließen. Viele grundlegende Zusammenhänge zur Versorgung der Tiere, zur Ventilation der Fahrzeuge und zum Einfluss von Beschleunigungen und Vibrationen sind nicht ausreichend bekannt, um gesetzliche Anforderungen an den Tierschutz beim Transport festzulegen.

Mit dem Auftreten von Seuchen, wie der aviären Influenza, sieht der Bundesmaßnahmenkatalog die tierschutzgerechte Tötung ganzer Geflügelbestände vor. Als Tötungsverfahren sind die in Abschnitt 4 der Tierschutz-Schlachtverordnung genannten Methoden zulässig, die jedoch eine Einzeltierbehandlung vorsehen. Zur Vermeidung der Verbreitung hochkontagiöser Infektionserreger sowie zur Reduzierung der Stressbelastung wird in letzter Zeit dazu übergegangen, die Tiere durch die Anwendung von Gasen im Bestand zu töten. In Italien wurden zu diesem Zweck Abgase aus Verbrennungsmotoren in Ställe eingeleitet, in Dänemark kam Blausäure zur Anwendung. Beide Verfahren sind unter Umwelt- und Tierschutzaspekten umstritten.

Lösungsansatz

Das Fachgebiet 911 untersucht innerhalb des EU-Projektes "Minimising stress inducing factors on cattle during handling and transport to improve animal welfare and meat quality - CATRA" als Schwerpunkt den Langzeittransport von Schlachtrindern. Erste Ergebnisse

deuten darauf hin, dass die Vorbereitung der Transporte durch die Ausstattung, den Transport zur Sammelstation, das Wiegen der Tiere und durch die Zusammenstellung der Transportgruppen sowie das Beladen der Fahrzeuge in höherem Maße Belastungen induziert als der Transport selbst. Dabei kann es allerdings zu Defiziten in der Futter- und Wasserversorgung kommen.

Die Bundesregierung ersucht Entscheidungshilfe für die Weiterentwicklung der Regelungen zum tierschutzgerechten Transport von Rindern, insbesondere zu den technischen Voraussetzungen für eine bedarfsgerechte Versorgung während des Ferntransportes und zur Ventilation der Fahrzeuge. Zusätzlich soll der Transport von mit Rindern beladenen Straßenfahrzeugen auf Roll-on-roll-off-Fähren untersucht werden.

In einer von der DG Sanco finanzierten Studie werden parallel zu den oben genannten Untersuchungen die Belastungen von Rindern während des Transportes speziell durch Beschleunigungen und Vibrationen untersucht. Hierdurch werden konkrete technische Hinweise zur Dämpfung von Beschleunigungen und Vibrationen sowie für den Betrieb von Straßen- und Schienenfahrzeugen erwartet, um die Belastung der Tiere zu mindern.

In einem Projekt zur tierschutzgerechten Tötung von Geflügelbeständen sollen Alternativen zum Einsatz von Blausäure gefunden werden, die bei ihrer Anwendung große Probleme beim Arbeits- und Nachbarschaftschutz, der Abdichtung der Stallgebäude und auch in ethischer Hinsicht aufwirft. Geprüft werden u. a. Phosphid (PH_3), Schwefelwasserstoff (H_2S) und Kohlenmonoxid (CO). Wichtige Bewertungskriterien sind die rasche Anflutung einer ausreichenden Gaskonzentration zur schnellen, schmerzlosen und exzitationsarmen oder -freien Tötung der Tiere im Stallgebäude und der Schutz von Anwendern, Nachbarn und Umwelt.

Vorgesehene Umsetzung

Aufnahme neuer physiologisch, ethologisch, metabolisch und thermisch begründeter Anforderungen und Limitierungen in die Anhänge und Änderungsrichtlinien zur Europäischen Richtlinie zum Tierschutz beim Transport (91/628/EWG), in die Verordnung des Rates zur Festlegung gemeinschaftlicher Kriterien für Aufenthaltsorte (97/1255/EG), die Verordnung des Rates mit zusätzlichen Tierschutzvorschriften für Straßenfahrzeuge zur Beförderung von Tieren während mehr als acht Stunden (98/411/EG) und die Tierschutztransportverordnung. Die Aufnahme neuer tierschutzgerechter Verfahren zur Tötung von Geflügelbeständen in den Bundesmaßnahmenkatalog zum Tierseuchengesetz.

