



# **Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin**

## **Tätigkeitsbericht 2000/2001**

- Teil 1    Kurzübersicht Fachbereiche und Fachgruppen**
- Teil 2    Zentrale Verwaltung**
- Teil 3    Arbeitsberichte und Arbeitsergebnisse aus den Fachbereichen  
          und Fachgruppen**
- Teil 4    Publikationen und Vorträge**
- Teil 5    Veröffentlichungen des BgVV**

## Teil 1 Kurzübersicht Fachbereiche und Fachgruppen

### 3.1 Fachbereich 1

#### **Toxikologie der Lebensmittel und Bedarfsgegenstände, Ernährungsmedizin**

##### **Fachgruppe 11 (Ernährungsmedizin)**

- Erstellung von wissenschaftlichen Gutachten und Stellungnahmen zu Fragen der Ernährungsmedizin, die unmittelbar oder mittelbar mit der Lebensmittelsicherheit oder dem Verbraucherschutz im Hinblick auf die Gesundheit des Menschen in Zusammenhang stehen, insbesondere in den Bereichen
- herkömmliche Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs, Nahrungsergänzungsmittel, Lebensmittelinhalts- und -zusatzstoffe, neuartige Lebensmittel, diätetische Lebensmittel sowie Stoffe zu ernährungsphysiologischen Zwecken
- Ernährung und Ernährungsformen, Prävention von ernährungsbedingten Erkrankungen
- Wissenschaftliche Beratung der Bundesregierung zu ernährungsmedizinischen Fragen im Lebensmittelrecht (national, EU, Codex Alimentarius), bei Ernährungsprogrammen und Ernährungsberichten
- Zusammenarbeit mit anderen wissenschaftlichen Einrichtungen und Behörden auf nationaler und internationaler Ebene auf dem Gebiet der Lebensmittelsicherheit, der Ernährung und des Verbraucherschutzes

##### **Fachgruppe 12 (Toxikologie der Lebensmittel und Bedarfsgegenstände)**

- Toxikologische Beurteilung von Stoffen in Lebensmitteln, Genussmitteln und Tabakwaren. Dazu gehören natürlich vorkommende Inhaltsstoffe, Lebensmittelzusatzstoffe, Kontaminanten sowie neuartige Lebensmittel.
- Toxikologische Beurteilung von Materialien im Kontakt mit Lebensmitteln und von Bestandteilen sonstiger Bedarfsgegenstände
- Gesundheitliche Beurteilung von Inhaltsstoffen und Verunreinigungen in kosmetischen Mitteln.

### 3.2 Fachbereich 2

#### **Chemie und Technologie der Lebensmittel und Bedarfsgegenstände**

- Erarbeitung und Normierung analytischer Vorschriften und Probenahmeverfahren für Lebensmittel, Kosmetika, Tabakerzeugnisse und sonstige Bedarfsgegenstände
- Bewertung von Lebensmittelzusatzstoffen, Beurteilung der Herstellungsverfahren dieser Produkte
- Erstprüfstelle für die Zulassung neuartiger Lebensmittel und Lebensmittelzutaten.
- Entwicklung und Standardisierung von Verfahren zum Nachweis von Lebensmitteln aus gentechnisch veränderten Organismen
- Nachweis und Beurteilung von Kontaminanten in Lebensmitteln
- Nationales und EU-Referenzlabor für Rückstände von pharmakologisch wirksamen Stoffen ( $\beta$ -Agonisten, Chloramphenicol)
- Obergutachterstelle für die Auslandsweinkontrolle
- Nationale Koordinierungsstelle für die NNR Isotopen Weindatenbank der EU

### **Fachbereich 3**

#### **Hygiene der Lebensmittel und Bedarfsgegenstände**

- Erfassung, Vorausschätzung und Bewertung gesundheitlicher Risiken, die sich aus natürlichem Keimgehalt, mikrobieller Verunreinigung, der Vermehrung und Toxinbildung von Mikroorganismen sowie dem Gehalt an Biotoxinen in Lebensmitteln ergeben.
- Epidemiologische Untersuchungen bei Lebensmittelinfektionen und –intoxikationen.
- Entwicklung von alternativen Schlachtier- und Fleischuntersuchungssystemen unter Beachtung risikoanalytischer Grundsätze sowie von Konzepten zur amtlichen Überwachung betrieblicher Eigenkontrollen.
- Hygienische Bewertung von Anlagen und Verfahren der Lebensmittelgewinnung und –behandlung.
- Gewinnung, Herstellung und Bereitstellung von Referenzmaterialien sowie Standardisierung von Methoden zur Untersuchung von Lebensmitteln tierischer Herkunft.
- Nationale Referenzlaboratorien für Milch, Milchprodukte und marine Biotoxine.

### **3.4 Fachbereich 4**

#### **Bakterielle Tierseuchen und Bekämpfung von Zoonosen**

- Forschung zur Entwicklung von Verfahren der Bekämpfung von Zoonosen (Infektionskrankheiten, die vom Tier auf den Menschen und umgekehrt übertragbar sind) und weiterer bakteriell bedingter Infektionskrankheiten bei Nutztieren als Voraussetzung für die Schaffung gesunder Tierbestände zur Produktion hochwertiger Lebensmittel.
- Molekularbiologische und genotypische Charakterisierung und Differenzierung von Krankheitserregern.
- Nationale Veterinärmedizinische Referenzlabore für folgende Zoonosen und anzeigepflichtige Tierseuchen: Milzbrand, Lungenseuche, Psittakose, Rauschbrand, Rotz, Tuber-kulose des Rindes und Mykobakterieninfektionen der Tiere, Vibrionenabort der Rinder.

### **Fachbereich 5**

#### **Diagnostik und Epidemiologie**

- Die Aufgaben des Fachbereiches „Diagnostik und Epidemiologie“ umfassen die Bereiche der Molekularbiologie, der klassischen Mikrobiologie (Bakteriologie, Virologie, Immunologie) sowie der Parasitologie, wobei der Schwerpunkt der Arbeiten auf der Erfassung, Pathogenese, Epidemiologie und Prävention von Zoonosen (Krankheiten, die vom Tier auf den Menschen übertragen werden) liegt. Zugleich werden Aufgaben der Tierkörperbeseitigung und der Fischkrankheiten bearbeitet.
- Die Arbeitsschwerpunkte der experimentellen und gutachtlichen Tätigkeiten sind die Reduzierung von Gefahren, denen der Verbraucher durch vom Tier auf den Menschen übertragbare Krankheiten ausgesetzt ist. Besonders intensiv werden dabei solche Zoonosen bearbeitet, bei denen das Lebensmittel eine Vektorfunktion des Krankheitserregers übernehmen kann.
- Der Fachbereich vollzieht die amtliche Zulassung von In-vitro-Tierseuchendiagnostika.
- Einzelne Fachgebiete nehmen die Aufgabe „Nationaler Referenzlaboratorien“ wahr.

## **Fachbereich 6**

### **Tierarzneimittelzulassung und -rückstandskontrolle, Futterzusatzstoffe**

- Begutachtung und Zulassung von Arzneimitteln für Tiere.
- Unterbreitung von Vorschlägen für zulässige Höchstmengen pharmakologisch wirksamer Substanzen in Lebensmitteln tierischer Herkunft.
- Pharmakovigilanz sowie Verlängerungen und Änderungen von zugelassenen Tierarzneimitteln.
- Nationale Zentralstelle zur Koordinierung und Erfassung von Rückstandskontrollen bei Schlachttieren und Lebensmitteln tierischer Herkunft.
- Beurteilung von Zusatzstoffen und Schadstoffen in Futtermitteln hinsichtlich der gesundheitlichen Unbedenklichkeit.
- Versuchstierkunde und Tierschutz von Versuchstieren.

## **Fachbereich 7**

### **Pflanzenschutz und Schädlingsbekämpfungsmittel**

- Zulassung von Pflanzenschutzmitteln
- Prüfung von Wirkstoffen
- Festlegung von Höchstmengen
- Analytik von Pflanzenschutzmitteln
- Einstufung und Kennzeichnung von Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmitteln
- Begutachtung von Holzschutzmitteln

## **Fachbereich 8**

### **Chemikalienbewertung**

- Bewertung der Gesundheitsgefahren sowie Vorschläge zur Einstufung und Kennzeichnung von Chemikalien mit dem Ziel des Schutzes des Verbrauchers.
- Bewertung von gesundheitlichen Schäden beim Menschen durch Chemikalien nach ChemG mit dem Ziel des Vorschlags risikomindernder Maßnahmen.
- Fragen des Transports giftiger und ätzender Gefahrgüter auf den nationalen und grenzüberschreitenden Land-, Wasser- und Luftwegen.
- Entwicklung und Fortführung einer Gefahrstoff-Datenbank zur Information bei Gefährdung durch Unfälle, insbesondere für Feuerwehr, Polizei, Gesundheits- und Umweltbehörden.

## **Fachgruppe 91**

### **Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET)**

- Erfassung, Dokumentation und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen mit dem Ziel, Tierversuche so weit wie möglich zu vermeiden und Wissenschaft und Forschung zum Einsatz tierversuchsfreier Methoden zu bewegen. Zu diesem Zweck wird eigene Forschung durchgeführt; und es werden Forschungsaufgaben an andere Institutionen vergeben.
- Spezielle Aufgaben des Tierschutzes in Haltung und Transport von Nutztieren.

## **Fachgruppe 92**

### **Zentrale Erfassungs- und Bewertungsstelle für Umweltchemikalien (ZEBS)**

Sammlung und Bewertung von Daten über das Vorkommen und die Gehalte chemischer Rückstände und Verunreinigungen in Lebensmitteln mit dem Ziel, im Sinne des vorbeugenden gesundheitlichen Verbraucherschutzes die Belastung der Lebensmittel und damit die Exposition des Konsumenten mit diesen Stoffen frühzeitig zu ermitteln und mögliche Gesundheitsrisiken durch geeignete Gegenmaßnahmen zu vermeiden.

## Inhaltsverzeichnis Tätigkeitsbericht 2000/2001

### 1. Kurzübersicht Fachbereiche und Fachgruppen

- 1.1. Fachbereich 1
- 1.2. Fachbereich 2
- 1.3. Fachbereich 3
- 1.4. Fachbereich 4
- 1.5. Fachbereich 5
- 1.6. Fachbereich 6
- 1.7. Fachbereich 7
- 1.8. Fachbereich 8
- 1.9. Fachgruppe 91
- 1.10. Fachgruppe 92

### 2. Zentrale Verwaltung

- 2.1 Daten und Fakten
  - 2.1.1 Daten und Fakten zum BgVV
  - 2.1.2 Daten und Fakten zur Zentralen Verwaltung
- 2.2 Personalwesen
- 2.3 Ausbildung
- 2.4 Fortbildung
- 2.5 Haushalt
- 2.6 Rechtsangelegenheiten
- 2.7 Informationstechnik
- 2.8 Bauwesen und Ausbauplanung
- 2.9 Wissenschaftliche Informationsdienste
  - 2.9.1 Sprachendienst
  - 2.9.2 Bibliotheken
- 2.10 Sonstige Serviceleistungen
  - 2.10.1 Beschaffung
  - 2.10.2 Abfallwirtschaft

### 3. Arbeitsberichte und Arbeitsergebnisse aus den Fachbereichen und Fachgruppen

#### 3.1 Fachbereich 1

- 3.1.1 Fachgruppe 11 - Ernährungsmedizin
- 3.1.2 Fachgruppe 12 - Toxikologie der Lebensmittel und Bedarfsgegenstände
  - 3.1.2.1 Toxikologie der neuartigen Lebensmittel
  - 3.1.2.2 Lebensmittelinhalts- und -zusatzstoffe
  - 3.1.2.3 Toxikologie der kosmetischen Mittel
  - 3.1.2.4 Toxikologie der Materialien im Kontakt mit Lebensmitteln, kosmetischen Mitteln und Tabakerzeugnissen
  - 3.1.2.5 Toxikologie von Genussmitteln und Tabakwaren
  - 3.1.2.6 Toxikologie der Schwermetalle und anderer Lebensmittelkontaminanten
  - 3.1.2.7 Toxikologie der sonstigen Bedarfsgegenstände
- 3.1.3 Experimentelle Tätigkeit
- 3.1.4 Mitarbeit in internationalen Gremien

#### 3.2 Fachbereich 2

- 3.2.1 Detaillierte Aufgabenbeschreibung
- 3.2.2 Fachgruppe 21 Chemie und Technologie
  - 3.2.2.1 Fragen des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes (LMBG) und Zusatzstoffe, Geschäftsstelle des § 35 LMBG
  - 3.2.2.2 Pflanzliche Lebensmittel
  - 3.2.2.3 Zentrale Koordinationsstelle für neuartige Lebensmittel und Gentechnik
  - 3.2.2.4 Lebensmitteltechnologie, Bundeslebensmittelschlüssel
  - 3.2.2.5 Bedarfsgegenstände
  - 3.2.2.6 Kosmetische Mittel und Tabakerzeugnisse
- 3.2.3 Fachgruppe 22 Analytik
  - 3.2.3.1 EU-Referenzlabor für Rückstände von pharmakologisch wirksamen Stoffen (CRL)
  - 3.2.3.2 Kontaminanten, Mykotoxine, pharmakologisch nicht wirksame Rückstände, Nationales Referenzlabor für marine Biotoxine
  - 3.2.3.3 Wein und andere Getränke
  - 3.2.3.4 Instrumentelle Analytik

- 3.2.4 Ausgewählte Arbeitsergebnisse
  - 3.2.4.1 Phthalate in Weich-PVC-Spielzeug
  - 3.2.4.2 Erarbeitung einer Datenbnak "Kunststoff-Empfehlungen"
  - 3.2.4.3 Geographische Herkunftsbestimmung von Drittlandsweinen
  - 3.2.4.4 Chlorierung von Konservierungsstoffen in Kosmetika unter "in use"-Bedingungen
- 3.2.5 Mitarbeit in internationalen Gremien
- 3.2.6 Kommissionen
- 3.3 Fachbereich 3**
- 3.4 Fachbereich 4**
  - 3.4.1 Detaillierte Aufgabenbeschreibung
  - 3.4.2 Arbeitsergebnisse und experimentelle Tätigkeit des Fachbereichs in den Jahren 2000/2001
    - 3.4.2.1 Sonderforschungs-Zwischenbericht *Campylobacter jejuni*
    - 3.4.2.2 Sonderforschungsbericht Mykobakterien-Infektionen
    - 3.4.2.3 Sonderforschungsbericht Rotaviren
    - 3.4.2.4 Sonderforschungs-Zwischenbericht Ochratoxin A
  - 3.4.3 Mitarbeit in internationalen Gremien
- 3.5 Fachbereich 5**
  - 3.5.1 Aufgabenbeschreibung der Fachgebiete
  - 3.5.2 Aufgabenbeschreibung Nationale Referenzlaboratorien (NRL)
  - 3.5.3 Ausgewählte Arbeitsergebnisse
    - 3.5.3.1 Molekularbiologische und veterinärmedizinische Salmonella-Zentrale / NRL Salmonella
      - 3.5.3.1.1 NRL Epidemiologie der Zoonosen (NRL-E)
      - 3.5.3.2 Bakteriologie, NRL Escherichia Coli
        - 3.5.3.2.1 Entwicklung und Validierung von Methoden
        - 3.5.3.2.2 Bearbeitung eingesandter Proben / typisierte Stämme und Herstellung von Referenzmaterial
        - 3.5.3.2.3 Laborvergleichsuntersuchungen
        - 3.5.3.2.4 Weitere Aktivitäten
        - 3.5.3.2.5 Bundesweiter Ringversuch - Basis für die Standardisierung eines molekularbiologischen Verfahrens zur Detektion, Isolierung und Charakterisierung Shigatoxin-produzierenden *E. coli* in Lebensmitteln
      - 3.5.3.3 Forschungsbericht: Neues porcines Influenzavirus-Isolat
      - 3.5.3.4 Forschungsbericht: Untersuchungen zur Überlebensfähigkeit von *Trichinella spiralis* in Mettwurst
    - 3.5.4 Mitarbeit in internationalen Gremien
- 3.6 Fachbereich 6**
  - 3.6.1 Detaillierte Aufgabenbeschreibung
    - 3.6.2.1 Zentrale Steuerung der Zulassung, Aufbereitung, Nachzulassung
    - 3.6.2.2 Antimikrobiell, hormonell und zentral wirksame Tierarzneimittel
    - 3.6.2.3 Antiparasitär wirksame und andere Tierarzneimittel, Umweltverträglichkeit
    - 3.6.2.4 Koordinierung der Höchstmengenfestsetzung, toxikologische Beurteilung
    - 3.6.2.5 Formalpharmazie und Qualitätsbeurteilung von Tierarzneimitteln
    - 3.6.2.6 Wartezeiten, Rückstandsbeurteilung
    - 3.6.2.7 Rückstandsnachweisverfahren für pharmakologisch wirksame Stoffe
    - 3.6.2.8 Zentralstelle zur Koordinierung und Erfassung von Rückstandskontrollen in Lebensmitteln tierischer Herkunft (ZERL)
    - 3.6.2.9 Futterzusatzstoffe und Tierernährung
    - 3.6.2.10 Fachgebiet Versuchstierkunde
- 3.7 Fachbereich 7**
  - 3.7.1 Tätigkeiten nach Pflanzenschutzgesetz und Richtlinie 91/414/EWG
  - 3.7.2 Festlegung von Höchstmengen von Pflanzenschutzmitteln in Lebensmitteln
  - 3.7.3 Analytik von Pflanzenschutzmitteln
  - 3.7.4 Schädlingsbekämpfungsmittel
  - 3.7.5 Holzschutzmittel
  - 3.7.6 Arbeitsergebnisse
    - 3.7.6.1 Harmonisierung der Bewertung reproduktionstoxikologischer Wirkungen in Zusammenarbeit mit der WHO
    - 3.7.6.2 Ableitung einer akuten Referenzdosis (ARfD)

### 3.8 Fachbereich 8

- 3.8.1 Chemikalienbewertung
  - 3.8.1.1 Neustoffe
  - 3.8.1.2 Altstoffe
- 3.8.2 Weitere Arbeitsschwerpunkte
  - 3.8.2.1 Immuntoxikologie
  - 3.8.2.2 Molekulare Toxikologie
  - 3.8.2.3 Sicherheitstechnik, Gefahrguttransport
  - 3.8.2.4 Sicherheitstoxikologie, Bearbeitung für Bund und Länder
  - 3.8.2.5 Datenerfassung und -Verarbeitung  
CHEMIS: Verbraucherschutz durch Information
  - 3.8.2.6 Hormonelle Wirkung von Chemikalien
  - 3.8.2.7 Frauenmilch
  - 3.8.2.8 Variabilität von Enzymen
  - 3.8.2.9 Risikokommunikation
- 3.8.3 Vergiftungsgeschehen
  - 3.8.3.1 Risikogruppe Kinder
- 3.8.4 GLP-Bundesstelle

### 3.9 Fachgruppe 91 ZEBET

- 3.9.1 Detaillierte Aufgabenbeschreibung
- 3.9.2 Dokumentation und Information
  - 3.9.2.1 Informationsdienst
  - 3.9.2.2 ZEBET-Datenbank
- 3.9.3 Validierung und Behördliche Anerkennung
  - 3.9.3.1 ECVAM (Europäische Validierungsbehörde) Projekt: "Validierungsstudie von drei In-vitro-Embryotoxizitätstests"
  - 3.9.3.2 EU Kommission akzeptiert *in vitro* Phototoxizitätstest als erste experimentell validierte tierversuchsfreie Prüfmethode in der Sicherheitstoxikologie
  - 3.9.3.3 Behördliche Anerkennung von zwei Alternativmethoden durch die OECD 2001
- 3.9.4 Forschung und Forschungsförderung
  - 3.9.4.1 BMBF-Verbundprojekt: "Weiterentwicklung eines In-vitro-Embryotoxizitätstests mit embryonalen Stammzellen: Verwendung molekularer Marker zur Erfassung verschiedener Differenzierungsendpunkte - Teilprojekt 1"
  - 3.9.4.2 BMBF-Projekt: "Primordiale Keimzellen der Maus als In-vitro-Modell zur Erfassung von Fertilitätsbeeinträchtigungen"
  - 3.9.4.3 Vorbereitung einer Validierungsstudie in Zusammenarbeit mit dem Validierungszentrum der US-Bundesbehörden ICCVAM über In-vitro-Methoden zur Bewertung der akuten systemischen Toxizität
  - 3.9.4.4 Forschungsförderung: Vergabe von Forschungsmitteln für die wissenschaftliche Erarbeitung von Tierversuchersatzmethoden
- 3.9.5 Mitarbeit in internationalen Gremien
- 3.9.6 Auszeichnungen
- 3.9.7 ZEBET-Kommission
- 3.9.8 Spezielle Fragen des Tierschutzes bei Haltung, Transport und Schlachtung
  - 3.9.8.1 Detaillierte Aufgabenbeschreibung
    - 3.9.8.1.1 Beratung von Bundesregierung, Länderbehörden, wissenschaftlichen Einrichtungen und von Fachgremien bei Vorbereitung und Vollzug von tierschutzrelevanten Rechtsvorschriften
    - 3.9.8.1.2 Mitarbeit in nationalen und internationalen Gremien
    - 3.9.8.1.3 Durchführung von wissenschaftlichen Forschungsvorhaben

### 3.10. Fachgruppe 92

- 3.10.1. Detaillierte Aufgabenbeschreibung
- 3.10.2 Modell zur Abschätzung der alimentären Exposition durch unerwünschte Stoffe

## 4. Publikationen und Vorträge

## 5. Veröffentlichungen des BgVV



## **2 Zentrale Verwaltung**

- 2.1 Daten und Fakten**
- 2.1.1 Daten und Fakten zum BgVV**
- 2.1.2 Daten und Fakten zur Zentralen Verwaltung**
- 2.2 Personalwesen**
- 2.3 Ausbildung**
- 2.4 Fortbildung**
- 2.5 Haushalt**
- 2.6 Rechtsangelegenheiten**
- 2.7 Informationstechnik**
- 2.8 Bauwesen und Ausbauplanung**
- 2.9 Wissenschaftliche Informationsdienste**
- 2.9.1 Sprachendienst**
- 2.9.2 Bibliotheken**
- 2.10 Sonstige Serviceleistungen**
- 2.10.1 Beschaffung**
- 2.10.2 Abfallwirtschaft**

### **2.1.1 Daten und Fakten zum BgVV**

Das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) hat seinen Sitz an verschiedenen Standorten in Berlin sowie Jena und Dessau.

Der Leitungsbereich, die Zentrale Verwaltung und überwiegend die Fachbereiche Toxikologie der Lebensmittel und Bedarfsgegenstände, Ernährungsmedizin (FB 1), Chemie und Technologie der Lebensmittel und Bedarfsgegenstände (FB 2), Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel (FB 7), Chemikalienbewertung (FB 8) und die Zentrale Erfassungs- und Bewertungsstelle für Umweltchemikalien ZEBS (Fgr. 92) haben ihren Standort in Berlin Dahlem. In Berlin-Marienfelde sind die Fachbereiche Hygiene der Lebensmittel und Bedarfsgegenstände (FB 3), Diagnostik und Epidemiologie (FB 5), Tierarzneimittelzulassung und -rückstandskontrolle, Futterzusatzstoffe (FB 6) und die Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch ZEBET (Fgr. 91) untergebracht. Der Fachbereich Bakterielle Tierseuchen und Bekämpfung von Zoonosen (FB 4) hat seinen Sitz in Jena. Der Arbeitsbereich Bakteriologie des Fachbereiches 5 des BgVV befindet sich in Dessau.

Bis zum Januar 2001 gehörte das BgVV zum Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Durch Organisationserlass des Bundeskanzlers vom 21.01.2001 wurde das Institut in den Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft (BMVEL) verlagert.

In einem im Juli 2001 fertiggestellten Gutachten der Präsidentin des Bundesrechnungshofes zur Organisation des gesundheitlichen Verbraucherschutzes, insbesondere zur Verteilung der Zuständigkeiten zwischen den Bundesressorts, wird sowohl auf die Kompetenzzersplitterung im Bereich der obersten und nachgeordneten Bundesbehörden als auch auf die mangelnde Koordinierung der Zusammenarbeit zwischen Bund und Ländern hingewiesen und die Schaffung effizienter, organisatorischer Strukturen gefordert. Empfohlen wird die Trennung der Aufgaben der Risikobewertung einschließlich Risikokommunikation von der des Risikomanagements.

Als Ergebnis langwieriger schwieriger Verhandlungen sollen 2002 zwei neue Einrichtungen für gesundheitlichen Verbraucherschutz geschaffen werden, deren Standorte für die Zukunft noch nicht festgeschrieben sind.

### **2.1.2 Daten und Fakten zur Zentralen Verwaltung**

Die Zentrale Verwaltung ist in 7 Referate gegliedert, die sich im einzelnen aus dem Organisationsplan des BgVV ergeben.

Aufgabe der Zentralen Verwaltung mit ihren 7 Referaten ist es, alle administrativen und sonstigen Serviceangelegenheiten einer wissenschaftlichen Einrichtung, wie sie das BgVV darstellt, wahrzunehmen. Die Bezeichnung "Service-Abteilung" charakterisiert das breite Aufgabenspektrum umfassender. Die Abteilung unterstützt darüber hinaus den Institutsdirektor bei der Erfüllung seiner Leitungs- und Koordinierungsaufgaben.

Eines der umfangreichen Projekte der Abteilung, das 1999 in Angriff genommen wurde, bestand darin, den notwendigen Personalbedarf des BgVV - gemessen an der Aufgabenfülle - zum Nachweis vorhandener und künftig zu beantragender Stellen zu ermitteln. Detaillierte Personalbedarfsermittlungen wurden bereits im Rahmen aktueller Gesetzesvorhaben durchgeführt. In Ausführung der Änderung der Verwaltungsvorschriften (Nr. 4.6.1) zu § 17 BHO dürfen Planstellen in der Bundesverwaltung künftig nur noch ausgebracht werden, sofern sie unter Anwendung angemessener Methoden der Bedarfsermittlung sachgerecht nachvollziehbar begründet sind.

Mit dem Projekt wurde im Laufe des Jahres 1999 begonnen, eine Konzeption der Vorgehensweise unter der Leitung des Direktors erarbeitet und eine Koordinierungsgruppe zur schrittweisen Erledigung der Aufgabe eingerichtet.

Die besondere Schwierigkeit bestand hier in der Notwendigkeit, die unterschiedlichen Bereiche des BgVV mit ihren wissenschaftlich-experimentellen und wissenschaftlich-administrativen Aufgaben durch die unterschiedlichsten Herangehensweisen analytischer Schätz- oder Berechnungsverfahren und durch unterschiedliche Fragebogen (Selbstaufschreibung, Interview und Laufzettel) zu durchleuchten.

Die Erhebungen sind noch nicht abgeschlossen und werden fortgeführt.

In Vorbereitung auf die Kosten- und Leistungsrechnung (KLR) sowie im Hinblick auf

- Fragen zur Kostenreduzierung
- den BRH-Bericht 1998 zum Thema "Controllinginstrumente in der Liegenschaftsverwaltung"

wurde im BgVV 1999 ein Gebäudemanagementsystem eingeführt und kontinuierlich ausgebaut. Es stehen nunmehr verlässliche Daten über Gebäude- und Grundstücksflächen zur Verfügung. Weiter ist es möglich, die Daten graphisch aufzubereiten und sie in Zeichnungen mit diversen Gebäudedaten darzustellen. Gleichzeitig stehen die Daten in Tabellen und Auswertungen zur Verfügung.

Neben Gebäudedaten können Daten für Ausstattungsgegenstände und technische Anlagen abgerufen werden. In die Datei eingebunden ist auch die Darstellung der Nutzung von Räumen bzw. Gebäuden. Nach heutigem Stand ist es möglich

- das Raumbuch mit allen Nutzerdaten und Ausstattungen,
  - Großgeräte, Laborgeräte und sonstige Bürogeräte in Dateien und
  - Büromöbelkataster
- zu führen und auszuwerten.

Die Daten werden z.Z. vervollständigt. Demnächst werden auch Daten des Energieverbrauchs einschließlich der Kosten aufgenommen. Das Projekt wird fortgeführt.

Ein weiterer Schwerpunkt waren Aufbau und Einrichtung eines Datensystems, mit dem beabsichtigt ist, 2002 die elektronische Zeiterfassung einzuführen und nachfolgend Voraussetzungen zu schaffen, das vorhandene Schlüsselsystem für den Zugangsbereich durch ein Kartensystem mit Zugangsberechtigung auszubauen.

In den weiteren nachfolgenden Ausführungen sollen nur die Bereiche berücksichtigt werden, die nach hiesiger Einschätzung zum besseren Verständnis der wissenschaftlichen Einrichtung BgVV insgesamt von Interesse sind oder durch die ein höherer Informationswert erzielt werden soll. Demzufolge wird auf Beiträge zu zentralen Einrichtungen, wie beispielsweise BÄD - Betriebsärztlicher Dienst -, zum Sicherheitstechnischen Dienst mit seinen Werkstätten und zur Wäscherei verzichtet.

Nicht unerwähnt bleiben sollen jedoch die Arbeiten an der "Historischen Sammlung" des BgVV. 1984 wurden von leitenden Beschäftigten des damals noch selbständigen Referates Bau und Technik zeitgeschichtliche Dokumente, ausgesonderte wissenschaftliche Apparaturen und andere bis in die Kaiserzeit zurückreichende Objekte von hohem zeitgeschichtlichem, wissenschaftlichen Interesse zusammengetragen. Die Sammlung mit der Thematik "Vom Kaiserlichen zum Reichs- und Bundesgesundheitsamt bis zur Gegenwart" weckte großes Interesse gerade bei älteren ehemaligen Mitarbeitern aber auch bei Institutionen, die mit dem damaligen BGA zusammenarbeiteten, so dass in kurzer Zeit ein umfangreicher Bestand vorhanden war; bereits für die große Ausstellung "Wissenschaften in Berlin" im Jahre 1987 wurden zahlreiche Exponate als Leihgaben ausgestellt.

Nur sporadisch konnte in den letzten Jahren an der Sammlung gearbeitet werden. Zur Zeit wird die Sammlung von einem im Ruhestand befindlichen ehemaligen Beschäftigten des o.g. Bereichs, der die Sammlung auch ins Leben gerufen hatte, ehrenamtlich mit großem Engagement wieder auf- und ausgebaut, nachdem vorübergehend aufgrund größerer Renovierungsarbeiten zur Substanzerhaltung des Gebäudes (Hs. 14, Dahlem) Verlagerungsmaßnahmen getroffen werden mussten. Die Ausstellung soll demnächst wieder zugänglich sein und bietet eine Fülle medizinisch-wissenschaftlich-technischer Schaustücke anhand derer dokumentiert werden kann, wie u.a. im vergangenen bzw. Anfang unseres Jahrhunderts im Labor und in anderen Bereichen gearbeitet wurde.

Weitere Hinweise vermitteln eine Broschüre "Historische Sammlung", Juni 1987 und eine Zeittafel "Gesundheitsamt in Berlin", erstellt im März 1999, die telefonisch bestellt werden können.

## 2.2 Personalwesen / Stellenrahmen

Im BgVV waren zum Jahresende 2001 878 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter beschäftigt. Die Diskrepanz zwischen der Zahl der Beschäftigten und der Anzahl der Planstellen/Dauerstellen (**Tab. 1**) ergibt sich daraus, dass einige Stellen mit Teilzeitbeschäftigten besetzt sind, einige Stellen also für mehrere Beschäftigte genutzt und darüber hinaus Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter aus Drittmitteln finanziert werden.

Die Zuordnung zu den verschiedenen Tätigkeitsbereichen, die Aufteilung in Zeit- und Dauerpersonal sowie die Anteile weiblicher und männlicher Beschäftigter ist in **Tab. 2 und in Abb. 1 bis 3** dargestellt.

**Tabelle 1: Planstellen und Dauerstellen im BgVV (Stand 31.12.2001)**

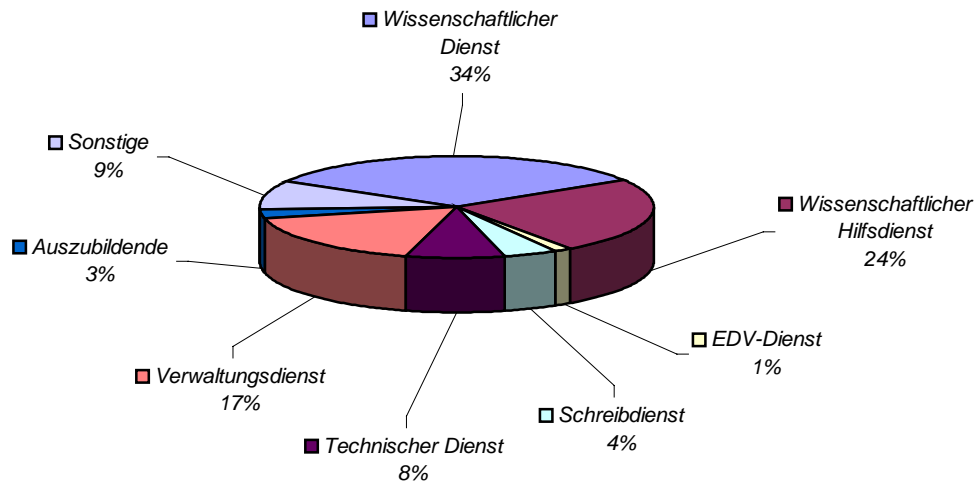
Beamte BbesO Planstellen	Anzahl	Angestellte/Arbeiter BAT/MTB Dauerstellen	Anzahl
B 6	1	I	2
B 3	1	I a	16
B 2	10	I b	30
B 1	31	II a	37,5
A 16	1	II a (T)	1
A 15	39	III	5,5
A 14	62	IV a	19
A 13h	9,5	IV b	16
A 13g	5	V b	105,25
A 12	2	V c	72
A 11	5	VI b	42,5
A 10	2	VII	16
A 9g	4	VII/ IXb	32
A 9m	1	VIII	16,75
A 8	1	IX b	2
		X	5,5
		<b>Summe</b>	<b>419</b>
		MTB (Arbeiter)	139
<b>Summe</b>	<b>174,5</b>	<b>Summe</b>	<b>139</b>

**Tabelle 2: Tätigkeitsbereiche des BgVV**

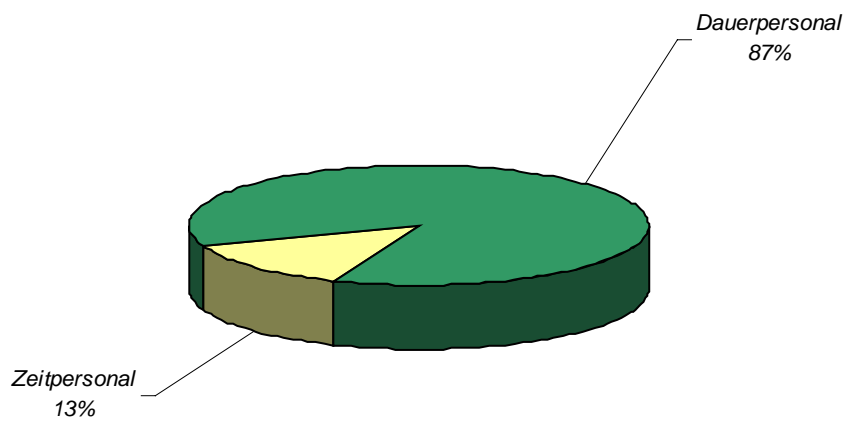
Aufgabenbereich	Mitarbeiter				
	Dauer	befristet	Gesamt	männlich	weiblich
Wissenschaftlicher Dienst	224	65	<b>289</b>	149	140
Wissenschaftlicher Hilfsdienst	203	9	<b>212</b>	36	176
Verwaltungsdienst	140	11	<b>151</b>	34	117
Technischer Dienst	69	2	<b>71</b>	51	20
EDV-Dienst	11	---	<b>11</b>	7	4
Schreibdienst	37	2	<b>39</b>	---	39
Auszubildende	---	25	<b>25</b>	4	21
Sonstige	76	4	<b>80</b>	49	31
<b>Summe</b>	<b>760</b>	<b>118</b>	<b>878</b>	<b>330</b>	<b>548</b>

Stand: 01/2002

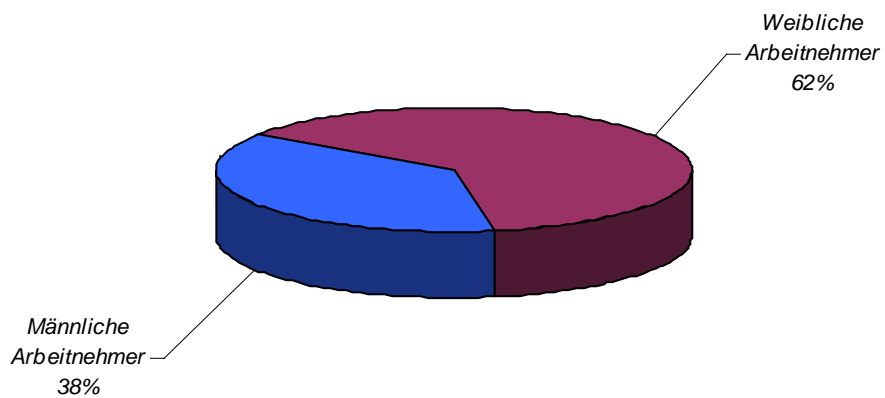
**Abbildung 1: Beschäftigte des BgVV zugeordnet nach Tätigkeitsbereichen**



**Abbildung 2: Aufteilung nach Dauer- und Zeitpersonal**



**Abbildung 3: Aufteilung nach männlichen und weiblichen Arbeitnehmern**



## 2.3 Ausbildung

Das BgVV verfügt über Ausbildungsplätze für Verwaltungsfachangestellte, Fachangestellte für Bürokommunikation, Chemielaboranten und Tierpfleger. Von der Möglichkeit der Ausbildung im BgVV wird gerne Gebrauch gemacht.

## 2.4 Fortbildung

Zur Erhaltung und Vertiefung des aktuell erforderlichen Fachwissens haben in den Jahren 2000/2001 etwa 1.200 Beschäftigte an Fortbildungsveranstaltungen teilgenommen, wobei die Schwerpunkte neben der wiss.-techn. Fortbildung in den Bereichen Informationstechnik, fremdsprachliche Fortbildung und vor allem in Führungskräftebildungen im Zusammenhang mit den Leitlinien für Zusammenarbeit und Führung lagen.

## 2.5 Haushalt

Auch in den Haushaltsjahren 2000 und 2001 konnten über- und außerplanmäßige Ausgaben dadurch vermieden werden, dass die mit der Flexibilisierung verbundenen Deckungsmöglichkeiten zwischen verschiedenen Titeln des Haushalts ausgenutzt wurden. Da Sparsamkeit und Wirtschaftlichkeit erneut im Mittelpunkt der Haushaltsführung standen, konnten nach Abschluss des Haushaltsjahres 2000 flexibilisierte Ausgabenreste in das Haushaltsjahr 2001 übertragen und dort für dringliche Maßnahmen im Rahmen des gesundheitlichen Verbraucherschutzes verwendet werden.

Die nachfolgende **Tabelle 3** zeigt in einer Gegenüberstellung der Jahre 2001 und 2000 die Entwicklung der Ausgabenbereiche des Kapitels 1512.

Kapitel 1512	2001	2000	Mehr HH 2001 gegenüber HH 2000	
			TDM	%
	<i>DM</i>		<i>TDM</i>	
Personalausgaben	<b>67.312</b>	67.069	243	0,36
Sächliche Verwaltungsausgaben	<b>26.704</b>	28.017	-1.313	-4,69
Zuweisungen	<b>2.209</b>	2.022	187	9,25
Investitionen	<b>22.005</b>	23.847	-1.842	-7,72
<b>Gesamtausgaben</b>	<b>118.230</b>	120.955	-2.725	-2,25

Ursache für die geringfügige Erhöhung der Personalkosten ist die Fortschreibung der Ausgaben für einnahmefinanzierte Stellen zur Umsetzung der 10. AMG-Novelle.

Die Auflösung der Effizienzrendite in Höhe von brutto 2 Mio DM in 2001 führte zu einer Absenkung der sächlichen Verwaltungsausgaben, während die Zuweisungsmittel [Zuwendungen an Dritte] für die Aufnahme von Ringversuchen durch die Zentrale Erfassungs- und Bewertungsstelle für Umweltchemikalien [ZEBS] verstärkt wurden.

Mit der Kürzung der Investitionsmittel für Baumaßnahmen wurde im Haushaltsjahr 2001 der Versuch unternommen, die im Haushalt veranschlagten Ausgaben an den voraussichtlichen Bauablauf anzupassen.

Die Entwicklung dieser und weiterer ausgewählter Ausgabenbereiche zeigt die folgende **Tabelle 4:**

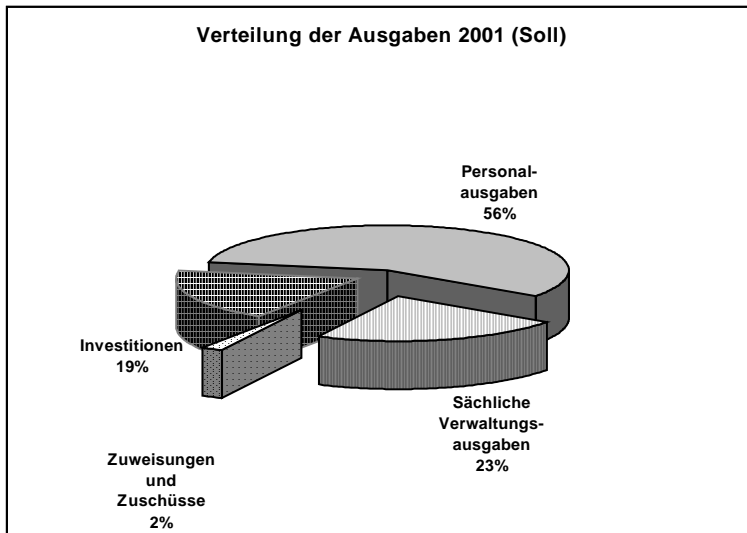
Ausgewählte Ausgabenbereiche	2001	2000	Mehr/Weniger HH 2001 gegenüber HH 2000	
			TDM	%
<i>Teil I</i>	<i>Soll in Tausend DM</i>		<i>TDM</i>	<i>%</i>
Wissenschaftliche Veröffentlichungen	150	140	10	7,14
Bibliothek	792	657	135	20,55
Sonderforschung	540	530	10	1,89
Tierhaltung	660	660	-	-
Sachverständige, Beiräte, Kommissionen	842	1.002	- 160	-15,97
Laborausstattung, Geräteunterhaltung	1.110	1.160	- 50	- 4,31
Laborverbrauchsmaterial, Schutzkleidung	1.385	1.360	25	1,84
Zuwendungen an Dritte	2.204	2.017	187	9,27
Großgeräte	4.000	4.300	- 300	- 6,98
Informationstechnik	5.484	5.681	- 197	- 3,47

Ausgewählte Ausgabenbereiche	2001	2000	Mehr/Weniger HH 2001 gegenüber HH 2000	
			TDM	%
<i>Teil II</i>	<i>Soll in Tausend DM</i>		<i>TDM</i>	<i>%</i>
Fahrzeuge (Erst- und Ersatzbeschaffung)	<b>97</b>	55	42	76,36
Fahrzeuge (Unterhaltung)	<b>155</b>	150	5	3,33
Büroausstattung	<b>300</b>	300	-	-
Dienstreisen	<b>565</b>	555	10	1,80
Bauunterhaltung	<b>2.137</b>	2.225	- 88	- 3,96

Die Haushaltssituation des vergangenen Jahres verdeutlichen weitere Tabellen und Diagramme:

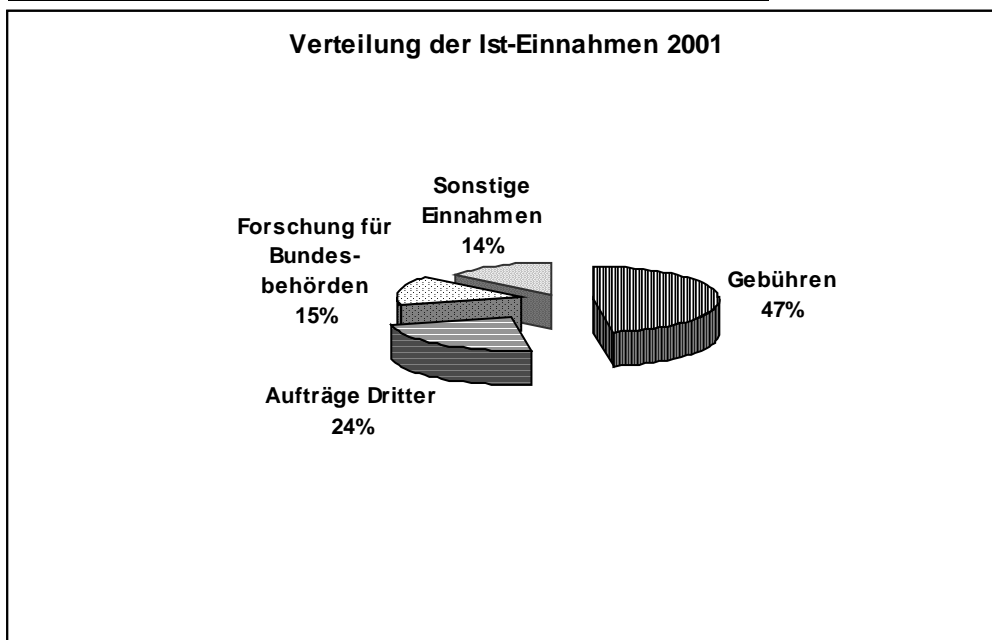
**Abbildung 4: Darstellung der Größenverhältnisse der verschiedenen Ausgaben-gruppen auf der Grundlage der Gliederung des Haushaltsplans 2001**

Ausgaben-Soll 2001 in Tausend DM				
Personal- ausgaben	Sächliche Verwaltungs- ausgaben	Zuweisungen und Zuschüsse	Investitionen	Gesamt- ausgaben
67.312	26.704	2.209	22.005	118.230



**Abbildung 5: Verteilung der Ist-Einnahmen 2001 nach Schwerpunkten**

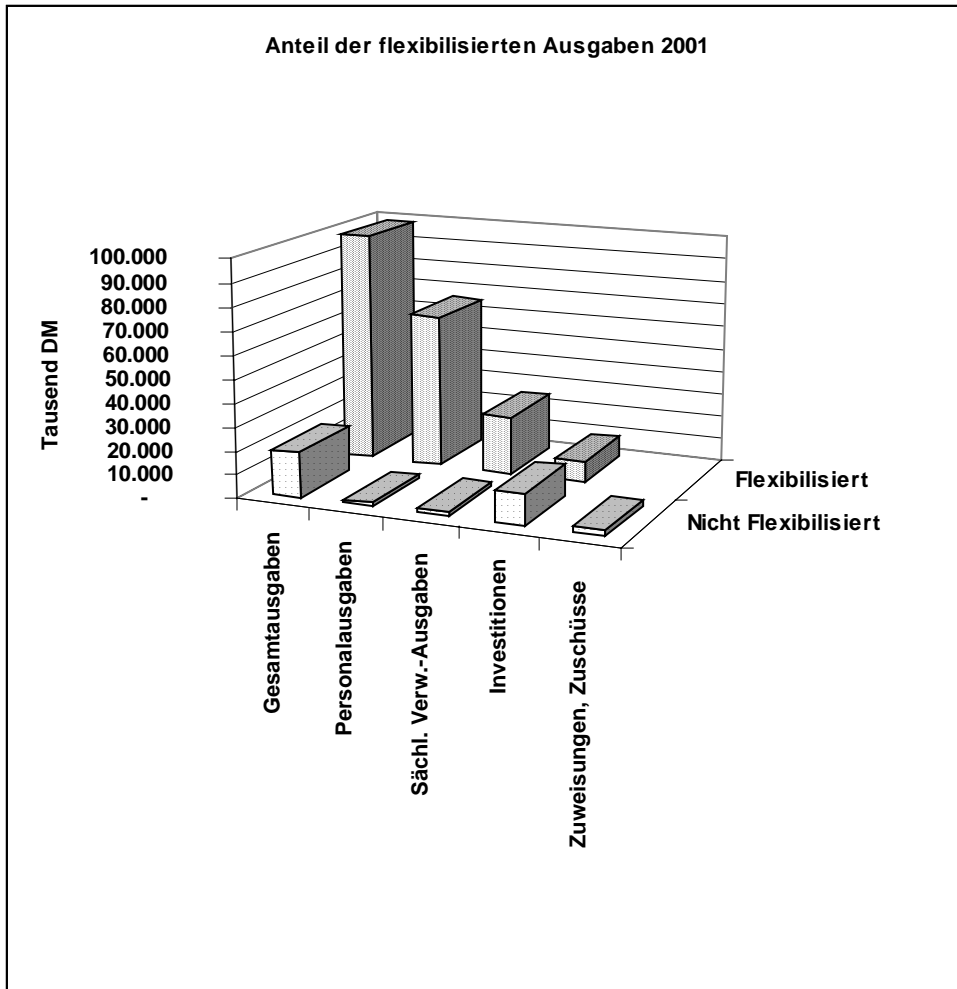
Gebühren	Aufträge Dritter	Forschung für Bundes- behörden	Sonstige Einnahmen	Gesamt- einnahmen
4.633	2.300	1.457	1.356	9.746





**Abbildung 6. Anteil der flexibilisierten Ausgaben am Haushalt 2001**

Ausgaben-Soll 2001 in Tausend DM	Nicht Flexibilisiert	Flexibilisiert
Gesamtausgaben	19.157	99.073
Personalausgaben	1.550	65.762
Sächl. Verw.-Ausgaben	2.025	24.679
Investitionen	13.373	8.632
Zuweisungen, Zuschüsse	2.209	



## 2.7 Informationstechnik (IT)

Die letzten Jahre waren gekennzeichnet durch eine erheblich wachsende Nutzung der Informationstechnik im BgVV und eine damit verbundene zunehmende Abhängigkeit von der Lauffähigkeit und Verfügbarkeit der IT bei der Erfüllung der Institutsaufgaben. In einigen Bereichen, insbesondere in den Vollzugsbereichen, kann ein Ausfall der IT-Unterstützung im Stundenbereich bereits zu erheblichen Konsequenzen führen, da z.B. Verfahrenstermine nicht mehr eingehalten werden können.

Im technischen Bereich wurde intensiv an der Migration der IT-Unterstützung in Richtung von Browser-/Internettechnik gearbeitet. In diesem Zusammenhang wird auch der Einsatz von Open Source Software verstärkt, um kostengünstige Lösungen zu schaffen und die Abhängigkeit von bestimmten Herstellern zu verringern.

Schwerpunkte der Arbeiten lagen parallel zu der Fortentwicklung der IT-Infrastruktur (IT-Arbeitsplatzausstattung, Server, Institutsnetz) bei folgenden IT-Verfahren:

IT-Verfahren	
Amtliche Lebensmittel- und Veterinärüberwachung sowie Lebensmittelmonitoring	Realisierung eines neuen Datenbankverfahrens zur Unterstützung der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift von Ende 1999 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plausibilitätsprüfprogramm für die zu liefernden Daten</li> <li>• Eingangsverwaltung und Speicherung</li> <li>• Auswertungen</li> </ul>
Pflanzenschutzgesetz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Realisierung einer Datenbank „Reproduktionstoxikologie“</li> </ul>
Chemikaliengesetz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Softwarelösungen für die Übernahme und Verarbeitung von Produkt- und Zubereitungsmeldungen (z.B. Kosmetika)</li> </ul>
Lebensmittel- und Bedarfsgegenstände-gesetz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Realisierung von Software zur Prüfung der Einhaltung der „Good Laboratory Practise“</li> <li>• Realisierung einer Gentechnik-Datenbank</li> </ul>
Frauenmilch- und Dioxin-Humanproben-Datenbank	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhebliche Erweiterung des Datenbankverfahrens in Zusammenarbeit mit dem Umweltbundesamt</li> </ul>
Diätetische Lebensmittel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bereitstellung der Datenbank im Internet für die Aufsichtsbehörden in den Bundesländern</li> </ul>
Vollzug Tierarzneimittelgesetz (Tierarzneimittel)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Migration der Datenbank „Unerwünschte Arzneimittel Wirkungen“</li> <li>• IT-Unterstützung bei der Durchführung der gesetzlichen Verfahren, z.B. der Zulassung</li> </ul>
Fleisch- und Geflügelhygiene	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Realisierung einer Internet-fähigen (Zugriff auch für Schlachtbetriebe) Datenbank „Schlachtgeflügel“</li> </ul>
Salmonella	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IT-Unterstützung bei der Erfüllung der Zoonoserichtlinien</li> </ul>
IT-Unterstützung für Infrastrukturaufgaben	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einführung einer Browser-/Java-basierten Dokumentenmanagementlösung</li> <li>• Realisierung einer neuen Homepage des BgVV</li> </ul>
Personal- und Stellenbewirtschaftung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einführung eines neuen Personalverwaltungssystems</li> <li>• Einführung einer „Automatisierten Zeiterfassung“</li> </ul>
Beschaffungswesen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Realisierung eines einheitlichen Datenmodells von der Anforderung, über die Ausschreibung bis zur Rechnungsbearbeitung</li> <li>• Realisierung einer elektronischen Anforderungsbearbeitung mit Workflow</li> </ul>
Facility- und Gebäudemanagement	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einführung eines Facility- und Gebäudemanagementsystems</li> </ul>

## 2.8 Bauwesen und Ausbauplanung

Wie in den Vorjahren lagen auch in den Berichtsjahren im Bereich des Bauwesens die Schwerpunkte in der Bauausführung von kleinen Neu-, Um- und Erweiterungsbauten mit Kosten bis zu 2 Mio. DM im Einzelfall und bei den großen sich über mehrere Jahre erstreckenden Neu-, Um- und Erweiterungsbauten mit Kosten über 2 Mio. DM. Die für große Baumaßnahmen in der mittelfristigen Finanzplanung veranschlagten und gemäß Haushaltsplan während der laufenden Haushaltsjahre zur Verfügung gestellten Mittel werden in Abbildung 7 neben den tatsächlichen Ausgaben in den Berichtsjahren graphisch dargestellt und inhaltlich den einzelnen Baumaßnahmen zugeordnet.

Der zeitliche Ablauf der Arbeiten bei dem Neubau des Laborgebäudes III in Jena (Pos. 1 in Tab. 5 und Abb. 7, siehe unten) konnte bei neu erstelltem Bauzeitenplan, mit Fertigstellungsplanung im zweiten Halbjahr 2001, eingehalten werden. Die Sanierung der Wasserversorgungs-, Abwasser- und Verkehrsanlagen in der Liegenschaft Jena (Pos.5) ist abgeschlossen. Die Anlagen wurden im Jahr 2001 zur Nutzung freigegeben.

Der Um- und Ausbau des Versuchsgutes Marienfelde (Pos. 2) wurde im Rahmen der Sanierungsmaßnahmen des II. Bauabschnittes zügig fortgeführt. Die Sanierung des Hauses 8 (ehemaliges Herrenhaus) wurde nach leichten Termschwierigkeiten (zusätzliche Dachsanierung) zügig vorangetrieben, so dass eine Fertigstellung und Übergabe im ersten Quartal 2002 erfolgen wird. Des Weiteren konnte die Sanierung des Hauses 5 (Hühnerhaus) nach mehrjährigem Baustillstand weitergeführt werden. Eine Fertigstellung ist für das Jahr 2002 vorgesehen. Die historische Bedeutung des ehemaligen, um 1800 entstandenen Gutshofes im Zusammenhang mit einer bis in das 14. Jahrhundert zurückreichenden Besiedlungsgeschichte wurde im Rahmen der neugebauten Stallungen, des wiederhergerichteten Herrenhauses sowie des im Bau befindlichen Hühnerhauses besonders hervorgehoben. Vor diesem Hintergrund wird für den Ortsteil Marienfelde und damit für Berlin insgesamt das äußere Erscheinungsbild des an der Dorfaue gelegenen Gutshofes nach Beendigung der Sanierungsmaßnahme eine außergewöhnliche Bereicherung darstellen.

Die IT-Verkabelung der Liegenschaft in Marienfelde, Diedersdorfer Weg (Pos. 3) wurde weitgehend abgeschlossen. Restarbeiten wie die Demontage nicht mehr benötigter Leitungen wurden vorerst verschoben.

Die Arbeiten zur Sanierung des Dahlemer Dreiecks (Pos. 4), hier insbesondere Haus 1 (Altbau) betreffend, befinden sich noch im Stadium der Planung bzw. in der Phase der Auftragserteilung. Des Weiteren ist die Erarbeitung der Unterlagen zur Sanierung der Abwasser- und Verkehrsanlagen für das Dahlemer Dreieck weitgehend abgeschlossen. Der Antrag zur Baugenehmigung wird dem BMVEL im Januar 2002 übergeben. Für die Jahre 2002/2003 ist die Realisierung der Neuverlegung der Abwasseranlagen vorgesehen. Im Rahmen der kleinen Neu-, Um- und Erweiterungsbauten wurde in der Liegenschaft Dahlem die Sanierung des Hauses 6 im Jahr 2000 abgeschlossen und das Haus zur Nutzung übergeben. Im Zuge der Sanierung des Hauses 6 wurde unter Einbeziehung der Denkmalpflege die zum gleichen Ensemble gehörenden Häuser 7, 8, 18, 20, 21 und 27 durch Putzernerneuungsarbeiten fertiggestellt.

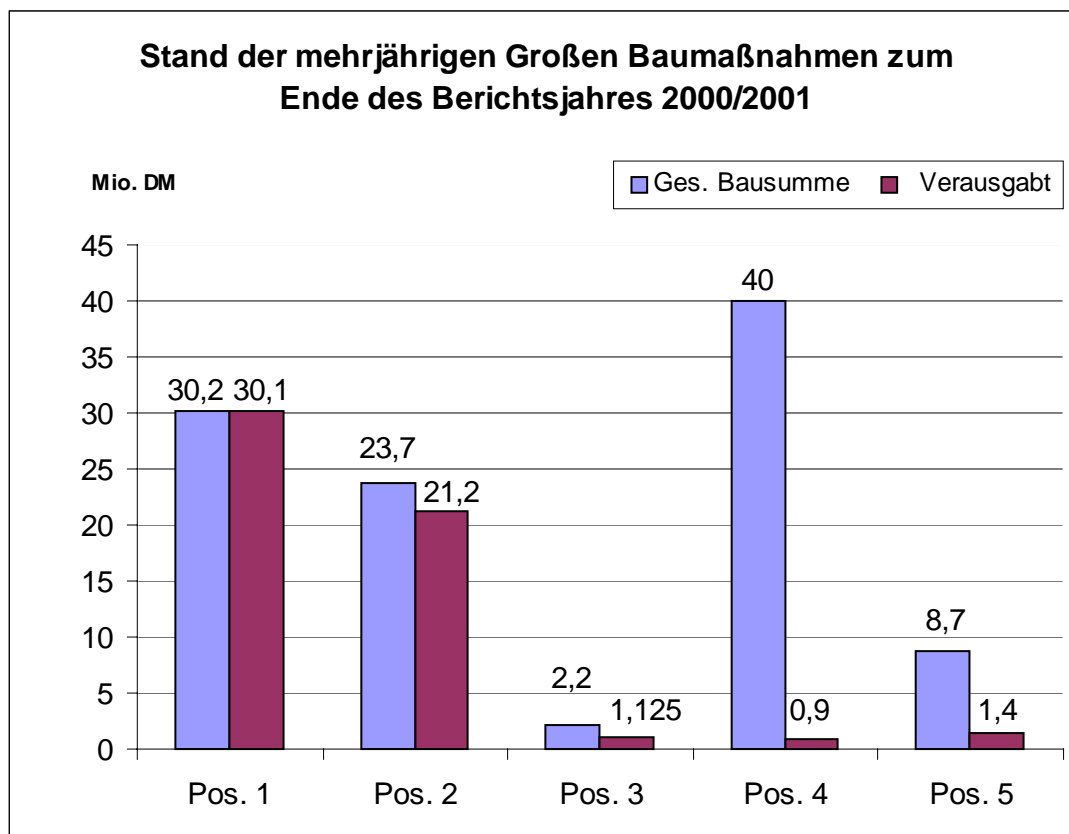
Das Haus 19 wurde durch Nutzungsänderung (Serverzentrum) in den Plan für kleine Neu-, Um- und Erweiterungsbauten aufgenommen. Die Planungsphase ist weitgehend abgeschlossen, und der Bauantrag wird in Zusammenarbeit mit der Denkmalpflege erarbeitet. In den Liegenschaften Dahlem und Marienfelde wurde zur gezielten Abrechnung des jeweiligen Medienverbrauches die Installation von Messeinrichtungen für Strom, Wasser, Gas und Heizung weitergeführt.

Im Versuchsgut Alt-Marienfelde konnte eine neue Solaranlage auf dem Haus 12 installiert werden. Dadurch ist es uns gelungen, die Sonnenenergie zur Erzeugung von Warmwasser mitzunutzen. Viele weitere kleine Maßnahmen, die zur Verbesserung des Arbeits- und Brandschutzes sowie zur inneren und äußeren Sicherheit notwendig sind, konnten sowohl in den Berliner Liegenschaften als auch in den Außenstellen Jena und Dessau durchgeführt werden.

**Tabelle 5: Stand der mehrjährigen großen Baumaßnahmen zum Ende des Berichtsjahres 2000/2001 (Bausummen in Mio DM)**

	Gesamte Bausumme	verausgabt
Pos. 1	30,2	30,1
Pos. 2	23,7	21,2
Pos. 3	2,2	1,125
Pos. 4	40	0,9
Pos. 5	8,7	1,4

**Abbildung 7: Stand der mehrjährigen großen Baumaßnahmen zum Ende des Berichtsjahres 2000/2001 (Bausummen in Mio DM)**



## 2.9 Wissenschaftliche Informationsdienste

### 2.9.1 Sprachendienst

Der Schwerpunkt der Arbeit des Sprachendienstes bestand 2000/2001 in der Darstellung der Arbeitsergebnisse des Instituts im internationalen Rahmen (z. B. Publikationen aus dem Institut) und der fremdsprachigen Kommunikation mit supranationalen und internationalen Institutionen und Organisationen, vor allem der EU (z. B. Berichte im Zusammenhang mit der Umsetzung der EU-Gesetzgebung in nationales Recht), WHO, FAO, OECD usw.