5. Sicherheit von Chemikalien, Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel

5.1 Entwicklung und Evaluierung von Methoden zur Toxizitäts- und Kanzerogenitätsprüfung

5.1.1 Sicherheit von Chemikalien

Problemstellung

Die Prüfung von Chemikalien erfolgt derzeit unter Anwendung von zum Teil umfänglichen Tierversuchen, wobei die Erfassung toxischer Wirkungen überwiegend mit morphologischen Methoden (makroskopisch und mikroskopische Organuntersuchungen, Organengewichte) erfolgt. Über den Mechanismus der entstandenen Schädigung geben derartige Untersuchungen wenig Informationen. Weiterhin bestehen bei der Übertragung der Befunde vom Tier auf den Menschen, für welchen die Risikobewertung letztendlich durchgeführt wird, Kenntnislücken.

Lösungsansatz

Toxikodynamische Ebene:

Aussagen zu mechanistischen Vorgängen mit einem möglichen Ausblick, derartige Untersuchungen in weiterer Zukunft auch in vitro durchführen zu können, gibt die Anwendung mo-

derer molekularbiologischer Methoden. In einem Verbundprojekt werden exemplarisch parallel zu den konventionellen Untersuchungen im Tierversuch Untersuchungen von Gewebeproben mittels Genchiptechnologie und Proteomtechnologie vorgenommen. Während die Verbundpartner Genchiptechnologie anwenden, wird im BgVV die Proteomicstechnik aufgebaut. Mittels der Genchiptechnik kann die Aktivierung von Genabschnitten („Expressionsanalyse“) beobachtet werden, während die Analyse der gebildeten Proteine die Einwirkung einer Chemikalie auf der Transcriptions- und Translationsebene („Proteinanalyse“) zu verfolgen erlaubt. Die Kombination aus beiden Informationen gibt Einblick in die für die Entstehung einer Schädigung verantwortlichen Mechanismen. Während in der ersten Phase derartige Analysen zur Validierung parallel zu dem konventionellen Tierversuch durchgeführt werden müssen, zeichnet sich eine zukünftige Möglichkeit darin ab, derartige Untersuchungen in Gewebekulturen verschiedener Organe auszuführen. Dies beinhaltet auch die Möglichkeit paralleler Untersuchungen in Zellkulturen tierischen wie menschlichen Ursprungs und trägt somit zur Verbesserung der Interspeziesextrapolation bei.

Toxikokinetische Ebene:

Die Metabolisierung von Fremdstoffen ist oftmals der entscheidende Faktor für die „interne“ Exposition, d.h. für die Gesamtkörperexposition wie auch für die Exposition des Zielorgans. Die Untersuchung der Metabolisierung in kultivierten Zellen, welche mit humanen bzw. tierischen (Ratte, Maus) CYP-Isoenzymen (CYP = Cytochrom P-450) transfiziert sind, erlaubt eine Abschätzung der Unterschiede zwischen den Spezies in der Metabolisierung eines Fremdstoffes durch ein spezifisches Isoenzym. Untersuchungen zur Variabilität der Aktivität von CYP-Isoenzymen in der gleichen Spezies lassen erkennen, welche Variationsbreite vorhanden ist.

Toxikokinetisch/toxikodynamische Ebene:

An dem Beispiel des Cometassays, der zur Feststellung bestimmter genotoxischer Schädigung dient, soll eine Kombination der Aussage zur Variationsbreite der Metabolisierungskapazität innerhalb der Spezies Mensch mit einer Aussage zur Auslösbarkeit von DNA-Strangbrüchen kombiniert werden.