Die in enger Zusammenarbeit und mit Unterstützung des Terminologieverantwortlichen der WHO in Genf aufgebaute Terminologiedatenbank zu BgVV-relevanten Themen umfasst zur Zeit ca. 6800 Einzeleinträge und zusätzlich ca. 38 000 Einträge aus WHO-Beständen, an deren Erarbeitung das BGA/BgVV beteiligt war. Die Bestände werden für die Übersetzungsarbeit im Rahmen eines komplexen Systems zur rechnergestützten Übersetzung (computer-assisted translation – CAT) mit Volltextdatenbank genutzt. Die BgVV-Bestände sollen im Laufe des Jahres 2002 über das BgVV-Intranet bzw. Internet für Nutzer im BgVV und außerhalb verfügbar gemacht werden. Der Betrieb der Datenbank erfolgt in enger Zusammenarbeit mit dem Referat Informationstechnik im Rahmen des IT-Projektes "Fremdsprachendienst".

#### Terminologieprojekt "Risk Analysis"

Die im Glossar von Termini der Risikoanalyse der AG Codex Alimentarius enthaltenen Benennungen und Definitionen wurden in den bereits vorhandenen Bestand der MultiTerm-Datenbank aufgenommen. Die Quellenangaben wurden an die bibliographischen Vorgaben des Systems angepasst und vereinheitlicht. Weitere relevante Termini aus den zitierten Quellen wurden hinzugefügt und bereits erfasste, sachgebietsbezogene Termini aus anderen Projekten (Environment and Health, Foodborne Diseases, etc.) integriert.

### 2.9.2 Bibliothekswesen

Das BgVV hat je eine Bibliothek in den drei Liegenschaften Berlin-Dahlem, Berlin-Marienfelde und Jena, wobei sich die Sammelschwerpunkte wie folgt verteilen:

Standort	Sammel-schwerpunkte	Anzahl Bände	Anzahl laufend gehaltene Zeitschriften
<b>Berlin-Dahlem</b>	Biochemie Ernährungsmedizin Lebensmittelchemie Physiologie Toxikologie	43.800	140
<b>Berlin-Marienfelde</b>	Veterinärmedizin Bakteriologie Biochemie Pharmazie	17.100	104
<b>Jena</b>	Veterinärmedizin Bakteriologie Biochemie	8.360	33

Die Bibliotheken des BgVV mit einem Gesamtetat von 640.000 DM im Berichtsjahr 2001 dienen hauptsächlich der Literaturversorgung der Institutsangehörigen und sind daher reine Präsenzbibliotheken. Zusätzlich zu der vor Ort vorhandenen Literatur wurden 14.200 Aufsatz- und Buchbestellungen recherchiert und über die Fernleihe bestellt.

Seit dem Sommer 2000 sind die Bibliotheken an die Elektronische Zeitschriftenbibliothek (EZB) der Universität Regensburg angeschlossen. Dadurch wird den Mitarbeitern des BgVV ein Online-Zugriff auf die Volltexte der für das BgVV lizenzierten Online-Zeitschriften ermöglicht.

Im Jahr 2001 traten die BgVV-Bibliotheken dem Arbeitskreis "Neue Bibliothekskonzepte" des BMVEL bei. Ziele dieses Arbeitskreises sind u.a. der Aufbau geeigneter Informationsstrukturen, die umfassende elektronische Bestandserfassung und -sicherung sowie die Optimierung und Effizienzsteigerung der Informationsversorgung im Ressortforschungsbereich des BMVEL.

## **2.10 Sonstige Serviceleistungen**

### **2.10.1 Beschaffung**

Von der Zentralen Beschaffung wurden 2000/2001 über 12.500 Aufträge mit einem Auftragsvolumen von über 26 Mio. DM vergeben.

Dabei handelte es sich u.a. um

- Bewachung, Reinigung, Entsorgung
- Büromaterial und Bürogeräte
- Dienst- und Schutzkleidung
- Geräte, Ausstattungs- und Ausrüstungsgegenstände
- IT-Ausstattung und -Bedarf
- Übersetzungen außer Haus
- Umzüge, Verlegungen
- Verbrauchsmaterial für Laboratorien und Werkstätten
- Wartung und Reparatur von Laborgeräten
- Wissenschaftliche Veröffentlichungen.

Außerdem wurden Wartungs-, Rahmen- und Abrufverträge nach Öffentlicher Ausschreibung neu vergeben.

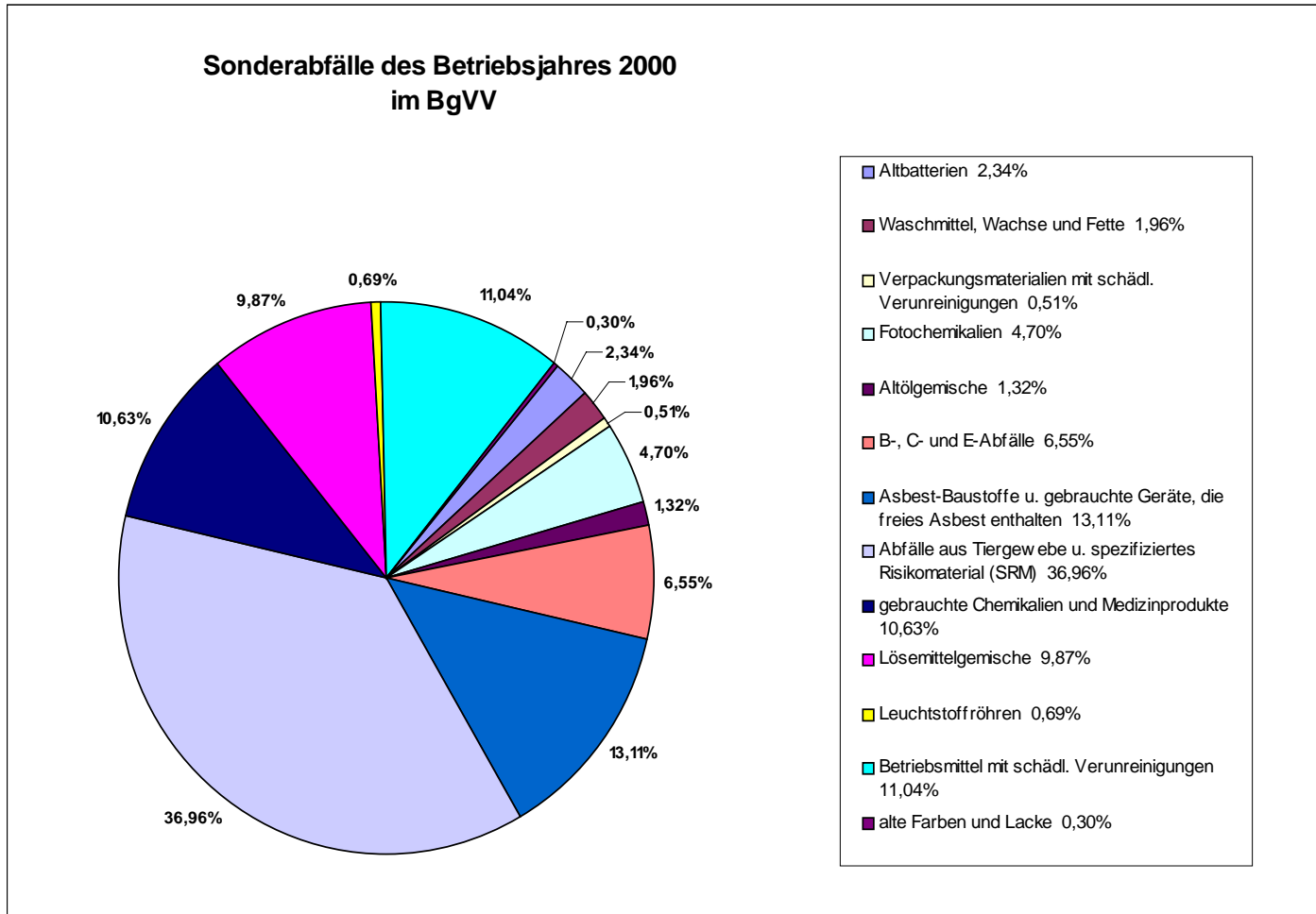
### **2.10.2 Abfallwirtschaft**

Mit dem Inkrafttreten des Kreislaufwirtschafts- und Abfallgesetzes (KrW-/AbfG) im Oktober 1996 sind durch Förderung der Kreislaufwirtschaft die Schonung der natürlichen Ressourcen und die Sicherung der umweltverträglichen Beseitigung von Abfällen sicherzustellen.

Sofern Abfälle nicht vermieden werden können, unterscheidet das KrW-/AbfG zwischen der stofflichen (§ 4 Abs. 3) und der energetischen (§ 4 Abs. 4) Verwertung. Beide Verwertungsarten werden grundsätzlich als gleichrangig eingestuft (§ 6 Abs. 1, Satz 2). Vorrang hat jeweils die besser umweltverträgliche Verwertungsart. Der Betriebsbeauftragte für Abfall beschäftigte sich in den Berichtsjahren in besonderem Maße neben der getrennten Sammlung, Bereitstellung und Zuleitung an zertifizierte Entsorgungsfachbetriebe von Abfällen im Sekundärstoff-Bereich mit der Entsorgung und Verwertung von Sonderabfällen. So wurden in den Jahren 2000 14,04 t und 2001 7,868 t Sonderabfälle entsorgt, von denen im Jahr 2000 15% und 2001 7,2% in die

Verwertung gingen. Die Arten der Sonderabfälle sind den **Abbildungen 8 und 9** zu entnehmen. Die Mengenangaben in Kilogramm verdeutlichen **Tabellen 6 und 7**.

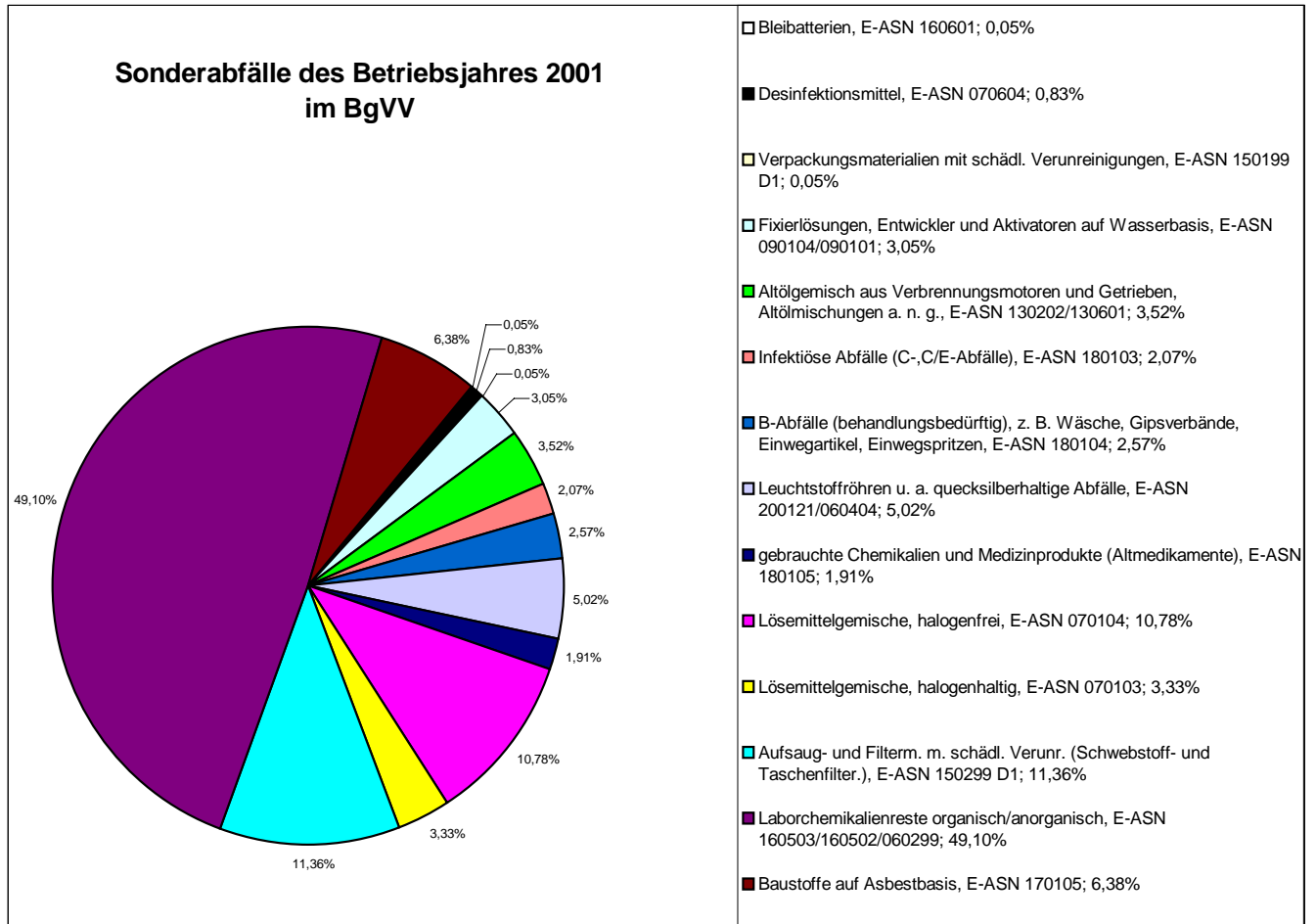
**Abbildung 8:**



**Tabelle 6: Sonderabfälle im Betriebsjahr 2000 in Kilogramm**

	<b>Kilogramm</b>
Altbatterien 2,34%	329
Waschmittel, Wachse und Fette 1,96%	275
Verpackungsmaterialien mit schäd. Verunreinigungen 0,51%	72
Fotochemikalien 4,70%	660
Altölgemische 1,32%	185
B-, C- und E-Abfälle 6,55%	920,1
Asbest-Baustoffe u. gebrauchte Geräte, die freies Asbest enthalten 13,11%	1841
Abfälle aus Tiergewebe u. spezifiziertes Risikomaterial (SRM) 36,96%	5190
gebrauchte Chemikalien und Medizinprodukte 10,63%	1493
Lösemittelgemische 9,87%	1386
Leuchtstoffröhren 0,69%	97
Betriebsmittel mit schäd. Verunreinigungen 11,04%	1550,3
alte Farben und Lacke 0,30%	42
<b>Sonderabfall Gesamtmenge in kg im Betriebsjahr 2000</b>	<b>14040,4</b>

Abbildung 9:





**Tabelle 7: Sonderabfälle im Betriebsjahr 2001 in Kilogramm**

	<b>Kilogramm</b>
Bleibatterien, E-ASN 160601; 0,05%	4
Desinfektionsmittel, E-ASN 070604; 0,83%	65
Verpackungsmaterialien mit schädli. Verunreinigungen, E-ASN 150199 D1; 0,05%	4
Fixierlösungen, Entwickler und Aktivatoren auf Wasserbasis, E-ASN 090104/090101; 3,05%	240
Altölgemisch aus Verbrennungsmotoren und Getrieben, Altölmischungen a. n. g., E-ASN 130202/130601; 3,52%	277
Infektiöse Abfälle (C-,C/E-Abfälle), E-ASN 180103; 2,07%	162,5
B-Abfälle (behandlungsbedürftig), z. B. Wäsche, Gipsverbände, Einwegartikel, Einwegspritzen, E-ASN 180104; 2,57%	202
Leuchtstoffröhren u. a. quecksilberhaltige Abfälle, E-ASN 200121/060404; 5,02%	395
gebrauchte Chemikalien und Medizinprodukte (Altmedikamente), E-ASN 180105; 1,91%	150
Lösemittelgemische, halogenfrei, E-ASN 070104; 10,78%	848
Lösemittelgemische, halogenhaltig, E-ASN 070103; 3,33%	262
Aufsaug- und Filterm. m. schädli. Verunr. (Schwebstoff- und Taschenfilter.), E-ASN 150299 D1; 11,36%	893,6
Laborchemikalienreste organisch/anorganisch, E-ASN 160503/160502/060299; 49,10%	3862,8
Baustoffe auf Asbestbasis, E-ASN 170105; 6,38%	502
<b>Sonderabfall Gesamtmenge in kg im Betriebsjahr 2001</b>	<b>7867,9</b>

### **3.1 Fachbereich 1**

#### **Toxikologie der Lebensmittel und Bedarfsgegenstände, Ernährungsmedizin**

##### **Fachgruppe 11 (Ernährungsmedizin)**

- Erstellung von wissenschaftlichen Gutachten und Stellungnahmen zu Fragen der Ernährungsmedizin, die unmittelbar oder mittelbar mit der Lebensmittelsicherheit oder dem Verbraucherschutz im Hinblick auf die Gesundheit des Menschen in Zusammenhang stehen, insbesondere in den Bereichen
- herkömmliche Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs, Nahrungsergänzungsmittel, Lebensmittelinhalts- und -zusatzstoffe, neuartige Lebensmittel, diätetische Lebensmittel sowie Stoffe zu ernährungsphysiologischen Zwecken
- Ernährung und Ernährungsformen, Prävention von ernährungsbedingten Erkrankungen
- Wissenschaftliche Beratung der Bundesregierung zu ernährungsmedizinischen Fragen im Lebensmittelrecht (national, EU, Codex Alimentarius), bei Ernährungsprogrammen und Ernährungsberichten
- Zusammenarbeit mit anderen wissenschaftlichen Einrichtungen und Behörden auf nationaler und internationaler Ebene auf dem Gebiet der Lebensmittelsicherheit, der Ernährung und des Verbraucherschutzes

##### **Fachgruppe 12 (Toxikologie der Lebensmittel und Bedarfsgegenstände)**

- Toxikologische Beurteilung von Stoffen in Lebensmitteln, Genussmitteln und Tabakwaren. Dazu gehören natürlich vorkommende Inhaltsstoffe, Lebensmittelzusatzstoffe, Kontaminanten sowie neuartige Lebensmittel.
- Toxikologische Beurteilung von Materialien im Kontakt mit Lebensmitteln und von Bestandteilen sonstiger Bedarfsgegenstände
- Gesundheitliche Beurteilung von Inhaltsstoffen und Verunreinigungen in kosmetischen Mitteln.

##### **3.1.1 Fachgruppe 11 - Ernährungsmedizin**

##### **3.1.2 Fachgruppe 12 - Toxikologie der Lebensmittel und Bedarfsgegenstände**

###### **3.1.2.1 Toxikologie der neuartigen Lebensmittel**

###### **3.1.2.2 Lebensmittelinhalts- und -zusatzstoffe**

###### **3.1.2.3 Toxikologie der kosmetischen Mittel**

###### **3.1.2.4 Toxikologie der Materialien im Kontakt mit Lebensmitteln, kosmetischen Mitteln und Tabakerzeugnissen**

###### **3.1.2.5 Toxikologie von Genussmitteln und Tabakwaren**

###### **3.1.2.6 Toxikologie der Schwermetalle und anderer Lebensmittelkontaminanten**

###### **3.1.2.7 Toxikologie der sonstigen Bedarfsgegenstände**

##### **3.1.3 Experimentelle Tätigkeit**

##### **3.1.4 Mitarbeit in internationalen Gremien**

### **3.1.1 Fachgruppe 11 Ernährungsmedizin**

Die Sicherung des gesundheitlichen Verbraucherschutzes im Bereich der Ernährungsmedizin u.a. auf dem Gebiet der Säuglingsnahrung, Krankenkost, Sportlernahrung, Jodsalzprophylaxe, Nahrungsergänzungsmittel, der Lebensmittelinhalts- und -zusatzstoffe und der neuartigen Lebensmittel einschließlich der gentechnisch hergestellten Lebensmittel gehört zu dem hauptsächlichen Ziel der Fachgruppe "Ernährungsmedizin". Die ernährungsmedizinische Bewertung von Lebensmitteln (einschließlich diätetischen und neuartigen Lebensmitteln) wie auch die wissenschaftliche Beratung der Bundesregierung und der EU-Kommission in Fragen des Verbraucherschutzes bei der Erstellung und dem Vollzug von lebensmittelrechtlichen Vorschriften auf nationaler und inter- bzw. supranationaler Ebene beanspruchen einen großen Teil der Arbeitskapazität. Eine ständige Aufgabe in Zusammenarbeit mit der FAO/WHO ist die organisatorische und fachliche Vorbereitung sowie Leitung und Durchführung der Sitzungen des Codex Komitees für "Ernährung und diätetische Lebensmittel", die seit dem Jahre 2000 im jährlichen Turnus im BgVV in Berlin stattfinden. Die Leitung und Betreuung der Nationalen Stillkommission gehört seit 1999 zu den Aufgaben der Fachgruppe.

Die Arbeit der Fachgruppe Ernährungsmedizin war im wesentlichen geprägt von dem starken Zuwachs an gutachterlichen Stellungnahmen im Rahmen von Anträgen auf Ausnahmegenehmigung bzw. Allgemeinverfügung nach § 37 bzw. 47a des Lebensmittel- und Bedarfsgegenstände-Gesetzes (LMBG) und des Anzeigeverfahrens für diätetische Lebensmittel nach § 4a der Diätverordnung. Der Aufbau einer Datenbank für die nach § 4a DiätVO angezeigten Produkte ist abgeschlossen. Die Datenbank wird von der Lebensmittelüberwachung genutzt. Einen weiteren Schwerpunkt stellt die ernährungsmedizinische Bewertung neuartiger Lebensmittel einschließlich gentechnisch hergestellter Lebensmittel im Rahmen der Verordnung (EG) über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten dar. Dazu gehört deren Prüfung auf gesundheitliche Unbedenklichkeit, potentielle Allergenität und der Ausschluss von Ernährungsmängeln für den Verbraucher.

Zu den Arbeitsschwerpunkten im Berichtszeitraum zählten:

- Sicherung des gesundheitlichen Verbraucherschutzes: Ernährungsmedizinische Bewertung von Lebensmitteln (einschließlich Nahrungsergänzungsmitteln), von diätetischen und neuartigen Lebensmitteln sowie von Ernährungsformen
- Wissenschaftliche Beratung der Bundesregierung zu ernährungsmedizinischen Fragen im Lebensmittelrecht (national, EU, Codex)
- Fachliche Vorbereitung, Organisation und Leitung der 23. Sitzung des Codex Komitees für "Ernährung und diätetische Lebensmittel" im BgVV in Berlin
- Betreuung und Leitung der Nationalen Stillkommission im BgVV

### 3.1.2 Fachgruppe 12 Toxikologie der Lebensmittel und Bedarfsgegenstände

Die Tätigkeit der Fachgruppe "Toxikologie der Lebensmittel und Bedarfsgegenstände" hat den gesundheitlichen Verbraucherschutz im Rahmen des Lebensmittel und Bedarfsgegenständegesetzes zum Ziel. Ständige Aufgabe ist die Beurteilung des Gefährdungspotentials von Stoffen, die in Lebensmitteln, Bedarfsgegenständen und kosmetischen Mitteln vorkommen, die Abschätzung des von ihnen ausgehenden Risikos und die toxikologische Beratung von Bundes- und Länderbehörden. Diese Aufgabe erstreckt sich auf Lebensmittelzusatzstoffe, natürlich vorkommende Inhaltsstoffe von Lebensmitteln, Lebensmittelkontaminanten, Bestandteile von Bedarfsgegenständen und kosmetischen Mitteln sowie Verunreinigungen in diesen Erzeugnissen. Für ihre Erfüllung müssen toxikologische Daten gesammelt, ausgewertet und validiert werden.

Die gewonnenen Erkenntnisse werden in wissenschaftliche Stellungnahmen und Risikoabschätzungen umgesetzt und für Verordnungen, Richtlinien und Empfehlungen nutzbar gemacht. Diese Tätigkeit wird schwerpunktmäßig durch internationale Beratungen geprägt und umfasst unter anderem die Mitarbeit in Arbeitsgruppen des Wissenschaftlichen Lebensmittelausschusses der EU. Weitere Schwerpunkte sind die Beratungen in der Kunststoff- und Kosmetik-Kommission des BgVV und die enge Zusammenarbeit mit der Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln. Eine wichtige Aufgabe ist auch die gutachtliche Tätigkeit für Behörden der Bundesländer, die bei der amtlichen Überwachung des Verkehrs mit Lebensmitteln, Bedarfsgegenständen und kosmetischen Mitteln der toxikologischen Beratung bedürfen.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass neue Tendenzen der Lebensmittelindustrie, pharmakologisch aktive Substanzen einzusetzen und ernährungsphysiologisch bedeutsame Nahrungsbestandteile in unphysiologisch hohen Dosierungen zu verwenden, neue Strategien bei der toxikologischen Bewertung notwendig machen. So müssen einerseits zunehmend Interaktionen zwischen verschiedenen Lebensmittelbestandteilen und andererseits Beeinflussungen komplexer physiologischer Vorgänge in Betracht gezogen werden. In diesem Zusammenhang ist auf Abgrenzungsprobleme zwischen dem Lebensmittel- und dem Arzneimittelbereich hinzuweisen.

#### 3.1.2.1 Toxikologie der neuartigen Lebensmittel

Im Sachgebiet „Toxikologie der neuartigen Lebensmittel“ stand die toxikologische Prüfung und Bewertung von Anträgen im Rahmen der [Verordnung \(EU\) Nr. 258/97](#) über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten (Novel Foods-VO) im Vordergrund. Bearbeitet wurden Anträge auf Inverkehrbringen von gentechnisch modifiziertem Mais und Sojabohnen, koaguliertem Kartoffelprotein und Proteinhydrolysaten, verschiedenen Produkten mit Phytosterolen, Ölen mit erhöhtem Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren, Echium-Öl, gamma-Cyclodextrin, Noni-Fruchtsaft ([BgVV-Pressedienst 7/2001](#) vom 13.2.2001), Saltrim sowie durch das neuartige Verfahren der Hochdruck-Pasteurisierung konservierte Fruchtzubereitungen gemäß Artikel 4 der VO ([Anträge/Genehmigungen gemäß Artikel 4 der VO](#) auf der BgVV-Homepage) und die Notifizierung von Pflaumenkernöl gemäß Artikel 5 der VO ([Anmeldungen gemäß Artikel 5 der VO](#)). Dazu gehörte auch die Erarbeitung von Stellungnahmen zur Beratung in der BgVV-Sachverständigenkommission „Neuartige Lebensmittel“, die insgesamt sechsmal tagte.

Einen weiteren Schwerpunkt bildete die Mitarbeit in der gemeinsamen Arbeitsgruppe „Genetisch modifizierte Organismen/Neuartige Lebensmittel/Neuartige Futtermittel“ der wissenschaftlichen Ausschüsse „Lebensmittel“, „Pflanzen“ und „Tierernährung“ (SCF, SCP und SCAN) der [EU-Kommission](#), welche siebenmal zusammentraf. Im Vordergrund stand die Er-

arbeitung von Guidelines für die Bewertung gentechnisch modifizierter Lebens- und Futtermittel, darüber hinaus wurden verschiedene Anträge gemäß VO 258/97 beraten.

Im Rahmen des Programms für Wissenschaftliche Zusammenarbeit in der EU (SCOOP) wurde die Aufgabe „Untersuchung der in Lebensmitteln verwendeten Enzyme und ihrer Sicherheit“ Ende 2000 abgeschlossen.

Darüber hinaus wurden Beiträge zu Publikationen von Arbeitsgruppen der Codex Alimentarius Kommission sowie der OECD geleistet, in denen Vertreter des BgVV mitwirken, die Fragen der Sicherheitsbewertung gentechnisch hergestellter Lebensmittel betrafen.

In den Arbeitsgruppen „Neuartige Lebensmittel“ (1 Sitzung) und „Funktionelle Lebensmittel“ (5 Sitzungen) der Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln (SKLM) der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) wurde maßgeblich an der Erarbeitung eines Kriterienkatalogs zur Beurteilung von Lebensmitteln mit ausgelobten gesundheitsfördernden Eigenschaften mitgewirkt. Die Gruppen befassten sich auch mit der Bewertung von Nangai-Nüssen, trans-Fettsäuren in Säuglingsnahrung, von [Phytosterolestern in Streichfetten](#) sowie mit der Post-Marketing-Surveillance.

Darüber hinaus wurden toxikologische Stellungnahmen zu Anträgen auf Erteilung von Allgemeinverfügungen nach § 47a LMBG gefertigt, die Phytostanolester-haltige Brotaufstriche und Öl aus dem Pilz *Mucor-Javanicus* betrafen.

### 3.1.2.2 Toxikologie der Lebensmittelinhalts- und -zusatzstoffe

Im Fachgebiet „Toxikologie der Lebensmittelinhalts- und -zusatzstoffe“ standen toxikologische Begutachtungen zu Anträgen nach § 12 LMBG und auf Erteilung von Ausnahme genehmigungen nach § 37 LMBG sowie die Beteiligung am Antragsverfahren auf Erteilung von Allgemeinverfügungen nach § 47 LMBG im Vordergrund. Daneben wurde aus toxikologischer Sicht zu einer Reihe lebensmittelrechtlicher Vorhaben Stellung genommen, beispielsweise zur Zusatzstoffverkehrsverordnung, zur EU-Richtlinie über Süßungsmittel, zur neuen Mykotoxin-Verordnung sowie zum Vorschlag für eine geplante EU-Richtlinie über Raucharomen.

Im Rahmen des Schnellwarnsystems nahm das Fachgebiet unter anderem Risikobewertungen vor, z.B. zum Vorkommen von [Formaldehyd in Shiitake Pilzen](#) und zu Gelee-Süßwaren, sogenannten [Mini-Cup-Jelly-Süßwaren](#).

Besondere Themenschwerpunkte im Berichtszeitraum waren beispielsweise Stellungnahmen zum Einsatz von [Beta-Carotin in Lebensmitteln](#), Ochratoxin-A in süßholzhaltigen Teezubereitungen, die toxikologische Bewertung von Zearalenon in Säuglingsnahrung und die gesundheitliche Bewertung des Einsatzes von Nitritpökelsalz in Fleischwaren im Hinblick auf mögliche kanzerogene Wirkungen.

Im Zuge der Bewertung des Gehalts von Lebensmitteln an Estragol und Methyleugenol, die sich im Tierversuch als kanzerogen erwiesen haben, fanden Besprechungen mit Vertretern der betroffenen Herstellerverbände im BMVEL und Beratungen in den Gesundheits- und Agrarausschüssen des Bundesrates statt. Ein weiterer Schwerpunkt war die Mitarbeit an der Stellungnahme zu toxikologischen und ernährungsphysiologischen Aspekten der Verwendung von [Mineralstoffen in Lebensmitteln](#).

Im Vordergrund stand auch die Mitarbeit in EU-Expertengremien. Dabei wurden Beiträge für die gesundheitliche Bewertung von Aromastoffen in der Scientific Cooperation (SCOOP) Working Group on Flavourings und für die Bewertung von Lebensmittelzusatz- und -inhalts-

stoffen in der SCF Working Group Additives und der SCF Working Group Flavourings geleistet. Dazu zählen u.a. Beiträge für die Bewertung von Tocopherylsuccinat, Capsaicin, Benzylalkohol und Eucalyptol sowie Kommentare zu einem neuen Guidance Document on Submissions for Food Additive Evaluations des SCF.

Darüber hinaus ist die Mitarbeit im Expertenkomitee für Aromastoffe des Europarats sowie in der Arbeitsgruppe „Lebensmittelbegleitstoffe“ der DFG-Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln hervorzuheben.

Die Fachgruppe arbeitete in zwei BgVV-Arbeitsgruppen mit. In der AG Genetische Toxikologie wurde u.a. ein Übersichtspapier zu "Strategien zur Genotoxizitätsprüfung von Stoffen in verschiedenen regulativen Bereichen" fertiggestellt. In der AG Qualitätsmanagement (AG QM) wurde an den Vorbereitungen zur Akkreditierung der Laborbereiche des BgVV nach DIN EN ISO/IEC, wozu u.a. die Fertigstellung des BgVV-Qualitätsmanagement-Handbuchs zählt, mitgearbeitet.

### **3.1.2.3 Toxikologie der kosmetischen Mittel**

Ein Themenschwerpunkt im Bereich der kosmetischen Mittel war in den vergangenen zwei Jahren die Bewertung der pharmakologisch wirksamen Substanzen. Dabei handelt es sich nicht nur um Substanzen, die aus dem Arzneimittelbereich bekannt sind, sondern auch um Inhaltsstoffe, für die es keine Zulassung für den therapeutischen Einsatz gibt. Sowohl in der Kosmetik-Kommission und der AG Kosmetische Mittel des Arbeitskreises der Lebensmittelsachverständigen, als auch im Expertenkomitee des Europarates wurde über die sichere Anwendung dieser Inhaltsstoffe diskutiert. Unter dem Aspekt der pharmakologischen Wirkung sind auch Pflanzen intensiv bearbeitet worden, von denen mehr als 600 in der Inventarliste der Inhaltsstoffe kosmetischer Mittel aufgeführt sind. Zusätzlich wurde ein Forschungsvorhaben betreut, mit dem das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 47 in der Inventarliste genannte Pflanzen auf bedenkliche Inhaltsstoffe überprüfen ließ, die in Europa nicht vorkommen und über deren pharmakologische Eigenschaften keine Informationen vorliegen. Eine Publikation ist in Vorbereitung.

Im Berichtszeitraum haben die Mitarbeiter nachgewiesen, dass bestimmte antimikrobiell wirksame Inhaltsstoffe kosmetischer Mittel bei Kontakt mit chloriertem Badewasser chloriert werden. Die Chlorierungsprodukte wurden identifiziert und ihre Toxikologie beurteilt. Substanzen, die in der Literatur bisher nicht beschrieben worden sind, wurden synthetisiert und im Ames-Test als negativ getestet.

In der EU wird die Erstellung einer Positivliste für Haarfarben in Angriff genommen. In die Vorbereitungen und toxikologische Beurteilung dieser Substanzklasse war das BgVV im Berichtszeitraum stark eingebunden. Die endokrine Wirksamkeit von Chemikalien (endokrine Disruptors) wird fachgebietsübergreifend diskutiert und in besonderem Maße auch deren Wirkung beim Einsatz in kosmetischen Mitteln, z. B. als UV-Filter und Konservierungsstoffe.

Im Berichtszeitraum beteiligte sich das Fachgebiet an den Beratungen der Arbeitsgruppe kosmetische Mittel der Europäischen Kommission, an einer Untergruppe des „Wissenschaftlichen Ausschusses kosmetische Mittel und für den Verbraucher bestimmte Non-Food-Erzeugnisse“, im Expertenkomitee für kosmetische Produkte des Europarates und in der AG Kosmetische Mittel des Arbeitskreises der Lebensmittelsachverständigen.

### 3.1.2.4 Toxikologie der Materialien im Kontakt mit Lebensmitteln, kosmetischen Mitteln und Tabakserzeugnissen

Das Fachgebiet "Toxikologie der Materialien im Kontakt mit Lebensmitteln, kosmetischen Mitteln und Tabakerzeugnissen" war im Rahmen der Mitarbeit in der Arbeitsgruppe "Materialien im Kontakt mit Lebensmitteln" des [Wissenschaftlichen Lebensmittelausschusses der EU](#) an folgenden Aktivitäten beteiligt:

- Revision der Richtlinien zur Bewertung von Materialien für den Lebensmittelkontakt;
- Ergänzungen zur Liste der Monomere und Additive von Materialien für den Lebensmittelkontakt;
- Neubewertung von 3-Monochlor-1,2-propandiol.

Im Rahmen des Programms für Wissenschaftliche Zusammenarbeit (SCOOP) wurden 5 Anträge an die EU-Kommission für die Bewertung von Substanzen mit Lebensmittelkontakt bearbeitet und jeweils eine Zusammenfassung der toxikologischen Daten erstellt.

Auf nationaler Ebene stand die Mitarbeit an den "Empfehlungen des Bundesinstitutes für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin zur gesundheitlichen Beurteilung von Kunststoffen und anderen Polymeren" im Vordergrund, die in enger Zusammenarbeit mit dem Fachgebiet "Bedarfsgegenstände" im Fachbereich "Chemie und Technologie der Lebensmittel und Bedarfsgegenstände" erfolgt. Dem Fachgebiet obliegt die toxikologische Prüfung von Anträgen zur Aufnahme von Stoffen in diese Empfehlungen, die weiterhin in großer Anzahl gestellt werden, und deren Beratung in der Kunststoffkommission des BgVV. Zu diesem Tätigkeitsbereich gehört die Geschäftsführung der Toxikologengruppe der Kunststoffkommission des BgVV. In dieser Gruppe wurden 32 Stoffe, die zur Aufnahme in die Empfehlungen beantragt waren, toxikologisch bewertet und 14 weitere Stoffe aus den Empfehlungen beraten. Die Ergebnisse der Gruppe gingen in die [Sitzungen der Kunststoffkommission](#) ein. In diesem Zusammenhang wurden Regelungen zur Vermeidung bzw. der Begrenzung des Einsatzes von Stoffen in Materialien für den Lebensmittelkontakt erörtert:

- Diisopropyl-naphthalin aus Recyclingfasern in Papieren, Kartons und Pappen;
- perfluorierte Papierchemikalien (Sulfonsäurederivate) als Oleophobierungsmittel;
- Chlorpropanole (3-Monochlor-1,2-propandiol und 1,3-Dichlor-2-propanol) in Papieren;
- Glycidylether von Bisphenol A und Bisphenol F in Lacken (z.B. Dosenbeschichtungen);
- primäre aromatische Amine aus Klebstoffen von laminierten Kunststoffverpackungen;
- 2-Mercaptobenzthiazol in Gummiprodukten (z.B. Babysauger).

Außerdem wurden Themen mit allgemein toxikologischer Bedeutung für Materialien im Kontakt mit Lebensmitteln beraten:

- Beurteilung des allergisierenden Potentials von Substanzen in Materialien mit Lebensmittelkontakt;
- Expositionsabschätzung für Stoffe aus Materialien im Kontakt mit Trinkwasser.

Zu erwähnen ist noch die Beteiligung an Lehrveranstaltungen im Universitätskrankenhaus Eppendorf, Hamburg.

### 3.1.2.5 Toxikologie von Genussmitteln und Tabakwaren

Im Fachgebiet „Toxikologie von Genussmitteln und Tabakwaren“ lag ein Aufgabenschwerpunkt in der gesundheitlichen Beurteilung psychotroper Inhaltsstoffe von Lebensmitteln. Neben Stellungnahmen nach § 47a und 37 LMBG für verschiedene neuartige koffeinhaltige Erfrischungsgetränke (Energydrinks) und dem Einsatz von Grünteeextrakten in diversen Erzeugnissen sprach sich das Fachgebiet gegen das Inverkehrbringen von alkoholhaltigen Energydrinks aus, da bei diesen Erzeugnissen toxikologisch relevante Interaktionen mehrerer

hochdosierter, an gleichen Angriffsorten (ZNS, Herzkreislaufsystem, Reproduktionssystem) wirkender Inhaltsstoffe nicht ausgeschlossen werden können. Auch zum Einsatz von isoliertem, vergleichsweise hochdosiertem L-Theanin in Lebensmitteln mit dem Ziel, eine entspannende Wirkung zu erzielen, äußerte sich das Fachgebiet aufgrund unzureichender Datenlage ablehnend. Des Weiteren wurde eine Grenzwertempfehlung für  $\Delta$ 9-THC-Tetrahydrocannabinol (THC) in hanfhaltigen Lebensmitteln veröffentlicht (siehe [Pressemitteilung 7/2000](#) vom 16. März 2000). Zu diesem Thema übernahm das Fachgebiet die Berichterstattung in internen und externen Gremien, regte ein Projekt hinsichtlich der Klärung offener Fragen zur psychomotorischen Wirkung von THC an, verfasste Gutachten u.a. auf staatsanwaltliche Anfrage und gab Stellungnahmen für forensische Institute, Verbraucher, Journalisten, Fachkreise sowie nationale und internationale Behörden ab.

Auf Anregung und unter Mitarbeit des Fachgebietes trat eine ad hoc-Arbeitsgruppe des ALS (Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des BgVV) zusammen, die ca. 340 Pflanzendrogen, die vom Wirtschaftsverband Kräuter- und Fruchtee WKV in einer Inventarliste veröffentlicht worden waren, auch unter dem Aspekt der Abgrenzung von Arzneimitteln und Lebensmitteln hinsichtlich der Verkehrsauffassung bewertete.

Darüber hinaus befasste sich das Fachgebiet mit toxikologischen Stellungnahmen zu bestimmten Pflanzeninhaltsstoffen hinsichtlich ihres Einsatzes als Wirkstoff oder ihres Vorkommens als unerwünschter Begleitstoff. So wurden Gutachten zu den oligomeren Proanthocyanidinen (z.B. in Traubenkernmehl und in Strandkiefernextrakt) gefertigt, die auf Grund ihrer antioxidativen Wirkung in Nahrungsergänzungsmitteln eingesetzt werden sollten. Hinsichtlich des Vorkommens von Methyleugenol und Estragol in bestimmten Gewürz- und Kräuterdrogen wurden aufgrund der in Tierversuchen beobachteten kanzerogenen Wirkungen vorsorglich Maßnahmen zur Minimierung empfohlen.

Schließlich wurden seitens des Fachgebiets die neuen Aufgaben erläutert, die nach Inkrafttreten der neuen EU-Richtlinie für Tabakerzeugnisse vom 05.06.2001 zu erwarten sind. Im Berichtszeitraum wurden außerdem verschiedene gesundheitliche Beurteilungen zu Anträgen auf Ausnahmegenehmigungen bzw. Zulassung von Stoffen nach der Tabakverordnung verfasst (z.B. zu epoxidiertem Sojaöl, Di-2-ethylhexyladipat, Acetyltributylcitrat, Hydroxypropylstärke, acetyliertem Distärkeadipat, Borsäure). Außerdem wurde vorgeschlagen, Dibutylphthalat aus der Anlage 1 der Tabakverordnung zu streichen.

### 3.1.2.6 Toxikologie der Schwermetalle und anderer Lebensmittelkontaminanten

Im Berichtsjahr dominierte im Fachgebiet "Toxikologie der Schwermetalle und anderer Lebensmittelkontaminanten" die Politikberatung zu Fragen der Lebensmittelsicherheit. So wurde z.B. in Abstimmung mit der Fachgruppe "Ernährungsmedizin" des BgVV ein Grundsatzbericht gefertigt, in dem Vorschläge unterbreitet werden, wie der stark expandierende Markt mit Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) und mit Mineralstoff-angereicherten herkömmlichen Lebensmitteln sinnvoll geregelt werden kann. Der Bericht ist auf der Homepage des BgVV unter der Rubrik Lebensmittel / Nahrungsergänzungsmittel nachzulesen.

Ein weiterer Beratungsbedarf ergab sich z.B. beim Vorkommen von polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) in Oliventresterölen aus Spanien. Es stellte sich die Frage, ob der Verzehr dieser Öle mit den Gehalten an PAK, wie sie im Rahmen des Schnellwarnsystems der Europäischen Kommission am 6. Juli 2001 mitgeteilt wurden, geeignet war, die Gesundheit des Verbrauchers im Sinne von § 8 Lebensmittel- und Bedarfsgegenstandesgesetz (LMBG) zu schädigen oder ob mit anderen gesundheitlichen Gefahren zu rechnen sei. [Einzelheiten zur gesundheitlichen Bewertung](#) sind auf der Homepage des BgVV nachzulesen.



Eine andere Reaktion auf das EU-Schnellwarnsystem war die zeitnahe Erarbeitung einer toxikologischen Bewertung der Verwendung größerer Mengen an Germanium in einem Nahrungsergänzungsmittel aus Österreich, die zu einer warnenden [Pressemitteilung](#) (18/2000 vom 5. September 2000) führte.

Andererseits konnte z.B. in einer ausführlichen Stellungnahme zum Vorkommen von Tributylzinn (TBT) in Lebensmitteln tierischer Herkunft, insbesondere in Fisch, belegt werden, dass bei einem gelegentlichen Verzehr auch von höher kontaminierten Fischen nicht mit gesundheitlichen Beeinträchtigungen gerechnet werden muss. Auch ließen sich Bedenken weitgehend ausräumen, die seitens der amtlichen Lebensmittelüberwachung hinsichtlich einiger Untersuchungsergebnisse zum Vorkommen von Nitrit in Gemüse geäußert wurden.

Neben der Beratung des Bundes und der Länder wurden wissenschaftliche Beiträge für internationale Gremien erarbeitet, insbesondere für den Wissenschaftlichen Lebensmittelausschuss der EU (SCF) im Zusammenhang mit der dortigen Ableitung von "Upper safe levels for vitamins and minerals". Desweiteren wurde zu Arbeitspapieren und anderen Ausführungen des Komitees für Lebensmittelzusatzstoffe und Kontaminanten des Codex Alimentarius (CCFAC) Stellung genommen.

### 3.1.2.7 Toxikologie der sonstigen Bedarfsgegenstände

Im Fachgebiet „Toxikologie der sonstigen Bedarfsgegenstände“ standen insbesondere Spielzeug, Bekleidungsgegenstände und Waschmittel im Mittelpunkt. Nachdem die Europäische Kommission 1996 einen Normungsauftrag „Organisch-chemische Verbindungen in Spielzeug“ an das Europäische Komitee für Normung CEN gerichtet hatte, sind inzwischen die Beratungen beim CEN und in deutschen Spiegelgremien beim DIN aufgenommen worden. Neben der Mitarbeit im deutschen Spiegelgremium (NAGD-UA 2.1.14 „Organisch-chemische Substanzen in Spielzeug“) war das Fachgebiet stark in die Arbeit der CEN-Arbeitsgruppe TC 52/WG 9/TG 3 „Organic chemical compounds in toys - Risk assessment“ involviert. Insgesamt wurden dem CEN mehr als 800 Substanzen gemeldet, die entsprechend ihrem Gefährdungspotential vorläufig zu beurteilen waren, um Prioritäten für die Norm festzulegen. Es wurden dort Flammenschutzmittel, Farbmittel, Konservierungsmittel, Holzschutzmittel, Lösemittel, Monomere und Weichmacher erörtert. Die Arbeit soll in eine europäische Norm münden. Neben dieser Gremienarbeit wurde unter anderem die Eignung von [Autoreifen als Spielgeräte](#) in Kindergärten, die Verwendung von [Duftölen](#), die Safrol, Methyl Eugenol oder Estragol enthalten, sowie die Verwendung von Mercaptobenzthiazol als Vulkanisationsbeschleuniger in Saugern gesundheitlich beurteilt.

Aufgrund der arbeitsaufwändigen Mitarbeit im CEN und der unzureichenden Personalausstattung des Fachgebiets konnte im Berichtszeitraum nur [eine Sitzung der Arbeitsgruppe Textilien](#) abgehalten werden. Schwerpunkt dieser Sitzung war unter anderem die gesundheitliche Bewertung von Weißtönern (optischen Aufhellern), die als Textilausrüstungsmittel sowie als Bestandteile von Waschmitteln verwendet werden. Dazu wurden die Ergebnisse des Forschungsvorhaben „Freisetzung von Textilhilfsmitteln und -farbstoffen aus textilen Bedarfsgegenständen und Übergang auf die Haut“ diskutiert, das von der AG Textilien und vom BgVV wissenschaftlich begleitet wurde. Dazu hatte das Deutsche Wollforschungsinstitut an der RWTH Aachen (DWI) seinen Abschlußbericht vorgelegt.

Zu diesen eigentlichen Aufgaben des Fachgebiets ist als weiterer Schwerpunkt die Mitarbeit im "Scientific Committee for Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers" der EU-Kommission hinzugekommen. Darüberhinaus sind die Mitarbeit in der Kunststoffkommission und ihren Arbeitsgruppen Toxikologie, Gummi und Papier, der AG Forschung des BgVV sowie die Beteiligung an Lehrveranstaltungen insbesondere der Freien Universität Berlin zu erwähnen.

### 3.1.3 Experimentelle Tätigkeit

Als wichtige Voraussetzung für die wissenschaftliche Beratungstätigkeit werden in der Fachgruppe 12 experimentelle Arbeiten durchgeführt, die sich aus der aktuellen Beurteilungspraxis ergeben. Diese sind auf bestimmte Schwerpunkte ausgerichtet und werden in enger Kooperation der Fachgebiete durchgeführt. Dabei wird die Zusammenarbeit mit anderen wissenschaftlichen Einrichtungen genutzt. Die Ergebnisse dieser Projekte in die Beratungen der entsprechenden EU-Expertengremien eingebracht. Beispielhaft sind folgende Projekte zu nennen:

- Studien zum sensibilisierenden Potential von Textilfarbstoffen aus der Gruppe der Azofarbstoffe wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Freien Universität Berlin fortgesetzt. Mit der dort etablierten Methode („local lymph node assay“) wurden verschiedene Azofarbstoffe sowie deren Metaboliten auf ein allergenes Potential untersucht.
- Bei Untersuchungen zur Spaltung von Azofarbstoffen durch Hautbakterien wurden in Kooperation mit dem Institut für Mikrobiologie und Genetik der Technischen Universität Berlin Experimente mit 2 Dispersionsfarbstoffen sowie mit gefärbten Textilien durchgeführt.
- In einem Projekt zur Prüfung genotoxischer Wirkungen wurden mehrere Aromastoffe, drei Flammenschutzmittel und zwei Reaktionsprodukte untersucht, die aus Konservierungsstoffen kosmetischer Mittel in chloriertem Badewasser entstehen können.
- Metabolismusstudien an Carbonsäureestern tragen zur Bewertung solcher Ester als Aromastoffe bei. Dabei wird im Rahmen einer Dissertation mit der Technischen Universität Berlin kooperiert.

### 3.1.4 Mitarbeit in internationalen Gremien

Die Fachgruppe „Toxikologie der Lebensmittel und Bedarfsgegenstände“ wirkte im Berichtszeitraum international in folgenden Beratungsgremien mit:

- Wissenschaftlicher Lebensmittelausschuss (SCF) der EU
  - Arbeitsgruppe Zusatzstoffe
  - Arbeitsgruppe Kontaminanten
  - Arbeitsgruppe Neuartige Lebensmittel
  - Arbeitsgruppe Aromastoffe
  - Arbeitsgruppe Materialien im Kontakt mit Lebensmitteln
  - Arbeitsgruppe „Upper safe levels for vitamins and minerals“
- Gemeinsame Arbeitsgruppe „Genetisch modifizierte Organismen/Neuartige Lebensmittel/Neuartige Futtermittel“ des SCF/SCP/SCAN der EU
- SCOOP-Arbeitsgruppe Aromastoffe
- SCOOP-Arbeitsgruppe Untersuchung der in Lebensmitteln verwendeten Enzyme und ihre Sicherheit
- SCOOP-Arbeitsgruppe Verpackung für Lebensmittel
- Wissenschaftlicher Ausschuss Kosmetische Mittel und für den Verbraucher bestimmte Non-Food-Erzeugnisse
- Arbeitsgruppe Kosmetische Mittel der EU
- Expertenkomitee für kosmetische Produkte des Europarats
- Expertenkomitee für Aromastoffe des Europarats
- CEN-Working Group "Organic chemical compounds in toys - Risk assessment"

## **3.2 Fachbereich 2**

### **Chemie und Technologie der Lebensmittel und Bedarfsgegenstände**

- Erarbeitung und Normierung analytischer Vorschriften und Probenahmeverfahren für Lebensmittel, Kosmetika, Tabakerzeugnisse und sonstige Bedarfsgegenstände
- Bewertung von Lebensmittelzusatzstoffen, Beurteilung der Herstellungsverfahren dieser Produkte
- Erstprüfstelle für die Zulassung neuartiger Lebensmittel und Lebensmittelzutaten.
- Entwicklung und Standardisierung von Verfahren zum Nachweis von Lebensmitteln aus gentechnisch veränderten Organismen
- Nachweis und Beurteilung von Kontaminanten in Lebensmitteln
- Nationales und EU-Referenzlabor für Rückstände von pharmakologisch wirksamen Stoffen ( $\beta$ -Agonisten, Chloramphenicol)
- Obergutachterstelle für die Auslandsweinkontrolle
- Nationale Koordinierungsstelle für die NNR Isotopen Weindatenbank der EU

#### **3.2.1 Detaillierte Aufgabenbeschreibung**

#### **3.2.2 Fachgruppe 21 Chemie und Technologie**

##### **3.2.2.1 Fragen des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes (LMBG) und Zusatzstoffe, Geschäftsstelle des § 35 LMBG**

##### **3.2.2.2 Pflanzliche Lebensmittel**

##### **3.2.2.3 Zentrale Koordinationsstelle für neuartige Lebensmittel und Gentechnik**

##### **3.2.2.4 Lebensmitteltechnologie, Bundeslebensmittelschlüssel**

##### **3.2.2.5 Bedarfsgegenstände**

##### **3.2.2.6 Kosmetische Mittel und Tabakerzeugnisse**

#### **3.2.3 Fachgruppe 22 Analytik**

##### **3.2.3.1 EU-Referenzlabor für Rückstände von pharmakologisch wirksamen Stoffen (CRL)**

##### **3.2.3.2 Kontaminanten, Mykotoxine, pharmakologisch nicht wirksame Rückstände, Nationales Referenzlabor für marine Biotoxine**

##### **3.2.3.3 Wein und andere Getränke**

##### **3.2.3.4 Instrumentelle Analytik**

#### **3.2.4 Ausgewählte Arbeitsergebnisse**

##### **3.2.4.1 Phthalate in Weich-PVC-Spielzeug**

##### **3.2.4.2 Erarbeitung einer Datenbnak "Kunststoff-Empfehlungen"**

##### **3.2.4.3 Geographische Herkunftsbestimmung von Drittlansweinen**

##### **3.2.4.4 Chlorierung von Konservierungsstoffen in Kosmetika unter "in use"-Bedingungen**

#### **3.2.5 Mitarbeit in internationalen Gremien**

#### **3.2.6 Kommissionen**

### 3.2.1. Detaillierte Aufgabenbeschreibung

Die wichtigste Aufgabe des Fachbereichs ist die Entwicklung und Standardisierung von Kontrollmethoden für Lebensmittel, lebensmittelliefernde Tiere, Bedarfsgegenstände (u.a. Verpackungsmaterialien, Bekleidung, Spielwaren), Kosmetika und Tabak. Hierbei werden schwerpunktmäßig Verfahren zur Absicherung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit und Qualität, aber auch Methoden zur Erkennung von Verbrauchertäuschungen erarbeitet. Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Beratung von Bundesministerien und Institutionen der Länder und Kommunen auf dem Gebiet der Lebensmittel, Zusatzstoffe, Bedarfsgegenstände, kosmetischen Mittel und Tabakerzeugnisse u.a. durch gutachterliche Stellungnahmen, wobei auch die Information von Verbrauchern und deren Organisationen eine zunehmende Rolle spielt. Seit Inkrafttreten der Verordnung (EG) Nr. 258/97 über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten (auch *Novel Foods*-Verordnung genannt) stellt die Koordination der multidisziplinären Sicherheitsprüfung dieser Produkte ein weiteres bedeutendes Thema dar. Ein großer Teil sowohl der experimentellen als auch der wissenschaftlich-administrativen Arbeiten des Fachbereichs findet im Rahmen internationaler Kooperationen (EU, Euro-parat, CEN, Codex-Alimentarius-Kommissionen, WHO, FAO u.a.) statt.

### 3.2.2 Fachgruppe 21 Chemie und Technologie

#### 3.2.2.1 Fragen des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes (LMBG) und Zusatzstoffe, Geschäftsstelle des §35 LMBG

Vom Fachgebiet „Fragen des LMBG und Zusatzstoffe, Geschäftsstelle des § 35 LMBG“ (FG 211) wurden im Berichtszeitraum schriftlich und mündlich Verbraucher- und Firmenanfragen zu den Themen Lebensmittelzusatzstoffe, Kaffee, Tee, Gewürze und allgemeine Fragen des Lebensmittelrechts beantwortet. Ferner wurde von der Geschäftsstelle des Arbeitskreises Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des BgVV (ALS) die Durchführung von Sitzungen des Arbeitskreises betreut. Von der Geschäftsstelle der Deutschen Koordinierungsstelle für Laboreignungsprüfungen im Bereich der amtlichen Lebensmittelüberwachung (DKLL) sind für die Jahre 2001 und 2002 Listen mit Angeboten über Laborvergleichsuntersuchungen für Zwecke des Art. 3 der Richtlinie 93/99/EWG über zusätzliche Maßnahmen im Bereich der amtlichen Lebensmittelüberwachung veröffentlicht worden. Im Rahmen der Arbeiten zu § 35 LMBG wurden im Berichtszeitraum 98 neue Methoden in der Amtlichen Sammlung veröffentlicht.

#### 3.2.2.2 Pflanzliche Lebensmittel

Das Fachgebiet „Pflanzliche Lebensmittel“ (FG 212) beschäftigt sich mit der Qualität von Lebensmitteln aus dem ökologischen Landbau im Vergleich mit konventionellen Anbauverfahren, hanfhaltigen Lebensmitteln, Veränderungen von Kunststoffen und Verpackungsmaterialien bei der Behandlung mit ionisierenden Strahlen, sowie dem Einfluss der Behandlung mit ionisierenden Strahlen auf Tierarzneimittel.

Schwerpunkte der Arbeit waren:

- Isolierung von Delta-9-Tetrahydrocannabinolsäure A aus Pflanzenmaterial
- Bestimmung von Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Hanftee
- Erstellung einer englischsprachigen Übersicht zum Verhalten von Arzneimitteln bei der Behandlung mit ionisierenden Strahlen
- Mitarbeit in der Senatsarbeitsgruppe „Qualitative Bewertung von Lebensmitteln aus alternativer und konventioneller Produktion“.

### 3.2.2.3 Zentrale Koordinationsstelle für neuartige Lebensmittel und Gentechnik

Eine wesentliche Aufgabe der 1997 eingerichteten Zentralen Koordinationsstelle für neuartige Lebensmittel und Gentechnik (FG 213) ist es, die für die Sicherheitsprüfung neuartiger Lebensmittel gemäß der Novel Foods-Verordnung erforderliche multidisziplinäre Bewertung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit sicherzustellen, die eine Zusammenarbeit u.a. von Toxikologen, Ernährungsmedizinern und Molekularbiologen erfordert. Eine Übersicht über die gemäß Novel Foods-Verordnung angemeldeten und damit verkehrsfähigen neuartigen Lebensmittel und Lebensmittelzutaten ist auf der Homepage des BgVV abrufbar (<http://www.bgvv.de/lebensmittel/novelfoods/index.htm>).

Ein weiterer Arbeitsschwerpunkt des Fachgebietes besteht in der Entwicklung und Standardisierung von molekulargenetischen Analysemethoden zum Nachweis gentechnischer Veränderungen in neuartigen Lebensmitteln sowie zur Differenzierung von Tier- und Pflanzenarten. Diese Analysemethoden dienen der Lebensmittelüberwachung zum Nachweis von Fälschungen, beispielsweise bei der Überprüfung der Herkunftsangaben von Fleischproben.

Die Novelle der Verordnung (EG) Nr. 1139/98, die einen Grenzwert von 1 % vorsieht, oberhalb dessen die Kennzeichnung von Lebensmitteln aus gentechnisch veränderten Organismen notwendig ist, erfordert Verfahren zum quantitativen Nachweis der für die gentechnische Veränderung verantwortlichen rekombinanten DNA. Hierfür werden im Fachgebiet 213 Methoden entwickelt und in Ringversuchen validiert.

Die unter Federführung des BgVV erarbeiteten und evaluierten Nachweisverfahren werden nicht nur in die Amtliche Sammlung von Untersuchungsverfahren nach § 35 LMBG eingebracht, sie werden auch dem zuständigen Gremium (CEN) zur Etablierung als europäische Normen vorgelegt.

### 3.2.2.4 Lebensmitteltechnologie, Bundeslebensmittelschlüssel

Das Fachgebiet „Lebensmitteltechnologie, Bundeslebensmittelschlüssel“ (214) beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit der Erfassung und Bewertung physikalischer, chemischer, sensorischer und mikrobiologischer Veränderungen von Lebensmitteln bei der Anwendung von modernen lebensmitteltechnologischen Verfahren (z. B. Hochdruckbehandlung, Elektroimpulsbehandlung, Bestrahlung). Es arbeitet in diesem Zusammenhang eng mit der „Zentralen Koordinationsstelle für neuartige Lebensmittel“ zusammen und ist in der Kommission „Neuartige Lebensmittel“ vertreten. Darüber hinaus ist das Fachgebiet Mitglied im DIN-Ausschuß „Bestrahlte Lebensmittel“ und in der International Consulting Group of Food Irradiation (ICGFI). Eine weitere Aufgabe besteht in der Pflege und dem Ausbau des Bundeslebensmittelschlüssels (BLS), einer Nährstoff-Datenbank, die ein wichtiges Instrument u. a. für die Erstellung des Ernährungsberichtes der DGE und die Auswertung anderer Ernährungserhebungen darstellt. Zur Ermittlung der Nährstoffdaten des BLS arbeitet das Fachgebiet mit dem Arbeitskreis der Nährwertbeauftragten im Geschäftsbereich des BML bzw. BMVEL eng zusammen und nimmt an deren Arbeitssitzungen teil. Im Berichtszeitraum wurde schwerpunktmäßig am Update des BLS gearbeitet sowie in Zusammenarbeit mit der International Agency for Research on Cancer (IARC) an der Erstellung einer europäischen Nährstoffdatenbank (ENDB).

### 3.2.2.5 Bedarfsgegenstände

Die Hauptaufgaben des Fachgebietes "Bedarfsgegenstände" (FG 215) bestehen in der lebensmittelrechtlichen Beurteilung von Lebensmittelbedarfsgegenständen aus Kunststoff und anderen Polymeren - zu letzteren gehören Natur- und Synthetikgummi, Papier, Karton und Pappe, Silikone - und in der Erarbeitung von Empfehlungen für diese Materialien im Kontakt mit Lebensmitteln.

Dem Fachgebiet obliegt die Leitung und die Geschäftsführung der Kunststoffkommission des BgVV (Kommission für die gesundheitliche Beurteilung von Kunststoffen und anderen Materialien im Rahmen des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes des Bundesinstitutes für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin). Darüber hinaus wird die Geschäftsführung folgender Arbeitsgruppen bzw. Ausschüsse der Kunststoffkommission wahrgenommen:

- Analyseausschuss,
- Arbeitsgruppe "Papier, Karton und Pappe",
- Arbeitskreis "Gummi."

Die Kunststoffkommission berät das BgVV in Fragen der vorstehend beschriebenen Thematik. In Folge von Umstrukturierungen auf dem Gebiet des gesundheitlichen Verbraucherschutzes hat diese Kommission in den Jahren 2000/2001 als Expertengruppe getagt.

Breiten Raum nahm wiederum die Beteiligung an den vielfältigen Arbeiten der EU bei der Harmonisierung der Rechtsvorschriften für Materialien und Gegenstände aus Kunststoff ein, die mit Lebensmitteln in Berührung kommen. Ebenso eingehend war die Mitarbeit bei der Ausarbeitung von Analysenvorschriften durch den europäischen Normenausschuß CEN und das deutsche Spiegelgremium des DIN, Normenausschuß für Materialprüfung, NMP 893 "Bedarfsgegenstände aus Kunststoff im Kontakt mit Lebensmitteln und Prüfung der Migration aus Kunststoffen".

Im Zeitraum 2000/2001 war das Fachgebiet - wie in den Vorjahren - sehr intensiv in die Aktivitäten des "Committee of experts on materials coming into contact with food" des Europarates eingebunden. Das Expertenkomitee erarbeitet Resolutionen für Materialien, die über die reine Materie Kunststoff hinausgehen, so für die Bereiche Papier und Pappe, Ionenaustauscher, Silikone, Druckfarben, Metalle und Legierungen, Natur- und Synthetikgummi, Farbstoffe für Kunststoffe, Holz und Kork für den Lebensmittelkontakt. Darüber hinaus war eine Angehörige des FG 215 als deutsche Delegierte an der Mitarbeit in den ad hoc-Gruppen "Guidelines Recycled Fibres" und "Test conditions" des vorgenannten Europaratkomitees beteiligt, die mehrfach mehrtägig getagt haben.

Das Fachgebiet bearbeitete im Berichtszeitraum 2000/2001 wiederum eine große Zahl von Anträgen (25 bzw. 26) zur Aufnahme von Fabrikationshilfs- und Zusatzstoffen in die Empfehlungen des BgVV für Kunststoffe und andere Polymere, die mit Lebensmitteln in Berührung kommen. Des Weiteren wurden im Rahmen des SCOOP (Scientific Co-Operation) pro Jahr 5 Anträge für die EU (Additive oder Monomere, die in Kunststoffen für den Lebensmittelkontakt eingesetzt werden) aus analytischer und technologischer Sicht bearbeitet.

Das Fachgebiet „Bedarfsgegenstände“ arbeitet auf dem Gebiet der Lebensmittelbedarfsgegenstände sehr eng mit dem Fachgebiet 123 „Toxikologie der Materialien in Kontakt mit Lebensmitteln, kosmetischen Mitteln und Tabakerzeugnissen“ des Fachbereiches 1 „Toxikologie der Lebensmittel und Bedarfsgegenstände, Ernährungsmedizin“ zusammen.

### 3.2.2.6 Kosmetische Mittel und Tabakerzeugnisse

Schwerpunkt der Arbeit des Fachgebietes „Kosmetische Mittel und Tabakerzeugnisse“ (FG 216) ist die Entwicklung und Validierung von Analysemethoden für kosmetische Mittel im Rahmen der Mitgliedschaft in der EU-Arbeitsgruppe „Analytik kosmetischer Mittel“. Die Multi-bestimmungsmethode für Haarverformungsmittel konnte auf der Grundlage eines nationalen Ringversuches im Zusammenhang mit dem Peer-Review-Verfahren validiert werden. Die Methode wurde von der EU-Arbeitsgruppe angenommen und an den Redaktionsausschuss zwecks Veröffentlichung im Amtsblatt weitergeleitet. Das Ergebnis der im Peer-Review-Verfahren überprüften Bestimmungsmethode für Antischuppenmittel (Zinkpyrithion, Pirocton, Ciclopirox) wurde ebenfalls positiv bewertet, so dass die Durchführung eines Ringversuches in die Wege geleitet werden kann. Einen großen Umfang nahm die Vorbereitung, Durchführung und Auswertung eines Ringversuches zur Validierung einer Multibestimmungsmethode für UV-Filter ein. Im Ergebnis konnte gezeigt werden, dass für die am häufigsten eingesetzten UV-Filter, auch in Kombination mit bis zu 5 Analyten in 4 Matrices, die Methode valide ist: Homosalate, Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid, Butyl Methoxydibenzoylmethane, Octocrylene, Ethylhexyl Methoxycinnamate, Isoamyl p-Methoxycinnamate, Ethylhexyl Triazone, 4-Methylbenzylidene Camphor (INCI-Bezeichnungen). Darüber hinaus konnte im Fachgebiet durch zahlreiche Untersuchungen an verschiedenen Handelsprodukten gezeigt werden, dass die Methode auch für die meisten anderen in der Kosmetik-Verordnung in Anlage 7 gelisteten 24 UV-Filter geeignet ist, insbesondere auch für die relativ neu zugelassenen UV-Filter Drometrizole Trisiloxane, Dioctyl Butamido Triazone und Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazone.

Die Analytik im Sektor Tabak spielte im Berichtszeitraum eine untergeordnete Rolle. Schwerpunkt bildete die Beschäftigung mit einem Vorschlag für eine Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates zur Annahme von Maßnahmen für die Harmonisierung und Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften in Bezug auf die Herstellung, die Aufmachung und den Verkauf von Tabakerzeugnissen. Zwecks Zuarbeit zur Umsetzung dieser Richtlinie in nationales Recht wurde auf Initiative des DIN ein Arbeitskreis "EU-Richtlinie über Tabakerzeugnisse" im Arbeitsausschuss "Tabak- und Tabakrauchanalyse" gebildet, dem das Fachgebiet angehört.

In der dem Fachgebiet zugewiesenen Arbeitsgruppe „Analytik von Nitrosaminen in Lebensmitteln, Gebrauchsgegenständen und kosmetischen Mitteln“ wurden die Arbeiten zur Spurenanalytik in Trockenmilchprodukten/Säuglingsnahrung abgeschlossen bzw. mit Ausscheiden des auf diesem Gebiet tätigen Experten eingestellt.

### 3.2.3 Fachgruppe 22 Analytik

Die Fachgruppe 22 verfolgte 2000/2001 schwerpunktmäßig das Ziel, ein Qualitätsmanagementsystem aufzubauen, zunächst in Form zweier Pilotprojekte (Fachgebiet 221, 223), in die nunmehr andere analytisch arbeitende Fachgebiete zu integrieren sind.

Mittlerweile sind auch andere analytisch arbeitende Einheiten anderer Fachbereiche in einer Organisationseinheit „Analytik“ zusammengeschlossen worden, die sich 2002 nach BgVV-einheitlichen Standards akkreditieren werden. Die Hauptarbeitsschwerpunkte der Fachgruppe waren Tätigkeiten im Bereich der Rückstandsanalytik für Tierarzneimittel, Mykotoxine, marine Biotoxine, Dioxin, Methodvalidierungen für die Getränkeanalytik sowie Authentizitätsforschung von Lebensmitteln und Lebensmittelinhaltsstoffen mittels Stabilisotopenmessung.

Der Trend zur immer stärkeren Einbindung der wissenschaftlichen Mitarbeiter in administrative Aufgaben hat sich weiter verstärkt. Vor dem Hintergrund der Übernahme neuer Aufgaben im Bereich der analytischen Referenz Tätigkeiten bei sinkendem Personalstand kommt einer schnellen, effizienten und in Bezug auf die Akkreditierung sachgerechten Neustrukturierung immer größere Bedeutung zu.

### **3.2.3.1 EU-Referenzlabor/Nationales Referenzlabor für Rückstände pharmakologisch wirksamer Stoffe**

Das Fachgebiet 221 arbeitet im Rahmen der Kontrolle von Tierarzneimittelrückständen in Lebensmitteln tierischer Herkunft als Referenzlabor für Rückstände pharmakologisch wirksamer Stoffe. Es ist dabei in das europäische und nationalen Rückstandsüberwachungssystem eingebunden und hat die Funktion eines EU-Referenzlabors (CRL) und zugleich eines nationalen Referenzlabors (NRL) für die Substanzgruppen der Beta-Agonisten, Antikozidia einschließlich Nitroimidazole, Anthelmintica, nichtsteroidale Antiphlogistica (NSAIDs) sowie für die Substanz Chloramphenicol (nur im nationalen Bereich). Die Bilanz der Ergebnisse seiner Tätigkeit 2000/2001 zeigt erneut die Vorteile der engen Verflechtung der Aufgaben als EU-Referenzlabor und als nationales Referenzlabor.

#### **Schwerpunkt Analytik**

Im Vordergrund der analytischen Arbeiten im GC-MS Labor und im HPLC/LC-MS Labor standen sowohl die Entwicklung als auch die Validierung von Prüfmethoden. Im Berichtszeitraum erfolgte die Entwicklung von Multirückstandsmethoden zur Bestimmung von Metamizol-Metaboliten in verschiedenen Matrices (Plasma, Leber, Muskel, Niere) mittels HPLC-DAD und LC-MS/MS, von Benzimidazolen in Muskel mittels LC-MS/MS, von Nitroimidazolen in verschiedenen Matrices (Leber, Plasma, Retina) mit GC-MS/NCI, von Beta-Agonisten in Muskel und Leber mit LC-MS/MS und GC-MS und, aufgrund besonderer Aktualität außerplanmäßig, die Entwicklung von Methoden zur Bestimmung von Ractopamin in Muskel mittels GC-MS und GC-MS/PCI und Chloramphenicol in Shrimps mit GC-MS/NCI. Des Weiteren wurden die Methoden zur Bestimmung von sauren NSAIDs (NSAID=non steroidal anti-inflammatory drug) in Milch (HPLC-DAD), von Metamizol-Metaboliten in Leber (HPLC-DAD und HPLC-MS/MS), von Ractopamin in Muskel (GC-MS), von Metamizol-Metaboliten in Plasma und Muskel (LC-MS/MS), Beta-Agonisten in Leber (LC-MS/MS) und von Benzimidazolen in Muskel (LC-MS/MS) validiert bzw. die Validierung nahezu abgeschlossen.

Die Untersuchung der Stabilität von Ronidazol in selbst hergestellten gewachsenen Muskelproben wurde abgeschlossen und weitere Studien zum Thema mit Dimetridazol und Metronidazol durchgeführt. Insgesamt wurden im Berichtszeitraum 9 Tierstudien unter Verwendung von 66 Tieren (Puten, Kälber, Milchkühe, Färsen) zum Ziele der Gewinnung von Informationen zur Homogenität, Stabilität, zum Rückstandsverhalten und zur Gewinnung von Referenzmaterial durchgeführt. Es konnten ca. 800 verschiedene gewachsene Materialien (Plasma, Urin, Augen, Leber, Muskel, Niere, Haare) gewonnen werden.

#### **Schwerpunkt Qualitätssicherung**

##### Validierung

Das im Referenzlabor für Tierarzneimittelrückstände entwickelte Validierungskonzept, das bereits in mehreren Journals publiziert wurde, hat eine Erweiterung hinsichtlich seiner Anwendbarkeit erfahren. Im Rahmen einer Kooperation zwischen dem CRL/NRL im BgVV und der quodata GmbH wurde die Entwicklung einer Software begonnen, die auf den Prinzipien



des matrixübergreifenden in-house Validierungskonzepts basiert. Es berücksichtigt matrix- und zeitabhängige Einflüsse und erlaubt die Bestimmung aller fundamentalen Uncertainty-Komponenten außer dem Labor-Bias, der im Rahmen von Proficiency Tests mit Hilfe der relativen Standardabweichung (RSD) des Labors bestimmt werden muss.

#### Herstellung von gewachsenem Material

Gewachsenes Probenmaterial wurde wie oben beschrieben zur Unterstützung der Entwicklung und Validierung von Methoden, für Zwecke der Qualitätssicherung und für den Einsatz bei Proficiency Tests hergestellt.

#### Überprüfung der Leistungsfähigkeit von Laboratorien (proficiency testing)

Die vom Referenzlabor für Tierarzneimittelrückstände organisierte Laborvergleichsstudie „Nitroimidazole Interlaboratory Study 6/99“ wurde ausgewertet. Der Bericht wurde den amtlichen Untersuchungslaboratorien in Deutschland und den europäischen nationalen Referenzlaboratorien zur Verfügung gestellt.

Zwei weitere Laborvergleichsuntersuchungen, BETA\_06/00 (Beta-Agonisten in Retina) und NIIM\_03/01 (Nitroimidazole in Muskel) wurden organisiert und durchgeführt. Die Berichte liegen vor.

Das CRL/NRL hat im Berichtszeitraum zusätzlich an der Laborvergleichsstudie Chloramphenicol in Muskel, organisiert durch das CRL Fougères, Frankreich, und an der Studie zur Zertifizierung von Referenzmaterial (Chloramphenicol in Muskel), organisiert durch die DG Joint Research Center, Geel, erfolgreich teilnehmen können.

#### Akkreditierung

Die Pflege und Verbesserung des bestehenden Qualitätsmanagementsystems auf der Grundlage der Europäischen Norm EN 45000 und der OECD-GLP Elemente Nr. 2 und 7 wurde fortgeführt. Die Akkreditierung des CRL/NRL erfolgte im Januar 2000 durch die AKS Hannover, im Dezember 2001 erfolgte bereits die erste Überwachungsbegehung. Wichtiger Bestandteil beim Aufbau des Qualitätsmanagementsystems war die Harmonisierung der gültigen Prüfmethoden und ihre Anpassung an die Erfordernisse der zugrundegelegten Normen und die Formulierung des Technischen Kompetenzprofils (TKP) des Fachgebietes.

Im Rahmen der Bemühungen zur Akkreditierung des BgVV wurde vom CRL/NRL wesentliche Unterstützung bei der Erstellung der Organisationseinheit Standard Operating Procedures (OE-SPOs), aber auch der Standard Operating Procedures und des Qualitätsmanagement-Handbuches (QMH) des BgVV geliefert. Der stellvertretende Qualitätsmanagement-Beauftragte (QMB) der OE Analytik wird vom CRL/NRL gestellt.

#### **Workshops/Fachtagungen**

Es wurden vier Workshops bzw. Fachtagungen zu den Themen Beta-Agonisten, NSAIDs, Leistungskriterien der SANCO/1805/2000 und Validierung nach SANCO/1805/2000 mit jeweils 15 bis 25 Vertretern der nationalen Referenzlaboratorien und der deutschen Untersuchungsanstalten durchgeführt

#### **Forschungsanträge / -projekte**

Das CRL/NRL hat seinen wissenschaftlichen Beitrag zur Planung eines 5<sup>th</sup>-Framework-Projektes zum Thema "Accumulation of veterinary drugs in keratin-containing matrices of food-producing animals" geliefert, an dem seine Teilnahme nach Genehmigung des Projektes geplant ist.

Des weiteren ist es beteiligt an der Produktion einer Software zur Validierung analytischer Methoden auf der Basis des matrix-übergreifenden in-house Validierungskonzepts in Zusammenarbeit mit der quodata GmbH, Dresden.

### **Bestätigungsanalysen**

Im Berichtszeitraum wurden 18 Bestätigungsanalysen auf Beta-Agonisten und Chloramphenicol durchgeführt.

#### **3.2.3.2 Kontaminanten, Mykotoxine, pharmakologisch nicht wirksame Rückstände**

Der Arbeitsschwerpunkt im Fachgebiet „Kontaminanten, Mykotoxine, pharmakologisch nicht wirksame Rückstände“ (FG 222) lag in den Berichtsjahren bei der Ermittlung der Exposition des Verbrauchers mit Kontaminanten, speziell chlorierten Verbindungen und Mykotoxinen. Hierbei sind vor allem folgende Schwerpunkte hervorzuheben:

- Bearbeitung der Dioxinkontamination spezieller Lebensmittel (Beratung BMG, BMU, BML)
- Aufbau einer Datenbank zur Belastung von Lebensmitteln und Frauenmilch (Fachbereich Chemikalienbewertung) mit Dioxinen
- Aufbau einer SCOOP-Datenbank zur Belastung der Lebensmittel und Verbraucher mit Patulin
- Untersuchung des Ochratoxin A-Gehaltes deutscher Weine
- Untersuchung der Fumonisinbelastung von Lebensmitteln
- Optimierung und Validierung von Analysenverfahren für Aflatoxine, Ochratoxine, Fumonisine und Zearalenon im Rahmen von Ringversuchen
- Ausbau des Referenzlabors für marine Biotoxine, Validierung von Analysensystemen zur Bestimmung von DSP, ASP und PSP
- Vorbereitung einer deutschen Mykotoxin-Verordnung

#### **3.2.3.3 Wein und andere Getränke**

Das Fachgebiet „Wein und andere Getränke“ (FG 223) ist Obergutachterstelle für die Auslandsweinkontrolle und vertritt die Interessen der Bundesrepublik Deutschland in den Fachgremien für Analytik, Oenologie und Lebensmittelsicherheit im Internationalen Amt für Rebe und Wein (OIV). Die dortigen Arbeiten bezüglich der Sicherheit der Produkte, Analytik, Technologie, Mikrobiologie und des Internationalen Codex der Oenologischen Verfahren werden federführend koordiniert.

In den beiden vergangenen Jahren dominierten die Arbeiten zur Bestimmung der geographischen Herkunft von Weinen, die Methodenentwicklung zur Bestimmung von unerlaubten Glycerinzusätzen zu Wein sowie die Bewertung von FTIR-Messungen in der Weinanalytik.

Das Fachgebiet ist Kontaktstelle der gemeinsamen Forschungsstelle der EU für die europäische Weindatenbank bezüglich der Stabilisotopen-Verhältnisse im Weinalkohol und –wasser (VO (EG) Nr. 2729/2000) und koordiniert den deutschen Beitrag hierzu. In Zusammenarbeit mit der gemeinsamen Forschungsstelle der EU (GfS), EUROFINS, Frankreich und MAFF, Vereinigtes Königreich (neuerdings Food Standards Agency), werden Proficiency Tests zu Stabilisotopenbestimmungen in Lebensmitteln organisiert, durchgeführt und bewertet. Das Fachgebiet ist maßgeblich an der Weiterentwicklung und Propagierung von Analysemethoden zur Authentizitätsprüfung von Lebensmitteln beteiligt.

Anhand von 140 außereuropäischen Weinen, die mit jeweils etwa 80 Analysenparametern beschrieben wurden, wurde eine multivariate statistische Auswertung vorgenommen, um die für die geographische Herkunft der Weine maßgeblichen Parameter zu bestimmen (siehe auch "Arbeitsergebnisse"). Diese Studie baute auf einer Pilotstudie über den Herkunftsnachweis von Weinen aus osteuropäischen Ländern auf, wodurch gezeigt werden konnte, dass ein derartiger Nachweis durch Anwendung multifaktorieller Analytik und Statistik möglich ist.

Ein anderes Projekt, das zusammen mit den weinüberwachenden Stellen der Länder durchgeführt wird, ist eine Datenbank über Stabilisotopenwerte für osteuropäische Weine, die regelmäßig ergänzt und bewertet wird, um in Fragen der Beurteilung von Verfälschungen als Bewertungsmaßstab zu dienen.

Das Fachgebiet ist seit dem 30.06.2000 durch die AKS Hannover akkreditiert.

### **Forschungsprojekte/-anträge**

#### Validierung von Analysemethoden für Spirituosen

Im Rahmen eines EU-Forschungsvorhabens wurden in Zusammenarbeit mit der GfS der EU, Ispra, Universität Bordeaux, und CSL, York, die Validierungsstudien zu Analysemethoden in Spirituosen fortgeführt. Die Arbeiten wurden im letzten Jahr abgeschlossen; die Methoden sind z. T. bereits in die Verordnung (EG) Nr. 2870/2000 übernommen worden.

#### Nachweis von Glycerinzusätzen zu Wein

Aufgrund in jüngster Vergangenheit aufgetretener Fälle von Weinverfälschungen durch Glycerinzusätze wurde bei der EU ein Forschungsantrag zur Entwicklung und Validierung von Analysemethoden zum sicheren Nachweis derartiger Zusätze eingereicht, der nach Annahme durch die EU seit 1.1.2001 als Multicenterprojekt bearbeitet wird. Die Methoden beziehen sich zum einen auf den Nachweis von Glycerin Nebenprodukten, die zwar in technischen Glycerinen vorkommen, nicht jedoch im Wein. Darüber hinaus werden Methoden entwickelt, die den Nachweis und u. U. auch den Ursprung des jeweils verwendeten Glycerins zum Ziel haben, basierend auf der je nach Herkunft des Glycerins unterschiedlichen Zusammensetzung des Stabilisotopenverhältnisses. Hierbei werden sowohl Methoden der Kernresonanzspektrometrie (NMR) als auch der Stabilisotopen-Verhältnis-Massenspektrometrie (IRMS) eingesetzt. Das FG 223 hat hierbei die wissenschaftliche Gesamtleitung.

#### Errichtung einer Datenbank für Weine aus Drittländern

Ein Forschungsvorhaben zum Aufbau einer Datenbank zu Analysenparametern von Drittlandsweinen wurde 2001 bei der EU beantragt und bereits in erster Priorität als förderungswürdig eingestuft. Es handelt sich hierbei um ein Multicenterprojekt unter Einbeziehung hoheitlicher Forschungsstellen aus England, Frankreich, Italien, der EU, Belgien, Ungarn, Rumänien, Kroatien, Tschechische Republik, Argentinien und Australien. Ziel der Studie ist die Erstellung einer Datenbank und deren multivariate statistische Bewertung. Untersucht werden sowohl nachweislich authentische Proben als auch Proben des Handels. Weitere Schwerpunkte sind die Hilfestellung bei der Übernahme EG-rechtlicher Vorschriften für die Beitrittskandidaten sowie die Durchführung von Laborvergleichsuntersuchungen und Workshops.

### **3.2.3.4 Instrumentelle Analytik**

Im Fachgebiet "Instrumentelle Analytik" (FG 224) wurden in Zusammenarbeit mit anderen Fachgebieten verschiedene Anwendungstechniken der Massenspektrometrie wie GC-MS,

LC-MS, LC-MS/MS, ICP-MS sowie IRMS eingesetzt. Ein Schwerpunkt lag bei der GC-MS Analytik in Zusammenarbeit mit dem Fachgebiet "Kontaminanten, Mykotoxine und pharmakologisch nicht wirksame Rückstände" in der quantitativen Bestimmung von 2,3,7,8-Tetrachlor-Dibenzodioxin und einigen ausgewählten polychlorierten Biphenylen (PCB's) in verschiedenen tierischen Gewebeproben nach oraler Gabe.

Untersuchungen über den Gehalt an Mykotoxinen in verschiedenen Nahrungsmitteln konnten in Zusammenarbeit mit den Fachgebieten "Kontaminanten, Mykotoxine und pharmakologisch nicht wirksame Rückstände" und "Wein und andere Getränke" durchgeführt werden. Erwähnenswert dabei ist die Entwicklung einer LC-MS/MS Methode zum Nachweis von Ochratoxin A in Wein. Diese Methode wurde erfolgreich in einer gemeinsamen Studie mit dem Landesuntersuchungsamt Trier und dem Chemischen Landes- und Veterinäruntersuchungsamt Münster eingesetzt.

Im Rahmen einer Diplomarbeit wurde der Gehalt von Flavonoiden in Apfeltrestern untersucht. In Zusammenarbeit mit der Technischen Hochschule Anhalt in Köthen wurde dazu eine SPE-Methode zur Extraktion dieser Stoffklasse entwickelt. Die Quantifizierung erfolgte über LC-MS/MS, wobei die Robustheit und Empfindlichkeit der beiden im Fachgebiet vorhandenen LC-MS/MS Systeme (API 2000 der Firma Applied Biosystems und LC-Q deca der Firma Finnigan MAT) für den Einsatz von Lebensmittelextrakten geprüft wurde.

### **Forschungsprojekte/-anträge**

Bei der EU wurde ein internationales Forschungsprojekt zur analytischen Unterscheidung von exogenen zu körpereigenen Hormonen in Produkten tierischen Ursprungs eingereicht. Das Projekt zielt darauf ab, mit den Methoden Isotopen-Verhältnis-Massenspektrometrie (IRMS), auch nach vorheriger Trennung über einen Gaschromatographen, die Unterschiede in den Isotopenverhältnissen aufzufinden und ggf. den Nachweis der Verwendung von Hormonen in der Tiermast zu führen. Das Projekt ist auf vier Jahre angelegt und beinhaltet nicht nur den instrumentellen Nachweis, sondern auch die Entwicklung neuer Aufbereitungsverfahren und die Herstellung gewachsenen Untersuchungsmaterials. Partner in diesem Projekt sind die Deutsche Sporthochschule Köln, Central Science Laboratory, UK, Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes, Frankreich, Queen's University Belfast, UK, Nederlandse Organisatie voor Toegepast Wetenschappelijk Onderzoek, Niederlande, Thermo Finnigan MAT GmbH, Bremen, Micromass UK Ltd, UK, DIONEX GmbH, Deutschland.

### 3.2.4 Ausgewählte Arbeitsergebnisse

#### 3.2.4.1 Phthalate in Weich-PVC-Spielzeug

Das Fachgebiet "Bedarfsgegenstände" arbeitete in einem europäischen Projekt mit, in dem im Auftrag der Europäischen Kommission und koordiniert durch das JRC Ispra verschiedene Vorschläge für dynamische Methoden zur Prüfung von Spielzeug getestet werden. Bei diesen Prüfmethode soll am Beispiel der Abgabe von Di-isononylphthalat (DINP) aus Weich-PVC-Spielzeug auch die Beanspruchung durch Saugen und Beißen einbezogen werden. Die endgültige Prüfmethode soll in der Lage sein, die in In-vivo-Versuchen im ungünstigsten Fall gemessene Abgabe von Phthalaten zu simulieren. Die Arbeiten wurden durchgeführt zur Vorbereitung einer abschließenden EU-Regelung für Phthalate in Spielzeug, das dazu bestimmt ist, in den Mund genommen zu werden. Es sollte geprüft werden, ob das vorläufige Verbot für die Verwendung von Phthalaten durch eine Regelung auf der Grundlage von Migrationsgrenzwerten und einem entsprechenden, auf europäischer Ebene validierten Prüfverfahren ersetzt werden kann. Einbezogen waren insgesamt ca. 20 Teilnehmer aus staatlichen Labors, unabhängigen Prüfinstituten, Verbraucherverbänden und aus der Industrie aus Europa und den USA. Die folgenden methodischen Ansätze wurden geprüft:

- Head over Heels (HoH): 60 rpm, Raumtemperatur
- Horizontal shaking, mild (Hsm): 37°C, 220 min-1, Glaskugeln
- Horizontal shaking, stringent (Hss): 65°C, 220 min-1, Stahlkugeln.

Die Bestimmung der Phthalate nach Extraktion aus dem Speichelsimulanz erfolgt sowohl mittels GC/MS als auch durch HPLC. Den Abschluß der bisherigen Arbeiten bildete ein Vorringversuch zur Bestimmung der DINP-Abgabe aus einem Weich-PVC-Standard und 5 Weich-PVC-Spielzeugen, die nach unterschiedlichen Verfahren hergestellt wurden. Die Auswertung des Vorringversuches zeigte, dass sich nur das HoH-Verfahren für eine Validierung eignet. Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden dem Wissenschaftlichen Ausschuß für Toxikologie, Ökotoxikologie und Umwelt der EU zur Stellungnahme vorgelegt; eine vorläufige Prüfmethode wurde veröffentlicht (siehe auch <http://cpf.jrc.it/toys/>).

Karla Pfaff

#### 3.2.4.2 Erarbeitung einer Datenbank „Kunststoffempfehlungen“

Seit 1958 gibt es die „Empfehlungen zur gesundheitlichen Beurteilung von Kunststoffen und anderen Hochpolymeren im Rahmen des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes“, wie z. B. Papier und Kautschuk. In konsolidierter Form sind die Empfehlungen bisher als Loseblattsammlung im Carl Heymanns Verlag, Köln, unter dem Titel „Kunststoffe im Lebensmittelverkehr“ erschienen. Durch die Umsetzung von EU-Richtlinien und die Änderung weiterer Bestimmungen entspricht diese historisch gewachsene Fassung der Empfehlungen in wesentlichen Teilen nicht mehr dem aktuellen Rechtsstand in Deutschland. Die „Kunststoff-Empfehlungen“ wurden deshalb komplett überarbeitet. In dieser überarbeiteten Fassung werden in den Empfehlungen für diejenigen Kunststoffe, die in den Geltungsbereich der Bedarfsgegenständeverordnung fallen, die bereits im Rahmen dieser Verordnung geregelten Monomere und Additive nicht mehr aufgeführt. Die Bezüge zu anderen Rechtsvorschriften wurden aktualisiert. Darüber hinaus wurden den gelisteten Substanzen soweit wie möglich CAS-Nummern zugeordnet, so dass die Suche sowohl nach der Bezeichnung der Stoffe als auch nach CAS-Nummern möglich ist. Die Datenbank liegt beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information, DIMDI, der kostenlose Zugriff ist seit November 2001 über die Internet-Seite des BgVV möglich.

Karla Pfaff

### 3.2.4.4 Geographische Herkunftsbestimmung von Drittlandsweinen

#### Einleitung und Durchführung

Die Angaben auf dem Etikett eines Weines sind wesentliche Informationen, die den Verbraucher von einer Kaufentscheidung überzeugen oder nicht. Gerade aber diese Angaben, wie z. B. Herkunft, Rebsorte und Jahrgang sind oftmals analytisch schwer belegbar, so dass hier ein uneinschätzbares Verfälschungspotential vorliegt. Die weinüberwachenden Stellen der Länder hegen immer wieder und in zunehmendem Maße Zweifel an der Richtigkeit der Angaben, vor allem bei Drittlandsimporten und hier im besonderen an der Rebsorten- und Herkunftsangabe, ohne dies analytisch eindeutig belegen zu können. Aus diesem Grunde wurde diese Studie als Pilotstudie eines zukünftigen europäischen Forschungsvorhabens durchgeführt.

Für diese Studie wurden insgesamt 140 Weine aus den Ländern Argentinien, Australien, Kalifornien, Chile und Südafrika verwendet, die unter dem Begriff „Überseeweine“ zusammengefasst werden. Aus jedem Land wurden 28 Weine bzw. 26 Weine aus Kalifornien im Handel erworben. Die Auswahl der einzelnen Proben erfolgte nach dem Zufallsprinzip, ebenso die Wahl der Art der Weine und des Jahrgangs.

Die Analysenparameter des Datensatzes lassen sich in folgende in **Tabelle 1** dargestellte Gruppen einteilen:

**Tabelle 1: Zusammensetzung der Parameter**

Analyseparameter	Anzahl der Parameter
allgemeine Untersuchungsparameter	28
Haupt- und Spurenelemente	19
biogene Amine	9
Anthocyane	9
flüchtige Verbindungen	8
Stabilisotopenverhältnisse	4

Die Analysenparameter wurden so ausgewählt, dass eine möglichst große Anzahl von Parametern vorhanden war und diese anhand multivariater Verfahren auf ihre Signifikanz der Trennbarkeit nach Herkunftsländern untersucht werden konnte. Demzufolge sollten auch die für Überwachungszwecke im Sinne des Verbraucherschutzes aufgeführten Analysen auf ihren Beitrag zur Herkunftsanalyse getestet werden.

Nachdem alle nach Bewertung der klassischen Analyse nicht handelsüblichen Weine eliminiert worden waren, wurden zunächst der Gesamtdatensatz und anschließend alle Datensätze unter Ausschluss der Daten für die biogenen Amine hinsichtlich der Fragestellung untersucht, ob eine Unterscheidung der Herkunftsländer anhand der chemischen Parameter möglich ist.

Weiterhin sollte ermittelt werden, welche Parameter signifikant für die Herkunftsunterscheidung sind und ob Ähnlichkeiten zwischen einigen Ländern zu beobachten sind.

Für die statistische Bewertung wurden zunächst Mittelwert, Maximum, Minimum und Spannweite berechnet und Box-Whisker-Plots des gesamten Datensatzes erstellt. Anschließend wurden die Parameter auf Normalverteilung untersucht und Korrelationen zwischen den Parametern hergestellt.

## Ergebnisse

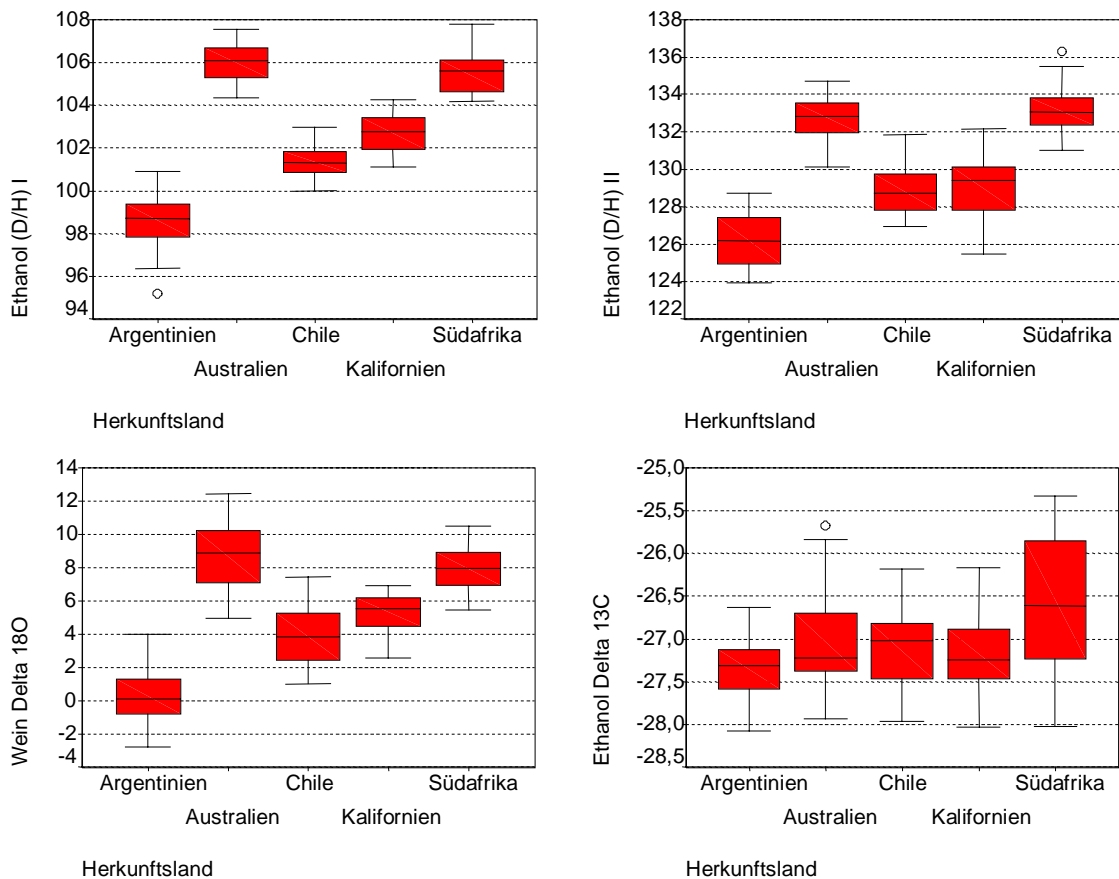
### Univariate Auswertung des Datensatzes

Für die Diskriminanzanalyse sollten nicht mehr Variablen als Fälle pro Gruppe für ein stabiles Trennmodell verwendet werden. Deshalb war es notwendig, die Anzahl der 77 Variablen im Vorfeld zu reduzieren und auf diese Weise nicht signifikante Parameter zu erkennen und zu eliminieren. Dazu wurden die Analysenparameter einzeln betrachtet und Verfahren der multivariaten Statistik angewendet.

### Box-Whisker-Plots

Zur Veranschaulichung der analytischen Ergebnisse wurden zunächst Box-Whiskers-Plots, kategorisiert nach den Herkunftsländern der Weine, erzeugt. Diese Graphiken beschreiben den Median der Messwerte, der gewählt wurde, weil die Analyseergebnisse zum Teil nicht normalverteilt vorliegen, die 25%- und die 75%-Perzentile sowie die dazugehörigen Spannweiten. Aufgrund der hohen Anzahl der Parameter wurden für jede Substanzklasse einige Beispiele ausgewählt.

Die Ergebnisse aller gemessenen Stabilisotopenverhältnisse sind in **Abbildung 1** gezeigt.



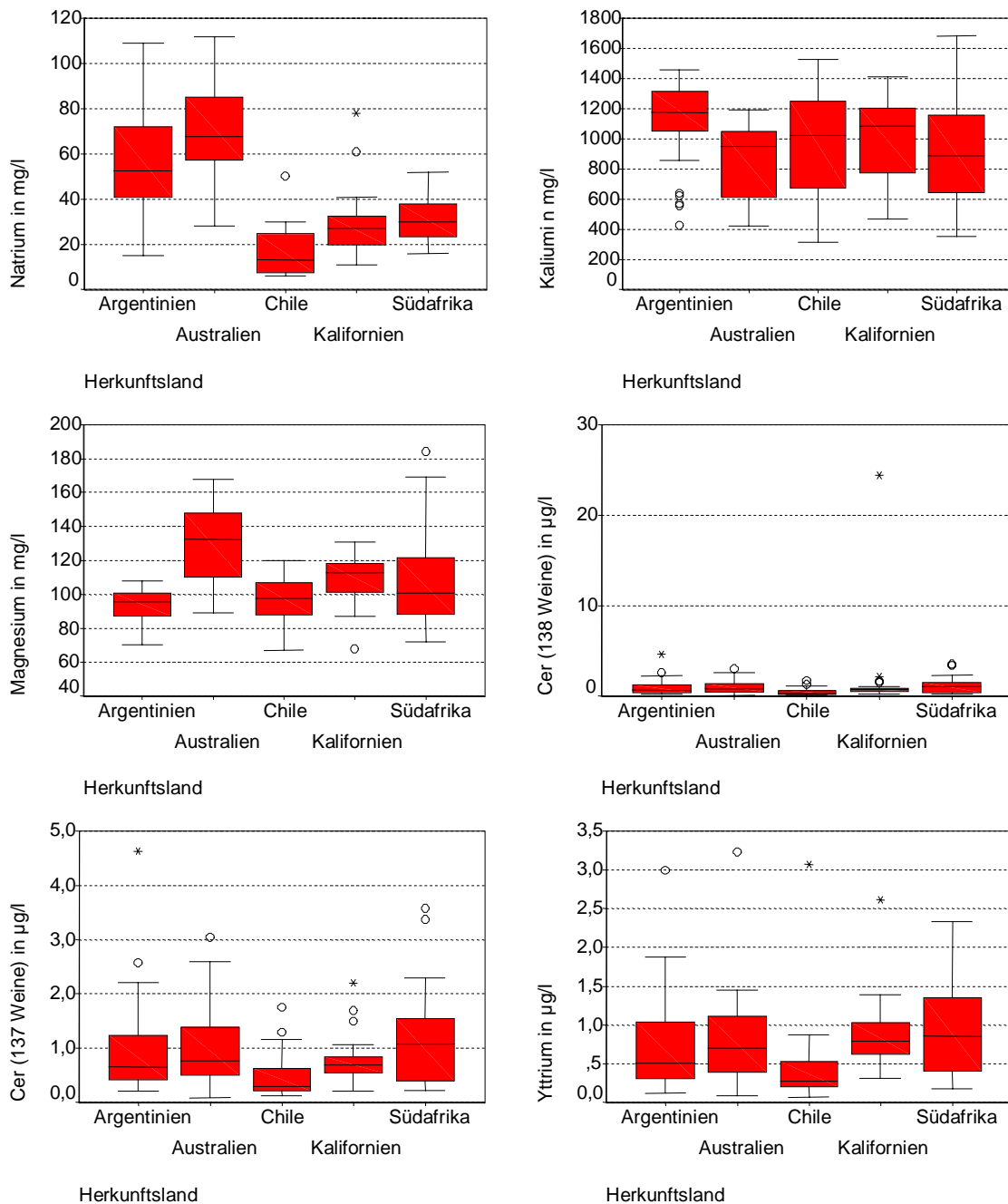
**Abb. 1: Box-Whisker-Plots der Stabilisotopenverhältnisse des Ethanols (D/H)<sub>I</sub>, (D/H)<sub>II</sub> in ppm, des Weins  $\delta^{18}\text{O}$  in ‰ und des Ethanols  $\delta^{13}\text{C}$  in ‰**

In der Darstellung der Stabilisotopenverhältnisse (D/H)<sub>I</sub> und (D/H)<sub>II</sub> sowie  $\delta^{18}\text{O}$  unterscheiden sich einige Länder deutlich voneinander, die argentinischen Weine werden vollständig von den australischen und südafrikanischen Weinen getrennt. Die Stabilisotopenverhältnisse der südafrikanischen Weine dagegen sind vergleichbar mit denen aus Australien. Bei der Darstel-

lung des Stabilisotopenverhältnisses (D/H), erscheinen zusätzlich die kalifornischen Weine nahezu separat von den argentinischen und australischen Proben. Die Gruppierungen der Weine in den Box-Whisker-Plots der Parameter (D/H)<sub>1</sub> und  $\delta\text{-}^{18}\text{O}$  sind sehr ähnlich, wobei die Abgrenzungen der Länder in der Darstellung des Isotopenverhältnisses  $\delta\text{-}^{18}\text{O}$  weniger stark sind. Im Boxplot des Isotopenverhältnisses  $\delta\text{-}^{13}\text{C}$  deuten sich geringe Unterschiede der Mediane an.

Insgesamt kann anhand der Stabilisotopenverhältnisse allein keine signifikante Klassifikation aller untersuchten Weine in die dazugehörigen Herkunftsländer vorgenommen werden.

Ausgewählte Parameter aus der Gruppe der anorganischen Verbindungen sind in **Abbildung 2** dargestellt:

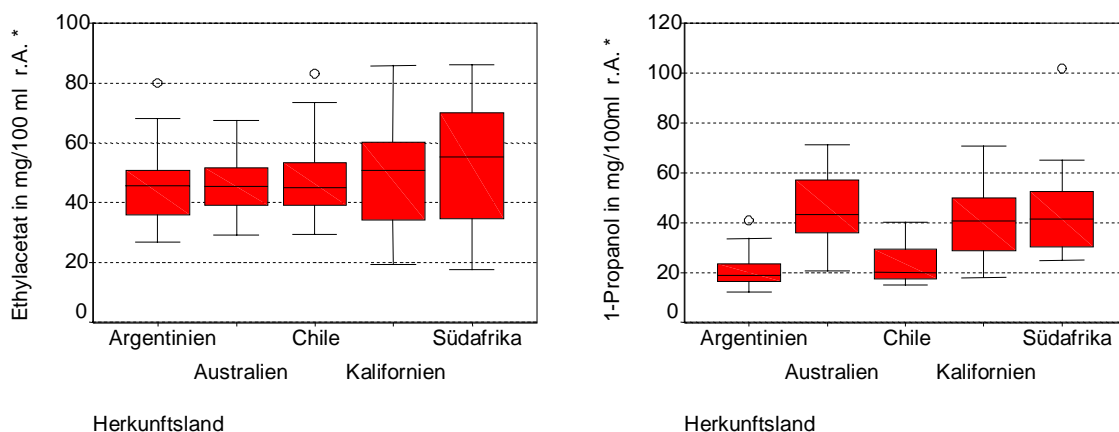


**Abb. 2: Box-Whisker-Plots der anorganischen Parameter Natrium, Kalium, Magnesium, Cer (138 Weine), Cer (137 Weine) und Yttrium**



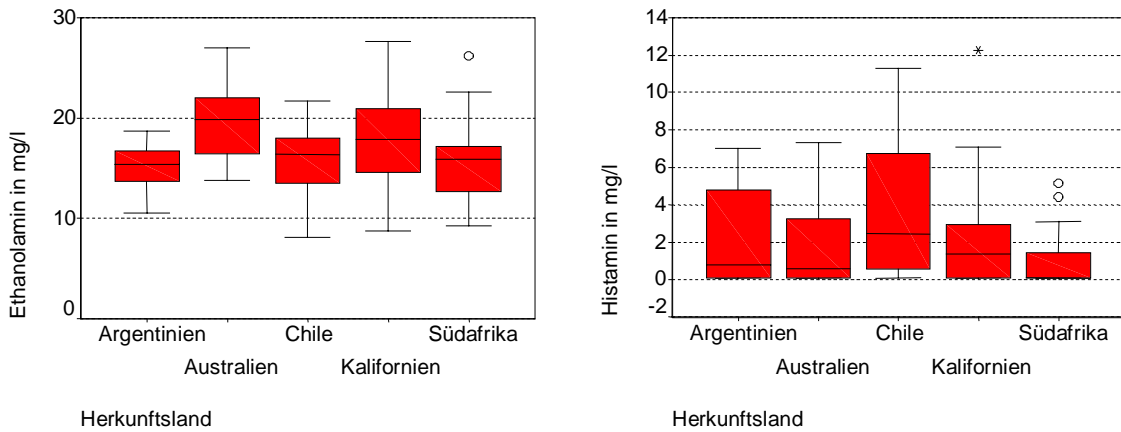
Bei allen Abbildungen deuten sich geringe und zum Teil starke Gruppenunterschiede an. Der Boxplot des Cers mit allen 138 Weinen lässt einen Ausreißer innerhalb der Gruppe der kalifornischen Weine vermuten. Der Verdacht wird durch die Box-Whisker-Plots der Elemente der Seltenen Erden Lanthan, Praesodym und Neodym erhärtet, die ein ähnliches Bild liefern, hier jedoch nicht gezeigt werden. Der Ausreißertest nach Pearson ( $n = 30$ ,  $P = 95\%$ ) bestätigt den Verdacht für die genannten Elemente der Seltenen Erden. Aus diesem Grund wurde ein kalifornischer Wein aus dem Datensatz eliminiert und die Anzahl der kalifornischen Weine für alle weiteren Untersuchungen auf 25 reduziert. Der Boxplot des Cers (137 Weine) zeigt die Verteilung der einzelnen Länder ohne den Ausreißer. Beide Vertreter der Seltenen Erden Cer und Yttrium zeigen ein gleiches Verteilungsmuster und stehen stellvertretend für alle Elemente der Seltenen Erden, deren Box-Whisker-Plots analoge Gruppierungen aufweisen und so auf eine hohe Ähnlichkeit innerhalb dieser Substanzklasse hindeuten.

Aus der Gruppe der flüchtigen Verbindungen sind Ethylacetat und 1-Propanol repräsentativ für diese Kategorie in **Abbildung 3** zu sehen. Die Box-Whisker-Plots des Ethylacetats zeigen kaum Differenzen zwischen den Ländern im Gegensatz zu 1-Propanol, wo zwei Gruppen, zum einen Argentinien und Chile, und zum anderen Australien, Kalifornien und Südafrika, existieren.



**Abb. 3: Box-Whisker-Plots der flüchtigen Verbindungen Ethylacetat und 1-Propanol (\* Die Konzentration bezieht sich auf 100ml abdestillierten Alkohol)**

Von den Analysenparametern der biogenen Amine werden die Box-Whisker-Plots von Ethanolamin und Histamin gezeigt (**Abbildung 4**). Unterschiede werden bei beiden Verbindungen beobachtet. Auffällig ist der hohe Anteil an Histamin in chilenischen Weinen. Das 75 % Perzentil geht über 5 mg/l Histamin hinaus, eine Konzentration, bei der ein Wein als mikrobiell stark belastet bewertet wird.



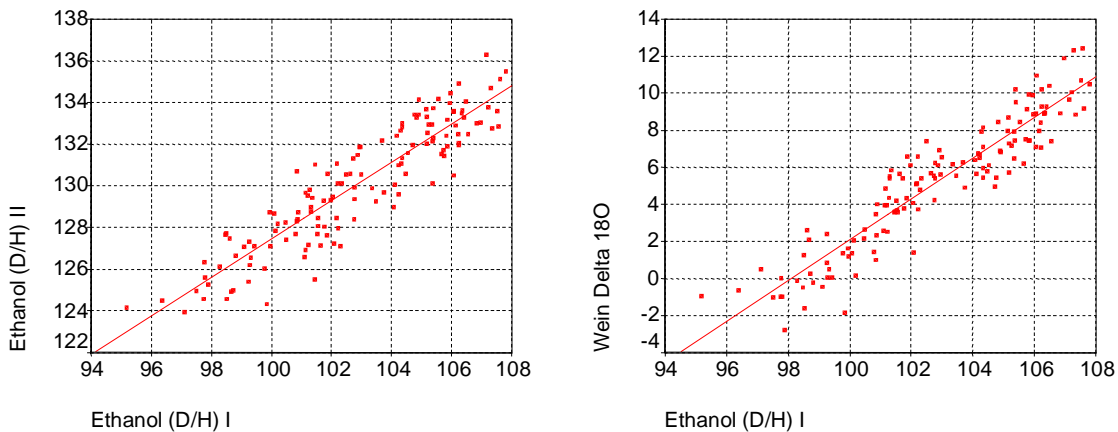
**Abb. 4: Box-Whisker-Plots der biogenen Amine Ethanolamin und Histamin**

Korrelation

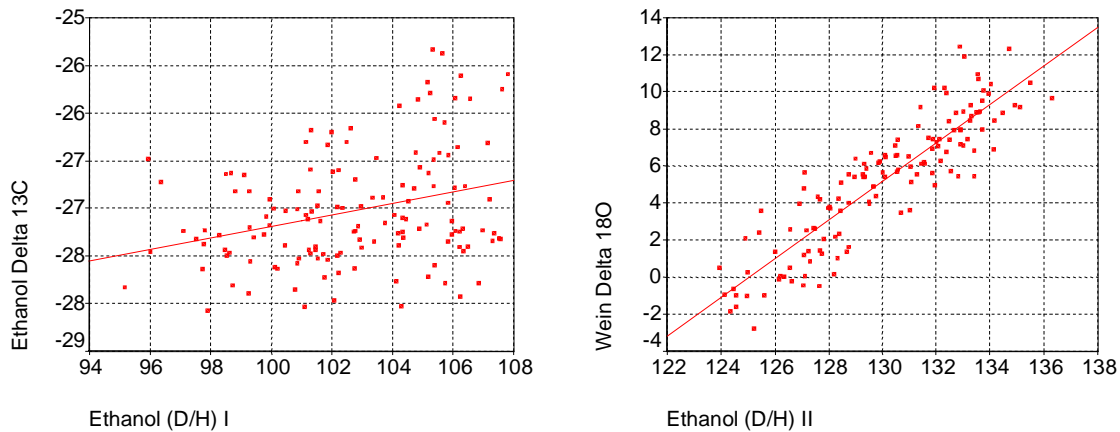
Lineare Zusammenhänge wurden mittels Korrelationsanalyse der Analysenparameter einer Kategorie und zwischen ausgewählten Parametern nach weinchemischen und oenologischen Erkenntnissen ermittelt.

Ein sehr hoher linearer Zusammenhang aller 137 Weine wurde zwischen den Stabilisotopenverhältnissen Ethanol (D/H)<sub>I</sub>, Ethanol (D/H)<sub>II</sub> und Wein δ-<sup>18</sup>O untereinander mit Korrelationskoeffizienten nach Pearson  $r \geq 0,9$  beobachtet. Im Gegensatz dazu existieren keine hohen Korrelationen des Stabilisotopenverhältnisses δ-<sup>13</sup>C mit einem dieser Parameter. Der hohe lineare Zusammenhang kann nicht für alle Herkunftsländer bestätigt werden.

Die Korrelationen der Stabilisotopenverhältnisse werden graphisch in **Abbildung 5 a und b** dargestellt.



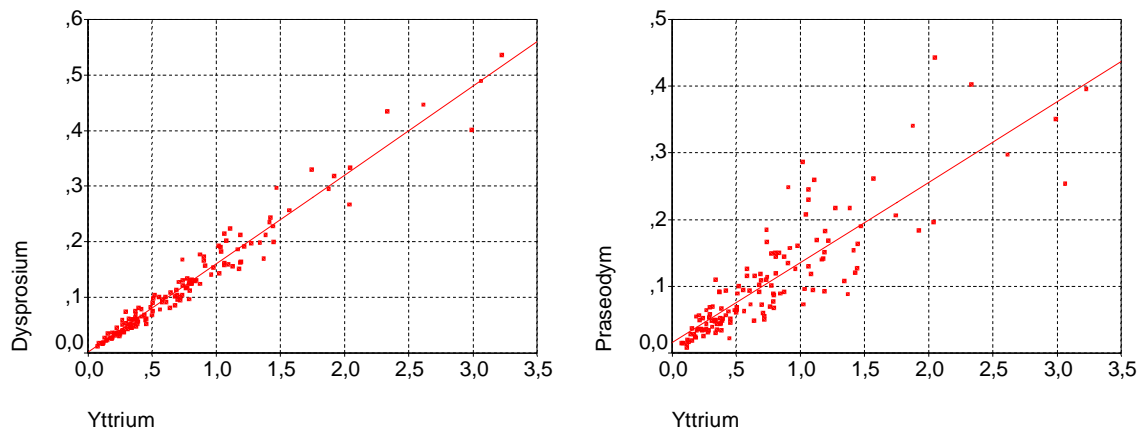
**Abb. 5a: Korrelation der Stabilisotopenverhältnisse Ethanol (D/H)<sub>I</sub> gegen (D/H)<sub>II</sub> und δ-<sup>18</sup>O.**



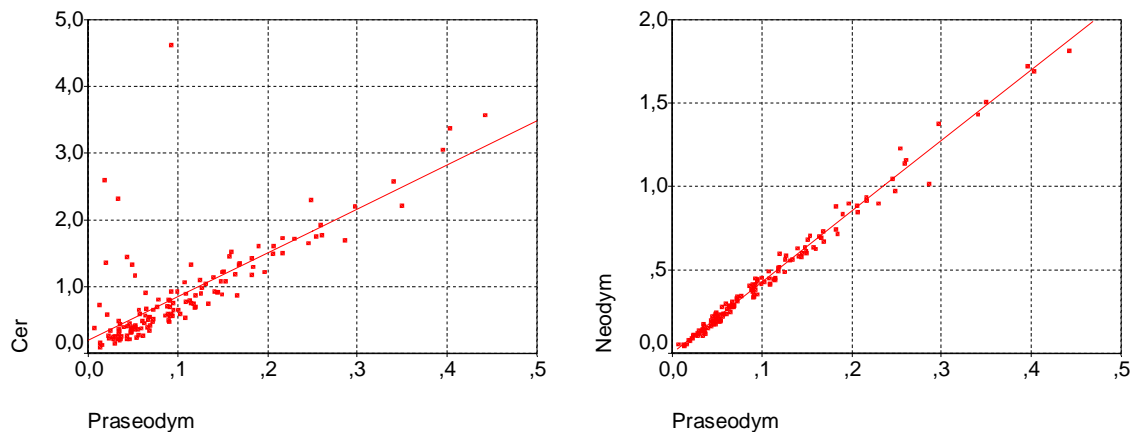
**Abb. 5b: Korrelation der Stabilisotopenverhältnisse Ethanol (D/H)<sub>I</sub> gegen  $\delta^{13}\text{C}$  und Ethanol (D/H)<sub>II</sub> gegen  $\delta^{18}\text{O}$**

Ursache für die niedrigen Korrelationskoeffizienten der Herkunftsländer verglichen mit denen des Gesamtdatensatzes kann die hohe Streuung innerhalb einer Gruppe durch die relativ geringe Anzahl der Weine pro Herkunftsland sein, oder der hohe lineare Zusammenhang des Gesamtdatensatzes wird durch die zufällige Addition der einzelnen Punktwolken einer Herkunft hervorgerufen. Aus diesem Grund wurde kein Parameter der Stabilisotopenverhältnisse im Vorfeld eliminiert.

Eine weitere Gruppe hochkorrelierter Analysenparameter bilden die Seltenen Erden. Sie werden auszugsweise in **Abbildung 6a und b** dargestellt.



**Abb. 6a : Korrelation der Seltenen Erden Yttrium, gegen Dysprosium und Praseodym.**



**Abb. 6b: Korrelation der Seltenen Erden Praseodym gegen Cer und Neodym**

### Varianzanalyse

Mit Hilfe der Varianzanalyse können Gruppenunterschiede eines einzelnen Parameters getestet werden. Vorausgesetzt wird die Normalverteilung einer Grundgesamtheit bzw. einer Gruppe. Die Signifikanz eines Parameters wird durch den F-Wert in der Varianzanalyse charakterisiert. Der F-Wert ist eine Prüfgröße, der Unterschiede zwischen den Gruppen beschreibt. Anhand der Ergebnisse der Varianzanalyse konnte der Gesamtdatensatz von ursprünglich 77 Analysenparametern auf 36 Variable bzw. 40 für die Rotweine reduziert werden. In **Tabelle 2** sind die nach der Reduktion für die Herkunftsbestimmung signifikanten Parameter aufgelistet.

**Tabelle 2: Liste der 36 signifikanten Parameter**

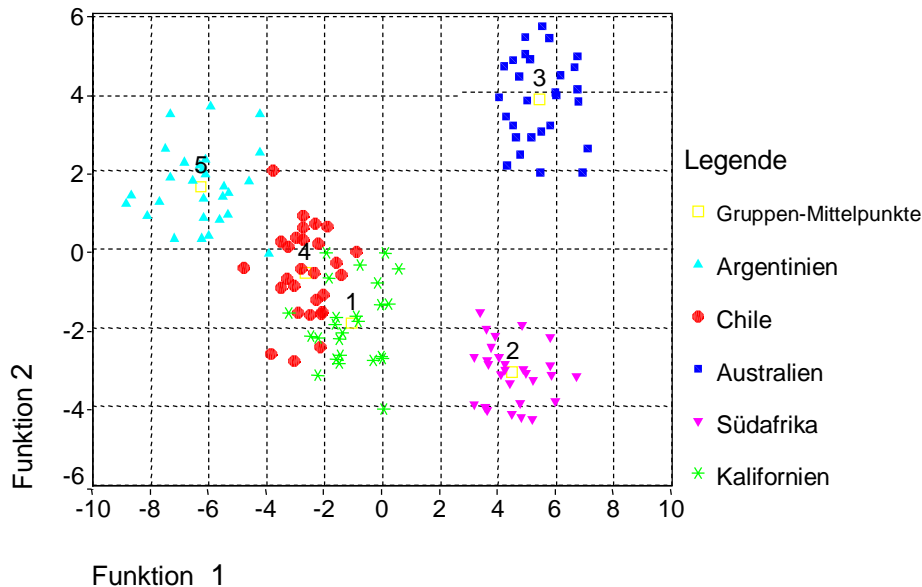
Kategorie	Nr.	Parameter	F-Wert	Nr.	Parameter	F-Wert
Stabilisotopenverhältnisse	1	Ethanol (D/H) <sub>I</sub>	278,1	2	Ethanol (D/H) <sub>II</sub>	120,0
	3	δ <sup>18</sup> O <sub>Wein</sub>	126,4	4	δ <sup>13</sup> C Ethanol*	6,7
Anorganische Parameter	5	Kalium	3,5	6	Natrium	50,1
	8	Yttrium	6,6	7	Magnesium	16,4
	9	Cer	6,8	10	Neodym	6,0
	11	Erbium	5,8	12	Ytterbium	3,9
	13	Phosphat	16,6	14	Sulfat	14,7
	15	Chlorid	93,7	16	Nitrat	12,6
Allgemeine Parameter	17	Alkohol	6,4	18	Gesamtextrakt	5,6
	19	Invertzucker	6,3	20	Freie SO <sub>2</sub>	2,4
	21	Gesamtsäure	13,8	22	L-Äpfelsäure	1,4
	23	Weinsäure	8,7	24	Shikimisäure	4,0
	25	Gluconsäure	4,4	26	Alkalität	4,3
	27	Butylenglycol	5,2			
Flüchtige Verbindungen	28	2-Methylpropanol-1	6,8	29	1-Propanol	40,1
Biogene Amine	30	Ethanolamin	9,0	31	Phenylethylamin	4,9
	32	Histamin	4,3	33	Methylamin	4,4
	34	Ethylamin	6,6	35	Cadaverin	3,4
	36	Tyramin	5,4			
Anthocyane	37	Malvidin-3-acetyl-g	5,5	38	Petunidin-3-g	4,8
	39	Peonidin-3-cumaryl-g	5,8	40	Malvidin-3-cumaryl-g	6,8

Für die Auswertung mittels Diskriminanzanalyse stand ein Datensatz von 137 Weinen und 36 Parametern zur Verfügung. Mit dem bereinigten Datensatz wurde die Standarddiskriminanzanalyse durchgeführt. Anschließend wurden die Parameter durch die schrittweise durchgeführte Diskriminanzanalyse reduziert. Die Klassifikation erfolgte nach den Herkunftsländern der Weine.

### Multivariate Statistik

#### *Gesamtdatensatz*

Um die Fragestellung, ob landestypische Unterschiede generell zwischen den untersuchten Weinen bestehen, beantworten zu können, wurde zuerst die Klassifikation des vollständigen Datensatzes überprüft. Dazu wurde eine Standarddiskriminanzanalyse mit den ausgewählten 36 Parametern an 137 Weinen aus Kalifornien, Südafrika, Australien, Chile und Argentinien durchgeführt. Die folgende **Abbildung 7** zeigt das Ergebnis als graphische Darstellung im zweidimensionalen Diskriminanzraum.



**Abb. 7: Darstellung der Herkunft der Weine im zweidimensionalen Diskriminanzraum Gesamtdatensatz, 36 Parameter**

Die Weine eines Herkunftslandes erscheinen als Punktwolken, gruppiert um den jeweiligen Gruppenmittelpunkt. Die australischen und südafrikanischen Weine sowie die argentinischen mit einer Ausnahme, werden anhand der ersten beiden Diskriminanzfunktionen sehr gut von den übrigen getrennt, im Gegensatz zu den kalifornischen Weinen, die sich teilweise mit den chilenischen überschneiden.

Bei einer Gruppenzahl (Länder) von  $n = 5$  existieren nicht nur zwei, sondern insgesamt vier Diskriminanzfunktionen als Grundlage für die Klassifikation eines Weines. In der **Tabelle 3** werden die Ergebnisse der Klassifikation aller 137 Weine basierend auf 36 chemischen Parametern grün markiert gezeigt.