Vorgesehene Umsetzung

Die Ergebnisse aus diesen Untersuchungen werden direkt im Rahmen von Bewertungsberichten als Interspezies-Faktoren (Tier – Mensch) und zur Abschätzung der Größe der Intraspeziesvariabilität (unterschiedliche Empfindlichkeit innerhalb der Spezies Mensch) verwendet.

Die Methoden werden weiterentwickelt und mit dem Ziel einer Anerkennung als OECD-Methode validiert.

5.1.2 Sicherheit von Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel

Problemstellung

Gesundheitsgefährdende Wirkungen von Pestiziden auf den Menschen sind häufig Gegenstand öffentlich und kontrovers geführte Diskussionen.

Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel müssen biozid wirksame Stoffe enthalten, um durch Eingriff in den Stoffwechsel lebender Schadorganismen diese in ihrer Vermehrung hemmen oder abtöten zu können. Mit ihrer Anwendung können deshalb Gefährdungen für die Gesundheit des Menschen und die Umwelt verbunden sein. Gesundheitliche Risiken für den Verbraucher durch Rückstände von biozid wirksamen Stoffen in oder auf Lebensmitteln oder in Innenräumen nach Ausbringung von Schädlingsbekämpfungsmitteln müssen sicher ausgeschlossen werden können. Die zentrale Frage ist: Wie können für den Menschen gesundheitsgefährdende Wirkungen eines Stoffes mit Hilfe toxikologischer Testsysteme erfasst und hinsichtlich ihrer Risiken charakterisiert werden ?

Tierexperimentelle Studien sind heute essentiell für die Erfassung von Wirkprofil und Dosis-Wirkungs-Beziehungen zur Ermittlung einer Dosis ohne schädliche Wirkung (NOAEL). Dies schließt insbesondere Studien zur chronischen Toxizität, Kanzerogenität und Studien über mehrere Generationen mit ein. Spezifische Effekte, z.B. teratogene, neuro- und gentoxische Wirkungen, werden in Kurzzeit-Studien untersucht. Nach Ermittlung eines NOAEL mit Bezug auf einen humanrelevanten Effekt kann durch Extrapolation eine tolerierbare Dosis, z.B. ein ADI-Wert, hergeleitet werden. Im allgemeinen wird diese Extrapolation der Ergebnisse aus den Tierstudien zum Menschen mit Hilfe von Sicherheitsfaktoren vorgenommen. Hierzu ist die Verwendung von vergleichenden Daten zur Toxikokinetik und zur Suszeptibilität von Tier und Mensch von außerordentlicher Bedeutung. Unterschiede in diesen Parametern beeinflussen die Größe des Sicherheitsfaktors im besonderen. Jedoch sind in den meisten Fällen Daten zur Toxikokinetik und Sensitivität beim Menschen nicht vorhanden.

Wenn durch chemische Stoffe bedingte gesundheitliche Risiken erkannt und beurteilt werden sollen, muss man in der Lage sein, a) Informationen über Dosis-Wirkungs-Beziehungen zu bewerten, die zugrundeliegenden Wirkmechanismen zu identifizieren b) die interindividuelle Variabilität hinsichtlich einer genetischen oder sonstigen Suszeptibilität zu erkennen sowie c) mögliche Kombinations-Effekte mehrerer simultan einwirkender Stoffe in Betracht zu ziehen. Hiervon ausgehend werden Kenntnislücken charakterisiert und der hierzu erforderliche Forschungsbedarf definiert.