**Tabelle 3: Klassifikation von 137 Weinen und 36 Parametern**

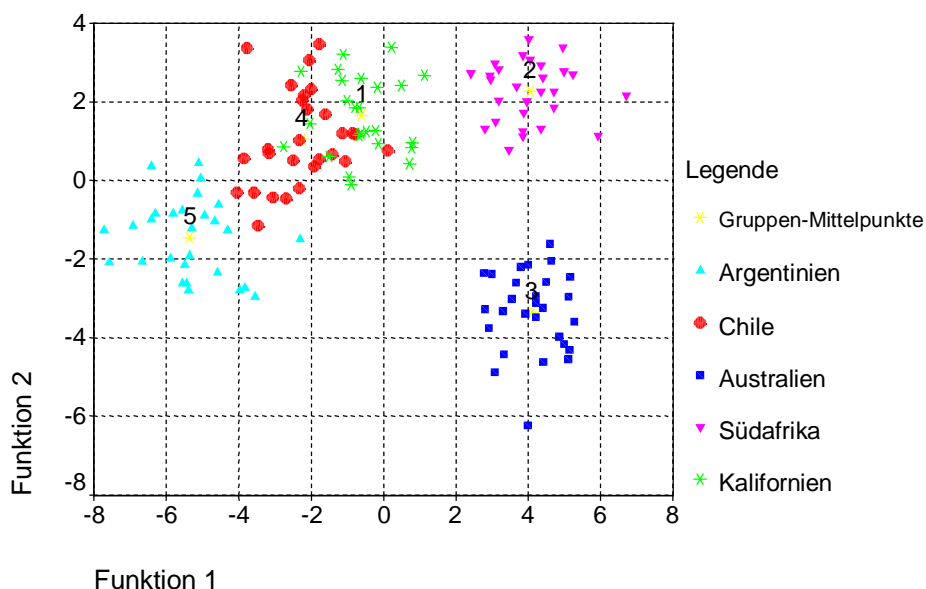
	Kalifornien	Südafrika	Australien	Chile	Argentinien	% korrekt
Kalifornien	25 (25)	0	0	0	0	100
Südafrika	0	28 (28)	0	0	0	100
Australien	0	0	28 (28)	0	0	100
Chile	0 (1)	0	0	28 (27)	0	100 (96,6)
Argentinien	0	0	0	0	28 (28)	100
Gesamt	25 (26)	28	28	28 (27)	28	100 (99,3)

Anhand der 36 Analysenparameter wurden alle Weine ihren geographischen Herkunftsländern korrekt zugeordnet.

Da die biogenen Amine aus der Decarboxylierung von Aminosäuren resultieren und hohe Anteile dieser Substanzen auf mangelnde hygienische Bedingungen bei der Weinbereitung hinweisen, wurden diese Parameter eliminiert und die Standarddiskriminanzanalyse mit den verbleibenden 29 Parametern wiederholt. Die Ergebnisse der Klassifikation sind in der Tabelle 3 rot und in Klammern dargestellt. Alle Weine werden korrekt klassifiziert, mit Ausnahme eines einzigen chilenischen Weines, der zu Kalifornien zugeordnet wurde. Es ergibt sich eine Klassifikationsrate von 99,3 %.

Die Anzahl der Variablen wurde mit der schrittweise durchgeführten Diskriminanzanalyse reduziert, die Anzahl der Weine (137) blieb gleich. Die Ergebnisse der Klassifikation sind identisch mit denen der Standarddiskriminanzanalyse ohne biogene Amine, also 99,3 %. Der falsch klassifizierte chilenische Wein ist derselbe.

Bei der schrittweisen Diskriminanzanalyse wird der Datensatz von 36 nochmals auf insgesamt 13 Parameter reduziert, die in **Tabelle 2** grün markiert sind. Die graphische Darstellung der ersten gegen die zweite Diskriminanzfunktion des reduzierten Variablensatzes ist der **Abbildung 8** zu entnehmen.


**Abb. 8: Darstellung der Herkunft der Weine im zweidimensionalen Diskriminanzraum, schrittweise Reduktion des Gesamtdatensatz**

Die graphischen Abbildungen des gesamten und nach Analysenparametern reduzierten Datensatzes sind sehr ähnlich und erscheinen zueinander nahezu wie eine Spiegelung der Punktwolken an der x-Achse. Der Informationswert des reduzierten Datensatzes ändert sich demzufolge nur unwesentlich gegenüber dem Gesamtdatensatz, die Trennfähigkeit beider Datensätze nach den Herkunftsländern ist annähernd gleich. Eine Erhöhung der Anzahl der Parameter verbessert demzufolge nicht das Trennmodell und beinhaltet keinen Informationsgewinn gegenüber dem reduzierten Datensatz.

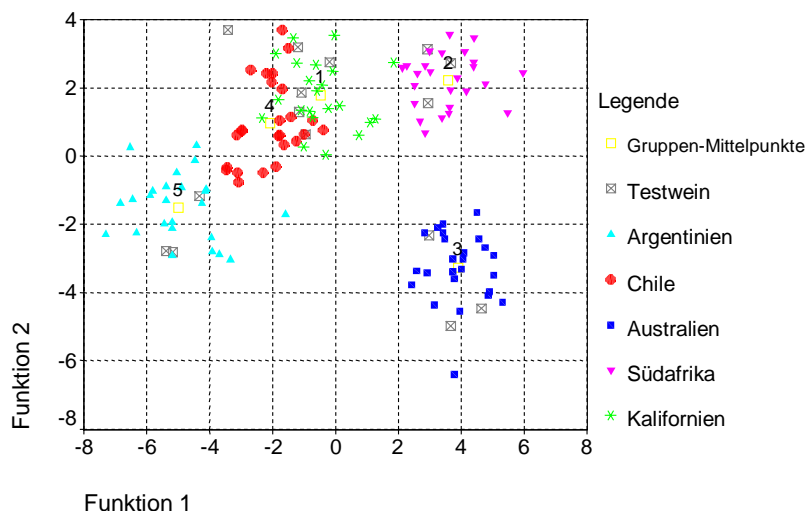
Grundsätzlich erscheint eine Klassifikation der Weine nach ihren Herkunftsländern auf der Basis von chemischen Analysenparametern möglich. Die Klassifikation erfolgte jedoch mit den gleichen Weinen, aus denen das Diskriminanzmodell berechnet wurde. Im Zusammenhang mit multivariaten Klassifikationsproblemen aber ist vor allem die Vorhersagegüte für unbekannte Proben von Interesse.

### Überprüfung des Diskriminanzmodells

Für die Überprüfung der Klassifikation unbekannter Weine wurde der Gesamtdatensatz in einen Lerndatensatz für die Berechnung des mathematischen Trennmodells und einen unabhängigen Testdatensatz geteilt. Für den Testdatensatz wurden jeweils drei Weine pro Land nach dem Zufallsprinzip bzw. die zuletzt gekauften Proben ausgewählt. Der Lerndatensatz bestand demzufolge aus 22 kalifornischen und aus jeweils 25 Weinen der Länder Südafrika, Australien, Chile und Argentinien. Die Klassifikation wurde insgesamt an drei verschiedenen Testdatensätzen, bezeichnet mit A, B und C praktiziert, um die Vorhersagerate für unbekannte Weine abschätzen zu können.

Mit Hilfe des Lerndatensatzes wurde das Diskriminanzmodell aufgestellt und die Weine der Testdatensätze dem Land zugeordnet, zu dem das kleinste Distanzmaß bestand. Die Diskriminanzanalyse wurde jeweils mit 29 Parametern analog dem Gesamtdatensatz ohne biogene Amine als Standard und schrittweise durchgeführt. Die Ergebnisse der Klassifikation der drei Testdatensätze A, B und C zeigen, dass in allen Testdatensätzen mindestens 13 Weine nach ihren geographischen Herkunftsbezeichnungen korrekt zugeordnet wurden, bei den Datensätzen A und C gab es jeweils eine Fehlklassifikation.

Alle Weine der untersuchten Testdatensätze aus Australien und Argentinien sowie mit einer Ausnahme aus Südafrika wurden nach ihren Herkunftsbezeichnungen korrekt klassifiziert. Ähnlichkeiten traten mehrfach zwischen den Weinen aus Kalifornien und Chile analog zu den Ergebnissen des Gesamtdatensatzes auf. Zur besseren Vorstellung der Lage der nichtgruppierten Weine wird die Grafik des Testdatensatzes B im zweidimensionalen Diskriminanzraum in **Abbildung 9** beispielhaft für alle drei Testdatensätze gezeigt.



**Abbildung 9: Testdatensatz B**

Die Testweine in **Abbildung 9** sind grau gekennzeichnet und innerhalb der einzelnen Länder gut zu erkennen. Die Verteilung der Länder des Datensatzes B stimmt sehr gut mit der **Abbildung 8** des Gesamtdatensatzes überein und lässt eine relative Ähnlichkeit beider Trennmodelle vermuten.

Die Testweine aller Datensätze wurden mit Raten von 87 bzw. 93 – 100 % erfolgreich klassifiziert und so die Eignung der Lerndatensätze für die Zuordnung unbekannter Weine der betrachteten Länder gezeigt. Die Trennmodelle der reduzierten Analysenparameter erwiesen sich als leistungsfähiger gegenüber den Modellen der Standarddiskriminanzanalyse.

### Zusammenfassung

In der Zusammenfassung aller Teilergebnisse kann das Trennmodell des Gesamtdatensatzes auf der Basis von 29 und 13 Analysenparametern für Überseeweine erfolgreich bestätigt werden.

Im Vergleich des auf 13 Parameter reduzierten Datensatzes zu dem Datensatz mit 29 Parametern wurden keine signifikanten Unterschiede bei der Neuklassifikation und bei der Klassifikation der Lerndatensätze festgestellt, so dass die Ergebnisse beider Trennmodelle bezüglich des annähernd gleichen Informationsgehaltes des Gesamtdatensatzes bestätigt werden. Die minimalen Verschiebungen der Diskriminanzmodelle hinsichtlich der Fehlklassifikationen und der signifikanten Parameter der Lerndatensätze bestätigen, dass eine Mindestzahl von Weinen pro Gruppe für die Berechnung eines robusten Trennmodells Voraussetzung ist. Demzufolge ist eine Klassifikation der betrachteten Überseeweine anhand von nur 13 Parametern möglich.

Antje Klimmek, Astrid Droß, Reiner Wittkowski

#### 3.2.4.5 Chlorierung von Konservierungsstoffen in Kosmetika unter "in use"-Bedingungen

Im Mittelpunkt dieser Untersuchung stand die Frage, ob und in wie weit die in Kosmetika eingesetzten Konservierungsstoffe bei Kontakt mit gechlortem Wasser, wie es in Schwimmbädern und Badeanstalten eingesetzt wird, Chlorierungsreaktionen eingehen.

In Badeanstalten erfolgt die Chlorierung des Wassers mit Chlorgas oder oxidierend wirkenden Chlorverbindungen wie z. B. Natriumhypochlorit. Bei Zugabe dieser Verbindungen zum Wasser entstehen die drei Formen Hypochlorit (OCI<sup>-</sup>), unterchlorige Säure (HOCl) und Chlor (Cl<sub>2</sub>) im Gleichgewicht. Die Hauptreaktionen, die das sogenannte "aktive" Chlor eingehen, sind Oxidationsreaktionen, die zur Desinfektion des Wassers führen. Die Desinfektionswirkung beruht im wesentlichen auf der unterchlorigen Säure, deren Anion zu Chlorid reduziert wird.

Als unerwünschte Nebenreaktion könnte die Chlorierung der in Kosmetika und Sonnencremes eingesetzten Konservierungsstoffe auftreten. Dabei ist eine elektrophile Substitutionsreaktion am aromatischen Ring denkbar.

In Anlehnung an die Schwimmbadbedingungen wurden die aromatischen Verbindungen 3-Kresol, 4-Chlorphenol und 4-Hydroxybenzoesäuremethylester, die als Konservierungsstoffe in Kosmetika sehr häufig eingesetzt werden, der Reaktion mit Chlor ausgesetzt. Die massenspektrometrische Untersuchung der Reaktionsprodukte ergab, dass diese Stoffe auch unter diesen milden Bedingungen chloriert werden. Im einzelnen konnte nachgewiesen werden, dass aus dem 4-Hydroxybenzoesäuremethylester sowohl der 3-Chlor-4-Hydroxybenzoesäure-



methylester als auch der 3,5-Dichlor-4-Hydroxybenzoesäuremethylester entsteht. Auch das 3-Kresol und das 4-Chlorphenol werden mono- bzw. dichloriert.

Inwieweit eine gesundheitliche Relevanz aus diesen Ergebnissen abzuleiten ist, muss durch In vitro-Studien an Zellen untersucht werden. Gerade bei den chlorierten Produkten der 4-Hydroxybenzoesäureester ist aufgrund deren lipophiler Eigenschaften eine Inkorporation durch den Menschen beim Schwimmbadbesuch sehr wahrscheinlich.

Michael Gabriel, Annerose Schleusener, Richard Palavinskas

### 3.2.5 Mitarbeit in internationalen Gremien

Mitgliedschaft in der EU-Arbeitsgruppe „Analytik kosmetischer Mittel“

Unterstützung amtlicher Laboratorien der **Tierarzneimittel-Rückstandskontrolle** und der zuständigen Behörden:

- Mitarbeiter des Fachgebiets "CRL/ NRL für Rückstände von pharmakologisch wirksamen Stoffen" besuchten im Oktober 2001 das spanische nationale Referenzlabor in Santa Fé (Granada), um dort den Aufbau des QS-Systems und die Etablierung geeigneter analytischer Methoden für den Nachweis von NSAIDs und Benzimidazolen zu unterstützen.
- Des Weiteren wurden ca. 90 analytische Methoden und ca. 1200 Referenzstandards an die amtlichen Untersuchungseinrichtungen verschickt.
- Es wurden drei ein- und mehrwöchige Trainingskurse für Vertreter aus amtlichen Laboratorien der Mitgliedsstaaten und Drittländer (Griechenland, Argentinien, Thailand) sowie ein dreitägiger LC-MS/MS Lehrgang für zwei Mitarbeiter des Landesveterinär- und Lebensmitteluntersuchungsamt Rostock durchgeführt.
- Im Rahmen der Inspektionen des Food Veterinary Office (FVO), Dublin (Europäische Kommission, DG SANCO) hat eine Mitarbeiterin des BgVV das FVO-Team auf einer zweiwöchigen Inspektionsreise in Argentinien im November 2000 als nationale Expertin und im Mai 2001 auf einer ebenfalls zweiwöchigen Inspektion des deutschen Rückstandskontrollsystems als Vertreterin des BMVEL begleitet.

#### **Fachgebiet "Mykotoxine":**

- Erarbeitung von Analysen- und Probenahmeverfahren für Mykotoxine (CEN, ISO, SMT)
- Mitarbeit in der EU-Arbeitsgruppe „Agrarkontaminanten“: Aflatoxin- und Ochratoxin-Höchstmengen
- Mitarbeit SCOOP; chlorierte Propanole, Dioxine, Patulin.

#### **Fachgebiet "Wein und andere Getränke":**

- Arbeit im Office International de la Vigne et du Vin (OIV), Paris in den Gremien
- Lebensmittelsicherheit
- Weinanalysen- und -bewertungsmethoden
- Technologie
- Mikrobiologie
- Codex der oenologischen Verfahren
- Kontaktstelle der gemeinsamen Forschungsstelle der EU für das Wein-Datenbankprojekt bezüglich der Stabilisotopenverhältnisse im Wein (VO (EG) Nr. 2729/2000) Koordination des deutschen Beitrages.

- Proficiency Testing zu Isotopenbestimmungen, Mitglied der Weindatenbank-Unterkommission der EU (GFS der EU, Ispra)
- Miterstellung der Methodensammlung der Internationalen Fruchtsaftunion (IFJU) über viele Jahre und maßgebliche Beteiligung an Ringversuch und statistischer Auswertung; derzeit korrespondierendes Mitglied.
- Codex alimentarius
- Verwaltungsausschuss Wein und Weindatenbankkommission der EU, u.a. EU Expertengruppen

### 3.2.6 Kommissionen

#### Kunststoff-Kommission

Sitzungen der Kunststoffkommission und ihrer Arbeitsgruppen in den Jahren

	2000	2001
Kunststoffkommission (tagte als Expertengruppe, s. Einleitung)	2	2
Toxikologengruppe	2	2
Analysenausschuss	-	2
Arbeitskreis „Gummi“	-	2
Arbeitsgruppe „Papier, Karton und Pappe“	2	2

Unter der Leitung des Fachgebiets "Bedarfsgegenstände" fand ein Expertengespräch zur „Verwendung von werkstofflich recyceltem Polyethylenterephthalat (PET) für die Herstellung von Lebensmittelbedarfsgegenständen“ statt (21.03.2000).

Das Fachgebiet „Bedarfsgegenstände“ ist über die vorstehend beschriebenen Aktivitäten der Kunststoffkommission und ihrer Arbeitsgruppen sowie der Gremien der EU und des Europarates in diejenigen der nachfolgend aufgeführten Institutionen eingebunden:

- Deutscher Ausschuss für Getränkeschankanlagen
- Arbeitsgruppe „Bedarfsgegenstände“ der Sektion Lebensmittelchemie der Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh)
- Normenausschuss Wasserwesen (NAW) des DIN, Arbeitsausschuss 1 des Unterausschusses „Werkstoffe und Bauteile (Bedarfsgegenstände) in Kontakt mit Trinkwasser“,

die in der Regel jährlich zweimal tagen. Des weiteren nehmen die Angehörigen das FG 215 an den Sitzungen der AG „Kunststoffe und andere nichtmetallische Werkstoffe im Kontakt mit Trinkwasser“ (eine AG der Trinkwasserkommission des Umweltbundesamtes und der Kunststoffkommission) teil, die in den Jahren 2000 und 2001 je zweimal getagt hat.

#### Kommission "Oenologie"

Der FG- und FG-Leiter des Fachgebiets "Wein und andere Getränke" war bis 2001 Präsident der **Kommission "Oenologie"** und ist derzeit deren Vizepräsident und fungiert als solcher als Berichterstatter für diese Kommission und ständiger deutscher Delegierter bei den

jährlichen Generalversammlungen des OIV. Das BgVV bringt seinen Sachverstand in Bezug auf Methodenstandardisierung und Bewertung der Inhaltsstoffe ein. Darüberhinaus dienen die Arbeiten der Überprüfung neuer technologischer (oenologischer) Verfahren sowie der Bewertung toxikologisch relevanter Inhalts- und Behandlungsstoffe (Beispiele: Ethylcarbammat, biogene Amine, Blei, Cadmium, Fluorid, Schwefeldioxid, Ochratoxin A etc.). Derzeit erfolgt die Überarbeitung des Internationalen Oenologischen Codex (Monographien über Weinbehandlungsstoffe).

### **3.4 Fachbereich 4**

#### **Bakterielle Tierseuchen und Bekämpfung von Zoonosen**

- Forschung zur Entwicklung von Verfahren der Bekämpfung von Zoonosen (Infektionskrankheiten, die vom Tier auf den Menschen und umgekehrt übertragbar sind) und weiterer bakteriell bedingter Infektionskrankheiten bei Nutztieren als Voraussetzung für die Schaffung gesunder Tierbestände zur Produktion hochwertiger Lebensmittel.
- Molekularbiologische und genotypische Charakterisierung und Differenzierung von Krankheitserregern.
- Nationale Veterinärmedizinische Referenzlabore für folgende Zoonosen und anzeigepflichtige Tierseuchen: Milzbrand, Lungenseuche, Psittakose, Rauschbrand, Rotz, Tuberkulose des Rindes und Mykobakterieninfektionen der Tiere, Vibrionenabort der Rinder.

##### **3.4.1 Detaillierte Aufgabenbeschreibung**

##### **3.4.2 Arbeitsergebnisse und experimentelle Tätigkeit des Fachbereichs in den Jahren 2000/2001**

###### **3.4.2.1 Sonderforschungs-Zwischenbericht *Campylobacter jejuni***

###### **3.4.2.2 Sonderforschungsbericht Mykobakterien-Infektionen**

###### **3.4.2.3 Sonderforschungsbericht Rotaviren**

###### **3.4.2.4 Sonderforschungs-Zwischenbericht Ochratoxin A**

##### **3.4.3 Mitarbeit in nationalen und internationalen Gremien**

### 3.4.1 Detaillierte Aufgabenbeschreibung

Der in Jena angesiedelte Fachbereich gliedert sich in die beiden Fachgruppen "Bakteriell bedingte Infektionskrankheiten bei Tieren" und "Bekämpfung von Zoonosen" mit jeweils sechs Fachgebieten. Die Aufgaben des Fachbereichs ergeben sich einmal durch Referenz- und Konsiliaraufgaben sowie Forschungsleistungen. Im Jahre 1996 wurde der Jenaer Fachbereich zum Nationalen veterinärmedizinischen Referenzlabor für Tuberkulose durch das BMG ernannt. Durch Auftrag des BMVEL kamen im Jahre 1998 und 2001 Referenzaufgaben im Rahmen der anzeigepflichtigen bakteriell bedingten Tierseuchen – Psittakose, Lungenseuche des Rindes, Vibrionenabort des Rindes, Rauschbrand sowie Milzbrand und Rotz – hinzu. Zu diesen anzeigepflichtigen bakteriell bedingten Infektionskrankheiten hat der Fachbereich den Auftrag erhalten, labordiagnostische Arbeitsmethoden zu formulieren und für alle Untersuchungsämter in Deutschland zur Verfügung zu stellen. 1999 wurden diese labordiagnostischen Methoden zusätzlich zu den AVID-(Arbeitskreis veterinärmedizinische Infektionsdiagnostik)-Empfehlungen in einer Arbeitsanleitung zur Labordiagnostik von anzeigepflichtigen Tierseuchen des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten veröffentlicht.

Infektionserreger, die vom Tier oder über 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 bakterielle Krankheitserreger ist ein zentrales Anliegen des gesundheitlichen Verbraucherschutzes. Die Zoonoseerreger sind meistens in doppelter Hinsicht bedeutungsvoll, und zwar zum einen als direkte Gefahr für den Menschen und zum anderen als Krankheitsursache bei den Tieren.

Generell gilt, dass Maßnahmen zum Schutz des Menschen vor solchen Erregern bereits bei den infizierten Tierbeständen einsetzen müssen. Es geht immer wieder darum, dem Grundsatz zu folgen "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. Für den Landwirt ergibt sich deshalb kein offensichtlich wirtschaftlicher Schaden, der ihn zu Bekämpfungsverfahren veranlassen könnte. Erst eine Deklaration wie "Lebensmittel aus Beständen, die frei sind von Salmonellen und anderen Zoonoseerregern" könnte in Zukunft einen Marktvorteil für den Landwirt bringen und ihn zu Maßnahmen gegen Zoonoseerreger veranlassen.

Bei der Verwirklichung dieser Vorhaben kommt der Prophylaxe eine dominante Bedeutung zu. Daraus ergibt sich für die Aufgaben des Fachbereichs eine Konzentration auf Bekämpfungsmaßnahmen in den Tierbeständen. Zur Zeit spielt in diesem Zusammenhang die Bekämpfung von Salmonellainfektionen in den Nutztier-, insbesondere den Geflügel- und Schweinebeständen eine hervorragende Rolle.

Effektive Bekämpfungsverfahren setzen genaue Kenntnisse der Krankheitsursachen, der Infektionsquellen und Übertragungswege voraus. Die Anwendung verbesserter Methoden des Erregernachweises sowie der Differenzierung im Labor angezüchteter Erreger ist eine ständige Aufgabe. Zur Erarbeitung epidemiologischer Übersichten und Zusammenhänge ist auch die weitere Übernahme von Referenzarbeiten für Erreger von Zoonosen und anzeigepflichtiger Tierseuchen durch den Fachbereich notwendig.

Bei allen Bemühungen der Mitarbeiter des Fachbereichs kommt eine hervorragende Bedeutung der Zielstellung zu, auf den bearbeiteten Gebieten den Bedarf an Beratung bzw. an Entscheidungshilfe der Bundesministerien, von Länderbehörden, Amtstierärzten, praktizierenden Tierärzten und in Einzelfällen von Institutionen der tierhaltenden Landwirtschaft sowie der Bevölkerung jederzeit schnell und sachkundig befriedigen zu können. Nachstehend werden die wichtigsten im Jahre 2000 bearbeiteten Aufgabenstellungen bzw. die erzielten Resultate zusammengefasst dargestellt.

### **3.4.2 Arbeitsergebnisse des Fachbereichs 4 in den Jahren 2000/2001**

#### **3.4.2.1 Sonderforschungs-Zwischenbericht *Campylobacter jejuni*: Nachweis und Charakterisierung von Virulenzfaktoren sowie Untersuchungen zur Beeinflussung des Infektionsverlaufes**

Das Sonderforschungsprojekt ist in 8 Komplexe gegliedert. Diese weisen folgenden Bearbeitungsstand auf.

##### **1. Komplex: Untersuchungen zu Virulenzfaktoren bei *Campylobacter (C.) jejuni* in Zellkulturmodellen**

Invasion und Toxinbildung sind mögliche Virulenzfaktoren, die an der Pathogenese der *Campylobacter*-infektion beteiligt sind. Das „cytolethal distending toxin“ (CDT) ist bereits genetisch definiert und gut charakterisiert. Seine biologische Bedeutung in der Pathogenese der *Campylobacter*-infektion ist jedoch ungeklärt. Völlig offen ist auch die Frage, ob das Toxin intrazellulär gebildet wird.

Schwerpunkt unserer Untersuchungen 2001 war die Charakterisierung zellulärer Veränderungen nach Invasion von CDT-bildenden sowie nicht CDT-bildenden *C.-jejuni*-Stämmen in IEC-6-Zellen (Dünndarmzelllinie der Ratte). Es konnte nachgewiesen werden, dass einige *Campylobacter*-Stämme nach erfolgter Invasion in der Lage waren, für mindestens 48 Stunden in den Zellen zu überleben. Charakteristisch für alle untersuchten Stämme war eine starke Abnahme (etwa 90 %) der invadierten Keime innerhalb der ersten Untersuchungsstunden. Auch scheint eine Beziehung zwischen der Anzahl initial internalisierter Keime und der Dauer des intrazellulären Nachweises überlebender *Campylobacter* zu bestehen.

Die Internalisation von CDT-bildenden *Campylobacter*-Stämmen in IEC-6-Zellen führte zu einer nach 24 Stunden nachweisbaren Zellvergrößerung, welche ein morphologischer Hinweis für die Bildung des CDT ist. Im Gegensatz dazu riefen nicht CDT-bildende Stämme trotz gleichen intrazellulären Verhaltens keine zellulären Größenveränderungen hervor. Diese Ergebnisse sind ein erster Hinweis darauf, dass *C.-jejuni*-Stämme auch intrazellulär in der Lage sind, ein biologisch aktives CDT zu bilden.

Die Internalisation von *C.-jejuni*-Stämmen in IEC-6-Zellen führt zum Zelltod, der zumindest teilweise auf apoptotische Prozesse zurückzuführen ist. Der Vergleich der Apoptose, die durch CDT-bildende und nicht CDT-bildende *Campylobacter* hervorgerufen wird, zeigt, dass die Apoptose in größerem Umfang bei den CDT-bildenden Stämmen nachweisbar ist. Die Menge der im ELISA bestimmten Nukleosome, die durch Apoptose induziert werden, korreliert mit dem Zellvolumen, was für eine mögliche Beteiligung eines mit dem CDT assoziierten Faktors an der Apoptose spricht.

##### **2. Komplex: Beziehungen zwischen der Kolonisationsfähigkeit von *C. jejuni* im Kükendarm und mutmaßlichen Virulenzfaktoren dieses Erregers**

Die Arbeiten umfassen die beiden Teilkomplexe "Kolonisationsfähigkeit von *C. jejuni* im Kükendarm" sowie "Beziehungen zwischen der Kolonisationsfähigkeit und mutmaßlichen Virulenzfaktoren". Die Arbeiten zur Kolonisationsfähigkeit von *C. jejuni* im Kükendarm sind abgeschlossen und wurden im Berichtszeitraum zur Publikation eingereicht. Eine ausführliche Zusammenfassung der Ergebnisse findet sich im Zwischenbericht für das Sonderforschungsprojekt im Jahr 2000.

Die Arbeiten zu den Beziehungen zwischen der Kolonisationsfähigkeit von *C. jejuni* und den mutmaßlichen Virulenzfaktoren wurden fortgeführt. Das Angehen einer Infektion und die Besiedlung des Darmkanals umfassen eine komplexe Wechselwirkung zwischen dem Wirt und

dem Mikroorganismus. Obgleich die Rolle von *C. jejuni* als wichtigem bakteriellern Diarrhoeerreger des Menschen vielfach belegt ist, sind die spezifischen Virulenzmechanismen noch nicht aufgeklärt. Die möglichen Virulenzfaktoren von *C. jejuni* umfassen Chemotaxis und Motilität, Adhäsion, Invasion, Epitheltranslokation, intrazelluläres Überleben, Fe-Erwerb, Toxinbildung und die Kolonisationsfähigkeit. In unseren Kolonisationsversuchen mit elf *C. jejuni* bei Küken ergab sich eine, in dieser Klarheit nicht erwartete Einteilung der Isolate in drei Gruppen: Keine Kolonisation (vier Isolate), schwache oder verzögerte Kolonisation (zwei Isolate) und starke Kolonisation (fünf Isolate). Da die Mechanismen, mit deren Hilfe *C. jejuni* die Abwehrmechanismen des Wirtes überwindet weitgehend unbekannt sind, versuchten wir die elf in den Kükenversuchen geprüften *C. jejuni* hinsichtlich möglicher Virulenzfaktoren zu charakterisieren. In Zellkulturen prüften wir das Adhäsions- und Invasionsvermögen dieser Isolate. Dabei fanden wir eine deutliche Korrelation zwischen der Kolonisationsfähigkeit im Kükendarm und der Invasion von Caco-2-Zellen. Nach unserer Erkenntnis ist über einen derartigen Zusammenhang im Schrifttum nichts bekannt. Bisherige Versuche, invasionspezifische Sequenzen bei *C. jejuni* nachzuweisen (siehe Punkt 8), um die molekularen Mechanismen für diesen Zusammenhang aufzuklären, brachten noch keine klaren Ergebnisse.

### **3. Komplex: Beziehungen zwischen der Kolonisationsfähigkeit von *C. jejuni* im Kükendarm und histologischen Veränderungen**

Die 144 Küken der Versuchsdurchgänge 5 und 6 des Kükenskolonisationsversuches, in denen insgesamt 6 verschiedene *C.-jejuni*-Isolate geprüft wurden, bildeten die Grundlage für diese Untersuchungen. Die histologische Auswertung wurde fortgeführt, ist aber noch nicht abgeschlossen, d. h. die Tiere des Versuchsdurchgangs 6 sind noch nicht abschließend befundet. Um die histologischen Veränderungen in den einzelnen Gruppen graphisch darstellen zu können, wurden für die Reaktionsstärke der Veränderungen (Epithelschädigung, Histiozytenproliferation, Granulozyteninfiltration, Propriahyperämie) Rangzahlen vergeben. Die bisherigen Befunde gestatten folgende Schlussfolgerungen:

- Die *C. jejuni* fanden sich nur selten im Epithel liegend und in Verbindung mit anderen Darminhaltsresten. Das spricht eher für eine zufällige Anlagerung als für eine vermittelte Adhäsion.
- Es gab keine auffällige Reaktion zu einem bestimmten Zeitpunkt.
- Prinzipiell nahmen die Veränderungen mit der Zeit bis 42 d nach Inokulation (p. i.) zu, danach allerdings deutlich ab.
- Insgesamt lagen im Zäkum die mit Abstand stärksten Veränderungen vor. Rektum und distales Jejunum folgten mit etwa gleicher Intensität, das proximale Jejunum ist nur sehr schwach betroffen. Die Veränderungen lagen im Zäkum und Rektum bereits 7 d p. i., im distalen Jejunum ab 21 d p. i. und im proximalen Jejunum 28 und 42 d p. i. vor. Zwischen den 4 Tieren einer Untersuchungsgruppe sowie zwischen den Darmabschnitten des gleichen Tieres gab es mitunter erhebliche Unterschiede.

Inwieweit sich eine Beziehung zwischen den pathologischen Veränderungen im Kükendarm und dem in vitro gemessenen Invasionsvermögen der *C. jejuni* ergibt, kann erst nach Vorliegen aller Befunde beurteilt werden.

### **4. Komplex: In-vitro-Untersuchungen zum Einfluss einer Rotavirus-Infektion auf Adhäsion, Invasion und intrazelluläre Vermehrung von *C. jejuni***

Mischinfektionen mit Beteiligung von Bakterien und Viren sind unter natürlichen Bedingungen eher die Regel als die Ausnahme und führen oft zu schwereren Erkrankungen als Infektionen mit einem der beteiligten Erreger allein. Die Frage, inwieweit spezifische oder unspezifische Mechanismen hierbei eine Rolle spielen, ist völlig ungeklärt. Unsere experimentellen Ergebnisse zum Einfluss einer Rotavirusinfektion auf eine nachfolgende Campylobacterinfektion an Caco-2-Zellen, die für beide Erreger gut empfänglich sind, wurden aufgearbeitet und zur Publikation eingereicht. Zusammenfassend konnte für keinen der drei untersuchten

Campylobacter-Stämme ein Effekt auf die Adhäsion oder Invasion nach vorausgegangener Virusinfektion der Zellen nachgewiesen werden. Die gleichzeitige Darstellung von virusinfizierten Zellen und zellassozierten Bakterien nach Doppelmarkierung ergab, dass die Bakterien sowohl im Verband mit virusinfizierten Zellen als auch mit nicht virusinfizierten Zellen vorlagen. Unsere Ergebnisse unterstützen die These, dass die bei bakteriell-viralen Mischinfektionen mit Beteiligung von *C. jejuni* beobachteten und nachgewiesenen Effekte das Resultat spezifischer Interaktionen zwischen den beteiligten Erregern und den Zellen sind.

## 5. Komplex: Versuche zur Isolierung eines Cytolethal Rounding Toxins (CRT)

Ausgegangen wird von einem Ultraschallextrakt des Toxin bildenden Stammes 51/89. Es wurden mehrere Methoden getestet, um das Toxin abzutrennen und damit eine partielle Reinigung zu erreichen.

- A. Dialyse an Ultrafiltrationsmembranen mit definierten Trenngrenzen bezüglich des Molekulargewichts (Filtron Makroseps 10 K und 30 K).
- B. Flüssigchromatografie (LC) über Säulen, Fraktionssammler mit verschiedenen Trägermaterialien (Sephadex G-100, Sepharose 4B, Sepharose 6B – alle Pharmacia)
- C. Ionenaustauschchromatografie (IAC) an DEAE-Sepharose CL-6B nach zwei Prinzipien
  - Elution des Proteins durch Erhöhung der Ionenstärke, d. h. Salzkonzentration bei pH = const. Gradient in Tris/HCl mit 0,15 nach 1 M NaCl
  - Elution der Proteine mit pH-Gradient von Tris/HCl pH 8,2 nach pH 4,0 mit Acetatpuffer

**Methode A** erzeugt einen Pool mit Hilfe von Filtration/Dialyse. Der Durchlauf ist in der Zellkultur (ZK) inaktiv. Die SDS-PAGE des Retardvolumens zeigt Hauptbanden bei 67 und 47 kDa. Der Pool ist in der ZK gegen CHO-K1-Zellen aktiv mit Toxintitern von 1 : 640, der Ultraschallextrakt roh liegt bei 1 : 2560, weil hier vermutlich noch andere zelltoxische Bestandteile wie z. B. Lipopolysaccharide enthalten sind. Das bestätigt auch die Elektrophorese als Methode der Wahl für die Prüfung der Aufreinigung.

**Methode B** liefert prinzipiell zwei Peaks, d. h. zwei Fraktionen. Die zweite, niedermolekulare Fraktion ist ZK-aktiv, während die vorlaufende hochmolekulare Fraktion sehr niedrige oder keinen Titer aufweist. Die Elektrophoresen mit Färbung auf Protein zeigen Banden bei 67 und 43-47 kDa sowie wenige, sehr schwache Banden im niedermolekularen Bereich.

**Methode C** bringt im Vergleich zu B eine bessere Auftrennung des Ultraschallextraktes. Bei pH 8,2 laufen ZK-inaktive Substanzen bei Elution voraus. Sie sind als Verunreinigungen u.a. aus der Kultur zu charakterisieren. Die ZK-aktiven Verbindungen bleiben auf dem Trägermaterial bei pH 8,2 adsorbiert. Bei der Elution nach Salzgradient oder pH-Gradient sind sie mit jeweils zwei getrennten Fraktionen eluierbar. Die erste Fraktion der Gradientenelution ist in der ZK aktiv, die zweite nur noch schwach oder negativ. Damit ist eine Aufreinigungsmöglichkeit für das Toxin von *C. jejuni* erarbeitet worden. Die Elektrophorese der ersten Fraktion bei Gradientenelution zeigt ebenfalls wie in A oder B starke Banden bei 67 und 43-47 kDa.

Außer Reinigungsversuchen wurden durchgeführt:

- Lagerung zelltoxischer Fraktionen bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  über 15,5 Monate, danach Prüfung in der Zellkultur (ZK)
- Wie oben, aber bei Lagerung mit PMSF als Proteaseinhibitor
- Einarbeitung einer isoelektrischen Fokussierung zur Prüfung der Einheitlichkeit der gereinigten aktiven Fraktion (SDS-PAGE zeigt evtl. nur Bruchstücke eines großen Proteinmoleküls). Damit kann die Frage geklärt werden, ob es sich um ein einziges Protein handelt oder der zytotoxische Effekt durch zwei Proteine hervorgerufen wird.

Aussagen:



- Im Vergleich zu anderen in der Literatur beschriebenen Toxinen produziert *C. jejuni* ein über 15,5 Monate bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit unverminderter Aktivität haltbares Protein.
- Nach Aufreinigung ist es in der SDS-PAGE durch zwei intensive Banden in der Coomassie-Färbung bei 67 sowie 43-47 kDa charakterisiert.
- Eine gute Aufreinigung des Ultraschallextraktes erreicht man mit Hilfe der Ionenaustauschchromatografie an DEAE-Sephrose CL-6B mit Salz- oder pH-Gradientenelution.

## 6. Komplex: In-vitro-Untersuchungen zur Bedeutung von Zytokinen nach Infektion intestinaler Zellen mit *C. jejuni*

Die durch *C. jejuni* verursachten Erkrankungen sind durch Entzündungsreaktionen und Gewebeerstörungen charakterisiert. Die Entwicklung entzündlicher Prozesse wird von Zytokinen gesteuert, die u.a. durch intestinale Epithelzellen gebildet werden. Die Bildung dieser Zytokine wird durch das Adhärenz bzw. Invadieren pathogener Bakterien an Darmepithelzellen induziert und stellt die ersten Signale einer Infektion dar. Erhöhte Interleukin-Spiegel liefern somit Hinweise auf eine bakterielle Infektion. Beschrieben ist die Bildung von Interleukin 6, Interleukin 2 und Interleukin 8 durch *Salmonella* spp., *E.coli*, *Listeria monocytogenes* und *Yersinia enterocolitica*.

Wir prüften deshalb in Vorversuchen die Bildung von Interleukin 2, Interleukin 6 und Interleukin 8. Der Nachweis der Interleukine im Zellkulturüberstand erfolgte nach dreistündiger Inkubation von humanen Caco-2- und Ratten-Darmepithelzellen (IEC-6) mit verschiedenen *Campylobacter*-Stämmen und nachfolgender Inkubation der Zellkultur (ZK) über 24 bzw. 48 h. Zur quantitativen Bestimmung der Interleukine wurden kommerzielle ELISA verwendet, wobei die Nachweisgrenzen für IL-2 15 pg/ml, für IL-6 10 pg/ml und für IL-8 12 pg/ml betragen. Sowohl im humanen als auch im Ratten-System wurde weder IL-2 noch IL-6 nachgewiesen. Aus diesem Grund beschränkten wir uns in den nachfolgenden Versuchen auf Interleukin 8.

Intakte Monolayer von INT-407-Zellen wurden mit *Campylobacter*-Stämmen, die durch unterschiedliches Invasionsverhalten charakterisiert sind, inkubiert. Nach 4h, 24h bzw. 48h wurden die Interleukin-8-Gehalte in den sterilfiltrierten Zellkulturüberständen mittels ELISA (Bio-source) bestimmt. Insgesamt wurden elf Stämme untersucht.

Die ersten Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Die Interleukin-8-Bildung ist im Bereich von  $10^8$  bis  $10^5$  CFU/ml keimzahlabhängig und nimmt mit abnehmender Keimzahl ebenfalls ab.
- Nach 48 h Einwirkungszeit der *Campylobacter* auf die Zellen waren diese größtenteils lysiert, so dass in den nachfolgenden Versuchen auf diese Zeit verzichtet wurde.
- Nach 4 h wurde nur beim Stamm T 313 gegenüber der Zellkontrolle ein erhöhter Interleukin-8- Spiegel gefunden (Zellkontrolle: 34 pg/ml; T313: 75 pg/ml).
- Nach 24 h induzieren alle *Campylobacter*-Stämme die Interleukin-8-Bildung. Dabei kann eine vorläufige Einteilung der untersuchten Stämme in drei Gruppen vorgenommen werden:  
 Gruppe 1: bis 200 pg/ml, dazu gehören: 984djLn, 73/96, 51/89 und 157/96.  
 Gruppe 2: 300 bis 500 pg/ml: 340 W, T 313, P1, Z/2  
 Gruppe 3: > 500 pg: 81116, C130, 158/96.
- Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Interleukin-Bildung neben dem Adhäsions- und Invasionsverhalten der Stämme noch durch andere Faktoren, möglicherweise durch die CDT-Bildung, beeinflusst wird.

## 7. Komplex: Nachweis speziesspezifischer Sequenzen bei *Campylobacter* mittels PCR in Probenmaterial

Insbesondere bei dem Nachweis thermophiler *Campylobacter* in Organproben ergaben sich methodische Grenzen, die derzeit kaum zu überwinden sind. Dadurch erscheint eine weitere Bearbeitung dieser Teilaufgabe im Moment wenig sinnvoll. Die hier freigesetzten Kapazitäten flossen in den Aufbau des nationalen Referenzlabors für Milzbrand und in die Etablierung der Nachweismethoden für diesen Erreger ein.

## 8. Komplex: Nachweis invasionsspezifischer Sequenzen bei *C. jejuni* mittels PCR

Zum Nachweis invasionsspezifischer Sequenzen wurden in ersten Untersuchungen aus der bekannten Sequenz der Invasionsdeterminante von *E. coli* H 10407 Primer ausgewählt und mittels PCR eine DIG-markierte Sonde hergestellt. Die Hybridisierung dieser Sonde mit den durch Restriktion mit Hha I, Cla I, BgI III, Pst I und BgI III+Pst gewonnenen DNA-Fragmenten von fünf verschiedenen invasiven *C.-jejuni*-Stämmen ergab das Nichtvorhandensein dieser Invasionsdeterminante in den fünf *C.-jejuni*-Genomen.

In die weiteren Untersuchungen zum Nachweis von Invasionsgenen in *C. jejuni* wurden elf Stämme mit unterschiedlichem Invasionsverhalten in den Caco-2- und IEC-6-Zelllinien, von nicht invasiv bis stark invasiv, einbezogen. Auf der Basis bekannter Sequenzen von Invasionsgenen in *Salmonella* (*S.*) *enterica* wurde nach homologen Sequenzen in *C. jejuni* gesucht. Aus den Sequenzen der Invasionsgene InvA, InvE, InvH und InvN wurden Primerpaare ausgewählt und mittels PCR nach homologen Bereichen an der chromosomalen DNA getestet. Da ein Stamm mit allen Primerpaaren Ausnahmefragmente lieferte und schließlich genotypisch nicht *C. jejuni* zugeordnet werden konnte, wurde er bei den folgenden Ergebnissen nicht weiter berücksichtigt.

Mit den Primern Sal InvA1/A2 konnten für sieben Stämme Fragmente bei 450 bp bzw. 350 bp gefunden werden, wobei die mitgeführten invasiven *S.-enterica*-Stämme ein Amplifikat von 1000 bp lieferten.

Ein ähnliches Ergebnis wurde für das Primerpaar Sal InvE1/E2 erhalten. Hierbei wurde bei sieben Stämmen ein 750 bp-Fragment amplifiziert, während ein Stamm negativ war und ein weiterer nur ein 300 bp-Fragment lieferte. Bei zwei Stämmen konnte zusätzlich ein 900 bp-Fragment erhalten werden. Das entsprechende *S.-enterica*-Invasionsgen wurde bei 600 bp detektiert.

Das bei *S. enterica* intensiv untersuchte Invasionsgen H ergab für alle *C.-jejuni*-Stämme keine homologen Sequenzen. Mit den Primerpaaren Inv H1/H3 und Inv H2/H3 konnte kein Amplifikat nachgewiesen werden. Ebenso wurde mit den Primern Sal InvN1/N2 kein PCR-Fragment detektiert.

Mit drei Primerpaaren aus der für *S. typhimurium* beschriebenen Invasionsgenkaskade prg H-J-K wurden ebenfalls die *C.-jejuni*-Stämme untersucht. Mit dem Primerpaar prg H1/H2 konnte für acht Stämme ein 400 bp-Fragment gefunden werden, während ein Stamm ein 300 bp-Fragment lieferte und ein Stamm gänzlich negativ war. Das entsprechende *S.-enterica*-Fragment war bei 1300 bp zu finden.

Mit dem Primerpaar prg J1/K1 wurde nur in drei Stämmen ein 300 bp-Fragment amplifiziert, wobei das *S.-enterica*-Fragment bei 1500 bp zu finden war.

Schließlich konnte mit dem Primerpaar prg J2/J3 für alle *C.-jejuni*-Stämme ein deutliches 900 bp-Amplifikat detektiert werden, wobei das *S.-enterica*-Fragment bei 1500 bp zu finden war.

In keinem Fall der detektierten PCR-Amplifikate konnte eine Korrelation zu dem phänotypischen Invasionsverhalten der untersuchten C.-jejuni-Stämme festgestellt werden. Aus diesem Grund wurden die detektierten Amplifikate nicht weiter untersucht.

Auf das inzwischen in der Literatur für C.-jejuni beschriebene Invasionsgen *ciaB* wurden die zehn Stämme ebenfalls getestet. Dabei wurde mit dem Primerpaar *CiaB1/B2* in allen Stämmen ein 2000 bp-Amplifikat erhalten. Damit konnte das Invasionsgen *ciaB* im Chromosom aller getesteten C.-jejuni-Stämme nachgewiesen werden. Auch die von Ramos-Cervantes et al. erst kürzlich beschriebene genetische Variabilität im *iam*-Locus hat sich für unsere untersuchten Stämme nicht bestätigt. Mit dem Primerpaar *Ciam3/5* wurde in allen Stämmen ein 500 bp-Fragment amplifiziert, während mit dem Primerpaar *Ciam 4/6* alle C.-jejuni-Stämme negativ waren.

Aus dem Ergebnis der letzten drei Primerpaare kann geschlussfolgert werden, dass das unterschiedliche Invasionsverhalten der hier untersuchten C.-jejuni-Stämme nicht auf den hier untersuchten chromosomalen Abschnitten determiniert ist. Es könnte durch unterschiedliche Transkription bzw. Expression der Invasionsgene verursacht werden. Des weiteren gibt es die Möglichkeit der plasmidkodierten Invasion. Zu diesem Fragenkomplex sind weitere Untersuchungen erforderlich.

Frank Schulze

### 3.4.2.2. Sonderforschungsbericht Mykobakterieninfektion

Zielstellung des Projekt war es, *M.-bovis*-Stämme mit zwei molekularbiologischen Methoden - dem Spoligotyping und dem RFLP-Verfahren auf der Basis des Insertionssegments IS 6110 - individuell so zu charakterisieren, dass ein Vergleich der Stämme aus unterschiedlichen Ausbrüchen möglich wird und epidemiologische Zusammenhänge aufgeklärt werden können.

Insgesamt wurden 116 *M.-bovis*-Stämme aus 28 Rindertuberkuloseausbrüchen, sieben Geschehen bei Zoo- und Wildtieren und vier Tuberkulosen beim Menschen bearbeitet, die mit dem Spoligotyping in 16 verschiedene Typen eingeordnet werden konnten. 67 Stämme waren acht unterschiedlichen *M.-bovis*-Typen im engeren Sinne, 46 Stämme sechs *M.-bovis spp. caprae*-Typen und drei Stämme zwei bisher nicht beschriebenen Typen zuzuordnen. Befunde aus der Literatur deuten darauf hin, dass die *M.-bovis spp caprae*-Isolate besonders in Zentral- und Osteuropa einschließlich Deutschland verbreitet sind und, was besonders hervorzuheben ist, aus humanmedizinischem Material isoliert werden. Diesem eventuellen epidemiologischen Zusammenhang muss zukünftig weiter nachgegangen werden.

96 der 116 Stämme wurden auch mit der RFLP-IS 6110-Methode untersucht. 49 der *M.-bovis*-Isolate konnten in sieben, 47 der *M.-bovis spp caprae*-Isolate in 23 RFLP – Typen unterschieden werden, wobei zu bemerken ist, daß sich ein Spoligotyp von *M. bovis spp caprae* in 14 RFLP-Typen aufspaltete.

Anhand der Ergebnisse konnte gefolgert werden, dass zwei Ausbrüche in Landwirtschaftsbetrieben, die 300 km von einander entfernt waren, in einem engen epidemiologischen Zusammenhang stehen. Durch Verkauf von infizierten Jungrindern wurde die Krankheit verschleppt. In ähnlicher Weise gelang der Beweis über den Zusammenhang von zwei Gruppenausbrüchen in zwei unterschiedlichen Gemeindeverbänden. In einem Fall waren die Stämme von fünf isolierten Ausbrüchen einer

bestimmten Kombination von *M. bovis* im engeren Sinne, in dem zweiten Fall von vier isolierten Ausbrüchen einer bestimmten Kombination von *M. bovis spp caprae* zuzuordnen.

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die beiden molekularbiologischen Verfahren auf unterschiedlicher genetischer Grundlage sehr gut zur Typisierung von *M.-bovis*-Isolaten für epidemiologische Untersuchungen genutzt werden können.

Ein weiterer Schwerpunkt des Sonderforschungsprojektes beschäftigte sich mit der *M.-avium*-Infektion beim Schwein. In den letzten Jahren haben *M.-avium*-Infektion bei Menschen deutlich an Bedeutung gewonnen, insbesondere bei HIV-Patienten; die Infektionsquellen können meistens nicht aufgeklärt werden.

Andererseits treten relativ häufig *M.-avium*-Infektionen in Schweinebeständen auf, die am Schlachthof als tuberkulöse Lymphknotenveränderungen fleischhygienisch schwierig zu beurteilen sind. In Versuchen mit *M. avium* an Ferkeln konnte gezeigt werden, dass nach oraler Verabreichung dieses Keimes bei allen Tieren aus unterschiedlichen Organen *M. avium* angezüchtet werden konnte, so dass infizierte Schweine als potentielle Infektionsquelle für den Menschen in Betracht gezogen werden müssen.

Um dieser Frage in Zukunft intensiver nachgehen zu können wurden zwei molekularbiologische Verfahren (Pulsfeldgelelektrophorese und RFLP-IS 1245) zur Typisierung von *M.-avium*-Isolaten erfolgreich eingearbeitet.

Wilfried Erler

### **3.2.4.3 Sonderforschungsbericht Rotaviren: Untersuchungen zur molekularen Epidemiologie der animalen Gruppe-A-Rotaviren sowie der atypischen Rotaviren (Gruppe B bis G)**

#### **Etablierung einer RT-PCR zum Nachweis von Gruppe-A-Rotaviren**

##### Methodik

Rotavirusstämme verschiedener Spezies [humanes Rotavirus (RV) Wa, bovines RV BRV-UK, porcines RV OSU canines RV CU-1, felines RV Cat97, equines RV FI23, ovines RV KR] sowie Rotavirus-positive Kotproben verschiedener Spezies wurden in die Untersuchungen einbezogen. Die Auswahl der Primer erfolgte auf der Grundlage der Sequenzdaten des Gensegmentes 6 des porcinen RV Gottfried (Genbank-Nr. D00326) sowie des bovinen RV BRV-UK (Genbank-Nr. X53667). Das Produkt der RT-PCR ist 309 Basepaare (bp) lang und nach der nested PCR entsteht ein 121 bp-langes Amplifikat. Zur Bestimmung der Sensitivität der nested RT-PCR wurde eine Verdünnungsreihe des porcinen RV OSU ( $10^{6,25}$  TCID<sub>50</sub>/ml) in PBS getestet. Vergleichend dazu erfolgte die Untersuchung einer Verdünnungsreihe, wobei das porcine RV OSU einer Rotavirus-negativen Kotprobe zugegeben wurde. Ausgehend von den jeweiligen Infektiositätstitern wurde die Anzahl der infektiösen Virionen je PCR-Ansatz bzw. je g Kot berechnet. Die Überprüfung der Spezifität der RT-PCR erfolgte durch Restriktionsenzym-Analyse sowie durch Sequenzbestimmung der Amplifikationsprodukte des bovinen Rotavirusstammes BRV-UK (Genbank-Nr. X53667).

### Ergebnisse

Nach der Durchführung der RT-PCR und der nested PCR konnten bei allen Virusstämmen und untersuchten Kotsuspensionen 309 bp- bzw. 121 bp-Fragmente im Agarosegel nachgewiesen werden. Die Untersuchung der Verdünnungsreihe des Virusstammes OSU ergab nach der ersten Amplifikation bis zur Verdünnung mit  $3 \times 10^{-2}$  TCID<sub>50</sub> detektierbare 309bp-Amplifikate. In der anschließend durchgeführten nested PCR konnte bis zur Verdünnung mit  $3 \times 10^{-3}$  TCID<sub>50</sub> ein 121bp-Amplifikat nachgewiesen werden. Um den Einfluss des Probenmaterials auf die Empfindlichkeit der Methode zu überprüfen, erfolgte die Zugabe von virushaltiger Zellkultursuspension des porcinen RV OSU in eine Rotavirus-negative Kotprobe. Dabei konnte nach der ersten Amplifikation bis zu einer Verdünnung mit 0,6 TCID<sub>50</sub> ein 309bp-Produkt nachgewiesen werden. Dies entspricht nach Hochrechnung auf das Ausgangsmaterial ca. 160 TCID<sub>50</sub> je g Kot. In der nachfolgend durchgeführten nested PCR konnten bis zur Verdünnung mit 0,06 TCID<sub>50</sub> 121bp-Amplifikate nachgewiesen werden, was einer Nachweisgrenze von 16 TCID<sub>50</sub> je g Kot entspricht.

### Schlussfolgerungen

Die beschriebene PCR zum Nachweis von Gruppe-A-Rotaviren weist eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität auf. Es können Rotaviren verschiedener Spezies einschließlich Mensch nachgewiesen werden.

## **Etablierung einer Nested RT-PCR zur Serotypisierung von Gruppe-A-Rotaviren**

### Methodik

112 Kotproben von durchfallkranken Kälbern aus einer Milchviehherde mit ca. 1000 Milchkühen aus den Jahren 1990, 1991, 1993, 1994, 1997 und 2000 wurden untersucht. Nach Isolierung der Rotavirus-RNA wurden eine seminested RT-PCR durchgeführt mit von Isegawa et al.(1993) beschriebenen Serotyp-spezifischen Primern für die Rotavirustypen G6, G10 sowie die Typen P1, P5 und P11.

### Ergebnisse

Der dominierende Typ war G10P[5] in 41,1% der Proben, G6P[5] in 30,4% der Proben und Mischinfektionen mit G6/10P[5] in 15,2% der Fälle. Während des Jahres 1990 dominierte der Serotyp G10, aber 1991 konnten nur G6-Typen nachgewiesen werden. Während 1993-1994 dominierte wieder der Serotyp G10, aber eine große Anzahl von Mischinfektionen trat auf. 1997 und 2000 waren ausschließlich Stämme vom Serotyp G6 nachweisbar.

Der P-Genotyp scheint dagegen mehr stabil zu sein. Während der Jahre 1990-2000 war P[5] stets der dominierende Genotyp. Nur während 1991-1993 traten einige wenige P[11]-Typen und einige Mischinfektionen mit P[5] und P[11] auf.

### Schlussfolgerungen

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Rotavirus-Serotypen innerhalb eines Bestandes nicht über längere Zeiträume persistieren. Der dominierende Serotyp kann innerhalb eines Jahres wechseln. Der Zukauf von trächtigen Färsen aus anderen Herden im Jahr 1990 könnte in diesem Fall die Erklärung für das Auftreten neuer Kombinationen von G- und P-Typen und das häufigere Auftreten von Mischinfektionen während 1991-1994 sein. Während der letzten Jahre der Studie wurden ausschließlich G6P[5]-Stämme gefunden. Ob dies der dominierende Typ für einen längeren Zeitraum sein wird, soll in weiterführenden Untersuchungen ermittelt werden.

Mandy Elschner

#### **3.4.2.4 Sonderforschungs-Zwischenbericht: Ochratoxin A: In-vitro-Untersuchungen zur immunmodulatorischen Wirkung von Ochratoxin A und weiteren sekundären Metaboliten OTA-bildender Pilze als Beitrag zur Risikoabschätzung für den Menschen**

Eine Studie zur "Belastung des Verbrauchers und der Lebensmittel mit Ochratoxin A" ergab für Deutschland Hinweise auf eine chronische Exposition des Verbrauchers mit geringen Dosen des Mykotoxins Ochratoxin A (OTA). Welche Gefährdung für die Gesundheit des Menschen von diesen Konzentrationen ausgeht, ist bisher völlig ungeklärt.

Im Rahmen des Sonderforschungsprojektes wurden immuntoxikologische In-vitro-Untersuchungen durchgeführt, von denen Informationen über subtile Veränderungen in immunologischen Funktionen unter Einwirkung geringster Konzentrationen des Toxins erwartet wurden. In die Untersuchungen wurden OTA und weitere Stoffwechselprodukte OTA-produzierender Pilze einbezogen, die in natürlich kontaminierten Nahrungs- und Futtermitteln möglicherweise gleichzeitig vorkommen können. Es wurden dosis- und zeitabhängige Effekte auf immunregulatorische Mechanismen (Produktion der Zytokine IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 und TNF $\alpha$  durch Lymphozyten und Monozyten) und auf Immuneffektorfunktionen (Phagozytose, Bildung freier Sauerstoffradikale, Stoffwechselaktivität und Differenzierung von Monozyten, Aktivität natürlicher Killerzellen) zum Teil an ex-vivo gewonnenen Immunzellen vom Schwein und z.T. an humanen Zell-Linien untersucht.

Unsere bisherigen Ergebnisse zeigen, dass Ochratoxin A und weitere Metaboliten OTA-produzierender Pilze schon beim kurzzeitige Einwirken in niedrigen Konzentrationen Dysregulationen von wichtigen Immunvorgängen hervorrufen. Hierzu gehören die TNF- $\alpha$ -Produktion, die Bildung freier Sauerstoffradikale, die metabolische Aktivität und die Differenzierungsfähigkeit von Monozyten zu Makrophagen, die bei der Abwehr bakterieller Infektionserreger oder von entarteten Zellen (Tumorzellen) von wesentlicher Bedeutung sein können.

Unsere Untersuchungen ergaben weiterhin, dass Ochratoxin C, dessen Vorkommen bisher in verschiedenen Weiß- und Rotweinen nachgewiesen, für andere Lebensmittel aber kaum untersucht worden ist, in vielen immunologischen Reaktionen die Wirkungen von OTA und allen anderen geprüften Metaboliten z. T. erheblich übertraf. Welche Gefährdung hiervon für die menschliche Gesundheit ausgeht, ist nach dem derzeitigen Kenntnisstand nicht zu beurteilen.

Heike Köhler

#### **3.4.3 Mitarbeit in internationalen Gremien**

- EU-Projekt (FAIR6-CT98-4006) "Novel Mechanisms of Live, Bacterial Vaccines in Protection against Salmonella and other Food-Borne Zoonoses" (Großbritannien, Deutschland, Tschechien, Ungarn, Belgien, Frankreich, Niederlande)
- EU-Projekt (FAIR6-CT98-4373) "Concerted action for the setting up of a European veterinary network on diagnosis, epidemiology and research of Mycobacterial diseases"
- COST-Aktion 826 "Mykoplasmosen der Wiederkäuer", unter Beteiligung von Forschungseinrichtungen aus etwa 15 europäischen Ländern, Laufzeit: 01/96 bis 12/2000, Geldgeber: BMBF (nur Reisemittel)

### **3.5 Fachbereich 5**

#### **Diagnostik und Epidemiologie**

Die Aufgaben des Fachbereiches „Diagnostik und Epidemiologie“ umfassen die Bereiche der Molekularbiologie, der klassischen Mikrobiologie (Bakteriologie, Virologie, Immunologie) sowie der Parasitologie, wobei der Schwerpunkt der Arbeiten auf der Erfassung, Pathogenese, Epidemiologie und Prävention von Zoonosen (Krankheiten, die vom Tier auf den Menschen übertragen werden) liegt. Zugleich werden Aufgaben der Tierkörperbeseitigung und der Fischkrankheiten bearbeitet.

Die Arbeitsschwerpunkte der experimentellen und gutachtlichen Tätigkeiten sind die Reduzierung von Gefahren, denen der Verbraucher durch vom Tier auf den Menschen übertragbare Krankheiten ausgesetzt ist. Besonders intensiv werden dabei solche Zoonosen bearbeitet, bei denen das Lebensmittel eine Vektorfunktion des Krankheitserregers übernehmen kann.

Der Fachbereich vollzieht die amtliche Zulassung von In-vitro-Tierseuchendiagnostika.

Einzelne Fachgebiete nehmen die Aufgabe „Nationaler Referenzlaboratorien“ wahr.

#### **3.5.1 Aufgabenbeschreibung der Fachgebiete**

#### **3.5.2 Aufgabenbeschreibung Nationale Referenzlaboratorien (NRL)**

#### **3.5.3 Ausgewählte Arbeitsergebnisse**

##### **3.5.3.1 Molekularbiologische und veterinärmedizinische Salmonella-Zentrale / NRL Salmonella**

##### **3.5.3.1.1 NRL Epidemiologie der Zoonosen (NRL-E)**

##### **3.5.3.2 Bakteriologie, NRL Escherichia Coli**

##### **3.5.3.2.1 Entwicklung und Validierung von Methoden**

##### **3.5.3.2.2 Bearbeitung eingesandter Proben / typisierte Stämme und Herstellung von Referenzmaterial**

##### **3.5.3.2.3 Laborvergleichsuntersuchungen**

##### **3.5.3.2.4 Weitere Aktivitäten**

##### **3.5.3.2.5 Bundesweiter Ringversuch - Basis für die Standardisierung eines molekular- biologischen Verfahrens zur Detektion, Isolierung und Charakterisierung Shi- gatoxin-produzierenden *E. coli* in Lebensmitteln**

##### **3.5.3.3 Forschungsbericht: Neues porcines Influenzavirus-Isolat**

##### **3.5.3.4 Forschungsbericht: Untersuchungen zur Überlebensfähigkeit von *Trichinella spiralis* in Mettwurst**

#### **3.5.4 Mitarbeit in internationalen Gremien**

### 3.5.1 Aufgabenbeschreibung der Fachgebiete

Die einzelnen Fachgebiete führen folgende Aufgaben durch:

#### **Fachgebiet „Molekularbiologie und veterinärmedizinische Salmonellazentrale“**

Die Aufgaben des Fachgebietes reichen von der Erfassung des Salmonellosegeschehens als Nationales Referenzlabor für Salmonellen (NRL-Salm) in der Bundesrepublik Deutschland bis zu Bearbeitung spezieller Fragen der Antibiotikaresistenz und Gentechnik. Daneben ist das Fachgebiet gutachterlich bei der Zulassung antimikrobiell wirksamer Futtermittelzusatzstoffe beteiligt. Außerdem sind in das Fachgebiet die Gebiete des Nationalen Referenzlaboratoriums für Zoonosen und die Arbeitsgruppe Fischkrankheiten und –haltung eingegliedert. Im Vordergrund der Arbeit steht jedoch die Erfassung der Epidemiologie der Salmonellen. So ist das Fachgebiet auch O.I.E.-Referenzlabor für Salmonellen.

#### **Fachgebiet „Bakteriologie“**

Im Fachgebiet „Bakteriologie“ (Standort Dessau) werden schwerpunktmäßig (Nationales veterinärmedizinisches Referenzlabor für E. coli [NRL-EC]) die Diagnostik und Epidemiologie der Escherichia coli VTEC/EHEC bearbeitet. Weitere Schwerpunkte sind die Diagnostik der Listerien sowie (als Partner für das Fachgebiet Immunologie und Diagnostika) die molekularbiologische Differentialdiagnostik für Brucellen zur Abgrenzung von serologischen Kreuzreaktionen gegenüber Yersinien.

#### **Fachgebiet „Allgemeine Virologie und Elektronenmikroskopie“**

Die Aufgaben des Fachgebietes „Allgemeine Virologie und Elektronenmikroskopie“ umfassen Maßnahmen, die der Prophylaxe, der Diagnostik und der Bekämpfung einschließlich der Abtötung (Desinfektion/Tierkörperbeseitigung) von Zoonosen- und Tierseuchenerregern dienen. Ausgehend von Virusinfektionen erstrecken sich die Aufgaben aber auch auf andere Infektionserreger. So wird die Thematik der Risikobeurteilung und Gefahrenabwehr bezüglich der Bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE) im Fachgebiet bearbeitet.

Es wird an der Neugestaltung und Fortschreibung der Zoonosen- und Tierseuchengesetzgebung im weitesten Sinne mitgewirkt. Die gutachterliche Arbeit erstreckt sich aber auch auf Gebiete der viralen Kontamination von Lebens- und Arzneimitteln.

Das Fachgebiet vollzieht die gesetzliche Aufgabe der „Zulassung von in-vitro-Diagnostika zur Zoonosen- und Tierseuchenbekämpfung“ (§17c Tierseuchengesetz).

Die für das gesamte BgVV zuständige Elektronenmikroskopie ist hier angegliedert.

#### **Fachgebiet „Virale Zoonosen“**

Hauptarbeitsbereich des Fachgebietes sind Untersuchungen zur Diagnostik, Epidemiologie und Molekularbiologie von Influenzaviren, zur Prävalenz des Virus der Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) in den Hochendemiegebieten Deutschlands sowie spezielle diagnostische Fragen des Nachweises von Coxiella burnetii in Milch.

#### **Fachgebiet „Immunologie und Diagnostika“ und „Parasitologie“**

Die Fachgebiete Immunologie und Diagnostik (FG 505) und Parasitologie (FG 506) stehen seit Beginn des Jahres 2000 unter einer Leitung und sind räumlich zusammengeführt worden. Die Arbeitsinhalte werden bestimmt durch die per Gesetz übertragenen Funktionen als Nationales Veterinärmedizinisches Referenzlabor (NVRL) für Brucellose, Trichinellose, Be-



schälseuche und durch Zecken übertragbare Erkrankungen (in Zusammenarbeit mit dem FG 504) sowie die Aktivitäten, die als Konsiliarlabor für Leptospirose und Lyme-Borreliose und dem Gebiet der Listeriose (in Zusammenarbeit mit dem FG 502) wahrgenommen werden.

Entsprechend der Aufgabenstellung mit dem Schwerpunkt der Diagnostik von Zoonose-Erregern verfügen die Fachgebiete jeweils über ein serologisches und bakteriologisches bzw. parasitologisches Labor. Die Referenz- und Konsiliarlabors unterstützen die Untersuchungseinrichtungen der Bundesländer bei diagnostischen Fragestellungen. In diesem Zusammenhang werden Diagnostika abgegeben, Abklärungsuntersuchungen durchgeführt, Erregerisolate bio- und genotypisiert sowie Ringversuche organisiert. Auch im Rahmen der Harmonisierung des Europäischen Binnenmarktes und der internationalen Zusammenarbeit leisten sie einen wichtigen Beitrag und beteiligen sich an der wissenschaftlichen Arbeit in entsprechenden Forschungsprojekten.

### **3.5.3 Aufgabenbeschreibung der Nationalen bzw. gemeinschaftlichen veterinärmedizinischen Referenzlaboratorien**

#### **Nationales veterinärmedizinisches Referenzlaboratorium für Salmonellen (NRL-Salm)**

Die Salmonellose gehört weltweit zu den wichtigsten Zoonosen. Über Lebensmittel kann sie den Menschen erreichen und zu Durchfällen, gelegentlich auch zu schweren Erkrankungen führen. Zu den besonderen Aufgaben des Referenzlabors gehört es deshalb, auf einen optimalen Gesundheitsstatus der Einzeltiere und Tierbestände, die zur Gewinnung von Lebensmitteln dienen, hinzuwirken und diesen Status aufrechtzuerhalten. Die Sicherung des Gesundheitsschutzes im Hinblick auf Lebens- und Futtermittel ist ein weiterer Aspekt. Das Referenzlaboratorium soll einen kontinuierlichen Überblick über die aktuelle epidemiologische Situation der Salmonellen geben.

#### **Nationales veterinärmedizinisches Referenzlaboratorium für Brucellose (NRL-BRUC)**

In Deutschland gilt die Brucellose als getilgt. Dennoch ist in den letzten Jahren eine Zunahme von Brucellose-Fällen bei Menschen und Brucellose-Ausbrüchen in Viehbeständen zu verzeichnen. Auslandsreisen, Immigration und der Import lebender Tiere scheinen die wesentlichen Ursachen zu sein. Damit ist Deutschland einem ständigen Infektionsdruck ausgesetzt, dem eine andauernde intensive Beobachtung des Brucellose-Geschehens im Inland entgegengesetzt werden muss. Dies erfordert die Kontrolle des Negativstatus, die Abklärung von Kreuzreaktionen und die Herstellung und Abgabe von Diagnostika.

Das NVRL-Brucellose wurde im April 2000 Mitglied der „EU-Task Force for Monitoring Disease Eradication Programme in the Member States“ und ist seit dem Juni 2000 Mitglied des COST Forschungsprogramms 845 „Brucellose bei Mensch und Tier“. Hier arbeitet es in den Arbeitsgruppen „Diagnostik und Immunologie“ sowie „Harmonisierung und Standardisierung von Methoden“ aktiv mit. Im Jahr 2000 beteiligte sich das NVRL Brucellose erfolgreich an einem EU-Ringversuch zur Serodiagnostik der Rinderbrucellose mit verschiedenen Nachweismethoden (SLA, KBR, RBT, iELISA) und nahm im Jahr 2001 an einer Studie zur Harmonisierung und Validierung des iELISA zur Diagnostik der Rinderbrucellose in Serum- und Milchproben teil. Auf dieser Grundlage wurde unter Mitwirkung des NVRL Brucellose eine Entscheidung der Kommission zur Änderung des Anhangs C der Richtlinie 64/432/EWG des Rates erarbeitet. In seiner Funktion als OIE Referenzlabor für Brucellose wurden in den Jahren 2000 und 2001 Fortbildungskurse auf dem Gebiet der Brucellose-Diagnostik für Gastwissenschaftler aus verschiedenen Ländern (Litauen, Schweiz, Gambia, Jemen, Ägypten, Rumänien, Mongolei) durchgeführt.

Weitere experimentelle Untersuchungen beschäftigten sich mit dem Vergleich verschiedener serodiagnostischer Methoden zur Diagnose der Brucellose beim Schwein (RBT, KBR, SLA, iELISA) und beim Rind (FPA, KBR, SLA, iELISA und cELISA). In Zusammenarbeit mit dem Institut für Fortpflanzungskrankheiten des Fachbereichs Veterinärmedizin der FU Berlin wird eine Doktorarbeit methodisch zur Thematik „Untersuchungen zur Seroprävalenz von *B. canis* beim Hund“ betreut.

Neben den Aktivitäten im Rahmen der Referenzlabortätigkeit wurden folgende wissenschaftliche Tätigkeiten wahrgenommen: In Zusammenarbeit mit dem Institut für Parasitologie und Internationale Tiergesundheit der FU Berlin wurde eine im Jahr 2000 erfolgreich abgeschlossene Dissertation zum Thema „Untersuchungen zur Prävalenz von *Borrelia burgdorferi* sensu lato beim Rotfuchs (*Vulpes Vulpes*) in Ostbrandenburg“ sowie einer Doktorarbeit zum Thema „Experimentelle Untersuchungen zur Leberegelinfektion mit *Opisthorchis felineus* und *Metorchis bilis* beim Silberfuchs“, die im Jahr 2001 erfolgreich abgeschlossen wurde, betreut. Außerdem wurde im Jahr 2000 unter Mitwirkung des Konsiliarlabors für Lyme-Borreliose in Zusammenarbeit mit dem Institut für Zoo- und Wildtierforschung eine Dissertation zum Thema „Lyme-Borreliose bei Ungulaten und Karnivoren in deutschen Zoos: eine erste epidemiologische Studie unter Einbeziehung eines modifizierten serologischen Testverfahrens“ mit Erfolg beendet. Weiterhin werden seit dem Jahr 2000 eine Doktorarbeit zum Thema „Borreliose beim Pferd“ in Zusammenarbeit mit der Pferdeklinik der FU Berlin und eine weitere Arbeit zum Thema „Experimentelle Untersuchungen zur Dicrocoeliose beim Schaf“ in Zusammenarbeit mit der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Mailand und dem Institut für Parasitologie und Internationale Tiergesundheit der FU Berlin betreut. Ein Gastwissenschaftler aus Brasilien wurde im Jahr 2000 zur Diagnostik der Leptospirose fortgebildet und ein internationaler Ringversuch (WHO serotyping study) zur Diagnostik von *Listeria monocytogenes* im Jahr 2000 abgeschlossen.

### **Nationales veterinärmedizinisches Referenzlaboratorium für Trichinellose (NRL-TRICH)**

Die Trichinellose oder Trichinenkrankheit ist eine sehr seltene Erkrankung des Menschen, die durch den Verzehr von rohem Fleisch trichinöser Tiere ausgelöst wird. Bei ausreichend erhitztem Fleisch werden Trichinen abgetötet. Um eine Gefährdung des Verbrauchers auszuschließen, ist es Vorschrift, jedes geschlachtete Schwein und Pferd auf Trichinenbefall zu untersuchen. Die Befallsraten sind gering (ein bis zwei Tiere auf 40 Millionen geschlachtete Schweinen); sie liegen bei Wildschweinen minimal höher. Da schwere Epidemien mit mehreren hundert erkrankten Menschen i.d.R. von einzelnen befallenen Tieren ausgehen, kann auf die Untersuchung jedes einzelnen Tieres nicht verzichtet werden.

Das NVRL Trichinellose ist Mitglied der International Commission on Trichinellosis (ICT) und war Mitglied des Organisationskomitees der im August 2000 in Fontainebleau, Frankreich durchgeführten 10. Trichinellose-Konferenz. In den Jahren 2000 und 2001 war das NVRL Trichinellose Mitglied der EU-Arbeitsgruppe „Trichinella“; es war maßgeblich an der Ausarbeitung des Papiers des Wissenschaftlichen Veterinärausschusses für Gesundheitsschutz zum Thema „Trichinellose - Epidemiologie, Nachweismethoden und *Trichinella*-freie Schweineproduktion“ beteiligt. Das NVRL Trichinellose ist Projektpartner der im Jahr 2000 beantragten und im Jahr 2001 von der EU-Kommission zum 5. Rahmenprogramm bestätigten Forschungsprojektes „Trichiporse“ und ist innerhalb dieses Forschungsvorhabens verantwortlich für das Arbeitsprogramm Nr. 4 „Untersuchungen zur Infektion des Schweines mit europäischen *Trichinella*-Spezies und Genotypen, Produktion von Referenzseren und Muskelsaftproben für die serologische Diagnostik“. Im Rahmen der internationalen Zusammenarbeit wurden in den Jahren 2000 und 2001 Gastwissenschaftler aus Deutschland, Indonesien, Kroatien, Bulgarien und Rumänien auf dem Gebiet der Trichinellose-Diagnostik weitergebildet. Das NVRL Trichinellose beteiligte sich maßgeblich an der Vorbereitung des WHO-Meetings „Pre-harvest Food Safety“, das im März 2001 im BgVV durchgeführt wurde.

Experimentelle Tätigkeiten konzentrierten sich im Berichtszeitraum auf die Einführung einer Multiplex-PCR in den labordiagnostischen Bereich zur Genotypisierung von *Trichinella*-Isolaten. Ein weiterer Schwerpunkt lag auf experimentellen Untersuchungen zur Überlebensfähigkeit von *Trichinella spiralis* in Mettwurst in Zusammenarbeit mit dem Fachbereich Lebensmittelhygiene (FB 3) des BgVV und zur Inaktivierung von *Trichinella*-Muskellarven durch Hochdruckbehandlung in Zusammenarbeit mit der Technischen Universität Berlin. Weiterhin wird seit dem Jahr 2000 eine Doktorarbeit zur Thematik „Marderhund als *Trichinella*-Reservoir im Wildtierzyklus“ in Zusammenarbeit mit dem Institut für Parasitologie und Internationale Tiergesundheit methodisch betreut.

Das NVRL Beschälseuche nahm im Jahr 2000 erfolgreich an einem OIE-Ringversuch zur Beschälseuche-Diagnostik beim Pferd mittels KBR teil. Darüber hinaus betreute es methodisch eine Dissertation zum Thema „Sero-epidemiologische Untersuchungen zur Prävalenz von *Trypanosoma equiperdum* bei Pferden in der Mongolei“ in Zusammenarbeit mit dem Institut für Parasitologie und Internationale Tiergesundheit der FU Berlin, die erfolgreich im Jahr 2001 abgeschlossen wurde.

### **Nationales Referenzlaboratorium für die Epidemiologie der Zoonosen (NRL-E)**

Zoonosenerreger werden häufig über Lebensmittel übertragen. Eine effektive Bekämpfung der Erreger ist nur aufgrund fundierter Kenntnisse der Infektionsreservoirs möglich. Zugleich kann eine gut organisierte Erregerüberwachung frühzeitig Gefahren aufdecken, die durch neu eingeschleppte Krankheitserreger drohen. Mit der Einrichtung des Referenzlaboratoriums wurde die Möglichkeit einer bereichsübergreifenden Analyse der Infektionswege von der Umwelt über Futtermittel, Nutz- und Haustiere sowie über Lebensmittel hin zum Menschen geschaffen.

### **Nationales Referenzzentrum für E. coli (NRL-EC)**

Unter den *Escherichia coli*-Stämmen gilt nur der enterohämorrhagische *Escherichia coli* (EHEC) als Zoonosenerreger. Der Keim kommt im Darmtrakt hauptsächlich von Wiederkäuern vor und hat in der jüngsten Vergangenheit als Lebensmittelinfektionserreger besondere Bedeutung erlangt. Schon in geringer Anzahl können diese Coli-Keime schwerwiegende Erkrankungen verursachen und neben blutigem Durchfall bei Kleinkindern und Menschen mit geschwächtem Immunsystem das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) auslösen. Mit dem HUS-Syndrom kann eine dauerhafte Schädigung der Nieren einhergehen; in 10 % der Fälle verläuft es tödlich. Da derzeit keine ausreichenden therapeutischen Möglichkeiten zur Verfügung stehen, hat die epidemiologische Aufklärung als Basis für Präventivmaßnahmen eine besondere Bedeutung.

### **Nationales Referenzlaboratorium für durch Zecken übertragene Erkrankungen (NRL-ZüK)**

Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME), Lyme-Borreliose, Q-Fieber, Ehrlichiose und Babesiose sind Erkrankungen, die in Europa durch Zecken übertragen werden. Einige dieser genannten Zoonosen-Erreger werden auch durch Lebensmittel, insbesondere Milch, auf den Menschen übertragen (FSME-Virus, *Coxiella burnetii*).

Das neu gegründete NRL-ZüK hat folgende Aufgaben: Umfassende Beratung von Behörden, Ärzten, dem ÖGD, interessierter Wissenschaftler anderer Disziplinen, der Bevölkerung, von Betroffenenengruppen, der Industrie über ZüK. Dazu gehört die Herausgabe von Merkblättern und anderen Informationsmaterialien für verschiedene Zielgruppen.

Weiterhin werden wissenschaftlich-experimentell eigene Forschungsprojekte bearbeitet und die Ergebnisse in Form von wissenschaftlichen und populärwissenschaftlichen Veröffentlichungen verbreitet. Dazu gehören

- der Nachweis genannter Erreger in Lebensmitteln zum Schutz des Verbrauchers,
- der Nachweis der Erreger in Zecken, um Naturherdgebiete zu charakterisieren (FSME),
- die Einschätzung des Risikos für die Bevölkerung, nach einem Zeckenstich eine Erkrankung durch einen der o.g. Erreger zu erleiden.

Das NRL-ZüK arbeitet in den von ihm selbst wissenschaftlich bearbeiteten Bereichen mit den in Deutschland und Europa diesbezüglichen Arbeitsgruppen standardisierend und koordinierend zusammen.

### **Nationales Referenzlaboratorium für bakterielle und virale Muschelkontaminationen (Teilgebiet virale Muschelkontamination) - NRL-Muschelkontaminanten -**

Das NRL-Muschelkontaminanten wurde im August 1999 neu etabliert und befindet sich im Aufbau. Es hat folgende Untersuchungsinhalte:

- lebende Muscheln (zweischalige Mollusken, also auch Austern etc.) aus Erzeugungsgeländen zur Einstufung der Gebiete in Kategorien
- lebende Muscheln, die zum Verzehr vorgesehen sind
- erhitzte bzw. gekochte Muscheln können mit den genannten Methoden ebenfalls untersucht werden

Aufgaben:

- Koordinierung der Tätigkeit der nationalen Laboratorien, die in dem betreffenden Mitgliedsstaat mit den virologischen Muschelanalysen beauftragt sind
- Unterstützung der zuständigen Behörde des betreffenden Mitgliedsstaates bei der Gestaltung des Kontrollsystems auf dem Gebiet der viralen Muschelkontaminationen
- Durchführung regelmäßiger Vergleichstests zwischen den verschiedenen nationalen Laboratorien, die mit den genannten Analysen beauftragt sind
- Weitergabe der Informationen des gemeinschaftlichen Referenzlaboratoriums an die zuständigen Behörden und die mit den genannten Analysen beauftragten nationalen Laboratorien

### **Gemeinschaftliches Referenzlaboratorium für die Epidemiologie der Zoonosen (CRL-E)**

Die Daten aus allen nationalen Referenzlaboratorien der Europäischen Union werden an das Gemeinschaftliche Referenzlaboratorium für die Epidemiologie der Zoonosen (CRL-E) gemeldet, das als Europäisches Referenzlaboratorium seit 1994 ebenfalls am BgVV eingerichtet ist. Wichtigste Aufgabe ist die Koordination der Überwachung der Zoonose-Situation in der Europäischen Gemeinschaft und damit der Verbraucherschutz im Handelsverkehr. Das Referenzlabor ist direkt der Generaldirektion Sanco der Europäischen Gemeinschaft unterstellt. Die Berichte der Mitgliedstaaten werden aufbereitet, um die Europäische Kommission bei der Berichterstattung vor dem Ständigen Veterinärausschuss über die Zoonose-Situation in Europa zu unterstützen und gezielte Bekämpfungsmaßnahmen vorschlagen zu können.

Die im Jahre 1994 begonnene Tätigkeit als Gemeinschaftliches Referenzlabor für die Epidemiologie der Zoonosen wurde auch im Jahr 2001 mit finanzieller Unterstützung durch die Europäische Kommission fortgesetzt. Hauptaufgabe ist die Koordinierung eines Netzwerkes zur Erhebung, Sammlung und Auswertung der Informationen zur Zoonosen-Situation in der Europäischen Union, die in enger Zusammenarbeit mit den Vertretern der EU-Mitgliedstaaten durchgeführt wird. Schwerpunkt der Arbeit war insbesondere Anpassung und Weiterentwicklung der Datenerhebung für die Anforderungen der quantitativen Risikobewertung.

Wie in den Vorjahren wurde ein umfassender Bericht zur Zoonosen-Situation in der EU erarbeitet. Eine kontinuierliche Verbesserung von Umfang und Qualität der nationalen Berichte sowie die Vergleichbarkeit der Daten konnte erzielt werden. Größtes Problem bleibt der Unterschied in der Überwachungsaktivität der Mitgliedsstaaten. Diese soll insbesondere durch gesetzliche Neuregelungen erreicht werden.

Auch in den Jahren 2000 und 2001 fand ein jährliches Arbeitstreffen mit den Vertretern der Nationalen Referenzzentren für die Epidemiologie der Zoonosen aller EU-Mitgliedstaaten statt. In diesem Arbeitstreffen wurden die Anforderungen an den Zoonosenbericht sowie die Darstellung der derzeitigen Zoonosensituation diskutiert und abgestimmt. Das Handbuch für die Berichterstattung wurde entsprechend aktualisiert.

Im Jahre 1999 wurde ein Untersuchungsprogramm für die Salmonellenbelastung in pflanzlichen Futtermitteln in der EU gestartet. Neben der Beratung bei der Ausgestaltung des Stichprobenplanes war es Aufgabe des CRL-E, die Auswertung der resultierenden Daten vorzunehmen. Ein erster Bericht wurde in 2001 der Kommission vorgelegt.

Die weiteren Aktivitäten des CRL-E konzentrierten sich auf eine Intensivierung der Kooperation mit anderen international arbeitenden Arbeitsgruppen im Bereich der Zoonosen (Enter-net, WHO Surveillance Programm, etc.). Weiterhin kooperierte das CRL-E mit verschiedenen EU finanzierten und nationalen Projekten, die epidemiologische Fragestellungen zum Inhalt haben.

Wesentliches Ergebnis der Arbeit des CRL-E ist die Erstellung des jährlichen Berichtes zur Zoonosensituation in der EU. Eine Zusammenfassung wird seit 2001 auf der Website der EU unter [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sfp/mr/mr08\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sfp/mr/mr08_en.pdf) publiziert.

### 3.5.3 Arbeitsergebnisse

#### 3.5.3.1 Molekularbiologische und veterinärmedizinische Salmonella-Zentrale

##### 3.5.3.1.1. NRL Salmonella

###### Entwicklung und Validierung von fünf Methoden

- Nachweis von Salmonellen mittels PCR: zwei Ringversuche
- Kultureller Nachweis der d-Tartrat-Verwertung
- Molekularbiologischer Nachweis der d-Tartrat-Verwertung
- Molekularbiologischer Nachweis von *Salmonella* Typhimurium DT104
- Validierung des Sensititer-Systems

###### Proben und Serovare

Anzahl der eingesandten Proben und Serovare: 4656/3699

Die Stämme bzw. Serovare wurden mit 18 Methoden auf ihre Eigenschaften getestet:

Zahl der Ergebnisberichte an EU/internat. Stellen: 12

Nationale Behörden: 609/589 Befunde über 2977/2291 Isolate

Universitäten und Bundeseinrichtungen: 119/102 Befunde über 1235/971 Isolate

Sonstige Einsender: 91/87 Befunde über 444/370 Isolate

Davon: Einsendung beanstandungsfähig: 4580/3490, insbesondere nach

§ 8 und § 35 LMBG

Futtermittel Gesetz

Futtermittel Einfuhr VO

Hühner Salm VO.

Rinder Salm VO

Hühnereier VO

Fleischhygiene Gesetz etc.

###### Klärung von Infektionsquellen/Ausbrüchen

Ca 60 Infektionen in Beständen und bei Lebensmittelausbrüchen

Bewertung der Ergebnisse in 2000/2001 siehe **Tabellen 1 und 2**

###### Bestätigungsanalysen

Durchführung von Bestätigungsanalysen an 1210/1108 Isolaten, davon 1187/1065 Salmonellen, bzgl. §35 LMBG

###### Art des hergestellten/gewonnenen Referenzmaterials:

Referenzstämme: 253

Referenz DNA: 253

Referenzmaterial wurde in 43/39 Fällen an Behörden (und verschiedene Laboratorien) versandt.

### Amtliche Empfehlungen

- DIN 10135: Verfahren zum Nachweis von Salmonellen mit der Polymerase-Kettenreaktion (PCR)
- DIN 10134: Allgemeine verfahrensspezifische Anforderungen zum Nachweis von Mikroorganismen mit der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) in Lebensmitteln
- §35 LMBG: Verfahren zum Nachweis von Salmonellen mit der PCR.

**Tabelle 1: Herkunftsmaterialien der Salmonella-Isolate am NRL-Salm in den Jahren 2000 und 2001**

Herkunftsmaterial	2000	2001
Mensch	14	5
Tier	1952	1887
Lebensmittel	1161	893
Futtermittel	485	269
Umwelt	302	265
Pharmapräparate	1	0
Keine Angaben	0	171
Summe	3915	3490

**Tabelle 2: Häufigste Salmonella-Serovare am NRL-Salm in den Jahren 2000 und 2001**

Rang	Serovar	2000	Serovar	2001
1	S. Typhimurium	1637	S. Typhimurium	1511
2	S. Enteritidis	443	S. Enteritidis	409
3	S. Paratyphi B (dT+)	213	S. 4,12 : d : -	238
4	S. Senftenberg	109	S. Senftenberg	97
5	S. Livingstone	107	S. Infantis	85
6	S. Infantis	107	S. Subsp. I, rauh	72
7	S. 4,12 : d : -	94	S. Mbandaka	61
8	S. Anatum	89	S. Livingstone	61
9	S. Derby	78	S. Paratyphi B (dT+)	59
10	S. Subsp. I, rauh	61	S. Subsp. IIIb	56

#### 3.5.3.1.2 Nationales Referenzlaboratorium für die Epidemiologie der Zoonosen

2001 hat das Nationale Referenzlaboratorium für die Epidemiologie der Zoonosen (NRL-E) die gesetzlich festgelegten Aufgaben, i.e. den "Jährlichen Trendbericht über den Verlauf und die Quellen von Zoonose-Erregern" auch im dritten Jahr nach seiner Ernennung erfüllt (vgl. Bundesanzeiger v. 22.06.96).

Zu Beginn des Jahres wurden dazu wie in den Jahren zuvor Fragebögen für 1998 in den Bundesländern verteilt. Die Meldungen der Bundesländer ermöglichten eine epidemiologische Datenzusammenstellung, die Informationen über das Vorkommen von Tuberkulose, Brucellose, Salmonellose, E.coli-VTEC, Campylobacteriose und einige Erreger mehr bei Tieren, Lebensmitteln, Futtermitteln und einer Reihe von Umweltproben bundesweit zusammenführt. Aus den zusammengefassten und bewerteten Daten sowie unter Hinzufügung von Beiträgen der nationalen veterinärmedizinischen Referenzlaboratorien wurde für die einzelnen Zoonosen ein "Deutscher Trendbericht über den Verlauf und die Quellen von Zoonosen-Infektionen nach der Zoonosen-RL (92/117/EWG) für 2000" erstellt, der als deutscher Beitrag an die EU-Kommission zur Erfüllung der Zoonosen-RL weitergeleitet wurde. Dieser Bericht wurde ebenfalls in den Bundesländern verteilt.

Ausgehend vom deutschen Trendbericht über Zoonosen für 2000 wurde ein BgVV-Heft (BgVV-Heft 6/2001) zur Veröffentlichung vorbereitet. Diese erweiterten Zusammenstellungen dienen allen epidemiologisch Interessierten (z.B. Universitäten, Journalisten, Studenten etc.) und erlauben eine im Vergleich zu den vorherigen BgVV-Heften fortlaufende epidemiologische Übersicht in einem weiten Bereich. Dieses BgVV-Heft wird wie die vorherigen (1996-1999) auf der BgVV-Homepage zur Verfügung gestellt (unter "Publikationen" und unter "Zoonosen/ Epidemiologie der Zoonosen"). In 2001 wurde bereits der deutsche Trendbericht über Zoonosen für 2000 an dieser Stelle in die Homepage eingefügt.

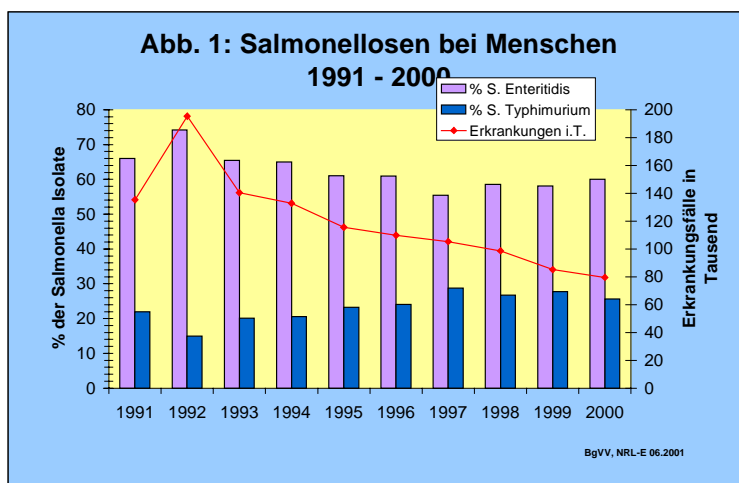
Mit den Beauftragten der Bundesländer wurde ein Treffen im BgVV durchgeführt, auf dem die Grundlagen der Zoonosen-Mitteilungen besprochen wurden. Die Ergebnisse der Mitteilungen für 2000 wurden wieder auf der Arbeitstagung des ALTS (Arbeitskreis Lebensmittelhygienischer Tierärztlicher Sachverständiger) mit Teilnehmern aus den einsendenden Instituten vorgestellt und diskutiert.

Das NRL-E nahm auch in diesem Jahr am jährlichen 'Workshop on Analytical Methods in the Epidemiology of Zoonoses' im BgVV mit den Teilnehmern der anderen EU-Mitgliedstaaten teil, bei dem in Arbeitsgruppen Grundlagen für die neue Zoonosen-RL erarbeitet wurden.

Im NRL-E werden auch weiterhin die Aktivitäten im Zusammenhang mit der Benennung als OIE-Referenzlaboratorium für Salmonellen koordiniert. Davon ausgehend wurde ein Forschungsprojekt über den Salmonellennachweis mittels Immunofluoreszenz aus Schweineseren und -Fleischsäften betreut. Das von der Humboldt-Stiftung (Bonn) geförderte Projekt wurde von einer philippinischen Wissenschaftlerin durchgeführt.

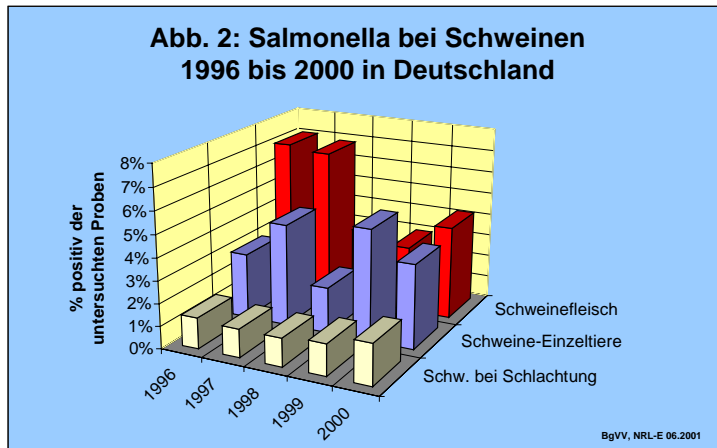
### 3.5.3.1.2.1 Neuer Chemilumineszenz-Test zum Nachweis von Salmonellen bei Schlachtschweinen

Infektionen durch Enteritis-Salmonellen sind die am häufigsten erfassten Ursachen von Durchfallerkrankungen. Sie werden überwiegend durch den Verzehr von kontaminierten Lebensmitteln tierischen Ursprungs ausgelöst (**Abbildung 1**). Schweine sind nach dem Geflügel die zweitwichtigste Infektionsquelle für Salmonellen beim Menschen. Schweine übertragen hauptsächlich *S. typhimurium*, Geflügel dagegen überwiegend *S. enteritidis*. In **Abbildung 2** ist die Entwicklung der Salmonellen-Belastungen beim Schwein in den letzten Jahren dargestellt: Seit 1998 wurde bei Schlachthofuntersuchungen von Schweinefleisch ein Anstieg der Salmonellen festgestellt. Schweine sind somit die Hauptursache für *S.typhimurium*-Infektionen durch tierische Lebensmittel (**Abbildung 3**).

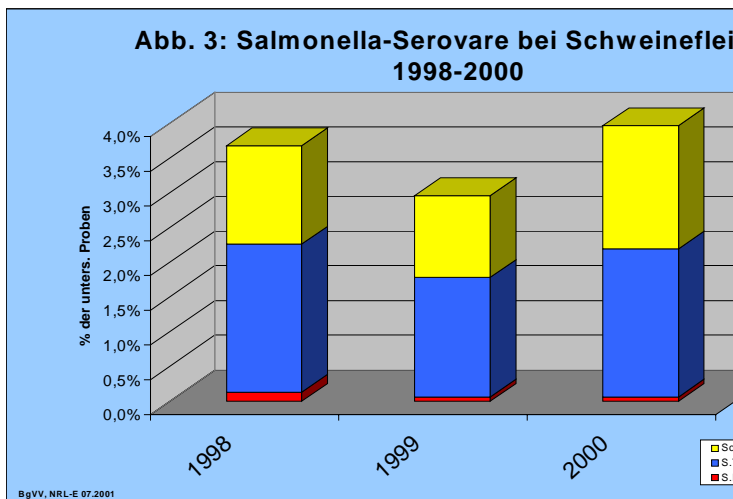


**Abbildung 1: Salmonellose des Menschen.**





**Abbildung 2: Das Schwein ist eine wichtige Quelle der Salmonellosen**



**Abbildung 3: S. typhimurium macht den größten Anteil bei Schweinen aus.**

Gefördert durch die Alexander-von-Humboldt-Stiftung (Bonn) wurde im BgvV ein Forschungsvorhaben durchgeführt, um eine neue Methode zu überprüfen, mit der die Salmonellen-Infektionen bei Schlachtschweinen überprüft werden kann. Bisher und nach dem Vorbild aus Dänemark wurden sog. Fleischsaftproben in einem ELISA-Verfahren untersucht (vgl. **Tabelle 1** und **Tabelle 2**). Nach einigen Vorarbeiten in den letzten Jahren wurde der Chemilumineszenz-Test (CLIA) zur Untersuchung von Fleischsäften entwickelt. Dabei wurde ein Vergleich zwischen der dänischen ELISA-Methode und dem CLIA angestellt.

**Tabelle 1: Das System für Schlachtschweine in Deutschland**

- Die Reaktion jeder untersuchten Fleischsaftprobe wird als positiv oder negativ bewertet.
- Nach der geplanten Schweine-Salmonellen-Verordnung führt die Bewertung der Untersuchungsergebnisse zur Einstufung des Betriebes in einer der Kategorien (I, II oder III. s. Tab. 2).
- Bei Verdacht eines positiven Salmonellen-Antikörperstatus oder nach Feststellung eines positiven Salmonellen-Antikörperstatus sind betriebseigene Maßnahmen im Herkunftsmastbetrieb durchzuführen. Von der Antikörper-Kategorie hängt auch der Fleischpreis ab.

## Tabelle 2: Methoden zum Nachweis von Antikörpern gegen Salmonellen beim Schwein

### 1. Fleischsaft-ELISA

Nach dem dänischen Vorbild werden Salmonella-Antikörper beim Schwein durch den Einsatz von Fleischsaft im ELISA-Test nachgewiesen.

### 2. Chemiluminescent Immunoassay (CLIA): Lumineszenz-Testverfahren

Das Ziel dieser Studie ist es, die Verwendbarkeit vom CLIA zum Nachweis von Salmonella-Antikörpern in Fleischsäften vom Schlachtschwein herauszufinden.

'Lumineszenz' nutzt die kalte Lichterzeugung durch eine chemische Reaktion, die den Leuchtkäfern abgucken worden ist.

Die Fähigkeit dieses Testsystems zum Nachweis von Salmonella-Antikörpern wurde bereits früher beim Masthähnchen ermittelt.

### Vergleich zwischen ELISA und CLIA - Vorteile und Nachteile -

In **Abbildung 4** ist eine typische Zusammenstellung von ELISA-Ergebnissen zu erkennen. Die negativen und fraglichen Ergebnisse erscheinen zusammengedrängt am linken Rand. Positive Proben sind relativ schwer von den negativen abzutrennen.

In **Abbildung 5** ist eine typische Zusammenstellung von CLIA-Ergebnisse zu erkennen. Die negativen und fraglichen Ergebnisse erscheinen gleichmäßig verteilt im möglichen Nachweis-Spektrum. Die positiven Proben lassen sich relativ gut von den negativen abtrennen.

In Zweifelsfällen kann also ein Schweinebestand mittels des CLIA sicherer beurteilt werden. Der ELISA wird weiterhin der preisgünstige Standard-Test bleiben. Der CLIA steht als Referenzmethode zur Verfügung.

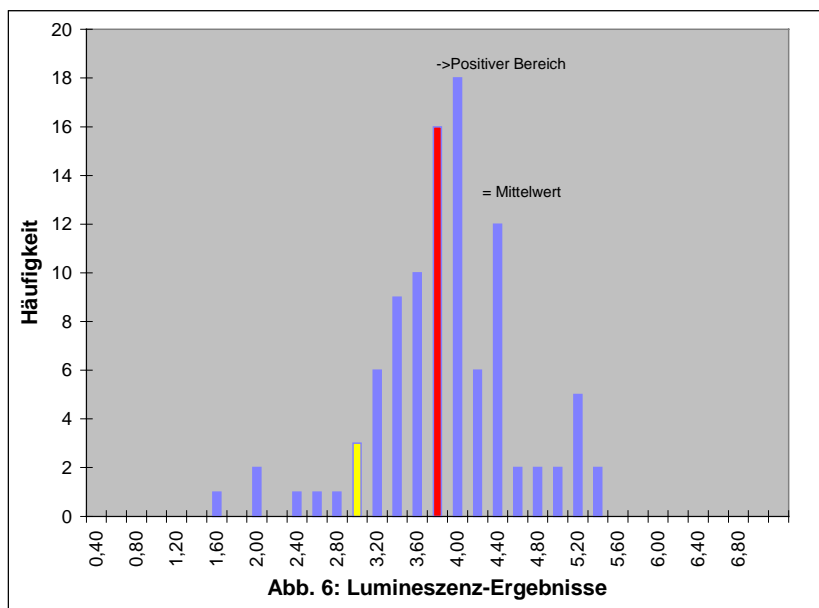


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Reaktionswerte im ELISA

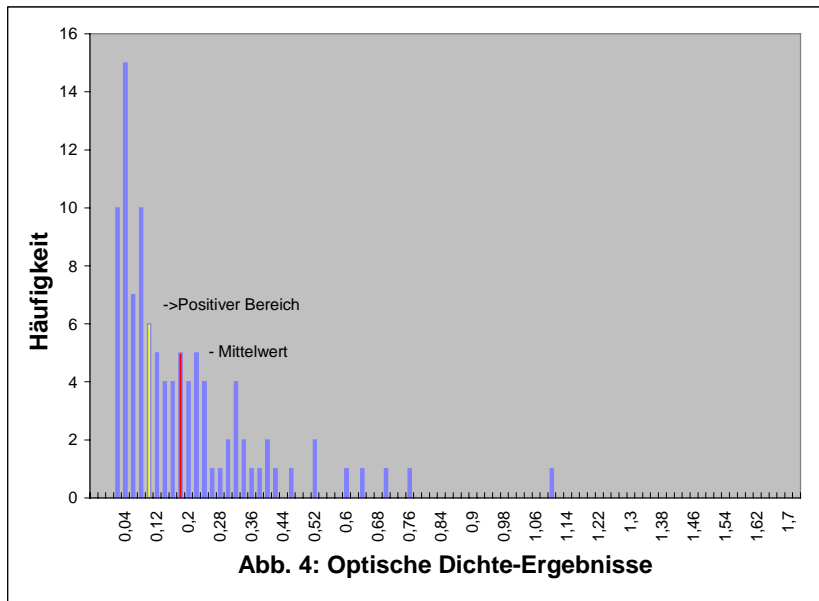


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der Reaktionswerte im CLIA

### Schlussfolgerungen

Auf der Basis der Ergebnisse dieser Untersuchungen kann der CLIA als Referenzmethode für den Nachweis von Salmonella-Antikörpern in Fleischsaftproben von Schlachtschweinen angewendet werden.

Matthias Hartung, Bernadette M. Zamora, Carsten Nöckler

### 3.5.3.2 Bakteriologie, Nationales Veterinärmedizinisches Referenzlabor für Escherichia coli

#### 3.5.3.2.1 Entwicklung und Validierung von Methoden

Die Entwicklung und Validierung einer molekularbiologischen Methodenkaskade wurde in 2001 abgeschlossen. In Absprache mit dem BMVEL erfolgt die Veröffentlichung im Koordinierungsabschlussbericht zum (BMG) - Forschungsvorhaben 'Parameter für die Identifizierung und Differenzierung von enterohämorrhagischen Escherichia coli (EHEC) in Lebensmitteln und Lebensmittel liefernden Tieren'.

Art der Methode: Untersuchung von Hackfleisch; Nachweis, Isolierung und Charakterisierung Verotoxin-bildender Escherichia coli (VTEC) in Hackfleisch mittels PCR und DNA-Hybridisierungstechnik.

Organisation und Durchführung eines bundesweiten Ringversuchs mit elf Teilnehmern (zwei Bundesinstitute, zwei Universitäten, sechs Landesuntersuchungsämter, ein Unternehmen aus der Wirtschaft); Aufnahme der Methodenkaskade in die amtliche Methodensammlung nach §35 LMBG. Gegenwärtig Prüfung hinsichtlich Übernahme als CEN-Vorschrift.

Des Weiteren wurde in 2001 die 2. Normvorlage des 'Verfahrens zum Nachweis von VTEC in Lebensmitteln' im DIN-Normenausschuss bearbeitet. Das Verfahren hat das in Dessau im Fachgebiet "Bakteriologie" erarbeitete "Vorläufige Verfahren zum Nachweis Verotoxin-

bildender E. coli in Lebensmitteln" zur Basis, das als anzuwendende Methode für verschiedene Substrate geeignet ist. In Hinblick auf den Zusatz von Enhancern (Ersatz von Mitomycin C durch Carbadox) zur Sensitivitätssteigerung wurde ein Mutagenitätsgutachten in Auftrag gegeben und zusätzlich in die Auswertung einbezogen.

### **3.5.3.2.2 Bearbeitung eingesandter Proben; typisierte Stämme und Herstellung von Referenzmaterial**

Insgesamt wurden 725 Serovare im NRL E. coli bearbeitet. Die Zahl setzt sich aus 496 Proben für die E. coli-Diagnostik und 229 Proben für die Listeria-Typisierung zusammen. Von 222 E. coli-Isolaten wurden das EHEC-Virulenzmuster (fünf Virulenzfaktoren) bestimmt einschließlich der Serotypisierung. Zusätzlich wurden 310 E. coli-Isolate verschiedenen Ursprungs ausschließlich serotypisiert.

Im Rahmen von laufenden Forschungsprojekten wurden 185 Rinderhackproben aus dem Handel untersucht (460 Einzelbestimmungen).

Außerdem wurden 630 heterogene Proben (Kot, Stuhl, Umwelt, Milch) aus einer Milchviehanlage bei Dessau einem Screening unterzogen und VTEC isoliert sowie charakterisiert (1492 Einzelbestimmungen).

Es wurden 222 **Bestätigungsanalysen** durchgeführt und 1332 **Einzelanalysen** hinsichtlich Virulenzfaktoren VTEC/EHEC.

#### **Herstellung und Gewinnung von Referenzmaterial**

Abgabe von 18 verschiedenen, monospezifischen veterinärmedizinischen diagnostischen E. coli - Antiseren

(Das NRL-Ec stellt keine Referenzmaterialien im eigentlichen Sinne her. Das obliegt dem WHO-Coli-Centre in Kopenhagen)

#### **Serumherstellung und Austestung**

Es wurden 21 neue veterinärmedizinische diagnostische E.coli-Antiserumchargen produziert.

Im Jahre 2001 wurden insgesamt 229 Listeria-Praxisisolate serologisch untersucht und eine Zahl von Listeria-Antiseren zu abgeben.

#### **Beschaffung und Versand von Standardsubstanzen / Vergleichsmaterial**

Die Übernahme und Abgabe von Standard- bzw. Vergleichssubstanzen/-Stämmen erfolgten bisher nur innerhalb des BgVV oder zwischen wissenschaftlichen Kooperationspartnern zur Methodensicherung oder Validierung. Es handelte sich dabei um Feldisolate mit kompletter Charakterisierung, die durch Vergleichsuntersuchungen in verschiedenen Labors gesichert wurden.

### **3.5.3.2.3 Laborvergleichsuntersuchungen**

#### **Durchführung und Organisation von Laborvergleichsuntersuchungen**

Im Rahmen des Forschungsprojektes 'Parameter für die Identifizierung und Differenzierung von enterohämorrhagischen Escherichia coli (EHEC) in Lebensmitteln und Lebensmittel lie-

fernden Tieren' wurden mit der Universität in Gießen und der Universität in Würzburg Laborvergleichsuntersuchungen (z.T.codiert) zur Methodenoptimierung und Subtypisierung mittels ELISA und PCR durchgeführt.

Das NRL-Ec nahm teil am Ringversuch 'Nachweis von E. coli O157 - Stämmen mittels PCR' Die bundesweite Koordinierung erfolgte durch die Universität in Gießen.

Des Weiteren ist der Vergleich einer quantitativen VTEC-Isolierungsmethode, entwickelt an der Universität in Gießen, mit den in Dessau entwickelten qualitativen Isolierungsmethoden an natürlich infizierten Lebensmitteln zu erwähnen. Die Durchführung und Federführung dieser Vergleichsuntersuchungen erfolgten durch das NRL-Ec.

Zusätzlich wurde an klinischen Stuhlproben, bereitgestellt durch die Universität in Würzburg, die Leistungsfähigkeit der 'Dessauer Methode' im Vergleich zu kommerziellen Testsystemen nachgewiesen. Der Versuchsplan wurde in allen Fällen federführend vom NRL-Ec (Koordinator) aufgestellt.

### **Teilnahme an Laborvergleichsuntersuchungen**

Ausserdem erfolgten Organisation, Durchführung und Auswertung eines bundesweiten Ringversuches zur Aufnahme einer molekularbiologischen Methodenkaskade in die amtliche Methodensammlung nach §35 LMBG (siehe unten).

#### **3.5.3.2.4 Weitere Aktivitäten**

- Durchführung von Fachtagungen und -gesprächen
- Konsultation zur Kontrolle der VTEC/EHEC-Diagnostik in Deutschland durch Vertreter der EU-Kommission
- Konsultation im Landesuntersuchungsamt (LUA) Braunschweig zu Fragen der VTEC-Diagnostik und Methodenoptimierung
- Zwei Labordemonstrationen (für LUA Braunschweig und für einen polnischen Kollegen zur Isolierung von VTEC aus Kot mittels 'Dessauer Methode' bzw. DNA - Hybridisierungstechnik)

#### **3.5.3.2.5 Bundesweiter Ringversuch - Basis für die Standardisierung eines molekularbiologischen Verfahrens zur Detektion, Isolierung und Charakterisierung Shigatoxinproduzierenden E. coli in Lebensmitteln**

Zur Gruppe der Shigatoxin-produzierenden *Escherichia coli* (STEC) gehören die enterohämorrhagischen *Escherichia coli* (EHEC), die beim Menschen gefährliche Krankheiten, wie das lebensbedrohliche Hämolytisch-Urämische Syndrom (HUS), die Hämorrhagische Colitis (HC) oder die Thrombotisch-Thrombocytopenische Purpura (TTP) hervorrufen können. Hauptinfektionsquellen für den Menschen sind rohe, vom Tier stammende Lebensmittel, wie Rinderhackfleisch, Rohmilch und entsprechende Produkte.

Um einen effektiven Verbraucherschutz zu gewährleisten, ist der Einsatz einheitlicher, spezifischer und sensitiver Methoden in den Institutionen des Bundes und der Länder, die sich mit dieser Problematik beschäftigen, notwendig.

Aus diesem Grunde wurde im NRL-Ec des BgVV eine molekularbiologische Methodenkaskade entwickelt, die folgende Teilschritte beinhaltet: bakterielle Anreicherung, PCR-Screening, spezifische Isolierung der STEC aus positiv gescreenten Proben mittels DNA-Hybridisierung, Bestätigung der Isolate als STEC und deren Charakterisierung mittels PCR. Diese Methodenkaskade wurde in der Arbeitsgruppe 'Molekularbiologische Methoden/Mikrobiologie' nach §35 LMBG im BgVV diskutiert und bestätigt.

In enger Zusammenarbeit zwischen dem NRL-Ec des BgVV und dem Institut für Tierärztliche Nahrungsmittelkunde der Universität in Gießen wurde ein bundesweiter Ringversuch organisiert, dessen Ergebnisse hier vorgestellt werden.

### **Teilnehmer**

Am Ringversuch nahmen insgesamt elf Arbeitsgruppen aus folgenden Instituten teil:  
BgVV / NRL-Ec / Dessau

Bundesanstalt für Milchforschung/Institut für Hygiene und Produktsicherheit, Kiel

Institut für Tierärztliche Nahrungsmittelkunde, Universität Gießen

Institut für Lebensmitteltechnologie, Universität Hohenheim, Stuttgart

Landesuntersuchungsamt für das Gesundheitswesen Nordbayern, Erlangen

Landesuntersuchungsamt für das Gesundheitswesen Südbayern, Oberschleißheim

Staatliches Untersuchungsamt Hessen, Kassel

Landesveterinär- und Lebensmitteluntersuchungsamt, Halle

Staatliches Lebensmitteluntersuchungsamt, Braunschweig

Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt, Freiburg

Fa. Gene-Scan GmbH, Freiburg

### **Material**

Jede Arbeitsgruppe erhielt zehn Hackfleischproben, die für alle Gruppen einheitlich aus zwei Grundmatrices hergestellt wurden. Je fünf Proben für jede Arbeitsgruppe wurden einheitlich mit definierten STEC/EHEC Stämmen in Dosen zwischen 54 KbE und 308 KbE/25g Hackfleisch artifiziell im Labor kontaminiert.

### **Methoden**

Die entsprechenden Fleischproben wurden in einem Zwei-Stufenprozess hinsichtlich ihres Gehaltes an STEC angereichert. Danach wurde 1 ml der Anreicherungskultur so aufgearbeitet, dass die DNA einem PCR-Prozess zugeführt werden konnte. In dieser PCR wurden allgemeine Suchprimer eingesetzt, die alle Subtypen von Shigatoxingenen mit Ausnahme des relativ unbedeutenden stx 2f detektieren (Screening). Damit wurden allgemein Ja/Nein-Aussagen hinsichtlich Gehalt an STEC festgestellt. Aus positiv gescreenten Proben mussten nun die STEC spezifisch unter allen anderen Keimen (Begleitflora) isoliert werden. Hierzu wurde die DNA-Hybridisierungstechnik eingesetzt. Die markierten DNA-Sonden wurden einfach unter Anwendung von Referenzstämmen mittels PCR hergestellt. Nach Isolierung und Bestätigung als STEC wurden die Isolate charakterisiert; das heißt, es waren die Shigatoxingene stx 1 und stx 2 sowie das eae-Gen zu bestimmen. Die einzelnen Details der Methodenkaskade können von NRL-Ec (Dr. Gallien) per [E-mail](#) abgefordert werden.

### **Diskussion**

Die Infektionsdosis für eine EHEC-Infektion ist mit ca. 100 KbE extrem niedrig. Somit ist der Einsatz einheitlicher, spezifischer und vor allem sensitiver Methoden in den Institutionen des Bundes und der Länder, die sich mit der EHEC-Problematik beschäftigen, für die Gewährleistung eines effektiven Verbraucherschutzes notwendig.

Die hier entwickelte molekularbiologische Methodenkaskade wurde nach diesem Ringversuch in die Methodensammlung nach § 35 LMBG aufgenommen. Des Weiteren wird gegenwärtig eine Übernahme als DIN-Vorschrift und im europäischen Rahmen als CEN-Vorschrift geprüft. Die gesamte Arbeitsvorschrift mit allen Detailschritten kann von den Autoren bezogen werden.

Peter Gallien, Angelika Stahl, Michael Bülte

### **3.5.3.3. Neues porcines Influenzavirus-Isolat (H1N2) als Mehrfachreassortante aus humanen und aviären Virusstämmen identifiziert**

Die Arbeiten im Influenzalabor des Fachgebiets "Virale Zoonosen" waren in den letzten Jahren dadurch gekennzeichnet, dass wichtige methodische Entwicklungen im Bereich der PCR-Analytik durchgeführt wurden, die sofort in der molekularen Charakterisierung neuer und alter Virusisolate aus Schweinepopulationen Deutschlands ihre Anwendung fanden. Dies betrifft RT-PCR-Techniken zum direkten subtypunabhängigen Nachweis unbekannter Influenzaviren über das M-Protein-Gen als auch weitere PCR-Reaktionen zur Typisierung von Stämmen und zur Bestimmung von H1- und H3- bzw. auch von N1- und N2- Subtypen. Letztere sind Subtypen, die in der Schweinepopulation regelmäßig zirkulieren und die derzeit auch beim Menschen vorkommen. Die PCR-Amplifikate wurden durch die Sequenzierung überprüft und charakterisiert. Die Einführung dieser Techniken ist nicht nur die Voraussetzung für eine moderne, schnelle und treffsichere Diagnostik dieses sprichwörtlich wandlungsfähigen Virus; sie werden auch im Rahmen der Forschungstätigkeit zur Aufklärung wichtiger zoonotischer Zusammenhänge eingesetzt.

Die Mitarbeiter im Influenzalabor verschaffen sich einen ständig zu aktualisierenden Überblick über die zirkulierenden Stämme, insbesondere unter dem Blickwinkel des Vergleichs der Isolate untereinander und des Vergleichs mit Stämmen aus anderen Spezies. Sie versuchen, sowohl die Mutationsraten als auch veränderte Genmuster zu erkennen. Die Ergebnisse kommen dem Veterinärwesen bei der Bekämpfung dieser Tierseuche zu Gute, über die Klärung zoonotischer Zusammenhänge aber auch der Humanmedizin. Eine zentrale Sammlung und Typisierung der animalen Isolate, ähnlich wie in der Humanmedizin, gibt es zur Zeit noch nicht. Nur damit ist es aber möglich, einen Überblick über die epidemiologische Situation zu erhalten und sowohl Empfehlungen für die Diagnostik als auch für immunprophylaktische Maßnahmen, wie etwa die Aktualisierung von Impfstoffzusammensetzungen, zu geben.

Das Influenzalabor ist bestrebt, zoonotische Beziehungen zu erkennen, zur Klärung von Fragen der Wirtsspezifität und des Überwindens von Wirtsbarrieren beizutragen und einen Überblick über das riesige tierische Reservoir an Influenza-A-Viren zu erreichen. Regelmäßig können Influenzavirussubtypen mit einem Hämagglutinin 1 bzw. 3 in Kombination mit den Neuraminidasen 1 bzw. 2 aus Schweinepopulationen gewonnen werden. Diese Untersuchungen führten zur Klärung der verwandtschaftlichen Beziehungen (Driftresultate) der Isolate. Bei den Arbeiten zur Charakterisierung des H1 konzentrierten sich die Untersuchungen besonders auf ein neues porcines Isolat des Subtyps H1N2. Dabei handelt es sich um eine Erstbeschreibung für Deutschland.

Dieses H1N2-Isolat wurde umfassend charakterisiert. Die Sequenzierung nach Amplifikation in der H1-spezifischen RT-PCR ergab im Sequenzvergleich mit den in der Genbank (NCBI) verfügbaren Sequenzen von Referenzstämmen die größte Homologie mit den H1N2-Isolaten aus England. Die Isolate entsprechen im HA damit ca. 20 Jahre alten humanen Stämmen des Subtyps H1N1. Auch die Neuraminidase ist human-like, sie stammt aus H3N2-Viren. Das interne M-Protein-Gen dagegen konnte als aviär charakterisiert werden. Damit handelt es sich bei diesem Isolat zweifelsfrei um eine Mehrfach-Reassortante. Diese Tatsache unterstreicht die Rolle des Schweins als sogenanntes „mixing vessel“, in dem bei Mehrfachin-

fektion durch die verschiedenen Influenza-A-Viren neue Viren mit unterschiedlichen Genverteilungsmustern und damit veränderter Pathogenität und Immunogenität entstehen können. Das gewonnene Isolat hatte in Schweinen zu deutlichen Erkrankungen und histologischen Veränderungen der Lungen geführt.

Dieses Isolat weicht extrem von den sonst in Deutschland zirkulierenden H1-Isolaten ab, die als „avian-like“ zu charakterisieren sind und die den von anderen Arbeitsgruppen für Europa beschriebenen Stämmen entsprechen.

Die tierischen Influenza A-Viren bilden ein großes Erregerreservoir, das durch Mutationen und Reassortments ständig wächst und sowohl Tiere als auch auf direktem oder indirektem Wege den Menschen bedroht. Eine Kenntnis dieser Vorgänge sollte ebenso Ziel wissenschaftlicher Untersuchungen sein wie ein besseres Verständnis der Mechanismen der Änderung der Rezeptorspezifität und weiterer Viruseigenschaften, das Überwinden von Wirtsbarrieren und die Überwachung der in der Humanpopulation zirkulierenden Stämme. Diese angewandte Forschung mündet direkt ein in die Aktualisierung der diesbezüglichen Diagnostika bzw. Impfstoffe, um alle Teilnehmer dieses zoonotischen Kreislaufs effektiv schützen zu können. Das Beispiel dieser neuen Reassortante H1N2, die sich als neue Linie bei porcinen Influenzaviren zu etablieren scheint, macht erneut deutlich, dass die virologische Überwachung dieser sehr wichtigen viralen Zoonose Influenza als eine permanente Aufgabe begriffen werden muss.

Christina Schrader, Jochen Süss  
 Monika Ebel, Henriette Hintelmann, Ute Polster

### **3.5.3.4 Forschungsbericht: Untersuchungen zur Überlebensfähigkeit von *Trichinella spiralis* in Mettwurst**

#### **Zusammenfassung**

In experimentellen Untersuchungen wurde die Überlebensfähigkeit von *Trichinella (T.) spiralis* in Mettwurst in Abhängigkeit von der Lagerungszeit geprüft. Zu diesem Zweck wurde Rohwurst aus trichinienhaltigem Schweinefleisch hergestellt und zwischen dem ersten und 15. Tag nach Lagerung auf die Larven-Befallsrate untersucht. Die aus der Wurst isolierten Larven wurden in vitro (Kultivierung in Dulbecco-Medium) auf ihre Vitalität untersucht und anschließend die Ergebnisse mit denen der In-vivo-Prüfung (experimentelle Infektion von Meerschweinchen) verglichen.



Die Larven-Befallsrate nahm in der Rohwurst mit fortschreitender Lagerung vom ersten zum 7. Tag mit 228 bzw. 58 Larven pro Gramm kontinuierlich ab und änderte sich dann bis zum 15. Tag kaum noch. Parallel dazu verringerten sich mit längerer Lagerung auch die Vitalität und Infektiosität der aus der Rohwurst isolierten Larven, wobei in der In-vivo-Untersuchung bis einschließlich des achten Tages Muskellarven im Meerschweinchen nachgewiesen werden konnten.

In frischer Rohwurst werden Trichinenlarven durch die Verarbeitung nicht wirksam abgetötet und können ein Verbraucherrisiko darstellen. Mit zunehmender Lagerung der Rohwurst nimmt das Risiko einer Infektion ab. Aus den Ergebnissen der experimentellen Infektion im Meerschweinchen erwiesen sich diejenigen *Trichinella*-Larven, die aus Mettwurst nach achttägiger Lagerung isoliert wurden, als nicht mehr infektiös. Allerdings sind in der Praxis Rohwürste nach acht Tagen im Allgemeinen bereits verzehrt.

## Einleitung

Rohwurst ist als mögliche Quelle für Trichinellose-Erkrankungen beim Menschen hinreichend aus der Literatur bekannt. Eine Infektion ist sowohl über rohes trichinenhaltiges Fleisch aus dem domestischen Zyklus, wie z.B. *T. spiralis* in Schweinefleisch, als auch aus dem silvatischen Zyklus (z.B. *T. britovi*, *T. spiralis* in Wildschweinfleisch, *T. nativa* in Bärenfleisch) möglich. So waren in den USA in den Jahren 1991 bis 1996 unter den 134 aufgeklärten Trichinellose-Fällen 60% auf den Verzehr von Schweinefleisch und 40% auf den Verzehr von Fleisch von Wildtieren (Bär, Wallroß, Puma) zurückzuführen. Bei der Infektionsquelle Schweinefleisch entfielen ca. 90% der Fälle auf Rohwurst. Im Jahr 1990 erkrankten 90 Flüchtlinge aus Südostasien im Bundesstaat Iowa (USA) an Trichinellose, nachdem sie aus frischem kommerziellen Schweinefleisch hergestellte Rohwurst verzehrt. Andere Autoren berichten über einen Trichinellose-Ausbruch in der Provinz Buenos Aires (Argentinien) mit 18 Personen nach dem Verzehr von Rohwurst, die aus Schweinefleisch hergestellt wurde und eine Befallsrate von 5,3 Larven pro g hatte. Im Februar 1997 erkrankten mehrere Personen in der Türkei an Trichinellose, die Wildschweinwurst von einem Wochenmarkt in Istanbul verzehrt hatten. Sichergestellte Wurst enthielt *T. spiralis* mit einer Befallsrate von 22 Larven pro g. Im März 1996 erkrankten in der Provinz Pescara (Italien) zehn Personen nach dem Verzehr von Wildschweinwurst, in der *T. britovi* mit einer Befallsrate von 5,0 Larven pro g nachgewiesen wurde.