Lösungsansatz

a) Die sichere Erfassung und Charakterisierung von Wirkschwellen im Tierexperiment hängt wesentlich von der getroffenen Wahl an Dosierungen ab. Komplikationen können auftreten, wenn der Effekt in einer Spezies aber nicht in einer anderen auftritt, oder wenn eine Spezies wesentlich sensitiver reagiert als die andere. Im allgemeinen werden Daten der sensitivsten Spezies zu Grunde gelegt. Zur Beurteilung von Wirkschwellen sind Kenntnisse zum Wirkungsmechanismus des Stoffes von elementarer Bedeutung. Hierzu ist die Ermittlung der biochemischen Vorgänge, in die die bioziden Stoffe eingreifen, entscheidend. Je besser die Mechanismen verstanden werden, desto besser wird man in der Lage sein, Bedingungen für regulatorische Entscheidungen definieren zu können, unter denen gesundheitsgefährdende Biozide eine sichere Verwendung finden können. So besteht derzeit Klärungsbedarf hinsichtlich endokriner Wirkungen bestimmter Biozide. In verschiedenen Forschungsvorhaben werden in tierexperimentellen aber auch in vitro Untersuchungen Wirkungen und Wirkmechanismen von z. B. Vinclozolin und Organozinnverbindungen auf das Sexualhormonsystem und die Reproduktion studiert. Hinsichtlich der Erkennung endokriner Effekte kommt der Validierung neuer Prüfparameter und Methoden besondere Bedeutung zu.

b) Ein weiterer Bereich von hoher Relevanz ist die Charakterisierung der biochemischen Grundlagen der individuellen Suszeptibilität, da hinsichtlich toxischer Risiken eine besondere Empfindlichkeit für das einzelne Individuum von extremer Bedeutung ist. Genetisch bedingte Polymorphismen aber auch andere Ursachen, wie z. B. Krankheiten, spielen hier eine entscheidende Rolle. Gene, die Polymorphismen aufweisen, sind an toxikokinetischen (z.B. am Metabolismus) aber auch an toxikodynamischen Prozessen (z. B. an Rezeptor-Affinitäten) beteiligt. Im Innenraumbereich werden z. B. die neuroaktiven Pyrethroide zum einen als dauerhafte Schutzausrüstung für Wollteppiche und Teppichböden, zum anderen bei Schädlingsbekämpfungsmaßnahmen eingesetzt. Vereinzelt beobachtete pyrethroid-spezifische Symptome nach einer Schädlingsbekämpfungsmaßnahme zeigen oftmals keinen Zusammenhang mit der Höhe der äußeren oder inneren Belastung. Neben der Möglichkeit eines direkten Hautkontaktes ist offenbar eine spezielle Empfindlichkeit gegenüber diesen Wirkstoffen bei einzelnen Personen für das Auftreten der Beschwerden verantwortlich. Hinsichtlich der Ursachen besteht Forschungsbedarf.

c) Die Analyse der Wirkungen von Stoffkombinationen scheint nicht in einem ausreichenden Umfang untersucht.. So können insbesondere nach Anwendung von Schädlingsbekämpfungsmitteln in Innenräumen - z.B. bei Überdosierung oder nach nicht erfolgter Dekontamination -, als Folge des Zusammenwirkens von zwei oder mehreren Stoffen grundsätzlich

synergistische aber auch antagonistische Wirkungen angenommen werden, sofern die aufnehmbaren Dosen im Bereich der Wirkschwellen liegen. Relevante Interaktionen sind denkbar wie z.B. bei der gleichzeitige Aufnahme eines Pyrethroids mit Piperonylbutoxid oder einem Organophosphat. In einem Forschungsvorhaben sollen auf der Basis von Messungen in verschiedenen Matrices nach Ausbringung von Insektiziden in Flugzeugen Expositionsabschätzungen vorgenommen werden. Mit dem Ziel, eine offene Ausbringung von Schädlingsbekämpfungsmitteln in Gegenwart von Fluggästen und Besatzung (inflight-spray-Maßnahme) durch weniger kritische Verfahrensweisen zu ersetzen, werden neue, so genannte preflight Methoden mit verschiedenen Bioziden zur Desinsektion in Abwesenheit von Crew und Passagieren erprobt.