Auch in Deutschland waren größere Trichinellose-Ausbrüche beim Menschen zumeist auf den Verzehr von Rohwurst zurückzuführen. So infizierten sich im Jahr 1977 in Ebermannstadt (Bayern) mehr als 70 Personen nach dem Verzehr von aus Wildschweinfleisch hergestellter Rohwurst. Im Jahr 1982 erkrankten in Bitburg (Rheinland-Pfalz) mehr als 400 Personen nach dem Verzehr von frischer Mettwurst, die aus Schweinefleisch hergestellt wurde. Auch beim letzten Ausbruch im Jahr 1998 mit 44 betroffenen Personen in mehreren Städten Nordrhein-Westfalens (NRW), wie u.a. in Bonn und Düsseldorf, konnte als Ursache frische Mettwurst ermittelt werden, die aus frischem Sauennacken und tiefgefrorenem Schweinebauch hergestellt worden war. Da die fragliche Wurst nach der Herstellung und Vermarktung innerhalb von fünf Tagen frisch verzehrt wurde, war es nicht mehr möglich, Mettwurst der betreffenden Produktcharge für spätere Kontrolluntersuchungen sicherzustellen. Die Ermittlung der Infektionsquelle erfolgte anhand epidemiologischer Untersuchungen mit Hilfe einer vom Robert Koch-Institut durchgeführten Fall-Kontrollstudie. Alle erwähnten Ausbrüche waren stets darauf zurückzuführen, dass trichinenhaltiges Wild- bzw. Schweinefleisch nicht oder nicht ordnungsgemäß untersucht, zu Rohwurst verarbeitet und letztendlich zur Infektionsquelle für den Verbraucher wurde.

Die Überlebensfähigkeit von *Trichinella*-Muskellarven in Rohwurst ist von verschiedenen Faktoren abhängig, wobei zwischen produkt- und verfahrensbedingten Faktoren unterschieden werden kann. Hierzu gehören u.a. die Wasseraktivität ( $a_w$ ) und der Einfluss verschiede-

ner in Rohwurst verarbeiteter Nitritpökelsalze auf das Überleben von *Trichinella*-Muskellarven. Bei Verwendung von Natriumchlorid mit einer Konzentration von 2,5% kann eine Abtötungsrate von bis zu ca. 97% über eine Reifungszeit von 12 Tagen erreicht werden.

Bei der Rohwurstherstellung werden heutzutage neben Nitritpökelsalz auch spezielle Starterkulturen (z.B. Laktobazillen) mit dem Ziel verarbeitet, eine schnellere Reifung mit einer raschen Absenkung des pH-Wertes zu erreichen. Darüber hinaus vermögen diese Starterkulturen eventuell im Fleisch vorhandene pathogene Keime in ihrer Vermehrung zu hemmen. Unter Berücksichtigung dieser Technologie wurde für den eigenen Versuchsansatz Mettwurst gewählt, welche auch Ursache des letzten o.a. Ausbruches in NRW im Jahr 1998 war. Das Ziel bestand darin, die Überlebensfähigkeit von *T. spiralis* in Abhängigkeit von der Lagerungszeit der Rohwurst zu prüfen. Außerdem sollte untersucht werden, ob mit Hilfe einer In-vitro-Methode die Vitalität von *Trichinella*-Larven besser beurteilt werden kann und inwieweit diese Ergebnisse mit denen der Infektiositätsprüfung in vivo verglichen werden können.

### Material und Methoden

Zur Gewinnung von trichinösem Schweinefleisch wurde ein Hausschwein experimentell mit 40.000 Larven von *T. spiralis* (BgVV-Stamm) infiziert und nach drei Monaten geschlachtet. Anschließend wurde die Larven-Befallsrate (LpG=Larven pro Gramm Muskulatur) von jeweils 100 g der zur Herstellung der Mettwurst verwendeten Muskelpartien nach der Methode der künstlichen Verdauung im Magnetrührverfahren (Richtlinie 77/96/EWG) bestimmt.

Als Ausgangsmaterial zur Herstellung von frischer Mettwurst diente Schultermuskulatur mit einem Anteil von ca. 60% und einer Larven-Befallsrate von 316 LpG sowie Schweinebauch mit einem Anteil von ca. 40% und einer Larven-Befallsrate von 104 LpG. Dieses Material wurde gewürfelt und nach Zugabe von 2% Nitritpökelsalz, Fertiggewürzmischung mit 8 g pro kg (bestehend aus Zucker, Natriumascorbat und Gewürzextrakt) sowie einer Starterkultur „Biostart“ (Fa. Raps) mit 1 g pro kg Brät gründlich durchmischt. Anschließend erfolgte die Zerkleinerung im Fleischwolf mit einer 3mm-Lochscheibe und nach nochmaliger Durchmischung das Abfüllen in handelsübliche Sterildärme für frische Mettwürste zu jeweils 200 g. Zum Umröten und Reifen wurden diese in eine Klimakammer für 72 h bei 18°C und 90% relativer Luftfeuchtigkeit und danach bei 17°C und 85% relativer Luftfeuchtigkeit bis zum maximal 15. Tag verbracht. Als Kontrolle wurden unmittelbar nach der Herstellung 50 g des Fleischbrätes analog der Mettwurst auf die Larven-Befallsrate und Larven-Vitalität untersucht.

Die Untersuchung der trichininhaltigen Mettwurst erfolgte am 1., 2., 3., 4., 7., 8., 9., 10., 11., 14. und 15. Tag nach Herstellung. Nach der Bestimmung des pH-Wertes wurden 50 g der Mettwurst nach der o.a. Methode im Magnetrührverfahren verdaut und die Larven-Befallsrate in LpG ermittelt. Im Anschluß daran wurden die Trichinenlarven nach fünfmaligem Waschen in Dulbecco-Medium in diesem 2 h bei 37°C inkubiert und die Vitalität der Larven unter dem Stereomikroskop (Objektiv 40x) nach folgenden Kriterien beurteilt:

1. Bewegungsindex (Anteil der sich bewegenden Larven von insgesamt 20 pro Gesichtsfeld beobachteten Larven in %)
2. Bewegungsaktivität (Stärke der Bewegung von „-“, „-/+“ und „+“ bis „+++“)
3. Form der Larven (geschlängelt, spiralförmig, gebogen)

An die Vitalitätsprüfung schloß sich der Tierversuch an, in dem die isolierten Larven auf ihre Infektionsfähigkeit geprüft wurden. Zu diesem Zweck wurden Meerschweinchen mit jeweils 500 Larven aus dem jeweiligen Versuchsansatz experimentell infiziert. Die Sektion und Untersuchung der Muskulatur auf Larven erfolgte sieben bis neun Wochen nach der Infektion. Zur Bestimmung der Larven-Befallsrate erfolgte die trichinoskopische Untersuchung von

insgesamt 28 haferkorngroßen Stückchen aus beiden Zwerchfellpfeilern mit einem Gesamtgewicht von etwa 0,2 g.

## Ergebnisse

Unmittelbar nach der Herstellung wurde in 50 g des Fleischbrätes eine Larven-Befallsrate von 195 LpG ermittelt. Die aus dem Brät isolierten Larven hatten einen Bewegungsindex von 95%. Im Dulbecco-Medium wurde die Bewegungsaktivität mit „+++“ beurteilt, wobei alle Larven ein geschlängeltes Aussehen hatten. Die Ergebnisse zur Untersuchung der Mettwurst in Abhängigkeit der Lagerungszeit sind in der **Tabelle 1** dargestellt. Danach nahm die Befallsrate in der Mettwurst mit längerer Lagerung vom ersten zum vierten Tag mit 228 LpG auf 124 LpG um etwa die Hälfte ab und verringerte sich vom vierten zum siebten Reifungstag mit 124 bzw. 58 LpG wiederum um jeweils etwa die Hälfte. Bis zum abschließenden 15. Reifungstag war eine deutlich Veränderung nicht mehr erkennbar. Der pH-Wert in der frischen Mettwurst schwankte über den Gesamtzeitraum der Untersuchung im Bereich von 5,25 und 5,72 nur geringfügig.

**Tabelle 1: Ergebnisse zu LpG und pH-Wert in frischer Mettwurst sowie In-vitro und In-vivo-Prüfung der isolierten Larven (1. bis 15. Tag nach Lagerung)**

Tag nach Lagerung	LpG in Wurst	pH	Vitalitätsprüfung in Dulbecco-Medium			LpG in Meerschw.
			Bewegungsindex (%)	Bewegungsaktivität	Larvenform	
1	228	5,52	95	+++	geschlängelt	1610
2	208	5,64	90	+++	geschlängelt	n.d.
3	193	5,72	80	++	geschlängelt	1785
4	124	5,63	70	++	geschlängelt	n.d.
7	58	5,57	50	+	spiralförmig	n.d.
8	50	5,53	20	+	spiralförmig	30
9	48	5,65	10	-/+	gebogen	0
10	57	5,25	5	-/+	gebogen	0
11	80	5,53	5	+	gebogen	0
14	79	5,48	5	-/+	gebogen	0
15	60	5,72	5	-/+	gebogen	0

n.d. = nicht durchgeführt

Bei der Vitalitätsprüfung in Dulbecco-Medium lag der Bewegungsindex am ersten Tag nach Lagerung bei 95% und verringerte sich kontinuierlich bis zum 15. Tag auf 5%. Auch das Aussehen der in vitro untersuchten Larven veränderte sich deutlich. Vom ersten bis zum vierten Tag dominierte die geschlängelte Form mit einer starken Bewegungsaktivität von „+++“ (**Abb. 1a**). Im Vergleich dazu waren die Larven, die aus der Mettwurst am siebten und achten Tag nach Lagerung isoliert wurden, bei abgeschwächter Bewegungsaktivität von „+“ spiralförmig aufgerollt (**Abb. 1b**). Zwischen dem neunten und 15. Tag nach Lagerung zeigten die aus der Mettwurst isolierten Larven eine charakteristische halbkreisförmig gebogene Form, wobei in der Mehrzahl der Fälle eine Bewegung mit „-/+“ kaum noch festzustellen war (**Abb. 1c**).



**Abb. 1: *T. spiralis*-Larve in Dulbecco-Medium - Prüfung in vitro (1a: geschlängelt; 1b: spiralförmig; 1c: gebogen)**

Wie die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen in vivo zeigten, betrug die Befallsrate im Meerschweinchen, die mit Larven aus der Mettwurst nach dem ersten Lagerungstag infiziert wurden, insgesamt 1610 LpG. Die Befallsrate der Larven des dritten Lagerungstages änderte sich mit 1785 LpG kaum. Im Gegensatz dazu nahm die Befallsrate im Meerschweinchen, das mit Larven aus Mettwurst am 8. Tag nach Lagerung infiziert worden war, mit 30 LpG deutlich ab. Im Anschluß daran konnten Muskellarven in den Meerschweinchen, die mit Larven aus der Mettwurst am 9., 10., 11., 14. und 15. Tag nach Lagerung infiziert wurden, nicht nachgewiesen werden.

### Diskussion und Schlußfolgerungen

Bei der Verarbeitung des trichinösen Schweinefleisches zu frischer Mettwurst wurde die Larven-Befallsrate durch die mechanische Art und Weise der Zubereitung (Wolfen) nicht wesentlich beeinflusst. Dafür spricht die Tatsache, dass sich die Befallsrate im Fleisch (mit 316 LpG in der Schulter bzw. 104 LpG im Schweinebauch, Durchschnitt ca. 200 LpG) im Vergleich zu der im fertigen Brät mit 195 LpG kaum veränderte.

Durch Zugabe einer Starterkultur bei der Herstellung des Brätes wurde am ersten Tag nach der Lagerung in der Mettwurst ein pH-Wert von 5,52 erreicht, der sich in den Folgetagen nicht mehr wesentlich änderte. Offenbar wurde im Prozeß der Reifung der Mettwurst unter dem Einfluß des Nitritpökelsalzes und dem sauren pH-Wert die Kutikula der *Trichinella*-Larven mit zunehmender Lagerungszeit mehr und mehr geschädigt. Dieses würde auch erklären, dass sich die Befallsrate in der Mettwurst vom ersten Tag mit 228 LpG zum achten Lagerungstag mit 50 LpG deutlich verringerte. In welcher Art eine Schädigung der Kutikula erfolgt und dadurch die Larve den Vorgang der künstlichen Verdauung nicht mehr überstehen kann, muß durch weitergehende Untersuchungen abgeklärt werden.

Nach den Ergebnissen des Larven-Vitalitätstests in Dulbecco-Medium nahm die Vitalität der Larven, die aus der Mettwurst isoliert wurden, mit längerer Lagerungszeit deutlich ab. Mit Hilfe einer kombinierten Beurteilung von Bewegungsindex, Bewegungsaktivität und Larvenform war eine gute Aussage über die Vitalität der *Trichinella*-Larven möglich. Aus den Ergebnissen der experimentellen Infektion im Meerschweinchen erwiesen sich diejenigen *Trichinella*-Larven, die aus Mettwurst nach achttägiger Lagerung isoliert wurden, als nicht mehr infektiös. Aus dem Vergleich der Ergebnisse der Untersuchungen in vitro und in vivo kann ein enger Zusammenhang zwischen der Vitalität und Infektiosität der Larven vermutet werden. Danach erwiesen sich *Trichinella*-Larven, die in der Vitalitätsprüfung einen Bewegungsindex von weniger als 20% hatten und bei gebogener Larvenform kaum noch beweglich waren, im Tierversuch als nicht mehr infektiös. Inwieweit der Larven-Vitalitätstest in Dulbecco-Medium als In-vitro-Methode eine zuverlässige Aussage liefert und letztendlich auch

als Alternative zum klassischen Tierversuch (In-vivo-Methode) eingesetzt werden kann, muß in vergleichenden experimentellen Studien weiter untersucht werden.

Bezüglich der Risikobewertung von *Trichinella*-Larven in Mettwurst lassen sich folgende Schlußfolgerungen ableiten:

- Sofern es zur Verarbeitung von trichinenhaltigem Schweinefleisch zu frischer Mettwurst kommt, werden die Larven durch die Technologie der Verarbeitung nicht wirksam abgetötet und können ein Risiko für den Verbraucher darstellen.
- Mit zunehmender Lagerung der frischen Mettwurst verringern sich die Larven-Befallsrate, Vitalität und Infektiosität der *Trichinella*-Muskellarven, wobei eine Inaktivierung des Erregers nach einer Lagerung von mehr als acht Tagen möglich ist.
- Da frische Mettwurst nach dem Kauf i.d.R. frisch verzehrt wird (die Zeitspanne zwischen Herstellung, Lagerung und Verzehr beträgt meist nur wenige Tage), ist die Wahrscheinlichkeit einer wirksamen Inaktivierung der Larven zum Verzehrzeitpunkt eher gering.

Karsten Nöckler, Harald Kolb

#### **3.5.4. Mitarbeit in internationalen Gremien**

Europäischer Koordinator des Food PCR Projekts für Salmonellen

Vorsitz verschiedener Arbeitsgruppen zur Erfassung der Resistenz bei Salmonellen (AR-BAO)

Das CRL-E (Gemeinschaftliches Referenzlabor für die Epidemiologie der Zoonosen) arbeitet entsprechend seiner Aufgabenstellung in allen Bereichen eng mit den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union zusammen.

### **3. 6. Fachbereich 6**

#### **Tierarzneimittelzulassung und -rückstandskontrolle, Futterzusatzstoffe**

- Begutachtung und Zulassung von Arzneimitteln für Tiere.
- Unterbreitung von Vorschlägen für zulässige Höchstmengen pharmakologisch wirksamer Substanzen in Lebensmitteln tierischer Herkunft.
- Pharmakovigilanz sowie Verlängerungen und Änderungen von zugelassenen Tierarzneimitteln.
- Nationale Zentralstelle zur Koordinierung und Erfassung von Rückstandskontrollen bei Schlachttieren und Lebensmitteln tierischer Herkunft.
- Beurteilung von Zusatzstoffen und Schadstoffen in Futtermitteln hinsichtlich der gesundheitlichen Unbedenklichkeit.
- Versuchstierkunde und Tierschutz von Versuchstieren.

#### **3.6.1 Detaillierte Aufgabenbeschreibung**

##### **3.6.2.1 Zentrale Steuerung der Zulassung, Aufbereitung, Nachzulassung**

##### **3.6.2.2 Antimikrobiell, hormonell und zentral wirksame Tierarzneimittel**

##### **3.6.2.3 Antiparasitär wirksame und andere Tierarzneimittel, Umweltverträglichkeit**

##### **3.6.2.4 Koordinierung der Höchstmengenfestsetzung, toxikologische Beurteilung**

##### **3.6.2.5 Formalpharmazie und Qualitätsbeurteilung von Tierarzneimitteln**

##### **3.6.2.6 Wartezeiten, Rückstandsbeurteilung**

##### **3.6.2.7 Rückstandsnachweisverfahren für pharmakologisch wirksame Stoffe**

##### **3.6.2.8 Zentralstelle zur Koordinierung und Erfassung von Rückstandskontrollen in Lebensmitteln tierischer Herkunft (ZERL)**

##### **3.6.2.9 Futterzusatzstoffe und Tierernährung**

##### **3.6.2.10 Fachgebiet Versuchstierkunde**

### 3.6.1 Detaillierte Aufgabenbeschreibung

Die Schwerpunkte der Fachbereichstätigkeit im Jahre 2000/2001 lagen in der Durchführung von Zulassungsverfahren für Tierarzneimittel, der gesundheitlichen Bewertung von Futterzusatzstoffen, in zulassungsbegleitenden Aktivitäten, Risikomaßnahmen sowie in der Mitarbeit bei Verfahren zur Festsetzung von Höchstmengen gemäß der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90. Diese Verordnung legt u.a. fest, dass alle in Tierarzneimitteln enthaltenen pharmakologisch wirksamen Substanzen in einen der Anhänge der VO einzuordnen sind. Im Berichtszeitraum wurden rund 750 Substanzen entsprechend bearbeitet und Bewertungsberichte erstellt. Dies beinhaltete eine enorme Arbeitsleistung des CVMP und seiner Arbeitsgruppe, aber auch der beteiligten Fachgebiete des Fachbereichs "Tierarzneimittelzulassung und -rückstandskontrolle, Futterzusatzstoffe".

Durch die 10. Novellierung des Arzneimittelgesetzes wurden ab dem Jahr 2001 sowohl die rechtlichen als auch die personellen Voraussetzungen geschaffen, den Nachzulassungsprozess effizienter zu gestalten. In diesem Bereich wurden zahlreiche Vorgänge abgeschlossen (s. hierzu auch die Punkte 3.6.2.1 und 3.6.2.3).

Wesentliche und im Vergleich zu 1999 deutlich umfangreichere Aufgaben hat der Fachbereich im Rahmen der Tätigkeiten der Europäischen Agentur für Arzneimittelzulassungen (EMA) übernommen. Bis zum Ende des Jahres 2000 fungierte der Fachbereichsleiter als Vorsitzender, seither als Mitglied des wissenschaftlichen Ausschusses für Tierarzneimittel (CVMP) der Agentur. Mitarbeiter des Fachbereichs wirkten im CVMP und seinen verschiedenen Arbeitsgruppen bei zentralisierten, MRL- und Pharmacovigilance-Verfahren sowie bei der Qualitätsbeurteilung mit.

Verschiedene Mitarbeiter waren in der "Veterinary International Conference on Harmonization" involviert, einem Prozess, in dem die Zulassungsanforderungen der Behörden von den USA, Japan und der EU harmonisiert werden.

Wie vorauszusehen war, haben im europäischen Zulassungssystem die dezentralen Verfahren (gegenseitige Anerkennung) mehr und mehr an Bedeutung gewonnen. Um die Arbeit zu erleichtern, tagt vor oder nach den CVMP-Sitzungen eine Arbeitsgruppe der Mitgliedstaaten (Veterinary mutual recognition facilitation group), in der der Fachbereich vertreten ist.

Durch die Umsetzung der Richtlinie 96/23/EWG in nationales Recht kam auf die Zentralstelle zur Erfassung und Koordination von Rückständen in Lebensmitteln (ZERL) eine Fülle neuer Aufgaben zu, die mit der vorhandenen Personalkapazität kaum zu bewältigen war.

Weitere Tätigkeiten und Aufgaben des Fachbereichs ergeben sich im Detail aus den Beiträgen der Fachgebiete.

### 3.6.2.1 Zentrale Steuerung der Zulassung, Aufbereitung, Nachzulassung

Im Berichtsjahr sind 55 Anträge auf Zulassung eines Tierarzneimittels eingegangen, davon 35 im nationalen Verfahren, 14 im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung der Zulassung nach RL 81/851/EWG und 6 im zentralen Zulassungsverfahren nach VO 2309/93 EWG. Anträge auf Registrierung wurden nicht gestellt. Insgesamt wurden 103 Anträge (Zulassungen u. Registrierungen) abgeschlossen.

Die Zulassungskommission (Kommission F) nach § 25 Abs. 6 und 7 AMG wurde im Rahmen von Anhörungen (2 Sitzungen) bzw. auf schriftlichem Wege (2 Verfahren) eingebunden. 12 Wirkstoffe bzw. Zubereitungen wurden zur Unterstellung unter die Verordnung über die automatische Verschreibungspflicht nach § 49 AMG gemeldet.

In Zusammenarbeit mit den anderen Mitgliedsstaaten der EU wurden in der VMRF-Gruppe (Veterinary Mutual Recognition Facilitation Group) auf 11 Sitzungen Zulassungsanträge diskutiert und Verfahrensregeln für das dezentrale Zulassungsverfahren erarbeitet.

Anfragen von Verbänden, Firmen, Interessengruppen, Fachgesellschaften und Überwachungsbehörden der Länder zum Sachstand der Zulassungsverfahren, zur Verkehrsfähigkeit von Tierarzneimitteln und zum aktuellen Stand der im Geltungsbereich des AMG zugelassenen Tierarzneimittel wurden im Fachgebiet beantwortet. Firmengespräche mit Antragstellern unter Einbeziehung zulassungsrelevanter Fachgebiete auf der Grundlage der §§ 25 und 71c VwVfG haben zur Beschleunigung der Zulassungsverfahren beigetragen.

Datenerfassung, Datenpflege und Weiterentwicklung des Arzneimittelinformationssystems (AMIS) wurden durch die Einführung zusätzlicher Funktionalitäten und Reportfunktionen verbessert. Das Projekt "Dokumentenvorlagen" unter Nutzung von Amis-Daten wurde abgeschlossen und wird von allen Sachbearbeitern genutzt. Damit wurde die Qualität von Verwaltungsvorgängen weiter verbessert.

Fragestellungen aus dem Bereich Biometrie und Statistik (insb. Eignung der statistischen Methode, Validierung des Versuchsdesign) wurden im Fachgebiet bearbeitet.

In den Berichtsjahren 2000/2001 wurden zu folgenden Verfahren Stellungnahmen abgegeben bzw. Bescheide erteilt:



<u>Art des Verfahrens</u>	<u>Anzahl 2001</u>	<u>Anzahl 2000</u>
<b>EU Verfahren</b>		
<b>Festsetzung von Höchstmengen (MRL)</b>		
Bewertungsberichte erstellt	4	4
Stellungnahmen zu MRL-Verfahren	11	7
<b>EG-Zulassungsverfahren</b>		
Zentrales Zulassungsverfahren D=Rp	1	
Zentrales Zulassungsverfahren D=CoRp		3
Änderungsanzeigen Typ I	8	20
Änderungsanzeigen Typ II	5	2
Dezentrales Zulassungsverfahren D=RMS	2	
Dezentrales Zulassungsverfahren D=CMS	14	24
Änderungsanzeigen Typ	19	13
Änderungsanzeigen Typ II	7	15
<b>Nationale Zulassung</b>		
<b>Nationale Zulassungsverfahren neuer Stoffe nach § 49 AMG</b>		
Zulassungen	12	28
Ablehnungen	19	5
Rücknahmen	3	13
<b>bekannter Stoffe</b>		
Zulassungen	46	26
Ablehnungen	15	15
Rücknahmen	4	16
<b>Registrierungen homöopathischer TAM nach § 38 AMG</b>		
Registrierungen	4	9
<b>Widerspruchs- und Klageverfahren</b>		
Anhängige Widersprüche	47	
Erledigte Widersprüche	110	
Anhängige Klagen	104	
Erledigte Klagen	33	
<b>Verlängerung der Zulassung nach § 31 AMG</b>		
Bescheide	187	49
<b>Änderungsanzeigen nach §§ 29, 105 AMG</b>		
Bearbeitet	1243	1037
<b>UAW- Meldungen</b>		
Inland	216	199
Ausland	699	554
insgesamt	915	753
<b>Stufenplanverfahren</b>		
laufende betreut	8	10
abgeschlossen	3	9
insgesamt	11	20
<b>Nachzulassung gemäß § 105 AMG</b>		
Verlängerung erteilt	101	24
Verzicht/Versagung	917	87

### **3.6.2.2 Antimikrobiell, hormonell und zentral wirksame Tierarzneimittel**

Das Fachgebiet „Antimikrobiell, hormonell und zentral wirksame Tierarzneimittel“ erstellte im Berichtszeitraum Stellungnahmen und Bewertungsberichte zu Wirksamkeit, Zieltierverträglichkeit, Anwendersicherheit und Umweltverträglichkeit von Tierarzneimitteln im Rahmen europäischer und nationaler Zulassungsverfahren. Weitere Stellungnahmen und Berichte waren im Rahmen der Beantwortung von Erlassen und sonstigen Anfragen zu erarbeiten. Darüber hinaus war das Fachgebiet an der Erstellung von Bewertungsberichten für die Festsetzung von Höchstmengen von Tierarzneimittelrückständen im Rahmen der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 beteiligt.

Die Mitarbeit bei der Europäischen Agentur für die Arzneimittelzulassung (EMA) nahm breiten Raum ein: Bis Ende 2000 vertrat eine Mitarbeiterin des Fachgebietes als deutsches Mitglied des Ausschusses für Tierarzneimittel (CVMP) alle Belange der Tierarzneimittel, soweit es sich nicht um Immunologika handelte. Eine andere Mitarbeiterin des Fachgebietes ist als Mitglied der Arbeitsgruppe „Efficacy“ des CVMP in die Überarbeitung bestehender sowie in die Erstellung neuer Leitlinien zur Prüfung der Wirksamkeit von Tierarzneimitteln involviert. Dieselbe Mitarbeiterin arbeitet im Rahmen des VICH-Prozesses (International Cooperation on the Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Veterinary Medicinal Products) als Mitglied der Arbeitsgruppe „Target Animal Safety“ an der Entwicklung einer Leitlinie zur Prüfung der Zieltierverträglichkeit von Tierarzneimitteln mit. Auf nationaler Ebene befasst sich eine weitere Mitarbeiterin als Mitglied der KTBL (Kuratorium für Technik und Bauwesen in der Landwirtschaft)-Arbeitsgruppe „Rückstände von pharmakologisch wirksamen Substanzen in Wirtschaftsdüngern“ mit dem Umweltverhalten von Tierarzneimitteln. Dieselbe Mitarbeiterin ist auch Mitglied der BLAC-Koordinierungsgruppe zum UMK (Umweltministerkonferenz)-Messprogramm Arzneimittel in der Umwelt.

### **3.6.2.3 Antiparasitär wirksame und andere Tierarzneimittel, Umweltverträglichkeit**

Im Fachgebiet „Antiparasitär wirksame und andere Tierarzneimittel, Umweltverträglichkeit“ wurden Anträge auf Verlängerung der Zulassung nach §§ 31 und 105 AMG (sogenannte Nachzulassung), Änderungsanzeigen nach den §§ 29 und 105 AMG und Probleme der Pharmakovigilanz von Tierarzneimitteln bearbeitet, wobei der Arbeitsschwerpunkt des Fachgebietes in den Jahren 2000/2001 eindeutig bei der Nachzulassung lag.

Die Anzahl der bearbeiteten Verfahren ist in der Gesamtübersicht unter 3.6.2.1 dargestellt. Auf der Grundlage der Verpflichtung als Oberste Bundesbehörde zur Sammlung und Auswertung von Berichten über beobachtete unerwünschte Wirkungen von Tierarzneimitteln (UAW) entsprechend §§ 62 und 63 AMG wurden für 2000 im Fachgebiet 753 eingegangene UAW-Meldungen erfasst und fachlich ausgewertet. Im Jahr 2001 lag die Zahl bei 915 Meldungen. Zur Abwehr von Arzneimittelrisiken wurden im Berichtszeitraum 30 Stufenplanverfahren durchgeführt.

Zur Abstimmung von Maßnahmen zur Risikoabwehr bei Tierarzneimitteln wurde in Verbindung mit der Arzneimittelkommission der Bundestierärztekammer im Berichtszeitraum eine Sitzung der Unterkommission für Stufenplanmaßnahmen bei Tierarzneimitteln durchgeführt. Mitarbeiter des Fachgebietes haben an vier Routinesitzungen nach § 63 im Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte teilgenommen.

Eine Mitarbeiterin des Fachgebietes war als Delegierte in der „CVMP Pharmacovigilance Working Party“ tätig. Die Fachgebietsleiterin hat diese Expertengruppe seit Mai 2000 kommissarisch geleitet und wurde im Februar 2001 für drei Jahre als Chairperson der „Pharmacovigilance Working Party“ gewählt. Prioritäre Ziele der Pharmacovigilance Working Party

waren im Berichtszeitraum eine verstärkte Harmonisierung der Pharmakovigilanz auf EU-Ebene durch den Aufbau einer gemeinsamen UAW-Datenbank (Eudravigilance), die Aufstellung gemeinsamer Kriterien für die Kausalitätsbeurteilung von Nebenwirkungsmeldungen sowie zur Einleitung von Arzneimittelsicherheitsmaßnahmen und die Erarbeitung eines angeglichenen Meldebogens.

Auf supranationaler Ebene wurden drei Guidelines im Rahmen des VICH-Prozesses (Veterinary International Conference on Harmonisation) erarbeitet, die sich in der Konsultationsphase befinden.

Ein Mitarbeiter des Fachgebiets ist Mitglied der „ad hoc group on antimicrobial resistance“ der Safety Working Party des CVMP sowie der Arbeitsgruppe „Resistenzen“ der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft (DVG). Von diesem Wissenschaftler wurde auch die Pilotstudie 2001 zum Resistenzmonitoring bei pathogenen Bakterien von lebensmittelliefernden Tierarten geleitet und koordiniert.

#### **3.6.2.4 Koordinierung der Höchstmengenfestsetzung, toxikologische Beurteilung**

Das Fachgebiet "Koordinierung der Höchstmengenfestsetzung, toxikologische Beurteilung" beschäftigte sich vorwiegend mit Aufgaben, die sich im Zusammenhang mit Verfahren entsprechend der VO (EWG) Nr. 2377/90 zur Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Tierarzneimittelrückstände in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs ergeben.

In den EU-Höchstmengenverfahren sind Mitarbeiter des Fachgebietes als Experten für gesundheitliche Risikobewertungen von Arzneistoffen tätig, die bei Lebensmittel liefernden Tieren eingesetzt werden. Beteiligt an den Höchstmengenverfahren sind im Fachbereich "Tierarzneimittelzulassung und -rückstandskontrolle, Futterzusatzstoffe" z.T. auch Mitarbeiter des Fachgebietes "Wartezeiten, Rückstandsbeurteilung" als Experten für Expositionsbewertungen und Analysenmethoden. Die Ergebnisse der Arbeit werden in der Regel vom deutschen Delegierten im Europäischen Tierarzneimittelausschuss (CVMP) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vertreten. Bei Fragen der administrativen Umsetzung der Ergebnisse der Höchstmengenverfahren bei der Zulassung von Tierarzneimitteln arbeitet das Fachgebiet mit anderen Fachgebieten im Fachbereich zusammen.

Im Jahr 2000 haben die Mitarbeiter Bewertungsberichte für vier Stoffe erstellt, in denen Deutschland die Rolle als Rapporteur oder Co-Rapporteur in EU-Verfahren übernommen hatte (ein Detergenz, ein Antibiotikum und zwei Antiparasitika); im Jahr 2001 wurden Bewertungsberichte für weitere vier Stoffe erstellt, (zwei Antibiotika, ein Organophosphat und ein Hormon). Neben der Erstellung von Bewertungsberichten hat das Fachgebiet sich an der Festsetzung von Höchstmengen bzw. der Arbeit des CVMP mit zahlreichen wissenschaftlichen Kommentaren und Diskussionsbeiträgen beteiligt. Das Fachgebiet ist u.a. in der Arbeitsgruppe "Safety Working Party" (SWP) des CVMP vertreten, die für den CVMP Empfehlungen für Höchstmengen vorbereitet, spezielle Fragen der Unbedenklichkeit von Tierarzneimittel bearbeitet und an der Erstellung von Leitlinien beteiligt ist. Schwerpunkte hierbei waren im Berichtszeitraum insbesondere Ausarbeitungen von Beiträgen/Kommentaren zu den neuen internationalen Leitlinien des VICH (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Products), die Risikobewertung von Rückständen in Nahrung von Säuglingen/Kindern sowie die Sicherheitsbewertung von Injektionsstellen. Die Mitarbeiter des Fachgebietes waren auch an der Erstellung deutscher bzw. von CVMP Kommentaren zu verschiedenen Vorschlägen für Stoffbewertungen des JECFA/Codex Alimentarius (Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Foods) beteiligt.

Im Berichtszeitraum wurden im Rahmen der Durchführung des Höchstmengenverfahrens 18 Verordnungen zur Änderung der Anhänge I-IV der VO (EWG) Nr. 2377/90 mit einer Gesamtzahl von 106 Substanzen im Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften publiziert. Wissenschaftliche Bewertungsberichte zu allen Höchstmengen (Summary Reports) werden regelmäßig der Öffentlichkeit zugänglich gemacht (<http://www.emea.eu.int>). Eine der Aufgaben des Fachgebiets besteht darin, im Auftrag des BMG die deutschsprachigen Verordnungsentwürfe der EU-Kommission auf sachliche Richtigkeit zu prüfen und Erlasse im Zusammenhang mit allgemeinen Fragen zu Höchstmengen von Tierarzneimitteln zu beantworten. Das Fachgebiet hat außerdem zahlreiche Anfragen von Länderbehörden oder Firmen zu wissenschaftlichen Fragestellungen sowie zu Verfahrensfragen bei der Höchstmengenfestsetzung beantwortet.

Das Fachgebiet beteiligt sich im Fachbereich zunehmend an Verfahren zur Zulassung von Tierarzneimitteln für nicht Lebensmittel liefernde Tiere, bei Fragen der pharmakologisch-toxikologischen Bewertung der Wirk- und Inhaltstoffe und der Bewertung von Fragen der Anwendersicherheit.

Mitarbeiter des Fachgebietes arbeiten in den BgVV-Arbeitsgruppen "gesundheitliche Bewertungen" und "Gentoxikologie" mit.

### **3.6.2.5 Formalpharmazie und Qualitätsbeurteilung von Tierarzneimitteln**

Das Fachgebiet "Formalpharmazie und Qualitätsbeurteilung von Tierarzneimitteln" ist mit der Durchführung von Amtsaufgaben, die sich aus dem Arzneimittelgesetz (AMG) ergeben, befasst. Schwerpunkte der Tätigkeit im Fachgebiet sind die formalpharmazeutische Prüfung von Anträgen auf Zulassung bzw. Nachzulassung von Tierarzneimitteln, die Beurteilung der Unterlagen zur pharmazeutischen Qualität sowie die Erstellung von Zulassungs-, Nachzulassungs- oder Versagungsbescheiden.

Die formalpharmazeutische Prüfung beinhaltet u.a. die Prüfung und Beurteilung der Beschriftungsentwürfe für Behältnis und Packmittel sowie der Gebrauchs- und Fachinformation hinsichtlich der im Arzneimittelgesetz genannten Anforderungen. Weitere Aufgaben bestehen in der Festlegung der Verkaufsabgrenzung, der Überprüfung von Herstellungs-, Vertriebs- und Importerlaubnissen sowie der Prüfung der Zulassungspflicht im Rahmen vorgelegter Zulassungsanträge.

Eine angemessene pharmazeutische Qualität ist unverzichtbare Voraussetzung, um die Zulassung für ein Tierarzneimittel zu erteilen. Das AMG legt die Sicherstellung der Qualität neben der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit als Schwerpunkt in seiner Zweckbestimmung fest. Arzneimittel in mangelhafter Qualität dürfen nach dem AMG weder hergestellt noch in Verkehr gebracht werden. Im Rahmen der Prüfung der vorgelegten Unterlagen zur Qualität werden insbesondere die pharmazeutische Entwicklung, das Herstellungsverfahren, die Gewinnung und Qualität der Ausgangsstoffe, die Spezifikationen und Prüfungen des Fertigproduktes sowie die Haltbarkeit beurteilt und dazu entsprechende Gutachten und Stellungnahmen erstellt. Grundlage für die Prüfung und Kontrolle der Unterlagen zur pharmazeutischen Qualität stellen die Tierarzneimittelprüfrichtlinien (§ 26 AMG), die Arzneibücher (§ 55 AMG) sowie die Leitlinien der EU zur pharmazeutischen Qualität dar. In der EU besteht Übereinstimmung, dass an Tierarzneimittel grundsätzlich die gleichen Qualitätsanforderungen wie an Humanarzneimittel zu stellen sind.

Ein Großteil der Änderungen bestehender Zulassungen, die per Änderungsanzeige eingereicht werden, betrifft Aspekte der pharmazeutischen Qualität und ist fachlich zu beurteilen. Hervorzuheben sind insbesondere Änderungen in der Hilfsstoffzusammensetzung des Arzneimittels sowie Änderungen der Haltbarkeit.

Mitarbeiter des Fachgebietes waren als europäische Experten für die pharmazeutische Qualität an zentralen EU-Zulassungsverfahren beteiligt. Insbesondere die mit der Zulassung verknüpften Auflagen (Follow-up measures) und die den zentralen Zulassungen nachfolgenden Änderungen (Variations) bedeuten für die Experten im Vergleich zu nationalen Zulassungen einen erheblichen Bearbeitungsaufwand.

Durch die 8. AMG-Novelle hat das BgVV die Ermächtigung erhalten, in Betrieben und Einrichtungen, die Arzneimittel entwickeln, herstellen oder prüfen, zulassungsbezogene Angaben und Unterlagen zu überprüfen. Dementsprechend hat das Fachgebiet in Zusammenhang mit gestellten Zulassungsanträgen bei verschiedenen Antragstellern und Herstellern "pre-approval"-Inspektionen durchgeführt.

Neben der Mitarbeit in verschiedenen Gremien auf nationaler Ebene (z. B. Deutsche Arzneibuch Kommission, Homöopathische Arzneibuch Kommission), nimmt das Fachgebiet Aufgaben auf internationaler Ebene wahr. Auf EU-Ebene arbeiten Mitarbeiter in der "Commission Working Party on the Notice to Applicants" der Generaldirektion Enterprise der Europäischen Gemeinschaft mit. Diese Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Ausarbeitung von Verfahrensabläufen für die Human- und Tierarzneimittelzulassung im dezentralen und im zentralen Verfahren und ist mit der Überarbeitung der entsprechenden Erläuterungen für die Antragsteller (Notice to Applicants) befasst.

Ein Mitarbeiter des Fachgebiets ist Sachverständiger für das Zertifizierungsverfahren des Europäischen Arzneibuchs und Mitglied im dort angesiedelten Technical Advisory Board. In diesem Zertifizierungsverfahren wird beurteilt, ob Wirk- oder Hilfsstoffe bestimmter Hersteller durch die jeweilige Monographie des Europäischen Arzneibuchs ausreichend kontrolliert werden können und es werden entsprechende Zertifikate (Certificates of Suitability) erteilt.

Die Harmonisierung der Anforderungen an die pharmazeutische Qualität von Human- und Tierarzneimitteln erfolgt auf EU-Ebene durch die CPMP/CVMP Quality Working Party bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) in London. Dazu werden von der Arbeitsgruppe, in der der Fachgebietsleiter mitarbeitet, Leitlinien (Notes for Guidance) ausgearbeitet, die sich insbesondere an die Industrie und die Zulassungsbehörden richten.

Zur Angleichung der Anforderungen in der Tierarzneimittelzulassung zwischen der EU, Japan und den USA wurde im April 1996 das VICH Programm (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Veterinary Medicinal Products) ins Leben gerufen. Seit 1999 werden die Interessen der EU-Behörden durch den Fachgebietsleiter in der VICH Quality Expert Working Group vertreten. Von diesem Gremium wurden inzwischen mehrere Leitlinien für Tierarzneimittel in Hinblick auf die Stabilitätsprüfung, analytische Validierung von Prüfverfahren und Prüfung von Verunreinigungen erarbeitet. Weitere international harmonisierte Leitlinien über Spezifikationen sind in Vorbereitung.

Das BgVV ist als Weiterbildungsstätte zum Fachapotheker für Öffentliches Pharmaziewesen sowie zum Fachapotheker für Arzneimittelinformation anerkannt. Mehrere Mitarbeiter des Fachgebiets befinden sich in dieser Weiterbildung.

### **3.6.2.6 Wartezeiten, Rückstandsbeurteilungen**

Das Fachgebiet „Wartezeiten, Rückstandsbeurteilung“ ist hauptsächlich mit Amtsaufgaben befasst, die sich aus der Durchführung des Zulassungsverfahrens für Tierarzneimittel für lebensmittelliefernde Tiere und der Festsetzung von Höchstmengen gemäß der „Höchstmengen-Verordnung“ des Rates der Europäischen Gemeinschaften [VO (EWG) 2377/90] ergeben. Schwerpunkte waren im Berichtszeitraum die Prüfung von Unterlagen zur Pharmakoki-

netik, der Biotransformation und des Rückstandsverhaltens von pharmakologisch wirksamen Stoffen mit dem Ziel der Festsetzung von Wartezeiten und Höchstmengen für Tierarzneimittelrückstände in Lebensmitteln tierischen Ursprungs sowie die Prüfung von Rückstandsnachweisverfahren zur Bestimmung von Tierarzneimittelrückständen auf die routinemäßige Anwendbarkeit im Rahmen von Rückstandskontrollen im nationalen und europäischen Überwachungssystem.

Stellungnahmen und Bewertungsberichte wurden verfasst im europäischen und nationalen Zulassungsverfahren für Tierarzneimittel, im Rahmen der Verlängerung von Zulassungen, der Nachzulassung, bei der Durchführung von Verfahren zur Abwehr von unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln und im europäischen Höchstmengenverfahren. In der CVMP-Arbeitsgruppe „On the safety of residues“ war das Fachgebiet an der Festsetzung von Höchstmengen beteiligt.

Über den Fachgebietsleiter war das Fachgebiet wesentlich an der Validierung von Rückstandsnachweisverfahren für pharmakologisch wirksame Stoffe mit dem Ziel der Aufnahme in die amtliche Sammlung nach § 35 LMBG und der Erarbeitung von Leitlinien für die Durchführung von Rückstandskontrollen beteiligt und zwar in der Funktion als Obmann der § 35 LMBG Arbeitsgruppe „Tierarzneimittelrückstände in Lebensmitteln“, als Mitglied in der § 35 LMBG Arbeitsgruppe „Hemmstoffe in Milch - chemische Methoden“ und in der GDCh-Arbeitsgruppe „Pharmakologisch wirksame Stoffe“.

Fachgebietsübergreifend arbeitete der Fachgebietsleiter in der BgVV-Arbeitsgruppe „Codex Alimentarius“ sowie als koordinierender Ansprechpartner für Telematik-Angelegenheiten im BgVV in der Projektgruppe Telematik des BMG.

### **3.6.2.7 Rückstandsnachweisverfahren für pharmakologisch wirksame Stoffe**

Aufgabenschwerpunkte des Fachgebietes „Rückstandsnachweisverfahren für pharmakologisch wirksame Stoffe“ waren in den Jahren 2000/2001 die Etablierung und Entwicklung von Methoden zur Bestimmung der Hormonrückstände. Im Rahmen dieses Projektes wurde ein Verfahren zur Bestimmung von konjugierten und freien Hormonrückständen in Rinderurin mittels LC/MS/MS entwickelt, um die Gesamtrückstände eines Hormons ohne enzymatische Hydrolyse in Urin zu erfassen. Die Analytik von Testosteron, 19- $\beta$ -Nortestosteron und deren glucuronidierten Verbindungen erfolgte mittels LC/MS/MS mit Elektrospray-Ionisation.

Ein weiteres Forschungsgebiet beinhaltete die Entwicklung einer Methode zur Differenzierung zwischen endogenem und exogenem Ursprung der natürlichen Hormone, z.B. Testosteron, epi-Testosteron und Dehydroepiandrosteron. Hierfür wurde das Isotopenverhältnis  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  der endogenen Hormone mit Gaschromatographie und Isotopen-Massenspektrometrie (GC-C-IRMS) bestimmt. Die Quantifizierung der Rückstände erfolgte mittels Gaschromatographie und hochauflösender Massenspektrometrie.

### **3.6.2.8 Zentralstelle zur Koordinierung und Erfassung von Rückstandskontrollen in Lebensmitteln tierischer Herkunft**

Das Fachgebiet „Zentralstelle zur Koordinierung und Erfassung von Rückstandskontrollen in Lebensmitteln tierischer Herkunft“ (ZERL) war in den Jahren 2000/2001 durch Amtsaufgaben in das nationale und europäische Rückstandsüberwachungsprogramm eingebunden. Schwerpunkte waren die Erfüllung der Anforderungen der europäischen Rückstandskontrollrichtlinie 96/23/EG. Hierzu gehörten die Erstellung des Nationalen Rückstandskontrollplanes, die viertel- bzw. (in 2001) halbjährliche Erfassung von Ergebnissen der Rückstandsuntersuchungen der Länder bei Lebensmittel liefernden Tieren und tierischen Erzeugnissen, die Zusammenfassung dieser Ergebnisse und die Erfüllung der verschiedenen Berichtspflichten.

Der Rückstandskontrollplan bildet die Arbeitsgrundlage für die in den Bundesländern durchzuführenden Rückstandsuntersuchungen bei der Lebensmittelgewinnung dienenden lebenden und geschlachteten Tieren sowie tierischen Erzeugnissen. Seit 1998 werden neben den Ergebnissen von Rückstandskontrollen bei Rind, Schwein, Schaf, Pferd und Geflügel auch die Ergebnisse von Kontrollen bei Fischen aus Aquakulturen, bei Kaninchen, Wild und tierischen Erzeugnissen wie Milch, Eier und Honig erfasst. Kontrolliert werden die Tierbestände, die Schlachtbetriebe und Betriebe, die Roherzeugnisse wie Milch, Eier, Honig und Wild verarbeiten. Die Ergebnisse der Rückstandskontrollen können auf der Homepage des BgVV eingesehen werden.

Im Jahr 2001 wurde im BgVV unter Beteiligung der ZERL ein neues Datenerfassungs- und Auswertungsprogramm eingeführt. Rechtsgrundlage ist die „Allgemeine Verwaltungsvorschrift über die Übermittlung von Daten aus der amtlichen Lebensmittel- und Veterinärüberwachung sowie dem Lebensmittelmonitoring (AVV-DÜb)“. Seitdem werden alle Daten aus der amtlichen Lebensmittel- und Veterinärüberwachung nach den selben Kriterien gemeldet, was zu einer erheblichen Arbeitserleichterung bei den Ländern und beim BgVV führen soll. Das System kam erstmals u.a. für die entsprechend der Richtlinie 96/23/EG erhobenen Daten aus dem Jahr 2000 zur Anwendung. Im Unterschied zu den bisherigen Meldungen der Länder, wo bereits zusammengefasste Ergebnisdaten dem Fachgebiet übermittelt wurden, werden nunmehr der ZERL die Einzelergebnisse gemeldet. Weitere Vorteile sind, dass die Daten gegebenenfalls detaillierter ausgewertet werden können und dass die bei der Zusammenfassung der Daten in den Ländern bisher aufgetretenen Fehler vermieden werden. Die Einführung des Systems hat zunächst zu einem erheblichen Mehraufwand geführt, wodurch sich auch die Berichterstattung und Veröffentlichung der Ergebnisse des Rückstandskontrollplans 2000 verzögert hat.

Die Mitarbeit in Expertengruppen der Europäischen Kommission, die sich auf EU-Ebene mit Fragen der Rückstandsüberwachung in den Mitgliedstaaten und Drittländern befassen, wurde weiter verstärkt.

In den Jahren 2000/2001 wurden vom Fachgebiet zu Erlassen des BMG bzw. BMVEL und zu Anfragen der Europäischen Kommission sowie der Landesoberbehörden insgesamt 37 Stellungnahmen abgegeben. Außerdem wurden 27 Anfragen aus der Bevölkerung, von Hochschulen und Organisationen beantwortet.

### **3.6.2.9 Futterzusatzstoffe und Tierernährung**

Der Schwerpunkt der Arbeiten des Fachgebietes "Futterzusatzstoffe und Tierernährung" lag im Berichtszeitraum in der gesundheitlichen Beurteilung von Futterzusatzstoffen bei der Zulassung. Rechtsgrundlage ist der § 4 des Futtermittelgesetzes, nach dem bei der Zulassung von Futterzusatzstoffen durch das Bundesministerium für Gesundheit das Einvernehmen des Bundesministeriums für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft erforderlich ist.

Gutachtliche Stellungnahmen des Fachgebietes bilden die wissenschaftliche Basis dieses Einvernehmens. Ebenso wird bei der Festsetzung von Höchstmengen von unerwünschten Stoffen in Futtermitteln verfahren.

Ein Teil der wissenschaftlich-administrativen Arbeiten des Fachgebietes erfolgt im Rahmen internationaler Kooperationen (EU, Codex-Weltkomitees und Ad hoc-Codex-Arbeitsgruppen für Futtermittel und Tierfütterung). Da das Futtermittelrecht in Europa vollständig harmonisiert ist, sind nationale Zulassungen nur auf Grund entsprechender Verordnungen der Europäischen Kommission möglich. An den vorher erforderlichen Beratungen in den einschlägigen Sachverständigenausschüssen und im Ständigen Futtermittelausschuss der EU ist das Fachgebiet als Mitglied der deutschen Delegation beteiligt.

Im Zeitraum 2000/2001 wurden 222 Erlasse (verschiedene Ministerien aus Bund und Ländern) sowie Anfragen von Behörden und Bürgern bearbeitet.

Das Fachgebiet leistet außerdem wissenschaftliche Arbeit im Rahmen der Korrelation von Zufuhr und Organgehalten von Mengen- und Spurenelementen bei Nutztieren. Messungen zum Nachweis von Kupfer in tierischen Geweben waren ein Schwerpunkt im Bereich der AAS-Analytik. Ziel der Untersuchungen war die Erarbeitung einer Methode, die zum Nachweis des Kupfergehaltes von Kalbslebern einerseits und - über die Kupferzufuhr bei Jungrindern - zur Futtermittelanalyse andererseits geeignet ist. Es zeigte sich, dass die Kupferkonzentrationen in den Kalbslebern vom Kupfergehalt der verfütterten Ration und von einer unterschiedlichen Kupferverwertung des Einzeltieres beeinflusst werden. 142 Futterproben wurden aus diesem Anlass analysiert (Weender Analyse; Mengenelemente, spezifische Spurenelemente).

### **3.6.2.10 Versuchstierkunde**

Der Aufgabenbereich des Fachbereichs Versuchstierkunde umfasst vor allem die Betreuung der Tiere, die für Tierversuche des Instituts benötigt werden sowie die technische Unterstützung bei der Durchführung von Tierversuchen, die Zucht von Versuchstieren für die BGA-Nachfolgeinstitute, die Bearbeitung von Fragen im Rahmen des Tierschutzes von Versuchstieren sowie die Aus- und Fortbildung von Tierpflegern.

Im Berichtszeitraum wurden 18 bzw. 17 verschiedene Tierversuchsvorhaben betreut. Durch die zunehmende Zucht und Haltung von transgenen Mäusestämmen, die zum Teil erhöhte Infektionsanfälligkeit aufweisen, hat die Gesundheitsüberwachung der Tierbestände, vor allem aber die mikrobiologische Kontrolle von zugekauften Tieren, steigende Bedeutung erlangt. In Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie wurde deshalb als zusätzliche diagnostische Methode die PCR etabliert. Auf diese Weise konnten frühzeitig Kontaminationen innerhalb der Zuchtbereiche entdeckt werden, so dass vorbeugende Maßnahmen gegen die Ausbreitung der Infektion eingeleitet werden konnten. Die Zuchten sind zur Zeit frei von nachweisbaren Pathogenen.

Die jährlich stattfindende Tierschutz-Fortbildungstagung, die das Fachgebiet zusammen mit dem Institut für Tierschutz der Freien Universität Berlin, der Tierärztlichen Vereinigung für Tierschutz und der Gesellschaft für Versuchstierkunde veranstaltete, befasste sich in den Jahren 2000 /2001 vor allem mit den Themen:

- Refinement im Tierversuch
- Verhalten und soziale Organisation von Laboratoriumstieren
- Das landwirtschaftliche Nutztier als Versuchstier
- Durchführung und ethische Vertretbarkeit von Primatenversuchen.



Im Berichtszeitraum wurden fünf bzw. acht Auszubildende zu Haus- und Versuchstierpflegern ausgebildet. Weitere acht bzw. zehn Auszubildende sind im Rahmen des Ausbildungsverbundes mit anderen tierexperimentellen Einrichtungen in Berlin (Freie Universität, Charité, Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Deutsches Rheumaforschungszentrum, Max-Delbrück-Zentrum) für jeweils einige Monate in der Tierpflege unterwiesen worden.

### **3.7 Fachbereich 7**

#### **Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel**

- Zulassung von Pflanzenschutzmitteln
- Prüfung von Wirkstoffen
- Festlegung von Höchstmengen
- Analytik von Pflanzenschutzmitteln
- Einstufung und Kennzeichnung von Pflanzenschutz- und von Schädlingsbekämpfungsmitteln
- Begutachtung von Holzschutzmitteln

##### **3.7.1 Tätigkeiten nach Pflanzenschutzgesetz und Richtlinie 91/414/EWG**

##### **3.7.2 Festlegung von Höchstmengen von Pflanzenschutzmitteln in Lebensmitteln**

##### **3.7.3 Analytik von Pflanzenschutzmitteln**

##### **3.7.4 Schädlingsbekämpfungsmittel**

##### **3.7.5 Holzschutzmittel**

##### **3.7.6 Arbeitsergebnisse**

##### **3.7.6.1 Harmonisierung der Bewertung reproduktionstoxikologischer Wirkungen in Zusammenarbeit mit der WHO**

##### **3.7.6.2 Ableitung einer akuten Referenzdosis (ARfD)**

### 3.7.1 Tätigkeiten nach Pflanzenschutzgesetz und Richtlinie 91/414/EWG

Die Bearbeitung von Zulassungsanträgen für Pflanzenschutzmittel nach dem Pflanzenschutzgesetz (PflSchG) und die Arbeiten zur Prüfung von Wirkstoffen nach der EU-Richtlinie 91/414/EWG standen auch in den Jahren 2000 und 2001 im Vordergrund der Tätigkeiten des Fachbereichs.

Im Zeitraum 1. Januar 2000 bis 31. Dezember 2001 wurden für 121 Pflanzenschutzmittel Einvernehmenserklärungen zur Zulassung nach dem PflSchG abgegeben. Davon entfielen 23 Anträge im Jahr 2000 und 26 Anträge im Jahr 2001 auf eine erstmalige Zulassung, 30 bzw. 23 auf eine erneute Zulassung und zehn bzw. neun Anträge auf Erweiterungen (Änderungen) von Zulassungen nach § 15 PflSchG. Für die Beurteilung erforderliche Unterlagen mussten mit jeweils 43 Mängelschreiben (zu 36 bzw. 42 Anträgen) im Jahr 2000 bzw. 2001 nachgefordert werden. Die Einführung der sogenannten Vollzähligkeitsprüfung vor Beginn der Hauptprüfung hat in dieser Hinsicht keine Verbesserung gebracht.

Nach Inkrafttreten der Bestimmungen des PflSchG zur Indikationszulassung und durch das damit verbundene Problem der "Lückenindikationen" werden zunehmend Anträge auf Genehmigung der Anwendung von Pflanzenschutzmitteln in anderen als bei der Zulassung vorgesehenen Anwendungsbereichen gemäß § 18a PflSchG gestellt. Es wurden im Jahr 2000 zu 93 und im Jahr 2001 zu 118 Anträgen auf Genehmigung Einvernehmenserklärungen abgegeben. Ein Antrag umfasst in der Regel mehrere Anwendungsgebiete, im Extremfall waren es über 60.

Im Jahr 2000 enthielten 13 der zur Zulassung angemeldeten Pflanzenschutzmittel zehn neue Wirkstoffe, die auch die EG-Wirkstoffprüfung durchlaufen müssen; im Jahr 2001 waren es sieben Pflanzenschutzmittel mit sechs neuen Wirkstoffen. (So lange ein neuer Wirkstoff nicht in den Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG aufgenommen ist, können die Mitgliedsstaaten nationale Zulassungen nur befristet für drei Jahre erteilen.)

Die Anzahl der Sendungen nachgelieferter Unterlagen zu bereits zugelassenen oder sich noch im Zulassungsverfahren befindenden Pflanzenschutzmitteln lag in beiden Jahren in vergleichbarer Größenordnung (in Klammern die Zahlen für 2000): 762 (741) Sendungen zu 1200 (1227) Anträgen umfassten in 190 (214) Fällen Unterlagen zur Toxikologie einschließlich Ökotoxikologie, in 234 (267) Fällen Unterlagen zum Rückstandsverhalten einschließlich Rückstandsanalytik, in 107 (134) Fällen zum Verhalten in der Umwelt und in 507 (491) Fällen sonstige Unterlagen. Die Anzahl der Sendungen ist zwar vergleichbar; aber der Umfang der einzelnen Unterlagen hat im Jahr 2001 beträchtlich zugenommen.

Die Biologische Bundesanstalt setzte als Zulassungsbehörde auch im Jahr 2000 die Umstellung „alter“ Anträge auf das Regelverfahren fort: 41 Zugänge waren 2000 zu verzeichnen. In diesem Verfahren konnte im Jahr 2000 nach Überprüfung der Anträge in 27 Fällen das Einvernehmen bestätigt werden, ebenso für acht Anträge, die bereits vor 2000 eingegangen waren. 2001 waren es nur noch zwölf Anträge auf Umstellung auf das Regelverfahren, in zwei Fällen wurde das Einvernehmen bestätigt.

Nach Richtlinie 91/414/EWG erfolgte im Berichtszeitraum eine Prüfung und Bewertung der „Auswirkungen auf die Gesundheit von Mensch und Tier“ für zehn neue Wirkstoffe in Pflanzenschutzmitteln in Form einer „Monographie“, und es wurden Entscheidungsvorschläge hinsichtlich der Aufnahme des Stoffes in den Anhang I der genannten Richtlinie erarbeitet. In den Jahren 2000 und 2001 wurden 42 Peer Reviews zum Entwurf von Monographien anderer EU-Mitgliedstaaten durchgeführt, die zur Aufnahme eines Wirkstoffes in Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG angefertigt wurden. Die Kommentare des BgVV sind für die Stellungnahme der

Bundesrepublik Deutschland (Bericht und Entscheidungsvorschlag) zu berücksichtigen. Im Ergebnis des Peer Reviews wird zusammenfassend mitgeteilt, ob dem Vorschlag der Mitgliedstaaten, die Wirkstoffe in den Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG aufzunehmen oder abzulehnen, zugestimmt oder abgelehnt wird.

EU-Wirkstoffmonographien, die von den Mitgliedstaaten erstellt wurden, sind die Basis für die Diskussion in den sogenannten ECCO Peer Review Meetings. Bei den ECCO Peer Review Meetings nehmen Experten aus verschiedenen Mitgliedstaaten teil und diskutieren über spezifische Abschnitte der vorgelegten Wirkstoffmonographien. Die nationalen Experten sollen den berichterstattenden Mitgliedstaat beraten und die Entscheidung hinsichtlich einer Anhang I Aufnahme gemeinsam vorbereiten. Dabei werden die Kommentare zur Monographie der einzelnen Mitgliedsländer berücksichtigt. Experten des BgVV haben 2000 und 2001 an sechs ECCO-Meetings als Vorsitzende teilgenommen.

Die gesundheitliche Bewertung von Pflanzenstärkungsmitteln und Zusatzstoffen durch das BgVV ist im § 31a, Abs. 3 des Pflanzenschutzgesetzes vom 27. Mai 1998 (PflSchG) geregelt. Im Zeitraum vom 1. Januar 2000 bis 31. Dezember 2001 sind für 117 Pflanzenstärkungsmittel und für 26 Zusatzstoffe Anträge auf Listung gemäss §31 PflSchG bearbeitet worden. Dabei wurde für 82 Pflanzenstärkungsmittel und 20 Zusatzstoffe die Zustimmung zur Listung erklärt (Benehmensregelung gemäss § 31a; Abs. 3 PflSchG). Für 22 Pflanzenstärkungsmittel und einen Zusatzstoff konnte die Zustimmung zur Listung im Anschluss an die Erfüllung der Nachforderungen gemäss § 31a, Abs. 1, Punkt 1.-6. erklärt werden. Für 13 Pflanzenstärkungsmittel und fünf Zusatzstoffe wurde kein Benehmensbescheid erteilt, weil Bedenken hinsichtlich schädlicher Auswirkungen auf die Gesundheit von Mensch und Tier auch mit nachgelieferten Unterlagen nicht ausgeräumt werden konnten. Die Anträge von zwei Pflanzenstärkungsmitteln wurden vor Bearbeitungsbeginn zurückgezogen.

### **DDT-Ausnahmegenehmigungen**

Im Jahr 2000 wurden 34 und im Jahr 2001 36 DDT-Ausnahmegenehmigungen gemäß § 43 Abs. 9 Gefahrstoffverordnung vom 26. Okt. 1993, § 1 Abs. 2 Nr. 1 in Verbindung mit Abschnitt 1 des Anhangs der Chemikalien-Verbotsverordnung vom 14. Okt. 1993, beide in der Fassung des Zweiten Gesetzes zur Änderung des Chemikaliengesetzes vom 25. Juli 1994, erteilt sowie acht Nachträge zu Ausnahmegenehmigungen gefertigt.

### **3.7.2 Festlegung von Höchstmengen von Pflanzenschutzmitteln in/auf Lebensmitteln**

In den Jahren 2000 und 2001 wurden für 77 Stoffe Änderungen von Höchstmengen an Pflanzenschutzmitteln in/auf Lebensmitteln vorgeschlagen:

- Für 27 Stoffe Herabsetzung der Höchstmengen für alle Erzeugnisse,
- für zwei Stoffe Herabsetzung auf die analytische Bestimmungsgrenze;
- für sieben Stoffe völlige Streichung aus den Anlagen 1 und/oder 2 der Rückstandshöchstmengenverordnung (RHMV);
- für sechs Stoffe Festsetzung von Importtoleranzen;
- für 34 Stoffe Festsetzung von Höchstmengen für neue Anwendungen, wovon 50 % Lückenindikationen betreffen;
- erstmalige Festsetzung von Höchstmengen für einen neuen Stoff.

Im Jahr 2000 gingen fünf Anträge auf Festsetzung von Importtoleranzen ein, zu zwei Anträgen konnten Höchstmengen zur Aufnahme in die RHMV vorgeschlagen werden.

Im internationalen Rahmen wurde die Mitarbeit in der einschlägigen Expertengruppe der Europäischen Kommission sowie im Codex Komitee für Pflanzenschutzmittelrückstände zur Harmonisierung von Höchstmengen fortgeführt und wesentliche Beiträge zum gesundheitlichen Verbraucherschutz geleistet.

Im Jahr 2000 wurden sieben Richtlinien und im Jahr 2001 vier Richtlinien (RL) zur Festsetzung von Höchstmengen für Pflanzenschutzmittel(Schädlingsbekämpfungsmittel)-Rückstände in der Europäischen Gemeinschaft verabschiedet:

- RL 2000/24/EG: Festsetzung von Höchstmengen für zehn Stoffe, die nicht mehr angewendet werden
- RL 2000/42/EG: Schließung offener Positionen für 34 Stoffe
- RL 2000/48/EG: Änderung der Höchstmenge für einen neuen Stoff
- RL 2000/57/EG: Änderung der Höchstmenge für sechs Stoffe
- RL 2000/58/EG: Erstmalige Festsetzung von Höchstmengen für einen neuen Stoff
- RL 2000 81/EG: Erstmalige Festsetzung von Höchstmengen für einen neuen Stoff
- RL 2000/82/EG: Festsetzung von Höchstmengen für acht Stoffe, die nicht notifiziert oder nicht in den Anhang I der RL 91/414/EWG aufgenommen wurden.
- RL 2001/35/EG: Änderung der Höchstmenge für vier Stoffe
- RL 2001/39/EG: Erstmalige Festsetzung von Höchstmengen für zwei neue Stoffe
- RL 2001/48/EG: Änderung der Höchstmengen für drei Stoffe
- RL 2001/57/EG: Erstmalige Festsetzung von Höchstmengen für einen Stoff

Im Jahr 2001 hat die Europäische Kommission gemäß ihrem „Programme of Work on Pesticide Maximum Residue Levels“ (Doc. 9205/VI/97-rev 8) das Vorhaben weitergeführt, für alte Stoffe Höchstmengen festzusetzen, die noch nicht nach Richtlinie 91/414/EWG geprüft werden. Für fünf der 20 ausgewählten Stoffe ist Deutschland Rapporteur; vom BgVV mussten die Dokumente mit den entsprechenden Höchstmengenvorschlägen erarbeitet werden. Diese Arbeiten sind so weit abgeschlossen, dass die Verabschiedung der Richtlinie in der ersten Hälfte des Jahres 2002 zu erwarten ist. Für einige Stoffe, für die es seit etwa 20 Jahren harmonisierte Höchstmengen gibt, sind mit hoher Priorität unter aktiver deutscher Beteiligung die Vorbereitungen zur Herabsetzung der Höchstmengen begonnen worden.

### 3.7.3 Analytik von Pflanzenschutzmitteln

Ausgehend von Aktivitäten der Bund-Länder-Arbeitsgruppe Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel zur Entwicklung neuer bzw. der Erweiterung bekannter Analysenverfahren konnten im Jahr 2001 Analysenverfahren für Rückstände der Wirkstoffe Aclonifen, Azoxystrobin, Clodinafop-propargyl, Cloquintocet-mexyl, Cyprodinil, Diethofencarb, Difenconazol, Diphenylamin, Fenpliclonil, Fluoroglycofen-ethyl, Fluquinconazol, Flutriafol, Kresoxim-methyl, Metconazol, Nuarimol, Prosulfocarb, Pyrifenox, Thiram, Triflumizol und Triticonazol in die Amtliche Sammlung von Analysenverfahren nach §35 LMBG aufgenommen werden.

Weiterhin wurde vom BgVV im Rahmen von CEN ein internationaler Ringversuch zur Überprüfung eines Analysenverfahrens zur Bestimmung von Chlormequat- und Mepiquatrückständen in Lebensmitteln durchgeführt. Dieser hat die Eignung des Verfahrens erfolgreich belegt. Mit Hilfe dieses Untersuchungsverfahrens konnten durch die Laboratorien der amtlichen Lebensmittelüberwachung neben einer Vielzahl von Höchstmengenüberschreitungen auch unerlaubte Anwendungen von Pflanzenschutzmitteln in Deutschland nachgewiesen werden.

Unter Mithilfe des BgVV wurde weiterhin ein Analysenverfahren zur Bestimmung von Rückständen von TBT (Tributylzinn) und verwandten Verbindungen in fettarmen Fischen und Muscheln entwickelt und in einem nationalen Ringversuch erfolgreich überprüft. Die Untersuchungsmethode wird inzwischen umfangreich zur Bewertung der TBT-Belastung von Fischen und anderen Meeresfrüchten eingesetzt.

Im Berichtsjahr 2001 wurden die vertraglichen Voraussetzungen mit dem Herausgeber der "Amtlichen Sammlung von Untersuchungsverfahren nach §35 LMBG" (Beuth-Verlag) geschaffen, damit im Laufe des Jahres 2002 diese Sammlung auch über das Internet zur Verfügung gestellt werden kann. Das Internetangebot wird über sämtliche mit amtlichen Analysenverfahren zu bestimmenden Lebensmittelinhaltsstoffe, Rückstände, Kontaminanten und sonstige Parameter informieren und die vollständigen Verfahrensbeschreibungen elektronisch bereitstellen (einzige Ausnahme: DIN-Verfahren). Diese Bereitstellung soll für die Untersuchungslaboratorien der Lebensmittelüberwachung kostenlos erfolgen. Mit diesen Bemühungen des BgVV sollte auch gleichzeitig ein Beitrag zu mehr Transparenz behördlicher Tätigkeit geleistet werden.

#### **3.7.4 Schädlingsbekämpfungsmittel**

Seit dem 01.01.2001 ist der § 10c BSeuchG aufgrund des Gesetzes zur Neuordnung seuchenrechtlicher Vorschriften (Seuchenrechtsneuordnungsgesetz), Artikel 1 Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz, IfSG) vom 20.07.2000 durch den § 18 IfSG abgelöst worden, wobei die Federführung zur Listung von Schädlingsbekämpfungsmitteln wieder dem BgVV übertragen wurde.

Im Dezember 2000 wurde die 17. Ausgabe der Entwesungsmittel und -verfahrensliste zur Bekämpfung von Gliedertieren (Teil A) und die 14. Ausgabe der Liste der geprüften und anerkannten Mittel und Verfahren zur Bekämpfung von Wirbeltieren (Rodentia, Muridae) (Teil B) mit Stand vom 20.10.2000 veröffentlicht. Insgesamt wurden gegenüber der 16. Ausgabe (Teil A) 23 Mittel gestrichen und 18 Mittel neu in die 17. Ausgabe der Liste aufgenommen. Neu aufgenommen wurde ein Verfahren zur Bekämpfung von Taubenzecken. Gegenüber der 13. Ausgabe (Teil B) wurden insgesamt 18 Mittel gestrichen und 17 Mittel nach vorhergehender Prüfung aufgenommen. Neu hinzugekommen ist ferner die Indikation „Anwendung bei Wanderratten in der Kanalisation“.

#### **3.7.5 Holzschutzmittel**

Im Berichtszeitraum vom 1. Januar 2000 bis 31. Dezember 2001 wurden im Rahmen des bauaufsichtlichen Zulassungsverfahrens für Holzschutzmittel beim deutschen Institut für Bautechnik /DIBt) 111 gesundheitliche Stellungnahmen abgegeben. Die hohe Anzahl der Stellungnahmen gegenüber dem vorhergehenden Berichtszeitraum ist auf die Übernahme der Bekämpfungs- und Schwammsperrmittel von der Gütegemeinschaft Holzschutzmittel e. V. in den bauaufsichtlichen Bereich beim DIBt zurückzuführen. Im Zuge der Verlängerung der Zulassungsbescheide zum 31.12.2000 wurden allein für 40 Bekämpfungs-/Schwammsperrmittel aktualisierte Stellungnahmen angefertigt.

Im gleichen Zeitraum wurden für den Sektor der RAL-geprüften Holzschutzmittel 109 gesundheitliche Stellungnahmen abgegeben.

Für die Registrierung von Bläueschutzmitteln beim Umweltbundesamt wurden im Berichtszeitraum 19 gesundheitliche Gutachten erstellt.

Auf Antrag von Gewerbeaufsichtsämtern wurden vier Prüfungen gemäß § 43 Abs. 8 der Gefahrstoffverordnung zur Zulassung des in der Gefahrstoffverordnung nicht genannten Begasungsmittels Sulfurylfluorid durchgeführt.

Die Anzahl der schriftlichen Anfragen zur Holzschutzmitteln von Bürgern, Verbänden, Instituten, Firmen, Kommunen etc. betrug in den Jahren 2000/2001 115, wobei teilweise umfassende Recherchen durchgeführt wurden.

Durch die Mitarbeit in folgenden Ausschüssen und Gremien

- Sachverständigenausschuss „Holzschutzmittel“ beim Deutschen Institut für Bautechnik (DIBt);
- Güteausschuss der Gütegemeinschaft Holzschutzmittel e. V.
- Ausbildungsbeirat Sachkundige/Sachkundiger für den bekämpfenden und vorbeugenden Holzschutz;
- UA Holzschutzmittel der Projektgruppe Schadstoffe der ARGEBAU;
- Ausschuss zur gesundheitlichen Bewertung von Bauprodukten,

konnten die Vorstellungen des Amtes für einen umfassenden Anwender- und Verbraucherschutz eingebracht und somit der Sicherheitsstandard für Holzschutzmittel verbessert werden.

### **3.7.6 Arbeitsberichte**

#### **3.7.6.1 Harmonisierung der Bewertung reproduktionstoxikologischer Wirkungen auf der Basis einer Datenbank und von historischen Kontrolldaten in Zusammenarbeit mit der WHO (IPCS)**

Die Bewertung möglicher Hormonwirkungen und Reproduktionsstörungen von Pflanzenschutzmitteln spielt in der Bewertung von Risiken für die menschliche Gesundheit eine herausragende Rolle. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität von alten und neuen chemischen Stoffen, Pflanzenschutzmitteln und Bioziden bilden hierfür die Grundlage. Für die Zulassung bzw. Registrierung sowie für die damit verbundene Klassifizierung und Kennzeichnung von Stoffen sind standardisierte diagnostische Kriterien, die Verwendung einer harmonisierten Terminologie und die Nutzung computergestützter Datenbanken für historische Kontrolldaten und Versuchsbefunde von grosser Bedeutung. Zur Harmonisierung der Terminologie in Entwicklungsstudien an Ratte, Maus und Hamster wurden bereits wichtige Voraussetzungen an der Freien Universität Berlin durch Förderung aus dem Umweltforschungsplan geschaffen. Um die oben genannten Grundlagen der Risikobewertung von Pflanzenschutzmitteln und Umweltchemikalien einsetzen zu können, ist der Aufbau einer geeigneten Datenbank erforderlich. Dies wurde auf dem 2. und 3. Workshop „Terminology in Developmental Toxicology“ 1998 und 2000 in Berlin von Experten aus Universitäten, der Industrie sowie Vertretern von Behörden bekräftigt.

Die reproduktionstoxikologische Datenbank sollte derart konzipiert werden, dass sie vor allem die behördliche Zulassung von Substanzen (z.B. Pflanzenschutzmittel, Chemikalien, Biozidprodukte oder Arzneimittel) erleichtert und beschleunigt. Weiterhin sollen ausgewählte Bereiche der Reprotox-Datenbank die „internationale wissenschaftliche Öffentlichkeit“ unterstützen, beispielsweise bei der Fortführung der Harmonisierung und Standardisierung der Nomenklatur und der diagnostischen Kriterien.

In Zusammenarbeit zwischen dem BgVV und dem Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Freien Universität Berlin wurde mit umfangreichen Aktivitäten an einer international abge-

stimmten Harmonisierung der Terminologie von Anomalien im Rahmen von reproduktions- und entwicklungstoxikologischen Untersuchungen chemischer Stoffe federführend mitgewirkt. Auf dieser Grundlage wird eine elektronische Datenbank als eine wichtige Grundlage für wissenschaftliche und behördliche Bewertungen zu reproduktionstoxikologischen Untersuchungen an Bioziden, Pflanzenschutzmitteln und anderen Chemikalien entwickelt mit dem Ziel, die Transparenz behördlicher Entscheidungen zur Klassifizierung und Kennzeichnung von Stoffen zu erhöhen.

2001 wurde ein Teil der für die Eingaben von Daten in die geplante Datenbank notwendigen Voraussetzungen geschaffen. Die in den Atlanten von Ratte, Maus und Kaninchen verwendete projektbezogene Nomenklatur wurde durch die international vereinbarte Nomenklatur der Internationalen Föderation der Teratologischen Gesellschaften (IFTS) erweitert und angepasst. Darüberhinaus wurden die existierenden Bildlexika von Ratte, Maus und Kaninchen ins Internet gestellt. Die Bildlexika sind unter folgender Adresse zu finden:

<http://www.atlas-of-anomalies.de/mice/atlas.html>

Die Erprobung des Programms zur manuellen Eingabe von Daten aus Teratogenitätsstudien inklusive eines Reporting Programmes wurde erfolgreich durchgeführt, um die Lauffähigkeit der reproduktionstoxikologischen Datenbank zu testen. Eine erste Testphase erfolgte im Mai 2001. Aus einem ersten Probelauf haben sich wesentliche Anregungen für eine Verbesserung der Nutzerfreundlichkeit und der Effektivität ergeben.

Gegenwärtig erfolgt parallel die wissenschaftliche Weiterentwicklung der Atlanten in der FU Berlin (Prof. Chahoud) und die Weiterentwicklung der Datenbank durch die ITA Hannover (Dr. Buschmann) entsprechend dem vorgegebenen Zeitplan.

Roland Solecki

### **3.7.6.2 Die Ableitung einer akuten Referenzdosis (ARfD)**

Die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) 1989 veröffentlichten "Richtlinien zur Vorhersage der Aufnahme von Rückständen an Schädlingsbekämpfungsmitteln über die Nahrung" sind seit Jahren die Grundlage für die Bewertung des möglicherweise von Pflanzenschutzmittel-Rückständen in/auf Lebensmitteln ausgehenden Risikos für den Verbraucher. Die Richtlinien berücksichtigen in erster Linie die Expositionsabschätzung bei langfristigen Gefahren, weisen aber auch auf eine mögliche Gefährdung des Verbrauchers durch akut-toxische Wirkungen bestimmter Pflanzenschutzmittel hin. Das Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR) befasste sich 1994 mit Situationen, in denen der von langfristigen Studien abgeleitete ADI (Acceptable Daily Intake) keine adäquate Basis für die Bewertung akut-toxischer Wirkungen ist. Anlässlich einer Expertensitzung der Joint FAO/WHO Expert Consultation wurde 1995 empfohlen, dass für alle Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffe das Gefährdungspotential im Sinne akut-toxischer Wirkungen routinemäßig bewertet und gegebenenfalls eine akute Referenzdosis (ARfD) abgeleitet werden sollte, die neben dem ADI-Wert als ein neuer Grenzwert zu berücksichtigen sei.

Das JMPR (1998) definiert die ARfD als diejenige Substanzmenge (in mg/kg Körpergewicht), die über die Nahrung innerhalb einer kurzen Zeitspanne, üblicherweise mit einer Mahlzeit oder an einem Tag, nach dem Stand der Kenntnisse ohne erkennbares Gesundheitsrisiko für den Verbraucher aufgenommen werden kann. Im Oktober 1997 wurde das Konzept "Akute Referenzdosis" erstmals im Rahmen der EU-Wirkstoffprüfung auf einem ECCO-Meeting für den Prüfbereich Metabolismus und Toxikologie diskutiert. Während der ECCO-Meetings im Jahr 1998 konnte ein deutscher Vorschlag für einen technischen Leitfaden zur Ableitung der ARfD



erörtert werden. Ab Anfang 1999 wurde darauf aufbauend von den Experten der ECCO-Meetings die ARfD für alle behandelten Wirkstoffe abgeleitet.

Es wurde vorgeschlagen, die ARfD in einem schematisierten Verfahren und unter vorrangiger Berücksichtigung der üblicherweise vorzulegenden toxikologischen Studien abzuleiten. Dabei sollten drei Möglichkeiten unterschieden werden:

- ARfD nicht abgeleitet, da nicht erforderlich.
- ARfD beruht auf einer adäquaten Toxizitätsstudie.
- ARfD beruht auf subchronisch/chronischen Studien bzw. auf derselben Studie wie der ADI-Wert.

Für Wirkstoffe, die keine akute Toxizität oder entsprechende Anhaltspunkte aufweisen, kann die Ableitung einer ARfD nicht erforderlich sein. Wenn die Ableitung einer ARfD in Betracht gezogen, aber nicht abgeleitet wurde, sind in jedem Fall die Gründe dafür zu erläutern.

Die Ableitung einer ARfD ist unerlässlich, wenn sich aus der kurzzeitigen Exposition des Verbrauchers gegenüber Pflanzenschutzmittel-Rückständen ein nennenswertes Risiko ergeben kann. Der relevante toxikologische Endpunkt und die am besten geeignete Studie für die Ableitung der ARfD sind nach einer umfassenden Bewertung aller toxikologischen Daten zu begründen.

Für die Ableitung der ARfD ist nur eine beschränkte Anzahl von Studien und Endpunkten der üblicherweise für die Zulassung eines Pflanzenschutzmittels vorzulegenden toxikologischen Prüfungen geeignet. Die gegenwärtig verfügbaren Studienprotokolle decken nicht alle End- und Zeitpunkte ab, die für eine detaillierte Bewertung möglicher akuter Wirkungen relevant sind. Deshalb kann häufig kein spezifischer NOAEL für akut-toxische Wirkungen ermittelt werden, der eine adäquate Basis für die ARfD-Ableitung darstellen würde. Wenn die standardmäßig für die Zulassung vorzulegenden Studien zur Ableitung einer relevanten ARfD nicht geeignet sind und ein eher konservativ abgeleiteter Wert festgelegt wurde, sollte nur in begründeten Fällen eine spezielle Studie nachgefordert werden. Hierbei ist in besonderem Maße zu berücksichtigen, dass ein Risiko für die menschliche Gesundheit nicht nur von den toxikologischen Eigenschaften der Wirkstoffe, sondern auch von der Exposition abhängt. Deshalb sollten die Informationen zur Rückstandssituation (Rückstandshöhe und -verteilung) und zu den akuten Verzehrsmengen verfügbar sein, um prüfen zu können, ob die Durchführung zusätzlicher Tierversuche für eine adäquatere Ableitung der ARfD notwendig ist - z.B. falls die geschätzte kurzzeitige Aufnahme von Pflanzenschutzmittel-Rückständen den ADI-Wert überschreitet.

Für eine transparente und konsistente Ableitung der ARfD sind weitere Erfahrungen und eine internationale Harmonisierung der Bewertungskonzepte notwendig, die sowohl methodische Fortentwicklungen der relevanten Prüfmethode einbeziehen muss als auch die Verbesserung der Abschätzung von akuten Verzehrsmengen. Der Nutzung probabilistischer Verfahren auch in der gesundheitlichen Risikobewertung kommt dabei eine besondere Rolle zu.

Um eine einheitliche Vorgehensweise bei der Festlegung der ARfD zu gewährleisten, wurde unter Federführung des BgVV in den Jahren 2000/2001 ein EU-Vorschlag erarbeitet und dem „Wissenschaftlichen Ausschuss Pflanzengesundheit“ der EU-Kommission zur Begutachtung vorgelegt. Dieses Dokument wird unterstützt durch einen Vorschlag für eine neue OECD-Richtlinie, die erforderlichenfalls zur Ableitung einer ARfD herangezogen werden kann, wenn keine geeigneten Studien vorliegen. Im Rahmen der WHO wurde 2001 eine Arbeitsgruppe unter verantwortlicher Mitarbeit des BgVV gebildet, die zur Verbesserung der Harmonisierung und Transparenz bei der Ableitung dieses neuen gesundheitsbezogenen Grenzwertes beitragen soll.

Roland Solecki

### **3.8. Fachbereich 8 Chemikalienbewertung**

- Bewertung der Gesundheitsgefahren sowie Vorschläge zur Einstufung und Kennzeichnung von Chemikalien mit dem Ziel des Schutzes des Verbrauchers.
- Bewertung von gesundheitlichen Schäden beim Menschen durch Chemikalien nach ChemG mit dem Ziel des Vorschlags risikomindernder Maßnahmen.
- Fragen des Transports giftiger und ätzender Gefahrgüter auf den nationalen und grenzüberschreitenden Land-, Wasser- und Luftwegen.
- Entwicklung und Fortführung einer Gefahrstoff-Datenbank zur Information bei Gefährdung durch Unfälle, insbesondere für Feuerwehr, Polizei, Gesundheits- und Umweltbehörden.

#### **3.8.1 Chemikalienbewertung**

##### **3.8.1.1 Neustoffe**

##### **3.8.1.2 Altstoffe**

#### **3.8.2 Weitere Arbeitsschwerpunkte**

##### **3.8.2.1 Immuntoxikologie**

##### **3.8.2.2 Molekulare Toxikologie**

##### **3.8.2.3 Sicherheitstechnik, Gefahrguttransport**

##### **3.8.2.4 Sicherheitstoxikologie, Bearbeitung für Bund und Länder**

##### **3.8.2.5 Datenerfassung und -Verarbeitung**

##### **CHEMIS: Verbraucherschutz durch Information**

##### **3.8.2.6 Hormonelle Wirkung von Chemikalien**

##### **3.8.2.7 Frauenmilch**

##### **3.8.2.8 Variabilität von Enzymen**

##### **3.8.2.9 Risikokommunikation**

#### **3.8.3 Vergiftungsgeschehen**

##### **3.8.3.1 Risikogruppe Kinder**

#### **3.8.4 GLP-Bundesstelle**

### 3.8.1 Chemikalienbewertung

#### 3.8.1.1 Neustoffe

##### Grundlagen

Das Gesetz zum Schutz vor gefährlichen Stoffen (Chemikaliengesetz - ChemG) vom 16.9.1980, das am 1. Januar 1982 in Kraft getreten ist, soll Menschen und Umwelt vor schädlichen Einwirkungen gefährlicher Stoffe und Zubereitungen zu schützen. Es ist Rahmengesetz und Ermächtigungsgrundlage für alle weiteren Vorschriften des Chemikalienrechts. Es stellt die Aufgabe, Daten über gefährliche Eigenschaften chemischer Stoffe zusammenzutragen oder zu ermitteln und anschließend das Gefahrenpotential für den Menschen und die Umwelt zu beurteilen. Dazu zählen die Einstufung zu Gefährlichkeitsmerkmalen, die Kennzeichnung und eine der Gefährlichkeit des Stoffes entsprechende Verpackung.

Seit dem Inkrafttreten wurde das Chemikaliengesetz bereits mehrmals novelliert (letztmalig 1994). Das primäre Ziel dieser Veränderungen war es, dem bestehenden Recht und auch seiner zukünftigen Entwicklung eine klare Struktur zu geben.

Das deutsche Chemikaliengesetz folgt fünf Prinzipien:

1. Verantwortung  
Der Verursacher (Hersteller/Importeur) ist gemäß dem Verursacherprinzip für einen neuen Stoff grundsätzlich verantwortlich - nicht der Anwender oder Verbraucher.
2. Prüfung  
Damit Verursacher und Staat die Risiken neuer Stoffe abschätzen können, müssen Hersteller und Importeure bestimmte Mindestprüfungen vornehmen und nachweisen.
3. Information  
Hersteller oder Importeure sind verpflichtet, den zuständigen Behörden alle für den Gesetzgeber wichtigen Angaben über einen neuen Stoff mitzuteilen.
4. Verpackung und Kennzeichnung  
Gefährliche Stoffe müssen entsprechend ihrer Gefährlichkeit verpackt und gekennzeichnet werden.
5. Staatliche Eingriffe  
Damit die zuständigen Behörden zur Abwehr möglicher Gefahren tätig werden können, ermöglicht das Gesetz rechtliche Verbots- und Beschränkungsmaßnahmen.

##### Schutzziele des Chemikaliengesetzes

Charakteristisch für alle chemikalienrechtlichen Regelungen ist der stoffbezogene Ansatz. Die Regelungen sind produktübergreifend, da sie oftmals Auswirkungen auf eine Vielzahl von Produkten haben, die denselben Stoff enthalten. Von Bedeutung ist dies insbesondere, wenn ein gefährlicher Stoff in den verschiedenartigsten Produkten und Verwendungsformen auftritt.

Die für den Gesundheitsschutz relevanten Stoffprüfungen basieren überwiegend auf Untersuchungen an Tieren, wobei vielfältige Bemühungen unternommen werden, um den Einsatz von Versuchstieren weiter zu minimieren (In-vitro-Studien z.B. an Zellsystemen, sog. Ersatzmethoden). Die Ergebnisse dieser Studien sind Grundlage für die Bewertung der inhärenten toxischen Eigenschaften des Stoffes und bilden die Basis für seine Einstufung und

Kennzeichnung als Gefahrstoff. Für die Bewertung des Risikos für den Menschen müssen hingegen wegen der fehlenden human-experimentellen Basis Wirkart und Wirkstärke des chemischen Stoffes durch Extrapolation aus Tierversuchen abgeschätzt werden.

Für eine Beurteilung der Gesundheitsgefährlichkeit von Stoffen sollten zusätzliche Erfahrungen genutzt werden, die beim Umgang mit diesen Stoffen bereits erhalten wurden (z.B. bei Unfällen und Vergiftungen): Im Chemikaliengesetz sind deshalb Regelungen enthalten, die die Dokumentation der Gesundheitsschäden am Menschen nach einer Chemikalienexposition vorschreiben.

### **Anmeldepflicht**

Neue Stoffe - das sind Stoffe, die seit 1981 in der EU in den Verkehr gebracht werden - müssen ein EU-rechtlich harmonisiertes Anmeldeverfahren durchlaufen, bevor sie vermarktet werden. Alle neuen Stoffe unterliegen der Anmeldepflicht. Hersteller oder Importeure dürfen den Stoff - auch als Bestandteil einer Zubereitung - nur dann einführen oder in den Verkehr bringen, wenn er zuvor angemeldet wurde. Dafür sind entsprechende Prüfunterlagen der Anmeldestelle für neue Stoffe bei der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin in Dortmund vorzulegen. Die Anmeldestelle muss in Zusammenarbeit mit den Bewertungsstellen und den anderen beteiligten Behörden des Bundes und der Länder sowie der Europäischen Kommission sicherstellen, dass die mit der Anmeldung verbundenen Verwaltungsverfahren ordnungsgemäß, rechtmäßig und innerhalb der vorgesehenen Fristen ablaufen. So beträgt die Frist für einen Stoff in der Grundstufe zwischen Eingang der Anmeldeunterlagen und der Freigabe der Vermarktung des Stoffes 60 Tage. Die Anmeldung in einem EU-Land ermächtigt den Hersteller, diesen Stoff in allen anderen EU-Ländern zu vertreiben. Daher ist es eine wesentliche Aufgabe der Anmeldestelle in Dortmund, mit dem Chemikalienbüro der EU in Ispra (Italien) die Datensätze über angemeldete neue Stoffe auszutauschen und so die Informationen über die Gefahrenmerkmale allen EU-Ländern verfügbar zu machen.

Im Rahmen des Anmeldeverfahrens beauftragt die Anmeldestelle die Bewertungsstellen, den Stoff auf mögliche Gesundheits- und Umweltgefahren zu prüfen. Im Ergebnis dieser Überprüfung führt die Anmeldestelle die Risikobewertungen aller drei durch das Chemikaliengesetz ausgewiesenen Schutzbereiche (inhärente Toxizität einschließlich Verbraucherexposition, Exposition des Arbeitnehmers und Ökotoxizität) in einer gemeinsamen Risikobewertung zum angemeldeten Stoff zusammen.

Bewertungsstellen sind der Fachbereich Chemikalienbewertung des BgVV für die toxikologische Beurteilung, die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin für die Bewertung der Risiken am Arbeitsplatz und das Umweltbundesamt für die Bewertung der Umweltrelevanz des Stoffes.

Der Fachbereich Chemikalienbewertung des BgVV prüft und bewertet die vom Anmelder eingereichten Unterlagen unter den Aspekten des Gesundheitsschutzes. Die Aufgaben umfassen dabei die Überprüfung der Untersuchungsberichte zu toxikologischen Endpunkten auf ihre Bonität und Glaubwürdigkeit mit gleichzeitiger Erstellung einer toxikologischen Gesamtbewertung, die Prüfung des vom Anmelder eingereichten Einstufungs- und Kennzeichnungsvorschlags sowie die Ermittlung der Expositionsmöglichkeiten des Verbrauchers zur Charakterisierung eines möglichen Risikos.

2001 wurden 101 deutsche Anmeldungen geprüft (siehe **Tabelle 1**: Übersicht über die Gesamtzahl der EU-Anmeldungen 1983-2001).

**Tabelle 1: Übersicht über die Gesamtzahl der EU-Anmeldungen 1993-2001**

F	B	NL	D	I	GB	EIR	DK	L	GR	E	P	SF	A	S	N	Ges	Jahr
4	1	1	4	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	1983
6	0	8	10	3	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	39	1984
12	7	9	17	7	19	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	72	1985
18	2	9	19	14	19	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	82	1986
19	9	8	41	15	37	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	134	1987
18	6	24	61	18	42	1	14	0	0	0	5	0	0	0	0	189	1988
29	16	22	74	21	46	3	16	0	0	2	2	0	0	0	0	231	1989
26	23	33	112	34	57	7	6	0	0	10	19	0	0	0	0	327	1990
39	12	46	81	23	88	12	18	0	0	25	16	0	0	0	0	360	1991
57	23	37	107	40	82	17	16	0	4	22	21	0	0	0	0	426	1992
46	15	31	131	45	85	8	3	0	0	26	32	0	0	0	0	422	1993
39	18	32	47	17	151	9	0	0	0	24	7	18	0	0	0	362	1994
39	13	20	96	15	89	12	2	0	0	3	1	0	6	1	0	297	1995
41	22	58	103	11	113	28	1	0	0	11	2	1	8	62	0	461	1996
47	17	28	106	16	111	25	0	0	0	13	0	2	4	6	1	376	1997
56	17	35	106	28	118	26	1	0	0	12	0	0	3	0	2	404	1998
61	24	26	100	30	126	29	3	0	0	7	0	0	10	1	10	427	1999
37	24	28	110	26	125	17	6	0	0	14	0	0	2	1	11	401	2000
31	47	27	101	22	124	12	1	0	0	4	0	0	10	2	0	381	2001
<b>625</b>	<b>296</b>	<b>482</b>	<b>1426</b>	<b>387</b>	<b>1447</b>	<b>206</b>	<b>94</b>		<b>4</b>	<b>173</b>	<b>105</b>	<b>21</b>	<b>43</b>	<b>73</b>	<b>24</b>	<b>5406</b>	<b>Summe</b>

Die hohe Zahl von Neustoffanmeldungen in Deutschland spiegelt die Bedeutung Deutschlands als Chemiestandort wieder. Der insbesondere seitens der Industrie immer wieder geäußerte Vorwurf der innovationshemmenden Wirkung des Chemikaliengesetzes wird durch diese Zahlen widerlegt. Zu den 1426 bisher in Deutschland bewerteten Chemikalien kommen noch einmal knapp 4000 neue Stoffe, die in anderen Mitgliedstaaten der Europäischen Union angemeldet wurden. Zu diesen Stoffen werden durch das EU-Chemikalienbüro in Ispra Kurzfassungen der Bewertungen zur Verfügung gestellt. Bei Bedarf kann dann mit den nationalen Bewertungsstellen Rücksprache genommen werden. Bewertet werden außerdem die Prüfunterlagen nationaler Mitteilungen zu Exportstoffen und Zwischenprodukten (ChemG, §16b) sowie zu Stoffen, die befristet in der Forschung und Entwicklung eingesetzt werden (ChemG§16a) (**Tabelle 2:** Anzahl der nationalen Mitteilungen 1991-2001).

**Tabelle 2: Anzahl der nationalen Mitteilungen 1991-2001**

Jahr	§ 16 a / F + E-Stoffe	§ 16 b Zwischenprodukte/ Exportstoffe
1991	184	9
1992	147	14
1993	244	14
1994	82	16
1995	77	22
1996	48	21
1997	49	37
1998	66	27
1999	80	52
2000	65	37
2001	91	23

Im Ergebnis der Bewertung der Einstufungs- und Kennzeichnungsvorschläge ergibt sich eine Einstufungsquote von 58% aller angemeldeten Stoffe, die mit mindestens einem der folgenden Gefährlichkeitsmerkmale benannt wurden:

- Umweltgefährlich
- Explosionsgefährlich
- Brandfördernd
- Leichtentzündlich
- Sehr giftig
- Giftig
- Ätzend
- Reizend
- Gesundheitsschädlich

Die Vergabe von Merkmalen (z.B. Sehr giftig, Giftig), die auf spezifischen toxischen Eigenschaften der Stoffe beruhen (z.B. Kanzerogenität, Mutagenität), bewirkt, dass diese Stoffe nicht an den Verbraucher gelangen dürfen bzw. bestimmte strenge Arbeitsschutzaufgaben beim gewerblichen Kontakt (z.B. beim Weiterverarbeiten eines chemischen Zwischenproduktes) eingehalten werden müssen.

Der vom Fachbereich Chemikalienbewertung geprüfte und bei Notwendigkeit ergänzte Einstufungs- und Kennzeichnungsvorschlag des Anmelders wird in einem gemeinsamen Expertengremium der EU-Länder beraten und endgültig festgelegt. Durch die Aufnahme der Einstufung und Kennzeichnung dieser Stoffe in den Anhang 1 der Richtlinie 67/548/EWG erlangt die Einstufung Gesetzeskraft und ist damit in allen EU-Ländern gültig. Damit tragen die dort erfassten neuen Stoffe Gefahrensymbole und Gefahrenbezeichnungen, die einen sicheren Umgang mit ihnen gewährleisten.

### Prüfnachweise (Stufenplan)

Bei der Anmeldung richtet sich der Umfang der vorzulegenden Prüfnachweise, also der experimentellen Untersuchung zu einem Stoff, nach der jeweiligen Vermarktungsmenge des Stoffes. Je größer die zu vermarktende Menge ist, desto umfangreicher ist der Prüfungsrahmen (Stufenplan).

Vor dem Inverkehrbringen eines Stoffes hat die **Grundanmeldung** zu erfolgen. Die Prüfnachweise der Grundstufe sind für alle neuen Stoffe vorzulegen, die in einer Menge von über einer Tonne pro Jahr bzw. von über fünf Tonnen Gesamtproduktion je Hersteller in den Verkehr gebracht werden. Zur Ermittlung der stoffinhärenten toxischen Eigenschaften beziehen sich die Prüfnachweise der Grundprüfung auf

1. akute Toxizität,
2. sensibilisierende Eigenschaften,
3. reizende und ätzende Eigenschaften,
4. Anhaltspunkte für krebserzeugende oder erbgutverändernde Eigenschaften,
5. subakute Toxizität,
6. Beurteilung des pharmakokinetischen Verhaltens.

Bei einer Vermarktungsmenge von 100 Tonnen pro Jahr bzw. insgesamt 500 Tonnen je Hersteller sind weitere Prüfungen vorzulegen, die entsprechend der mengenmäßig größeren Bedeutung des Stoffes eine detailliertere Bewertung zulassen. Die zusätzlich erforderlichen Prüfnachweise werden als **Zusatzprüfung 1. Stufe** bezeichnet. Für die toxikologische Stoffbewertung sind dann folgende Prüfnachweise zusätzlich vorzulegen

1. subchronische oder chronische Toxizität,
2. fortpflanzungsgefährdende Eigenschaften,
3. krebserzeugende und erbgutverändernde Eigenschaften,
4. toxikokinetische Grundeigenschaften.

Die genannten Prüfnachweise können von der Anmeldestelle bei starken Verdachtsmomenten auf mögliche Risiken zur Gefahrenabwehr bereits in der Grundstufe sowie bei einer Stoffmenge von zehn Tonnen pro Jahr oder 50 Tonnen Gesamtmenge pro Hersteller gefordert werden, wenn aufgrund von Verdachtsmomenten aus den Prüfungen der Grundstufe oder aus Gründen einer besonderen Expositionssituation Handlungsbedarf besteht.

Bei einer Vermarktungsmenge von 1000 Tonnen jährlich bzw. insgesamt 5000 Tonnen pro Hersteller werden im Anmeldeverfahren nochmals weiterführende Prüfungen verlangt. Dies wird als **Zusatzprüfung 2. Stufe** bezeichnet. Zusätzliche Prüfnachweise für die toxikologische Bewertung des angemeldeten Stoffes betreffen

1. toxikokinetische einschließlich biotransformatorische Eigenschaften,
2. chronische Toxizität,
3. krebserzeugende Eigenschaften (Langzeitstudien),
4. verhaltenstörende Eigenschaften,
5. fortpflanzungsgefährdende Eigenschaften,
6. peri- und postnatale Wirkungen,
7. Organ- und Systemtoxizität.

Die Prüfverfahren zu Stufe 1 und 2 werden innerhalb der EU zwischen den Bewertungsstellen abgestimmt. Einen Überblick über die erreichten Tonnagen gibt **Tabelle 3: Mengenschwellenverteilung EG-Staaten**.

Für Stoffe, die in einer Menge von 10 Kilogramm bis zu einer Tonne pro Jahr je Hersteller in den Verkehr gebracht werden, gilt eine eingeschränkte Anmeldung. In diesem Fall müssen nicht alle Prüfnachweise der Grundstufe erbracht werden.

**Tabelle 3: Mengenschwellenverteilung EG-Staaten 1983 bis 2001**

Land	10 t	100 t	1000 t
Frankreich	22	20	2
Belgien	6	4	2
Niederlande	23	6	1
Deutschland	197	64	5
Italien	35	11	0
Großbritannien	173	45	7
Irland	15	1	0
Dänemark	0	1	0
Spanien	7	3	0
Österreich	2	1	0
Schweden	1	2	0
Norwegen	1	0	0
<b>Summe</b>	<b>482</b>	<b>158</b>	<b>17</b>

### 3.8.1.2 Chemikalienbewertung: Altstoffe

#### Altstoffbearbeitung im Rahmen der EU

Im Jahr 1993 wurde von der EU die Verordnung zur Bewertung und Kontrolle der Risiken chemischer Altstoffe (Altstoffverordnung, ECB 793/93) verabschiedet, die den Schutz von Mensch und Umwelt vor Risiken durch chemische Stoffe gewährleisten soll. Von den insgesamt 106 000 Chemikalien, die im europäischen Verzeichnis der Altstoffe (EINECS) aufgeführt sind, sind zunächst 141 Stoffe für die prioritäre Bearbeitung in vier EU-Prioritätenlisten aufgenommen worden. In diesen auf Unionsebene abgestimmten Prioritätenlisten ist festgelegt worden, von welchem Mitgliedsland (Rapporteur) einzelne Chemikalien hinsichtlich ihrer Wirkungen auf die drei Schutzziele Verbraucher, Arbeitnehmer und Umwelt zu bewerten sind.

Die von der Industrie in Form des IUCLID-Datensatzes vorgelegten Stoffdaten werden in Deutschland in den Bewertungsstellen

- BgVV-Fachbereich "Chemikalienbewertung" (Toxizität und Verbrauchereexposition),
- Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin - Fachbereich 4 (Exposition des Arbeitnehmers) und
- Umweltbundesamt (Ökotoxizität)

validiert und einer Risikobewertung durch Vergleich von Exposition und inhärenter Toxizität unterzogen. Gemäß den Festlegungen in den vier EU-Prioritätenlisten muss vom BgVV für 37 Altstoffe die Risikobewertung für den Verbraucher erstellt werden. Zusätzlich müssen die von anderen Mitgliedstaaten vorgelegten Risikobewertungen überprüft werden.

In den Jahren 2000 und 2001 wurden die Risikobewertungen zu 39 Chemikalien, davon acht deutsche Stoffe, auf den EU-Technical Meetings beim Europäischen Chemikalienbüro (ECB) in Ispra diskutiert.

Die wissenschaftlich-technische Diskussion auf TM-Ebene konnte in den Jahren 2000/2001 zu 34 Altstoffen abgeschlossen werden. Somit liegen von insgesamt 85 bisher bearbeiteten Chemikalien Risikobewertungen für 56 Altstoffe vor (siehe **Tabelle 4**).

Lediglich für zehn Altstoffe konnte die Risikobewertung mit der sogenannten "**conclusion ii**" abgeschlossen werden, d.h. gegenwärtig sind ausreichende Vorkehrungen zum Schutz der Verbraucher, der Arbeitnehmer wie auch der Umwelt vor diesen Stoffen bereits festgelegt worden. Für eine Chemikalie sind weitere Prüfungen gefordert worden ("**conclusion i**"), damit der Stoff abschließend bewertet werden kann. Für 45 Substanzen wurde die Risikobewertung mit der "**conclusion iii**" abgeschlossen, d.h. es müssen zusätzliche risikomindernde Maßnahmen getroffen werden. Inzwischen wurden von den Mitgliedstaaten für 24 dieser Altstoffe Strategien zur Begrenzung der Risiken erarbeitet.

Im letzten Jahr wurde die vertiefte Diskussion zu 6 weiteren Altstoffen auf TM-Ebene begonnen bzw. fortgeführt (siehe **Tabelle 5**).



**Tabelle 4: Abgeschlossene EU-Risikobewertungen für Altstoffe (Stand Ende 2001)**

CAS-No.	Name	Rapporteur (Jahr)	
60-00-4	Edetic acid	DE	2001
62-53-3	Aniline	DE	2001
64-02-8	Tetrasodium ethylenediaminetetraacetate	DE	2001
75-05-8	Acetonitrile	E	
75-56-9	Methyloxirane	UK	2000
77-78-1	Dimethyl sulphate	NL	
79-01-6	Trichloroethylene	UK	2001
79-06-1	Acrylamide	UK	
79-10-7	Acrylic acid	DE	
79-20-9	Methyl acetate	DE	2000
79-41-4	Methacrylic acid	DE	
80-05-7	4,4'-Isopropylidenediphenol (Bisphenol A)	UK	2001
80-62-6	Methyl methacrylate	DE	
84-74-2	Dibutyl phthalate	NL	2000
88-12-0	1-Vinyl-2-pyrrolidone	UK	2001
90-04-0	o-Anisidine	A	
91-20-3	Naphthalene	UK	2000
95-76-1	3,4-Dichloroaniline	DE	2000
98-82-8	Cumene	E	
101-77-9	4,4'-Methylenedianiline	DE	
106-46-7	1,4-Dichlorobenzene	F	2001
106-99-0	1,3-Butadiene	UK	2001
107-02-8	Acrylaldehyde	NL	
107-13-1	Acrylonitrile	IRL	2001
107-64-2	Dimethyldioctadecylammonium chloride	DE	
108-88-3	Toluene	DK	2000
109-66-0	Pentane	NO	2001
110-65-6	But-2-yne-1,4-diol	DE	2001
110-82-7	Cyclohexane	F	2000
111-77-3	2-(2-Methoxyethoxy) ethanol	NL	
112-34-5	2-(2-Butoxyethoxy) ethanol	NL	
117-81-7	Bis(2-ethylhexyl) phthalate	S	2001
120-82-1	1,2,4-Trichlorobenzene	DK	2000
123-91-1	1,4-Dioxane	NL	
141-97-9	Ethyl acetoacetate	DE	2001
1163-19-5	Bis(pentabromophenyl) ether	F/UK	2000
1333-82-0	Chromium Trioxide	UK	2001
1570-64-2	4-Chloro-2-methyl phenol	DK	
1634-04-4	tert-Butylmethyl ether	FIN	2000
7664-39-3	Hydrogen fluoride	NL	
7722-84-1	Hydrogen peroxide	FIN	
7775-11-3	Sodium chromate	UK	2001
7778-50-9	Potassium dichromate	UK	2001
7789-09-5	Ammonium dichromate	UK	2001
10588-01-9	Sodium dichromate	UK	2001
25154-52-3	Nonylphenol	UK	2000
26447-40-5	Methylenediphenyl diisocyanate	B	2001
26761-40-0	Di-"isodecyl" phthalate	F	2000
28553-12-0	Di-"isononyl" phthalate	F	2000
32534-81-9	Diphenyl ether, pentabromo derivate	UK	
32536-52-0	Diphenyl ether, octabromo derivate	F/UK	2000
67774-74-7	Benzene, C10-13-alkyl derivatives	IT	
68515-48-0	1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C8-10-branched alkyl esters, C9-rich	F	
68515-49-1	1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched alkyl esters, C10-rich	F	
84852-15-3	Phenol, 4-nonyl-, branched	UK	2000
85535-84-8	Alkanes, C10-13, Chloro-	UK	

**Tabelle 5: EU-Risikobewertungen: Vertiefte Diskussion auf TM-Ebene in 2000 und 2001**

CAS-No.	Name	Rapporteur
71-43-2	Benzene	DE
85-68-7	Benzylbutyl phthalate	NO
98-01-1	2-Furaldehyde	NL
1306-19-0	Cadmium oxide	B
7740-43-4	Cadmium	B
85535-85-9	Alkanes, C14-17 , Chloro-	UK

Mit der schriftlichen Kommentierung der ersten Entwürfe der Risikobewertungen durch die Mitgliedsländer wurde die Bearbeitung von acht weiteren Stoffen auf TM-Ebene eingeleitet (**Tabelle 6**).

**Tabelle 6: Vorliegende Risikobewertungen für die Bearbeitung auf TM-Ebene**

CAS-No.	Name	Rapporteur
67-66-3	Chloroform	F
108-05-4	Vinyl acetate	DE
110-85-0	Piperazine	S
120-12-7	Anthracene	GR
3033-77-0	2,3-Epoxypropyltrimethylammonium chloride	FIN
3327-22-8	(3-Chloro-2-hydroxypropyl)trimethylammonium chloride	FIN
7681-52-9	Sodium hypochlorite	IT
11138-47-4	Perboric acid, sodium salt	A

Weitere detaillierte Information zu den im Jahr 2001 erreichten Fortschritten bei der Bewertung von Altstoffen gemäß Altstoffverordnung ECB 793/93 können den ECB Newsletter-Veröffentlichungen (Nr. 1-4, 2001) und von der ECB-Homepage unter der Adresse <http://ecb.jrc.it/existing-chemicals/> entnommen werden.

### Altstoffbearbeitung auf nationaler Ebene im Beratergremium für Altstoffe (BUA)

Ein Arbeitsschwerpunkt im BUA war die Mitarbeit bei der Abfassung von Ergänzungsberichten zu bereits publizierten Altstoffberichten sowie die Abarbeitung offener Prüfempfehlungen aus diesen Berichten. Im Jahr 2001 wurden insgesamt 15 Chemikalien diskutiert (siehe folgende **Tabelle 7**).

**Tabelle 7: BUA-Ergänzungsberichte**

CAS-Nr.	BUA-Bericht Nr.	Name
88-73-3	2	o-Chlornitrobenzol
121-73-3	11	m-Chlornitrobenzol
100-00-5	11	p-Chlornitrobenzol
56-35-9	36	TBTO
98-16-8	44	3-Trifluormethylanilin
108-67-8	46	1,3,5-Trimethylbenzol (Mesitylen)
90-12-0;91-57-6; 581-42-0	47	Methylnaphthaline
87-60-5; 95-74-9; 95-79-4	55	Chlortoluidine
149-30-4; 2492-26-4;155-04-4	74	2-Mercaptobenzothiazol
88-75-5; 100-02-7	75	Nitrophenole
1570-64-5	134	4-Chlor-2-methylphenol

### Offene Prüfeempfehlungen (Toxikologie)

CAS-Nr.	BUA-Bericht Nr.	Name
108-77-0	125	Cyanurchlorid
6864-37-5	143	Dimethyldicykan
25339-17-7	149	Isodecanol
107-19-7	213	Propargylalkohol

Im Rahmen des Altstoffprogramms des BUA (Stoffe im Produktionsbereich von 100 - 1000 Tonnen pro Jahr) wurde in den Jahren 2000 und 2001 an der Erstellung von 10 Stoffberichtsentswürfen mitgearbeitet (s. folgende Übersicht in **Tabelle 8**).

**Tabelle 8: BUA-Stoffberichte 100 – 1000 Tonnen/Jahr**

CAS-Nr.	Name	Nat. Altstoffprogramm
89-63-4	4-Chlor-2-nitroanilin	1997
636-30-6	2,4,5-Trichloranilin	1998
79-07-2	2-Chloracetamid	1998
939-97-9	4-tert.-Butylbenzaldehyd	1998
98-06-6	tert.-Butylbenzol	1998
78-94-4	Methylvinylketon	1999
79-94-7	Tetrabrombisphenol A	1999
78-95-5	Monochloraceton	1999
88-18-6	2-tert.-Butylphenol	1999
104-83-6	p-Chlorbenzylchlorid ( $\alpha$ ,4-Dichlortoluol)	1999

### Altstoffbearbeitung im Rahmen der OECD

Die nachfolgend tabellarisch aufgeführten Chemikalien (**Tabellen 9 bis 12**) wurden im Rahmen des HPV Chemicals Programme der OECD im Berichtszeitraum der Jahre 2000 und 2001 bewertet. Diese Chemikalienbewertungen wurden auf den SIDS Initial Assessment Meetings (SIAMs) verabschiedet. Die mit :eu gekennzeichneten Chemikalien sind auf den Altstofflisten der Europäischen Union platziert. Seit 1998 hat die International Council of Chemical Association (ICCA) sich das Ziel gesetzt, 1000 HPV-Chemikalien bis Ende 2004 zu bewerten. Die in der Tabelle mit ICCA gekennzeichneten Chemikalien befinden sich derzeit in der Pilotphase des ICCA-Programmes. Ergänzende Informationen zu den ICCA-Programmen sind auf der Website <http://www.icca-chem.org/issues.htm> zu finden. Die Ergebnisse der Chemikalienbewertungen werden unter UNEP Chemicals publiziert und auch mit der Website <http://irptc.unep.ch/irptc/sids/sidspub.html> für die Öffentlichkeit zugänglich gemacht. Weitere umfangreiche Informationen zu dem HPV-Programm der OECD können auf der Website <http://www.oecd.org/ehs> eingesehen werden.

**Tabelle 9: Chemikalienbewertungen beim 10. SIAM-Meeting**

CAS-No.	Name:	Sponsor:
62-53-3	Aniline	DE:eu
77-78-1	Dimethylsulphate	NL:eu
79-00-05	Ethane, 1,1,2-trichloro	JP
80-05-7	Bisphenol A	UK
98-54-4	p-t-Butyl phenol	JP
101-72-4	N-(1-methylethyl)-N'-phenyl-1,4-benzenediamine	UK
101-77-9	Aniline, 4-4'-methylenebis-	DE
103-23-1	Di-(2-ethylhexyl)adipate	US
103-84-4	Acetanilide	KO
106-91-2	Glycidyl methacrylate	JP + US
107-02-8	Acrolein	NL:eu
109-55-7	1-Amino-3-dimethylaminopropane	DE
109-99-9	Tetrahydrofuran	US
110-63-4	1,4-Butanediol	JP
110-82-7	Cyclohexane	F
116-15-4	1-propene, hexafluoro	US + IT
123-42-2	Diacetone alcohol	JP
590-86-3	Butanal, 3-methyl	DE
1854-26-8	1-Imidazolidone, 4,5-dihydroxy-1,3-bis(hydroxymethyl)-	DE
7664-39-3	Hydrogen fluoride	NL:eu
85535-85-9	Alkanes, C14-C17, chloro	UK:eu
85535-84-8	Alkanes, C10-C13, chloro	UK:eu

**Tabelle 10: Chemikalienbewertungen beim 11. SIAM-Meeting**

CAS-No.	Name:	Sponsor:
57-55-6	Propylene glycol	US
77-92-9	Citric acid	CH
107-22-2	Glyoxal	F
107-98-2	1-Methoxy-2-propanol	US
108-44-1	m-toluidine	JP
108-65-5	1-Methoxy-2-propanol acetate	JP
110-98-5	Mixed isomers and dominant isomer	US
111-66-0	1-octene	US
112-41-4	1-docene	US
119-47-1	6,6'-di-tert-butyl-2,2'-methylenedi-p-cresol	JP
120-61-6	Dimethyl terephthalate	IT
592-41-6	1-hexene	US
872-05-9	1-decene	US
1120-36-1	1-tetradecene	US
4457-71-0	3-Methyl-1,5-pentanediol	JP
4979-32-2	N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide	JP
5392-40-5	Citral	JP
7664-93-9	Sulfuric acid	F
25265-71-8	Dipropylene glycol	US

**Tabelle 11: Chemikalienbewertungen beim 12. SIAM-Meeting**

CAS-No.	Name:	Sponsor:
75-68-3	1-Chloro-1,1-difluoroethane	F/ICCA
79-06-1	Acrylamide	UK:eu
84-74-2	Dibutyl phthalate	NL:eu
91-15-6	1,2-Benzenedicarbonitrile	(JP/DE)ICCA
100-21-0	Terephthalic acid	IT/US
105-60-2	Epsilon-Caprolactam	DE/ICCA
123-77-3	Diazenedicarboxamide	DE/JP

126-73-8	Tributyl phosphate	US
127-19-5	N,N-Dimethylacetamide	IT
141-97-9	Ethyl acetoacetate	DE:eu
822-06-0	Hexamethylene diisocyanate	DE/ICCA
1717-00-6	1,1-Dichloro-1-fluoroethane	US/ICCA
25154-52-3	Nonyl phenol	UK:eu
34590-94-8	Dipropylene glycol methyl ether	US/ICCA
68515-48-0	1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C8-10-branched	F:eu
68515-49-1	1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched	F:eu
84852-15-3	Phenol, 4-nonyl-, branched	UK:eu

**Tabelle 12: Chemikalienbewertungen beim 13. SIAM-Meeting**

CAS-No.	Name:	Sponsor:
58-55-9	Theophylline	DE/ICCA
65-85-0	Benzoic acid	NL/ICCA
68-12-2	N,N'-Dimethyl formamide	DE/ICCA
74-83-9	Methyl bromide	US/ICCA
75-01-4	Ethene, chloro	US/ICCA
75-38-7	Vinylidene fluoride	US/ICCA
75-56-9	Oxirane, methyl-	UK:eu
75-68-3	1-Chloro-1,1-difluoroethane	F/ICCA
79-06-1	Acrylamide	UK/eu
79-10-7	Acrylic acid	DE:eu
79-20-9	Methylacetate	DE:eu
79-34-5	Ethane, 1,1,2,2-tetrachloro-	F/ICCA
84-74-2	Dibutyl phthalate	NL/eu
88-73-3	o-Chloronitrobenzene	DE/ICCA
88-74-4	Aniline, o-nitro-	F/ICCA
91-15-6	1,2-Benzenedicarbonitrile	(JP+DE)/ICCA
91-76-9	S-Triazine, 2,4-diamino-6-phenyl-	JP/ICCA
95-50-1	o-Dichlorobenzene	AUS
100-21-0	Terephthalic Acid	US(+IT)
100-51-6	Benzyl alcohol	NL/ICCA
103-84-4	Acetanilide	KO
105-60-2	Epsilon-Caprolactam	DE/ICCA
107-15-3	Ethylenediamine	US/ICCA
107-41-5	2-Methyl-2,4-pentanediol	UK/ICCA
108-77-0	Cyanuric chloride	CH/ICCA
109-66-0	n-Pentane	NO:eu
112-57-2	Tetraethylenepentamide	US/ICCA
112-85-6	Docosanoic acid	JP/ICCA
123-54-6	Pentan-2,4-dione	DE/ICCA
123-77-3	Diazenedicarboxamide	DE+JP
126-73-8	Tributyl phosphate	US
127-19-5	N,N-Dimethylacetamide	IT
141-97-9	Ethyl acetoacetate	DE:eu
345-94-8	Dipropylene glycol methyl ether	US/ICCA
532-32-1	Sodium benzoate	NL/ICCA
582-25-2	Potassium benzoate	NL/ICCA
616-38-6	Carbonic acid dimethyl ester	IT/ICCA
822-06-0	Hexamethylene diisocyanate	DE/ICCA
868-77-9	2-Hydroxyethyl methacrylate	JP/ICCA
1310-58-3	Potassium hydroxide	B/ICCA
1477-55-0	1,3-Bis(aminomethyl)benzene	JP/ICCA
1717-00-6	Ethane, 1,1-dichloro-1-fluoro-	US/ICCA
5392-40-5	Citral	JP
6386-38-5	Metilox	CH
6864-37-5	2,2'-Dimethyl-4,4'-methylenebis (cyclohexylamine)	DE/ICCA
7447-40-7	Potassium chloride	NO/ICCA
7681-57-4	Disodium disulphite	KO/ICCA
16470-24-9	Fluorescent Brightener 220	DE/ICCA
25154-52-3	Nonyl phenol	UK/eu
25154-52-3	Nonyl phenol	UK:eu

### Altstoffbearbeitung im Rahmen der Weltgesundheitsorganisation (WHO)

Im Berichtszeitraum der Jahre 2000 und 2001 wurden nachfolgende Concise International Chemical Assessment Documents (CICADs) bewertet (**Tabelle 13**) und an den aufgeführten Final review boards verabschiedet. Diese Arbeiten finden im Rahmen der WHO/International Programme on Chemical Safety statt. Weitere Informationen sind auf der Website <http://who.int/pcs/ra-site/cicads.htm> zu finden.

**Tabelle 13: Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD), 7<sup>th</sup> Final Review Board**

CAS-No.	Name:
68-12-2	Dimethylformamide
106-99-0	1,3-Butadiene
7439-97-6	Elemental mercury and inorganic mercury compounds
7440-39-3	Barium and barium compounds (barium chlorate, barium chloride, barium chloride dihydrate, barium oxide, barium peroxide, barium sulfate)
7440-41-7	Beryllium and beryllium compounds (beryllium oxide, beryllium sulfate, beryllium nitrate, beryllium carbonate, beryllium chloride, beryllium fluoride)
7440-62-2	Vanadium pentoxide and other inorganic vanadium compounds

### Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD), 8<sup>th</sup> Final Review Board

CAS-No.	Name:
50-0-0	Formaldehyde
62-75-9	N-Nitrosodimethylamine
107-13-1	Acrylonitrile
111-96-6	Diglyme
137-05-3	Methylcyanoacrylates
7085-85-0	Ethylcyanoacrylates
7784-42-1	Arsine
	Chlorinated naphthalenes
	Polychlorinated biphenols

### Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD), 9<sup>th</sup> Final Review Board

CAS-No.	Name:
74-96-4	Bromoethane
75-15-0	Carbon disulphide
84-66-2	Diethyl phthalate
106-47-8	4-Chloroaniline
107-02-8	Acrolein
107-21-1	Ethylene glycol
7440-22-4	Silver
	Polychlorinated biphenyls

### 3.8.2 Weitere Arbeitsschwerpunkte

#### 3.8.2.1 Immuntoxikologie

Seit mehr als zehn Jahren ist innerhalb der Untergruppe "Immuntoxikologie" der Arbeitsgruppe "Fortentwicklung toxikologischer Methoden im Rahmen des Chemikaliengesetzes" daran gearbeitet worden, die gesetzlich vorgeschriebenen Prüfungen zur subakuten und subchronischen Toxizitätsermittlung von chemischen Stoffen so zu erweitern, dass zusätzlich zu anderen toxischen Wirkungen Erkenntnisse über die immuntoxische Wirkung gewonnen werden können.

In zwei umfangreichen Ringversuchen sind die Modellsubstanzen Cyclosporin A und Hexachlorbenzol als bekannte Immunsuppressiva bzw. Immunstimulierer im 28-Tage-Test an Ratten getestet worden. Die Erweiterung der histomorphologischen Untersuchungen auf die Organe des lymphatischen Systems (Thymus, Knochenmark, Lymphknoten etc.) und die Durchführung von zusätzlichen Tests (Typisierung von Lymphozyten, Bestimmung vom Immunglobulinen etc.) haben gezeigt, dass immuntoxische Wirkungen von chemischen Stoffen durch diese Prüfungen weitgehend zuverlässig erkannt werden können.

In der Konsequenz erfolgte hieraus eine verbindliche Erweiterung der entsprechenden OECD Test Guideline 407 (OECD TG 407, 1995) und der EU-Testmethode B.7 (Commission Directive 96/54/EC), die in dieser ergänzten Form seit 1995 bzw. 1996 für subakute und subchronische Prüfungen gültig sind.

Neben der Verbesserung der Methoden, die zu einer breiteren Erkenntnis des potentiellen toxischen Wirkprofils von chemischen Stoffen führt, müssen aber auch die aktuellen Erkenntnisse und Erfahrungen aus der klinischen Diagnostik im Hinblick auf eine umfassende vorsorgliche Risikoermittlung in der menschlichen Bevölkerung berücksichtigt werden.

#### **Workshop "Children as a special subpopulation: Focus on immunotoxicity"**

Das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) haben im Juni 1999 ein gemeinsames Aktionsprogramm Umwelt und Gesundheit (APUG) gestartet. Ein besonderer Arbeitsschwerpunkt dieses Programms ist das Thema "Kinder, Umwelt und Gesundheit". In diesem Zusammenhang hat das BgVV im Dezember 2001 Dahlemer Institutsteil, einen internationalen Workshop mit dem Titel "Children as a special subpopulation: Focus on immunotoxicity" veranstaltet, der sich mit der Entwicklung des Immunsystems bei Mensch und Versuchstier und mit Fragen der spezifischen Sensitivität von Kindern gegenüber chemischen Noxen befasst hat.