Des Weiteren werden Dekontaminationsmaßnahmen mit dem Ziel einer Expositionsminde rung untersucht. Rückstände von Entwesungsmitteln nach Schädlingsbekämpfungsmaßnahmen in Innenräumen sind z.T. über mehrere Jahre eine Quelle für Innenraumbelastungen. Dekontaminationsmaßnahmen führen hier zu einer deutlichen Verbesserung z. B. der Innenraumluftqualität. Zur Zeit fehlende Prüfverfahren zur Beurteilung der Effizienz von Dekontaminationsmaßnahmen werden entwickelt und standardisiert.

Vorgesehene Umsetzung

Auf der Grundlage der Forschungsergebnisse werden gesundheitliche Beurteilungen und Risikoabschätzungen vorgenommen sowie Vorschläge zur Regulation biozid wirksamer Stoffe erarbeitet. Sie dienen der wissenschaftlichen Beratung der Bundesregierung und der Unterstützung gesetzgeberischer Aktivitäten im Rahmen des künftigen Biozid- und anderer Gesetze. Geeignete Parameter und Methoden sollen Eingang in die OECD-Guidelines finden (Reproduktionstoxizität bei Vögeln). Die Ergebnisse zu den Expositionsabschätzungen nach Schädlingsbekämpfungsmaßnahmen in Flugzeugen sind nicht nur für deutsche Fluggesellschaften von Bedeutung, sondern sie haben internationalen Charakter und werden deshalb der WHO zur Umsetzung in entsprechende Richtlinien zugänglich gemacht.

5.2 Entwicklung und Evaluierung von Methoden zur verbesserten Risikoabschätzung von Chemikalien

Problemstellung

Die Risikobewertung von Stoffen umfasst neben der Bewertung schädigender Effekte die Bewertung der Menge, welcher der Verbraucher, eingeschlossen bestimmte Risikopopulationen wie Kinder, durch Kontakt mit Haushaltschemikalien, Putzmitteln, Seifen, Kosmetika, durch Umgang mit Klebern und Farben, durch Einatmen von Innenluft sowie in Nahrungsmitteln ausgesetzt ist. Während Daten zum schädigenden Effekt aus Tierversuchen standardisiert und verhältnismäßig genau ermittelt werden können, lässt sich die Exposition des Verbrauchers nur mit großen Ungenauigkeiten und Unsicherheiten abschätzen. Eigentliches Ziel der Risikobewertung ist es, die Notwendigkeit von risikoreduzierenden Maßnahmen beurteilen und diese begründet der jeweiligen Risikosituation/Expositionssituation anpassen zu können.

Lösungsansatz

Mehrere Wege werden eingeschlagen, um zu einer verbesserten Datenlage zu gelangen. Im Bereich der konkreten Fallberichte mit Schädigungen durch Exposition gegenüber Chemikalien (Fallmeldungen nach § 16 e ChemG) wird durch eine Verbesserung der Produktinformation und eine verbesserte Erfassung der Produkte, welche Schädigungen hervorgerufen haben, der Informationsgehalt der Meldungen nutzbar gemacht. Hierzu gehört auch eine Verbesserung des Austausches von Informationen zu Bestandteilen von Produkten. Auf der Ebene der Modellbildung für die Abschätzung von Expositionen aus modellhaften Szenarien wird durch ein Datensammelprogramm die Grundlage für eine realistischere Abschätzung von Verhaltensweisen und Expositionsmustern geschaffen. Auf der Ebene der Parameter-

schätzungen wird die Entscheidungsfindung unter Unsicherheit durch alternative mathematische Modellierungen dargestellt.

Vorgesehene Umsetzung

Die gewonnenen Erkenntnisse fließen in die Neufassung des EU-Technical Guidance Document ein, welches den Leitfaden für die wissenschaftliche Bewertung von Chemikalien und Bioziden innerhalb Europas darstellt. Arbeiten zu der Implementierung neuer Methoden bei der Expositionsabschätzung finden auch im außereuropäischen Raum z.B. innerhalb IPCS/WHO statt. Auch hier werden die gewonnenen Kenntnisse eingebracht.

Berlin, im Mai 2001