Klinisch tätige Kinderärzte, Epidemiologen, Entwicklungs- und Immuntoxikologen diskutierten über die Einwirkung von Schadstoffen auf das sich entwickelnde Immunsystem, ihre Erkennung und Testmöglichkeiten, und verschafften sich einen Überblick über die spezifische Empfänglichkeit von Kindern gegenüber umweltbedingten Schädigungen.

An dem weitverbreiteten Beispiel der Asthmaerkrankung von Kindern wurde verdeutlicht, dass das Immunsystem des Kindes im ersten Lebensjahr durch den Kontakt mit Keimen, sogen. Antigenen, aus der Umwelt entscheidend geprägt wird, um sich funktionell zu entwickeln und damit dauerhaft gegen schädigende Einflüsse von außen schützen zu können. Zum besseren Verständnis des Zusammenwirkens der verschiedenen Komponenten wurde die Entwicklung des Immunsystems beim Menschen und bei Versuchstieren in den Phasen der Embryonal- und Fetalentwicklung, zum Zeitpunkt der Geburt und in der postnatalen Phase bis zur Pubertät vergleichend dargestellt.

Auf dem Workshop vorgestellte Ergebnisse aus Untersuchungen mit Arzneimitteln und Umweltchemikalien zeigten, dass Expositionen der Mutter in den verschiedenen Phasen der Schwangerschaft Einflüsse auf die Entwicklung des Immunsystems haben. Dabei konnten Fehlbildungen von wichtigen Immunorganen, wie z. B. dem Thymus, festgestellt werden. Verlaufsuntersuchungen an Opfern von Chemieunfällen belegen unterschiedlich schwere Schädigungen oder Entwicklungsverzögerungen des Immunsystems je nach Dauer und Intensität der Exposition und der jeweiligen Phase der Schwangerschaft bzw. Stillzeit. Ein wichtiger Zeitpunkt in der Entwicklung des Immunsystems ist die Stillphase, in der maternale Abwehrstoffe über die Milch direkt auf den Säugling übergehen können.

Breiten Raum in der Diskussion nahmen die vorhandenen methodischen Ansätze ein, mit denen aus der Sicht der regulatorischen Toxikologie bereits heute Erkenntnisse über Schädigungen des sich entwickelnden Immunsystems gewonnen werden. Die Teilnehmer stimmten darin überein, dass aus den gesetzlich vorgeschriebenen Prüfungen zur Reproduktionstoxikologie (Ein- und Zwei-Generations-Studien) mit zusätzlicher histologischer Untersuchung insbesondere der immunologisch relevanten lymphatischen Organe und der Nutzung aller Tiere aus diesen Generationen sofort Hinweise auf Störungen der Entwicklung und der Funktion des Immunsystems zu gewinnen seien. Da die Methoden der histologischen Auswertung von immunrelevanten Organen wie auch die von verschiedenen funktionalen Tests weitgehend standardisiert und validiert sind, besteht hier die Möglichkeit des unmittelbaren Handelns.

Schwieriger ist dagegen die Frage nach der Bestimmung eines "adversen" Effektes am Immunsystem zu beantworten, da die Datenbasis aus Untersuchungen auch mit bekannten immuntoxischen Stoffen gering ist. Infektionsmodelle, die deutlich Auskunft über Dysfunktionen des Immunsystems geben könnten, sind aber wegen der Hygienrisiken in den Untersuchungslaboratorien nur mit großem Aufwand zu realisieren.

Die Mehrzahl der Teilnehmer war der Meinung, dass ein zusätzlicher Sicherheitsfaktor von 10 für eine immuntoxische Prävention bei der sensiblen Bevölkerungsgruppe der Kinder und Jugendlichen keine langfristige Strategie darstellt. Bestimmte umweltbedingte Risiken lassen einen höheren oder möglicherweise auch einen niedrigeren Faktor erforderlich erscheinen.

Damit ist offensichtlich, dass dieser Frage auf dem Sektor der Kinderheilkunde und der Epidemiologie auf der einen Seite und auf der Ebene der besseren Auswertung von Tierversuchen und der Methodenverbesserung auf der anderen Seite ein hoher Stellenwert zuzumessen ist. Unser derzeitiger Wissensstand über Wirkprofile von Stoffen und gezielte experimentelle Methoden erscheint durchaus vielversprechend, um für gesetzliche Vorschriften genutzt zu werden. Es ist deshalb dringend notwendig, die Prüfvorschriften so zu modifizieren, dass die erweiterten Erkenntnisse hieraus möglichst frühzeitig für die Risikoabschätzung dieser Bevölkerungsgruppe verwendet werden können.

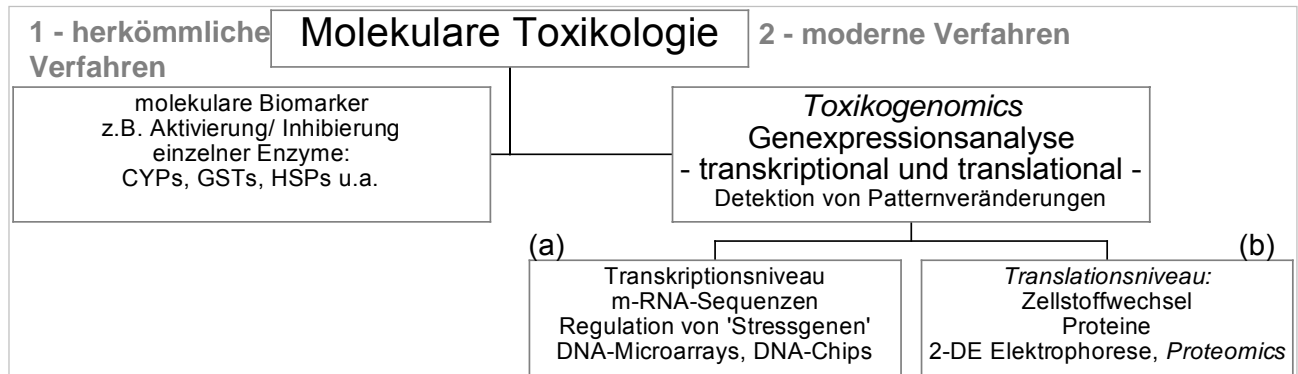
### 3.8.2.2 Molekulare Toxikologie

Seit einiger Zeit werden molekulare Biomarker zum Nachweis der Exposition mit Umweltchemikalien und zur Indikation ihrer toxischer Wirkungen verwendet. So war es bereits in den 80er Jahren üblich, die Aktivität bestimmter Enzyme, welche an Entgiftungsprozessen bei Mensch, Tier und Pflanze beteiligt sind, als Maß für eine Exposition mit schädigenden Chemikalien heranzuziehen oder das Vorkommen bestimmter Proteine als Marker für pathogene Ereignisse zu verwenden. Es hat sich aber gezeigt, dass der Einsatz einzelner oder weniger Biomarker nur in sehr begrenztem Maße Informationen darüber liefert, welche Marker für eine Bewertung von Chemikalien genutzt werden können. Eine Schemazeichnung (**Abbildung 1**) gibt einen Überblick über die herkömmlichen (1) und die modernen (2) Ar-



beitsfelder und Methoden in der molekularen Toxikologie; die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich auf die Genexpressionsanalysen unter (2).

**Abbildung 1: Arbeitsfelder der molekularen Toxikologie**



Fortschritte in der Molekularbiologie und die Notwendigkeit, schnell und effektiv Daten zu toxischen Eigenschaften von Chemikalien zu bekommen, haben unter Mitwirkung des BgVV zur Entwicklung einer neuen Generation alternativer Testmethoden geführt. Diese neuen Verfahren ermöglichen die schnelle Erfassung eines breiten Spektrums von Biomarkern. Es gibt berechtigte Hoffnungen, dass durch einen Einsatz von komplexen molekularbiologischen Assays, welche Änderungen, z.B. im Metabolismus von Zellen und Geweben, differenziert anzeigen können, toxische Eigenschaften von Chemikalien schnell erkannt und charakterisiert werden können. Dies könnte von erheblichem Nutzen sein, um erste Daten zu bisher unzureichend charakterisierten Altstoffen zu erhalten, könnte aber auch im Hinblick auf eine weitere Einsparung von Tierversuchen einen erheblichen Fortschritt darstellen. So lassen sich z. B. Ergebnisse aus Tierstudien bei Vorliegen mechanistischer Daten besser auswerten, so dass ggf. auf nachgeschaltete Tierstudien verzichtet werden kann.

Das Interesse an diesen Methoden wächst international. Schwerpunkte bei der Anwendung liegen zur Zeit auf der frühen Diagnose von Krankheiten (z.B. Krebs- Tumormarker; Diabetes) bzw. der Wirkstofftestung in der Arzneimittelentwicklung.

Um einen Einsatz in der Toxikologie vorzubereiten, muss aber noch weitere Forschung betrieben werden. So ist z. B. nachzuweisen, dass die Exposition von Testorganismen mit Chemikalien zu wirkungsspezifischen, klassifizierbaren Expressionsmustern führt, welches die Voraussetzung für eine Bewertung und Einstufung darstellt. Erst dann ist mit einem solchen System eine Klassifizierung von Chemikalien über Wirkungsmechanismen denkbar.

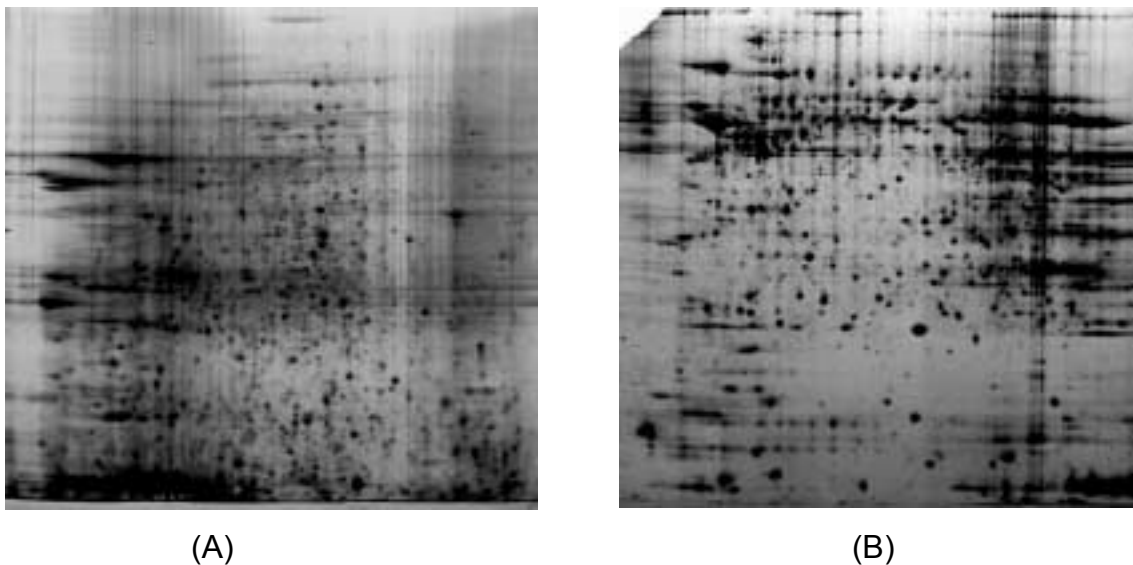
Wegen der großen und zukunftssträchtigen Bedeutung neuartiger Biomarker in der Chemikalienbewertung wurde im BgVV zusammen mit anderen Einrichtungen (z. B: DKFZ) ein Projekt zu diesem Arbeitsgebiet initiiert. Dabei hat das BgVV den Part übernommen, die Methode der zweidimensionalen Gelelektrophorese zur Erfassung zellulärer Biomarker (*Proteomics*) zu etablieren. Es wird erwartet, dass im Laufe der nächsten Monate (2002) erste Daten aus einer tierexperimentellen Toxizitätsstudie analysiert und bewertet werden können.

### Proteomanalyse (*Proteomics*)

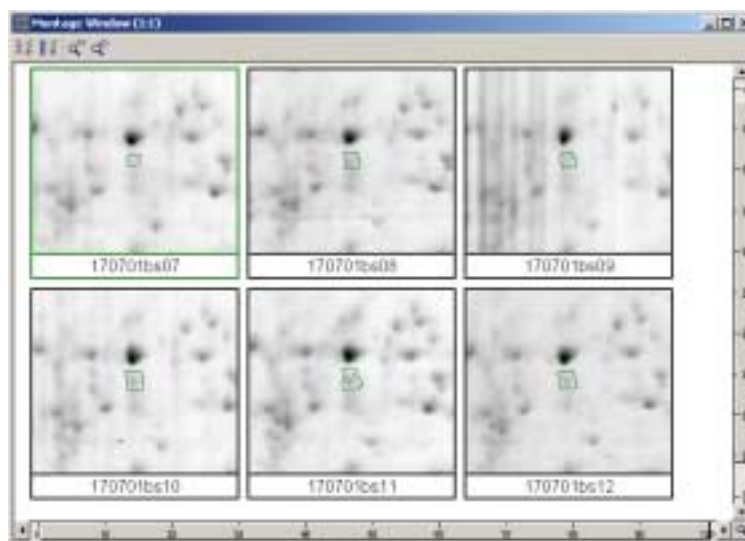
Alternativ zu den bisher üblichen, kostenintensiven DNA-Microarrays kann auch eine Erfassung der Genexpression auf dem Niveau der Proteine vorgenommen werden (**Abbildung 1: 2b**) Diese sogenannte Proteomanalyse (*Proteomics*) ist zwar arbeits- und zeitintensiver, aber es werden hierbei auch die für den Zellstoffwechsel repräsentativen Proteine erfasst, also auch deren post-translationale Modifikationen, worauf bei der Expressionsanalyse mit

DNA-Microarrays verzichtet werden muss. Dazu werden zunächst die Proteine eines Zell- oder Gewebeextraktes möglichst vollständig in Lösung gebracht und durch zweidimensionale Gelelektrophorese aufgetrennt. Die Proteine erscheinen nach Anfärbung als 'Spots' auf einem Pherogramm (Poly-Acrylamid-Gel, siehe **Abbildung 2**) und werden dann mit einem Scanner digitalisiert erfasst. Eine Identifizierung der 'Spots' kann mit Datenbank-gestützten, massenspektrometrischen Methoden rasch durchgeführt werden. Auch hier werden Software-Tools eingesetzt, um eine qualitative und semiquantitative Auswertung durchzuführen (**Abbildung 3**). Durch die große Anzahl an detektierbaren Proteinen (je nach Extraktionsmethode und Auflösung der eingesetzten Methode bis zu mehreren Tausend) ist auch hier eine Analyse von Expressionsmustern möglich, mit der mechanistische Informationen zu Chemikalienwirkungen *in vivo* und *in vitro* erhalten werden können.

**Abbildung 2: 2-D Pherogramme, Proteinmuster aus cytosolischer (A) und mikrosomaler (B) Fraktion (Rattenleber)**



**Abbildung 3: Vergleichende softwaregestützte Analyse von Spotmustern**



### 3.8.2.3 Sicherheitstechnik: Gefahrguttransport

Im Fachgebiet "Sicherheitstechnik" stand der Seetransport im Jahr 2001 im Mittelpunkt der Arbeiten. Die Strukturreform der Gefahrgutvorschriften führte zu einer grundlegend neu gestalteten Vorschrift zum Transport verpackter Güter mit Seeschiffen. Nicht nur die Gliederung und Textgestaltung, sondern auch die Detailvorschriften sollten mit neu gestalteten Vorschriften für den Landverkehr und Modellvorschriften der Vereinten Nationen abgestimmt werden. Sicherheitstechnische Regeln für giftige und ätzende Stoffe, für Meeresschadstoffe und den Einsatz von Pestiziden an Bord mussten international und national neu formuliert werden. Auch Experten des BgVV sorgten dafür, dass der neue International Maritime Dangerous Goods Code (IMDG-Code) fristgerecht erscheinen konnte.

Nach mehr als zwei Jahren kontinuierlicher Arbeit wurden 2001 von Experten der Seeretung, von Feuerwehrexperten und anderen Sachverständigen neue internationale Empfehlungen zu Notfallmaßnahmen auf Seeschiffen für Unfälle beim Transport gefährlicher Güter fertiggestellt. Für alle auf See transportierten Chemikalien wurden Vorschläge und Leitlinien entwickelt, wie mit Bordmitteln Feuer- und Leckagebekämpfung stattfinden kann, ohne andere Personen an Bord zusätzlich zu gefährden. Während dieser Beratungen wurden Sicherheitslücken des Transports gefährlicher Güter erkannt, die insbesondere Passagierfähren betreffen. Entsprechende Anschlussarbeiten wurden von der Internationalen Seeschiffahrtsorganisation inzwischen veranlasst. Sowohl die nationale Fachgruppe als auch die bei der Internationalen Seeschiffahrtsorganisation angesiedelte Gruppe tagten unter Leitung eines BgVV-Experten. Die aus aller Welt eingebrachten Vorstellungen wurden im BgVV zu einem Text abgestimmt, der ab 2003 die bisher gültigen Notfallempfehlungen ablösen wird, da deren Praxisferne, Lückenhaftigkeit und Unübersichtlichkeit zum Beschluss geführt hatte, eine grundlegende Neugestaltung in Angriff zu nehmen.

Die Richtlinien für die Bewertung flüssiger Massengüter, die mit Tankschiffen über See befördert werden, entstanden in den siebziger Jahren. Vor vier Jahren wurde international anerkannt, dass diese Bewertungsmaßstäbe veraltet waren und einer wissenschaftlichen Aktualisierung bedürften. Nachdem die Leitlinien für die Bewertung der Gesundheitsgefahren unter BgVV-Beteiligung fertiggestellt worden waren, mussten 2001 rund 250 Chemieprodukte wissenschaftlich bewertet werden. Die Bewertungsrichtlinien sollten 2002 veröffentlicht werden können. Bis 2004 müssen alle 650 für den Seetransport zugelassenen gefährlichen Flüssigkeiten nach diesen Leitlinien neu bewertet werden. Experten des BgVV wirkten gleichzeitig dabei mit, die bestehenden Entscheidungskriterien für Sicherheitsmaßnahmen zum Gesundheitsschutz an Bord neu zu formulieren. Sie sollen einerseits den Gefahren für Besatzung und Öffentlichkeit besser entsprechen, andererseits mit den wissenschaftlichen Einstufungskriterien des GHS (Globally Harmonized System) übereinstimmen.

Das BgVV war in die Risikokommunikation nach dem Untergang eines Chemikaliertankers vor der französischen Küste im Winter 2000/2001 eingebunden. Diese Havarie machte die von der Seeschiffahrt ausgehenden Gefahren für die Qualität der aus dem Meer gewonnenen Lebensmittel deutlich. Das BgVV konnte mit eigenen Vorschlägen durchsetzen, dass die 2001 beschlossene Internationale Konvention zur Kontrolle schädlicher Anti-Fouling-Systeme an Schiffen (AFS Convention) auch den Schutz des Menschen vor dem Verzehr kontaminierter Früchte des Meeres enthält. Damit soll erreicht werden, dass sich die Belastung von Seefrüchten mit Tributylzinn (TBT) in Deutschland verringert, da ab 2003 kein TBT mehr auf Schiffsrümpfe aufgetragen werden darf. Auch andere Biozide, die als Kontaminanten der Meeresfrüchte erkannt werden, können im Rahmen dieser Konvention in Zukunft verboten werden.

### 3.8.2.4 Sicherheitstoxikologie: Beratung für Bund und Länder

Im Vordergrund der zu bewältigenden Aufgaben standen die Mitwirkung im Bewertungsverfahren neuer Stoffe und die Zuarbeit zu Fragen der Toxikokinetik und des Metabolismus prioritärer alter Stoffe.

Breiten Raum nahmen Arbeitsaufgaben aus der Tätigkeit im Wissenschaftlichen Beirat für Düngungsfragen beim BMVEL ein. So wurden mehrere Stellungnahmen zur Toxizität von im Beirat verhandelten Sekundärrohstoffen sowie zu einer Reihe von zur Zulassung als Düngemittel beantragten Produkten gefertigt. Dazu mussten zum Teil umfangreiche Recherchen in anderen Stoffdatenbanken vorgenommen werden.

Im Rahmen der Mitwirkung im Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit (BLAC) und dem angeschlossenen Arbeitskreis „Fachfragen und Vollzug des ChemG“ wurden folgende Dokumentationen erarbeitet

- Ausführungen zur rechtlichen Abgrenzung von Desinfektionsmitteln/Reinigungsmitteln und Industriereinigern,
- Rechtliche Einordnung des Stalldesinfektionsmittels „Lomasept L 20“,
- Aktuelle Information zur Zusammensetzung von neuen Lampenölen, Grillanzündern und Duftölen sowie davon ausgehenden möglichen Gesundheitsgefährdungen.

Des weiteren wurde das in Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung durchgeführte Vorhaben „Gesundheitliche Bewertung von Kohlenwasserstoff-Lösemitteln (KWL)“ abgeschlossen. Es wurden Bewertungen zu folgenden Themenkreisen vorgelegt:

Isoparaffins C<sub>10</sub> - C<sub>14</sub> (CAS-Nr. 64741-65-7),  
Dearomatized Solvents C<sub>9</sub> - C<sub>14</sub> (CAS-Nrn. 64742-48-9, 64742-47-8),  
White Spirit (CAS-Nr. 64742-82-1).

Alle Dokumente wurden nach den Vorgaben der europäischen Altstoffgesetzgebung erstellt.

Einen hohen Stellenwert hatte die Aktualisierung der Dokumenten-Datenbank und der Gefahrstoff-Datenbank. Beide Datenbanken sind wichtige, unverzichtbare Arbeitsinstrumente, die ihren Wert nur dann erhalten, wenn sie ständig gepflegt werden. Im Jahre 2001 erschien im Amtsblatt der EG die sehr umfangreiche 28. Anpassung der Richtlinie 67/548/EWG (Adaptation on the Technical Progress = ATP), die zu großen Teilen Eingang in die Gefahrstoff-Datenbank gefunden hat. Diese Dokumenten-Datenbank enthält Angaben zu EU-Dokumenten der Generaldirektion (DG) XI zur Einstufung und Kennzeichnung von Stoffen. Sie wurde modernisiert, d.h. übersichtlicher gestaltet und von redundanten Angaben befreit.

Ein weiteres Projekt dient der chemikalienrechtlichen Möglichkeiten der Einleitung risikomindernder Maßnahmen gegenüber Gefahrstoffen.

Für den Fall, dass kurzfristig durch gezielte Maßnahmen auf einen terroristischen Einsatz chemischer Stoffe reagiert werden muss, wurden Übersichten zu Industriechemikalien, Toxinen und chemischen Kampfstoffen erarbeitet, die Auskunft geben zur Identität, Wirkungsweise, Messmöglichkeit, Farbe, zum Geruch, Aggregatzustand, Zielorgan, zu Symptomen, zur Therapie und zu dosisabhängigen Wirkungen. Dieses Material wurde den Gesundheitsämtern, Giftinformationszentren und Feuerwehren zugeleitet.

### 3.8.2.5 CHEMIS: Verbraucherschutz durch Information

Nicht nur die unsachgemäße Verarbeitung von Lebensmitteln, sondern auch der Einsatz gesundheitsschädlicher Chemikalien im Privatbereich, am Arbeitsplatz und in der Umwelt können heute eine Gefahr für den Verbraucher darstellen. Eine schnelle Übersicht und Handlungsempfehlungen sind daher im Umgang mit Chemikalien unerlässlich.

Im Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin wurde daher für diese Aufgabe ein Chemikalieninformationssystem für verbraucherrelevante Stoffe eingerichtet, das im Interesse eines vorsorglichen Verbraucherschutzes die wichtigsten Informationen zur Verfügung stellt. Es umfasst folgende Themenbereiche:

- Stoffidentität (Namen, Kennziffern, allgemeine Beschreibung),
- Verwendung, Handhabung (Verwendungszweck, gefährliche Reaktionen, Zersetzungsprodukte, Unverträglichkeiten, Maßnahmen zum Schutz bei Vergiftung, Brand oder Leckagen),
- Vorschriften der Gefahrstoffverordnung und zum Arbeitsschutz,
- Physikalisch-chemische Daten.

Das Informationssystem erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Es versucht vielmehr, einen ersten zusammenfassenden Überblick aufzuzeigen und eine Abschätzung der Stoffeigenschaften zu ermöglichen. Wenn eine Chemikalie gesucht wird, so kann das über Namen bzw. Synonyme oder über die CAS-Nummer als internationales Identifizierungskriterium erfolgen.

Im Chemikalieninformationssystem CHEMIS des BgVV sind z.Z. rund 103.000 Stoffe und Produkte aufgelistet.

Gerade in den letzten Monaten hat die öffentliche Diskussion gezeigt, dass Chemikalien bei möglichen Terrorangriffen eine Gefahr für den Verbraucher darstellen können. Das BgVV hat daher relevante Daten über rund 15.000 solcher Stoffe und Produkte ausgewählt und sie den entsprechenden Dienststellen des Bundes und der Länder zur Verfügung gestellt. Die jährlichen Updates werden heute bereits von über 900 Dienststellen (Gesundheitsämter, Umweltämter, Feuerwehr und Polizei) genutzt.

#### *Informationen für den Verbraucher*

Im Chemikalieninformationssystem für verbraucherrelevante Stoffe CIVS sind für ca. 3000 besonders häufig vorkommende Chemikalien Informationen für Jedermann im Internet (Adresse: <http://www.bgvv.de>) unter „Datenbanken“ verfügbar.

Da diese Chemikalien z.T. in grossen Mengen verbreitet werden und in vielen Haushaltsprodukten vorkommen, ist bei ihnen die Gefahr eines unsachgemäßen Umgangs am ehesten zu befürchten. Die Nachfrage nach Informationen zu diesen Stoffen ist sehr groß.

### 3.8.2.6 Hormonelle Wirkungen von Chemikalien

Mit Datum vom 17.12.1999 hatte die Kommission der Europäischen Gemeinschaften in einer Mitteilung an den Rat und das Europäische Parlament [KOM(1999)706] erstmals Pläne zu einer "Gemeinschaftsstrategie für Umwelthormone - Stoffe, die im Verdacht stehen, sich störend auf das Hormonsystem des Menschen und der wildlebenden Tiere auszuwirken" bekannt gegeben.

Basierend auf einer Einschätzung von erzielbaren Ergebnissen und deren wahrscheinlichem Zeitrahmen wurden kurzfristig (ein bis zwei Jahre), mittelfristig (zwei bis vier Jahre) und langfristig (vier bis sechs Jahre) anzustrebende Maßnahmen formuliert.

Als eine wichtige kurzfristige Maßnahme wurde die Erstellung einer prioritären Liste von Stoffen angesehen, welche weiter auf ihre endokrine Wirkung hin bewertet werden sollten. Eine solche Zusammenstellung von Stoffen - schwerpunktmäßig synthetischer Chemikalien, die in Industrie, Landwirtschaft und in Verbrauchsgütern angewendet werden oder vorkommen - wurde im Rahmen einer von der "Generaldirektion Umwelt" (Europäische Kommission) in Auftrag gegebenen Studie erarbeitet, deren Bericht im Juni 2000 vorgelegt wurde (BKH-Report: "Towards the establishment of a priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption"). Aus verschiedenen zu dieser Zeit existenten Listen unterschiedlicher Güte zu sogenannten Endokrinen Disruptoren war eine Anzahl von 564 Einzelstoffen aufgelistet worden, für die der Literaturbeleg einer wie auch immer angelegten Untersuchung auf endokrine Wirkungen vorhanden war. Zur weiteren Charakterisierung der gelisteten Stoffe wurden zusätzlich Daten zum Produktionsvolumen und zur Persistenz in der Umwelt recherchiert, nach denen die Stoffe ebenfalls gruppiert werden können. So handelt es sich bei 147 der gelisteten Stoffe um hochpersistente und/oder Hochtonnage-Stoffe (HPV-Stoffe). Die große Anzahl an Stoffen erklärt sich nicht zuletzt dadurch, dass bei zusammengesetzten Stoffen (z.B. polychlorierten Biphenylen) die technischen Gemische, aber auch alle Kongenere einzeln gezählt werden. Mit in die Liste aufgenommen wurden auch die natürlichen/synthetischen Hormone Oestron, Ethinyloestradiol und Oestradiol.

Für elf der in der Liste aufgeführten Stoffe gibt es keine wissenschaftliche Grundlage für die Annahme, dass sie ein endokrines Wirkpotential besitzen; sie werden deshalb nicht länger mitgeführt. Somit resultiert eine Liste von insgesamt 553 sogenannten Kandidatenstoffen. Für 425 der in dieser Liste aufgezählten Stoffe ist das vorliegende Datenmaterial zur Bewertung eines möglichen endokrinen Wirkpotentials ungeeignet, d.h. es ist nicht entscheidbar, ob sie Stoffen mit endokriner oder potentieller endokriner Wirkung zugeordnet werden können. Für insgesamt 118 Stoffe liegen Hinweise für ein endokrines oder ein sogenanntes potentiell endokrines Wirkpotential vor. Im Einzelnen: bei 66 Stoffen liegen Hinweise aus wenigstens einer In-vivo-Studie vor, für 52 Stoffe leitet sich der Hinweis aus In-vitro-Untersuchungen, Strukturanalysen oder Überlegungen zum Stoffwechsel ab; letzteres sind die in der Liste verwendeten Determinanten für die Zuordnung eines sogenannten *potentiellen* endokrinen Wirkpotentials.

Die erstellte Kandidatenstoffliste bildet für die Europäische Kommission die Grundlage für die Festsetzung von Prioritäten im Hinblick auf Maßnahmen oder Aktivitäten, die für diese Kandidatenstoffe als erforderlich angesehen werden. Als weitere Voraussetzung dafür wurde zunächst der rechtliche Status der 118 Kandidatenstoffe mit Hinweisen auf ein endokrines oder potentiell endokrines Wirkpotential nach den folgenden bestehenden gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften geprüft:

- Richtlinie 76/769/EWG für Beschränkungen des Inverkehrbringens und der Verwendung gewisser gefährlicher Stoffe und Zubereitungen
- Richtlinie 67/548/EWG über die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe
- Richtlinie 91/414/EWG über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln
- Verordnung (EWG) Nr. 793/93 zur Bewertung und Kontrolle der Umweltrisiken chemischer Altstoffe

Diese Analyse ergab, dass 109 der 118 Kandidatenstoffe bereits verboten sind, Beschränkungen unterliegen oder durch bestehende gemeinschaftliche Rechtsvorschriften geregelt sind, wenn auch nicht unbedingt unter dem Aspekt von endokrinen Wirkungen.

Im Einzelnen: 46 der 109 Kandidatenstoffe mit Hinweisen auf endokrine oder potentiell endokrine Wirkung sind nach den bestehenden gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften auf der Agenda von Risikobewertungsverfahren; es handelt sich dabei um 15 sogenannte Altstoffe und um 31 Pflanzenschutzmittel.

Hier beabsichtigt die Kommission, die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten aufzufordern, das Zulassungsverfahren bzw. die Strategien zur Risikominderung zu beschleunigen und bei den dazu erforderlichen Risikobewertungsverfahren die vorliegenden Hinweise auf endokrine Wirkeigenschaften in Betracht zu ziehen.

Weitere neun der 109 Kandidatenstoffe mit Hinweisen auf endokrine oder potentiell endokrine Wirkung sind gegenwärtig weder Beschränkungen noch gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften unterworfen, zwei davon sind auch nicht eingestuft. Für diese neun Stoffe wird die kurzfristige Durchführung einer gründlichen Bewertung innerhalb von zwölf bis 18 Monaten für vordringlich erachtet, die gegebenenfalls auch eine quantitative Expositionsbewertung und spezielle Fälle der Exposition von Verbrauchern und des Ökosystems mitberücksichtigt. Darüber hinaus sollen die drei synthetischen/natürlichen Hormone Oestron, Ethinyloestradiol und Oestradiol bewertet werden, um aktuelles Beweismaterial für die umweltbedingte Exposition und Auswirkungen dieser Stoffe zusammenzutragen. Die Kommission beabsichtigt, die notwendigen Arbeiten für diese 9+3 Kandidatenstoffe im Rahmen einer neuen Auftragsstudie kurzfristig in die Wege zu leiten.

Für zwei der neun Kandidatenstoffe, die ebenfalls nicht eingestuft sind, beabsichtigt die Kommission außerdem, die zuständigen Behörden der Mitgliedsstaaten aufzufordern, eine Einstufung gemäß der Richtlinie 67/548 unter Verwendung vorhandener Testergebnisse über kanzerogene, fortpflanzungsgefährdende und umweltgefährdende Eigenschaften vorzunehmen.

Für 435 auf der Liste aufgezählten Stoffe reichen die im BKH-Report vom Juni 2000 vorgelegten Daten nicht aus, um zu entscheiden, ob eine endokrine Wirkung oder eine potentiell endokrine Wirkung vorliegt. Hier wird die Erfassung von Daten und Informationen über Persistenz, Produktionsvolumen und den rechtlichen Status innerhalb der nächsten zwölf bis 18 Monaten für vordringlich erforderlich gehalten. Die Kommission beabsichtigt, diese Arbeiten kurzfristig im Rahmen einer zweiten Auftragsstudie in Angriff zu nehmen.

### **3.8.2.7 Frauenmilch**

Zahlreiche Chemikalien, die persistent und lipophil sind, akkumulieren im menschlichen Körperfett. Seit langem bekannt ist dies von den persistenten Organochlorverbindungen. Sie reichern sich in der Nahrungskette an. Hauptaufnahmepfad für den Menschen ist hier der Verzehr von Lebensmitteln tierischer Herkunft.

Die im menschlichen Körperfett gespeicherten Chemikalien können während der Stillperiode in die Muttermilch übertreten. Sie werden beim Stillen vom Säugling aufgenommen. Zusätzlich ist der Fötus gegen eine Reihe von Substanzen bereits pränatal exponiert, da diese placentagängig sind. Eine Reihe von internationalen Studien untersucht mögliche Effekte von prä- und postnataler Exposition gegenüber solchen Umweltkontaminanten auf die Entwicklung und das Immunsystem des Kindes. Experten fordern aus Gründen der gesundheitlichen Vorsorge, diese Exposition des Kindes soweit wie möglich zu reduzieren; denn Fremdstoffe in Frauenmilch sind generell unerwünscht.

Bisher liegt umfassendes Datenmaterial zu den Organochlorpestiziden, den PCB und den Dioxinen in Frauenmilchproben aus Deutschland vor. Die Untersuchungen werden in den Untersuchungsämtern der Bundesländer durchgeführt und in der zentralen Frauenmilch- und Dioxin-Humandatenbank am BgVV zusammengefasst. Wie bereits früher berichtet, sind seit

vielen Jahren für diese Verbindungen stark rückläufige Gehalte an Rückständen in Frauenmilch festzustellen.

Seit Beginn der neunziger Jahre sind neben diesen quantitativen auch qualitative Veränderungen des in Frauenmilch identifizierten Rückstandsspektrums festzustellen. 1993 wurde erstmalig über den Nachweis von synthetischen Duftstoffen, den Nitromoschusverbindungen in Frauenmilch berichtet; 1995 wurden die ebenfalls als Duftstoffe eingesetzten polycyclischen Moschusverbindungen in Frauenmilch identifiziert. Inzwischen liegen auch zu diesen Verbindungen Daten vor, um die Gehalte in Proben aus Deutschland zu charakterisieren.

Dagegen gibt es zu den erstmalig 1998 in einer schwedischen Studie in Frauenmilch identifizierten lipophilen **polybromierten Diphenylethern (PBDE)** - einer neuen Klasse von Umweltkontaminanten - bisher kaum Daten aus Deutschland. Im Gegensatz zu den deutlich rückläufigen Gehalten der Organochlorverbindungen und von Nitromoschusxylool in Frauenmilch wurde in dieser retrospektiven schwedischen Untersuchung über ansteigende Gehalte der PBDE berichtet. Zwischen 1972 bis 1997 wurde eine kontinuierliche Zunahme der Gehalte von 0,07 auf 4,0 µg/kg Fett beobachtet.

Polybromierte Diphenylether werden als Flammschutzmittel insbesondere Polymeren zugesetzt (additive Flammschutzmittel), die bevorzugt im Elektronikbereich bei Computern, Fernsehern etc. Verwendung finden. Zugelassen sind drei technische Produkte, die sich im Bromierungsgrad unterscheiden: Pentabromdiphenylether (PBDE), Octabromdiphenylether (OBDE) und Decabromdiphenylether (DBDE), wobei das Decabromprodukt mengenmäßig am meisten verwendet wird. Ähnlich den polychlorierten Biphenylen bestehen diese technischen Produkte jeweils aus einer Mischung mehrerer Kongenere. Die PBDE sind inzwischen ubiquitär in der Umwelt verbreitet. Sie sind in der Luft, im Boden, im Wasser und im Sediment sowie in Biota, Fisch, Fleisch, Milch und Eiern nachweisbar. Aufgrund ihrer Persistenz und Lipophilie besitzen sie Bioakkumulationspotential. Nicht zuletzt auch aufgrund dieser Eigenschaft weist die EU in den Risikobewertungen (Drafts der Risk Assessment Reports) auf eine mangelnde Datenlage zu den Gehalten an PBDE in Frauenmilch hin. Die EU bereitet z.Z. eine Verbotsverordnung für das technische Produkt Pentabromdiphenylether vor. Über weiteren möglichen Regelungsbedarf wird diskutiert.

Bisher liegen nur wenige Daten zur Humanexposition in Deutschland gegenüber PBDE vor. Die PBDE-Konzentrationen (Summe mehrerer Kongenere) in Blutproben aus Deutschland belegen einen Anstieg zwischen 1985 und 1999. Die mittleren Gehalte lagen mit 5,5 µg/kg Fett (1999) höher als in schwedischen Blutproben. Ergänzend wurden die PBDE-Gehalte in einigen Frauenmilchproben von Nordrhein-Westfalen aus den Jahren 1984, 1988 und 1999 retrospektiv untersucht. Eine Auswertung dieser Daten steht noch aus.

Um die in Deutschland bestehende Datenlücke zu füllen, hat das BgVV eine Studie zum Vorkommen von polybromierten Diphenylethern in Frauenmilch gestartet. Der Prüfplan mit der Darstellung des Studiendesigns sowie der Auswertestrategien wurde der Ethik-Kommission der Ärztekammer vorgelegt, ethische Bedenken bestehen nicht. Die Durchführung der Studie ist auch mit den datenschutzrechtlichen Regelungen konform, wie der Bundesbeauftragte für den Datenschutz nach Prüfung bestätigte.

Mit dieser Studie zu polybromierten Diphenylethern in Frauenmilch werden mehrere Ziele verfolgt:

Zunächst sollen die Gehalte der PBDE in Frauenmilchproben aus dem Berliner Raum kongenerenspezifisch ermittelt werden, um einerseits die aktuellen Rückstandsbelastungen und andererseits die vom gestillten Säugling mit der Muttermilch aufgenommenen Mengen dieser Substanzen charakterisieren zu können. Die bisherigen Erkenntnisse legen nahe, dass die Aufnahmemengen für den gestillten Säugling nicht mit gesundheitlichen Risiken verbunden sind. Anhand der aktuellen Daten soll dies überprüft werden.

Über mögliche Einflussfaktoren auf die in der Frauenmilch ermittelten PBDE-Gehalte und relevante Aufnahmewege bei der Allgemeinbevölkerung ist bisher wenig bekannt. Aufgrund



ähnlicher physiko-chemischer Eigenschaften sind hier Analogien zu den persistenten Organochlorverbindungen zu vermuten. Sie sollen in dieser Studie geklärt werden.

So ist für die persistenten Organochlorverbindungen nachgewiesen, dass über 90% der internen Exposition des Menschen auf den Verzehr von Lebensmitteln tierischer Herkunft zurückzuführen sind. Ob auch für die Exposition gegenüber den PBDE die Ernährung der entscheidende Einflussfaktor ist, ist noch unklar. Vergleichende Untersuchungen unter Einbeziehung von Müttern, die sich seit langem vegetarisch bzw. vegan ernähren und Müttern mit konventioneller Ernährungsweise sollen hier Aufschluss geben.

Das Studiendesign ist darüber hinaus so strukturiert, dass Aussagen zur Ausscheidungskinetik der PBDE im Verlauf der Laktationsperiode ableitbar sind. Von den persistenten Organochlorverbindungen in Frauenmilch ist bekannt, dass deren Gehalte im Laufe einer ca. 3-monatigen Stillperiode um 10-30% sinken. Inwieweit dies auch für PBDE-Rückstände zutrifft, wird geprüft.

Weitere Faktoren, wie z.B. epidemiologische Aspekte oder mögliche berufliche Expositionen werden in einem begleitenden Fragebogen erfasst und im Hinblick auf ihre Relevanz für die ermittelten PBDE-Gehalte in der Frauenmilch geprüft.

Mit dem gestarteten Vorhaben werden die von der EU aufgezeigten Fragestellungen aufgegriffen. Die Studie soll hierzu aktuelle Daten liefern, um auf dieser Grundlage die interne Exposition bewerten und die Notwendigkeit weiterer Maßnahmen zum Schutz des Verbrauchers prüfen zu können. Dies gilt insbesondere für die Frage, ob die vom Säugling beim Stillen aufgenommenen Mengen an PBDE zu einer gesundheitlichen Beeinträchtigung führen könnten. Gegebenenfalls sind im Sinne des vorsorgenden Gesundheitsschutzes Maßnahmen zur Minimierung dieser Rückstände in Frauenmilch zu fordern und in die Diskussion in der EU einzubringen.

Die Ergebnisse dieser Frauenmilchuntersuchungen sollen in die vom BgVV aufgebaute Frauenmilch- und Dioxin-Human-Datenbank des Bundes und der Länder aufgenommen werden und in die Überarbeitungen der EU-Risk Assessment Reports eingehen.

### 3.8.2.8 Variabilität von Enzymen

Zur gesundheitlichen Risikobewertung chemischer Stoffe gehört die Bewertung ausreichender Sicherheitsabstände (Margin of Safety Konzept) zwischen der Höhe der Exposition und NOAEL/LOAELs (No Adverse Effects Level = NOAEL; Lowest Observed Adverse Effects Level = LOAEL) zu relevanten toxikologischen Endpunkten. Hierbei müssen speziesspezifische toxikokinetische und -dynamische Unterschiede wie auch die Variabilität innerhalb der Spezies Mensch berücksichtigt werden. In der Regel wird beim Sicherheitsfaktorenkonzept die interindividuelle Variabilität innerhalb der Spezies Mensch mit einem Faktor von 10 berücksichtigt. Da dieser Faktor 10 eine reine Rechengröße darstellt, die aus biologisch-physiologischen Aspekten nicht begründbar ist, sind derzeit weltweit Aktivitäten im Gange (z.B. IPCS/WHO-Projekt: noncancer endpoints), um solche „default“ Annahmen durch datengestützte, realitätsnahe Sicherheitsfaktoren zu ersetzen. In diese Aktivitäten integriert sich ein Forschungsschwerpunkt im Fachbereich "Chemikalienbewertung", mit dem die interindividuelle Variabilität extrahepatischer Cytochrom-P450-Enzyme untersucht wird.

Die Transformation (der Metabolismus) von Chemikalien ist eine wichtige Determinante für die toxische Wirkung von Fremdstoffen. Metabolische Transformationen erfolgen in der Regel über fremdstoffmetabolisierende Enzyme, wobei Enzyme der P450-Familie eine zentrale Rolle einnehmen. Häufig initiieren sie die Abfolge mehrerer aufeinanderfolgender metabolischer Reaktionen. Voraussetzung für die toxischen Wirkungen von Chemikalien, die möglicherweise (z.B. Vinylchlorid) oder nachgewiesenerweise humankanzerogen (z.B. Benzol) sind, ist eine Aktivierung durch P450-Enzyme. Aktivierungsreaktionen gehen häufig mit der

Transformation in eine chemisch reaktive Spezies einher. CYP2E1 nimmt bei der Metabolisierung von Chemikalien die bedeutendste Rolle ein, jedoch sind auch andere Vertreter der P450-Familie (z.B. CYP1A, CYP1B1, CYP2C, CYP2D6, CYP3A) an der Umsetzung wichtiger Industrie- und Umweltchemikalien beteiligt. Mengenmäßig befindet sich der größte Anteil an P450-Enzymen in der Leber. Es ist bekannt, dass einzelne P450-Enzyme in der menschlichen Leber eine hohe Variabilität aufweisen. Bei einigen Vertretern der P450-Familie überschreitet die Variabilität den Faktor 10.

Die Leber stellt jedoch nicht unbedingt das Zielorgan für die toxischen Wirkungen von Chemikalien dar. Vielmehr weisen viele Chemikalien organspezifische Wirkungen auf. Für Benzol beispielsweise, das im Rahmen der EU-Altstoffbewertung in der Chemikalienbewertung des BgVV einen Bearbeitungsschwerpunkt bildete, stellt das Knochenmark ein wichtiges Zielorgan dar.

Mit dem Konzept der P450-abhängigen hepatischen Aktivierung, bei der meist kurzlebige, reaktive Spezies erzeugt werden - die dann erst ins Zielorgan gelangen müssen -, kann die organspezifische Wirkung vieler Chemikalien nicht oder nur unzureichend erklärt werden. Weiter können Chemikalien abhängig von der Art des Aufnahmepfades (inhalativ, oral, dermal) bestimmte Zielgewebe erreichen bzw. schädigen, ohne dass die Leber involviert ist. Forschungen auf dem Gebiet der P450, darunter eigene Untersuchungen, haben gezeigt, dass P450-Enzyme auch in extrahepatischen Geweben in ihrer katalytisch aktiven Form vorhanden sind, so dass sie im Zielorgan aktivierend (giftend) wirken können. Für die Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität in der Kapazität, Chemikalien zu metabolisieren, also für die Festsetzung von datengestützten, realitätsnahen Sicherheitsfaktoren, ist bisher nicht untersucht, wie sich die interindividuelle Variabilität relevanter P450-Enzyme in Zielorganen für die toxische Wirkung von Chemikalien darstellt und inwieweit hepatische und extrahepatische P450-Variabilitäten vergleichbar sind.

Im Rahmen der Forschungsaktivitäten wurde in humanen Leukozyten (50 individuelle Proben) und in humanen Colonproben (23 individuelle Proben, mikrosomale Fraktion) die qualitative und quantitative P450-Ausstattung mittels Gelelektrophorese und Western Blotting, Immunoquantifizierung und z.T. über Aktivitätsbestimmungen untersucht und mit literaturbekannten Daten zur P450-Ausstattung der menschlichen Leber verglichen. Für einen Vergleich der Variabilitäten wurde für jedes in einem Gewebe quantifizierte P450-Enzym das Verhältnis zwischen dem 95. und dem 5. Perzentil (P95/P05) gebildet und als Maß für die Variabilität herangezogen. Diese Werte sind in **Tabelle 14** dargestellt. Die Untersuchungen haben gezeigt, dass

- die P450-Ausstattung organspezifisch ist. Das heisst, sowohl die qualitative als auch die quantitative P450-Ausstattung ist in Leber und verschiedenen extrahepatischen Geweben unterschiedlich. Dies bedeutet u.a., dass die P450-Ausstattung minimal invasiv zugänglicher humaner Proben (z.B. Leukozyten) nicht auf die P450-Ausstattung in anderen Geweben schließen lässt,
- P450-Enzyme in verschiedenen Organen auch unterschiedliche interindividuelle Variabilität innerhalb des Menschen aufweisen,
- Die Variabilität von P450-Enzymen sowohl niedriger als auch deutlich höher sein kann als Faktor 10.

Die Ergebnisse zeigen, dass es für eine adäquate Risikobewertung von Chemikalien wichtig ist, die an der Aktivierung beteiligten P450-Enzyme zu kennen und die Variabilität des relevanten Enzyms zu berücksichtigen. Die Ergebnisse zeigen weiter, dass bei organspezifischer Toxizität die P450-Variabilität im Zielgewebe einbezogen werden sollte und dass ein Faktor von 10 für die interindividuelle Variabilität des Menschen u.U. nicht ausreichend protektiv sein könnte.

**Tabelle 14: Variabilität fremdstoffmetabolisierender P450-Enzyme in humanen Leukozyten (n = 50) und in humanen Colonmikrosomen (n = 23)**

P450 Enzym	P95/P05 in Leukozyten	P95/P05 im Colon
1A	6.9	16.8
1B1	3.7	17.8
2C8/9	5.8	7.9
2D6	32.6	30.5
2E1	3.3	4.8
3A	4.0	4.8

### 3.8.2.8 Arbeitsschwerpunkt: Risikokommunikation

Risikokommunikation wird als zielgerichteter Informationsaustausch zwischen Bürgern, politischen Institutionen, Behörden, Unternehmen, Verbänden, Bürgerinitiativen, Experten, Wissenschaftlern und Medien verstanden. Gegenstand der Kommunikation sind dabei das Schadenspotential eines Risikos (welche Schäden werden bei Eintritt des gesundheits-/umweltschädigenden Ereignisses auftreten), die verbleibenden Ungewissheiten (was ist nicht abschätzbar, was wissen wir nicht), die Bedeutung des Risikos, sowie die Maßnahmen und Handlungen, die getroffen werden, um das Risiko zu vermeiden, zu begrenzen und zu regulieren.

Ziel der Risikokommunikation ist nicht, die Akzeptanz von Risiken beim Bürger zu erhöhen. Vielmehr geht es darum, die unterschiedlichen Sichtweisen der am Risikokommunikationsprozess Beteiligten im Dialog zu vermitteln und auf diese Weise die Optionen zum Umgang mit einem Risiko und die Entscheidung für eine Option transparent zu machen. Daraus ist auch ersichtlich, dass Risikokommunikation kein abgeschlossener Prozess ist, sondern den Umgang mit Risiken von der Identifizierung an über die Bewertung bis hin zum Management durch Politik und Behörden begleiten muss. Durch einen offenen und permanenten Dialog der Behörden mit den Interessengruppen und ihren Vertretern (Stakeholders) wird das Verständnis für die gegenseitigen Positionen verbessert. Verläuft der Kommunikationsprozess erfolgreich, kann erreicht werden, dass sich unterschiedliche Ansichten über das Risiko möglicherweise angleichen.

Vertrauen und Qualität sind die Grundlage einer wirkungsvollen Risikokommunikation und wiegen weitaus schwerer als die Fülle der Information. Risikokommunikation darf nicht als Einbahnstraße aufgefasst, sondern muss als sich rückkoppelnder Prozess verstanden werden, der zu einem ständigen Informationsgewinn aller Beteiligten führt.

Risikokommunikation beinhaltet zahlreiche Faktoren, aber nicht alle sind gleichermaßen zu beeinflussen. Zu den nur schwer zu beeinflussenden Rahmenbedingungen zählt die gesellschaftliche Wahrnehmung eines Risikos. Selbstgewählte Risiken werden weitaus bereitwilliger akzeptiert als fremdbestimmte. Risikokommunikation kann nur dann gelingen, wenn sie berücksichtigt, auf welche Art und Weise Menschen Risiken wahrnehmen und wenn akzeptiert wird, dass Risikowahrnehmung im hohen Maße emotional und nicht rational beeinflusst ist. Dies muss beim Entwurf von Kommunikationsprogrammen berücksichtigt werden.

Auch das Selbstverständnis der Medien als einem der wichtigsten Mediatoren in der Risikokommunikation muss akzeptiert werden. Diese unterliegen aber ebenso wie andere Prozessbeteiligte wirtschaftlichen Zwängen. Risikokommunikation darf sich deshalb nicht auf die Information der Medien beschränken, sondern muss sich daneben gezielt an den Verbraucher wenden. Dies kann direkt, aber auch durch Verbraucherverbände und andere ‚NGOs‘

(non-governmental organizations), öffentliche Einrichtungen, Ärzte, Interessen- und Selbsthilfegruppen geschehen.

Andere Faktoren lassen sich im Sinne einer verbesserten Risikokommunikation leichter beeinflussen. Hierzu gehört die Kontinuität in der Kommunikation, die prozessbegleitend sein soll. Hierzu gehört aber auch die Qualität der Kommunikation und damit die Glaubwürdigkeit. Letztere muss von allen Beteiligten hart erarbeitet werden.

Ein nicht zu unterschätzender Faktor ist aber auch die Tatsache, dass Risikokommunikation kostspielig ist. Es müssen dafür sowohl die personellen als auch die finanziellen Mittel von den beteiligten Gruppen bereitgestellt werden.

Im Auftrag der OECD hat das BgVV die Leitung eines Projektes übernommen, am Beispiel chemischer Produkte nach Wegen zu suchen, Risikokommunikation erfolgreich zu etablieren. Im Laufe des Projektes wurde ein Workshop veranstaltet, bei dem 80 Vertreter aus Industrie, Politik, Wissenschaft, Behörden und Verbraucherinstitutionen aus 13 Ländern die Problematik eingehend diskutierten. Dies geschah auf der Basis von Arbeitsmaterial, das jedem interessierten online (<http://www.bgvv.de/publikationen/sonstige/index-e.htm>) oder als Buch zur Verfügung steht. Ziel des Projektes wird die Erarbeitung eines Leitfadens für die Risikokommunikation sein, der im Jahr 2002 veröffentlicht werden soll. Ein eigenes Forschungsprojekt im Rahmen des Programms „Umwelt und Gesundheit“ der Bundesregierung, das unter der Schirmherrschaft der Bundesministerien für Gesundheit (BMG) und Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) steht, soll diesen internationalen Leitfaden an deutsche Gegebenheiten adaptieren und Instrumente entwickeln, die es den Behörden erleichtern, die im Leitfaden formulierten Grundsätze praktisch umzusetzen. Dazu gehören auch Trainingsprogramme für Mitarbeiter, die mit der Risikokommunikation befasst sind. Ob sich behördliche Risikokommunikation mit diesen Mitteln tatsächlich erfolgreicher gestalten lässt, soll ein abschließendes Gutachten bewerten. Das Forschungsprojekt zur "Entwicklung eines mehrstufigen Verfahrens der Risikokommunikation" läuft bis Dezember 2002 und wird mit der Veröffentlichung eines Abschlussberichts enden.

### 3.8.3 Vergiftungsgeschehen

Neben der toxikologischen Prüfung der Wirkungen einer Chemikalie stellt die Ermittlung der Exposition die entscheidende Säule in der Beschreibung von Risiken dar. In diesem Sinne arbeitet die Fachgruppe "Vergiftungsgeschehen" seit mehreren Jahren an Konzepten zur Expositionsabschätzung. Dosierungen von Chemikalien können auf verschiedenen Wegen ermittelt werden. Auf der einen Seite können die Konzentrationen gemessen werden, z.B. in der Luft oder als Freisetzung aus verschiedenen Materialien. Messungen sind aber teuer und sie beschreiben oftmals nur eine bestimmte Situation, in der eine Exposition erfolgt. Die Übertragbarkeit derartiger Messdaten auf die Allgemeinheit ist schwierig. Der Schätzung der Exposition für Verbraucher über Modellrechnungen wird daher eine große Bedeutung beigemessen. Hierfür werden Szenarien formuliert, die hauptsächlich durch drei voneinander unabhängige Elemente charakterisiert werden können und dann in Modellen formuliert werden.

Exposition wird als "externe Exposition" beschrieben, nämlich als die Menge, mit der ein Kontakt erfolgt, und als "interne Exposition", die dadurch charakterisiert ist, wie ein Stoff aufgenommen wird, sich im Körper verteilt und wieder ausgeschieden wird. Auch hier können durch die Kenntnis der Kinetik und der Wirkung von Arzneimitteln Rückschlüsse auf das Verhalten von chemischen Stoffen im Körper gezogen werden. Die externe Exposition wird dabei wie folgt beschrieben:

## **Anwendung der Chemikalie**

Hier wird hauptsächlich untersucht, wie ein Stoff angewendet wird, wobei die benutzte Menge, die Häufigkeit und Dauer sowie die Anwendungsmodalitäten eingehen, die durch das jeweilige Produkt gegeben sind. Die Anwendungen beziehen sich dabei jeweils auf Kategorien (z.B. Haushaltsreiniger, Farben), denen die Produkte zugeordnet werden.

## **Freisetzung der Chemikalie**

In Abhängigkeit zu den jeweiligen chemischen und physikalischen Eigenschaften (z.B. Molekulargewicht und Dampfdruck) und der Matrix, in der sich der Stoff befindet, wird der Stoff an die Umgebung abgegeben und kann sich je nach Grad der Flüchtigkeit in der Luft verteilen oder wird - zumeist - an Partikel gebunden, was den Expositionspfad entscheidend mitbestimmt.

## **Verhalten der exponierten Personen**

Das Verhalten der exponierten Personen bestimmt das Ausmaß der Exposition entscheidend. So ist z.B. die Aufenthaltsdauer einer Person in einem Raum, in der sich ein Stoff verteilt, wichtig für die Schätzung der aufgenommenen Menge. Es liegt auf der Hand, dass für bestimmte Subpopulationen charakteristische Verhaltensmuster von erheblicher Bedeutung sind; hier sind insbesondere Kinder zu nennen.

Das "Aktionsprogramm Umwelt und Gesundheit" der Bundesregierung (APUG) hat im vergangenen Jahr die Frage nach besonderen Risiken von Kindern gestellt. Das BgVV hat sich in diesem Zusammenhang besonders damit beschäftigt, wie Kinder sich von Erwachsenen unterscheiden. Hierzu wurde im September 2001 ein Workshop durchgeführt, der sich in besonderem Maße mit der Exposition von Kindern befasste, und zu dem namhafte Experten aus dem In- und Ausland eingeladen waren.

### **3.8.3.1 Arbeitsschwerpunkt: Risikogruppe Kinder**

Kinder sind keine kleinen Erwachsenen. Diese oft wiederholte Feststellung ist Ausgangspunkt für die Frage, worin die Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen liegen und welche dieser Faktoren die Exposition am nachhaltigsten limitieren. Die Besonderheiten der externen Exposition, bei denen das kindliche Verhalten z.T. erheblich das Ausmaß der Exposition mitbestimmt, sind dabei besonders zu beachten wie auch die altersbedingte Entwicklung der physiologischen Funktionen, der Größen- und Organentwicklung sowie des Metabolismus, die die interne Exposition beeinflussen.

## **Verhalten der Kinder als expositionsbestimmender Faktor**

Kinder tragen zu ihrer eigenen Exposition in besonderem Masse dadurch bei, dass sie bestimmte, spezifische Verhaltensmuster haben. So zeigen zum Beispiel Beobachtungsstudien, dass es aufgrund der Kontamination der Hände etwa beim Spielen durch einen intensiven Hand-Mund-Kontakt zu einer ausgeprägten oralen Exposition kommen kann.

Der "Kontamination" der Hände wird, bezogen auf die unterschiedlichen Verhaltens- und Entwicklungsphasen, eine besondere Bedeutung beigemessen, und zwar überwiegend durch Staubpartikel, die Stoffe adsorbieren, so dass u.U. hohe Konzentrationen gemessen werden können. Während der frühen Entwicklungsphase werden Stoffe beim Krabbeln der Kinder auf dem Fußboden an den Händen "adsorbiert". Dies trifft vor allem für nicht-flüchtige Stoffe zu, die in Innenräumen verwendet werden und an Schweb- und Hausstaub adsorbiert werden. In späteren Entwicklungsphasen tritt beim Spielen im Freien an die Stelle des Stau-

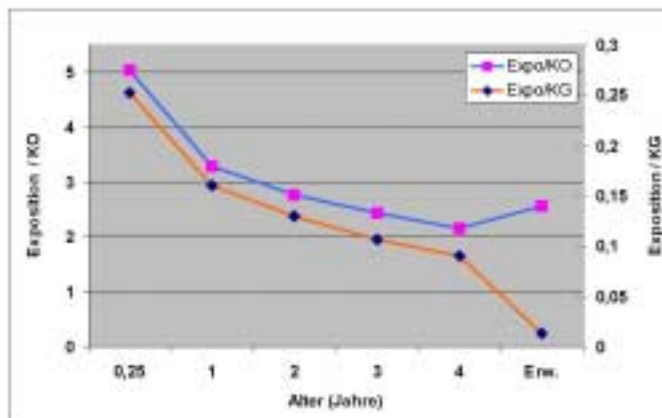
bes die Bodenaufnahme, z.B. beim Spielen im Sandkasten. Kleine Kinder stecken Erdboden, Sand und Gegenstände in den Mund. Die Stoffe, die für dieses Expositionsszenario in Frage kommen, sind eher im Umweltbereich zu sehen, z.B. durch Emissionen.

Ein weitere Quelle für Kontaminationen sind Haustiere, mit denen gelegentlich ein intensiver Körperkontakt stattfindet, nicht nur durch einfaches Streicheln, sondern auch durch Kuseln und teilweise direkten Mundkontakt.

Auch wenn die Untersuchungen hierzu noch in den Anfängen stehen, so kann bereits jetzt festgestellt werden, dass Kinder im Alter zwischen zwei und drei Jahren bis zu 30 Minuten täglich an ihren Händen lutschen. Aufgrund von Tracerstudien wurden Aufnahmen von Hausstaub von bis zu maximal 500 mg Staub bzw. Boden ermittelt. Dabei erstaunt, dass derartige Mengen bereits im Alter von unter einem Jahr vorkommen. Wahrscheinlich dürfte die Aufnahme im früheren Kindesalter eher durch Staub, im späteren Kindesalter eher durch Bodenaufnahme repräsentiert sein, wobei zusätzlich beobachtet wurde, dass Kinder sich praktisch nie die Hände waschen, es sei denn, sie werden ausdrücklich dazu aufgefordert. Vom sechsten Lebensjahr ab nimmt die Staubaufnahme deutlich ab.

### Körpergewicht und Körperoberfläche

In der Regel werden alle toxikologischen Bewertungen auf der Basis des Körpergewichtes durchgeführt. Es ist aber hinlänglich bekannt, dass die Körperfunktionen wie z.B. der Grundumsatz die metabolische Kapazität viel stärker mit der Körperoberfläche (OF) korreliert als mit dem Gewicht (KG). Es erscheint daher vernünftig zu sein, Expositionen auf die Körperoberfläche zu beziehen und nicht (nur) auf das Körpergewicht. In **Abbildung 4** ist dies an Hand der oralen Exposition von Permethrin über die Aufnahme von Hausstaub verdeutlicht.



**Abbildung 4: Altersabhängige Exposition ( $\mu\text{g}$  pro Tag) von ein- bis vierjährigen Kindern durch Staubaufnahme von Permethrin gegenüber Erwachsenen (95. Perzentile), bezogen auf die Körperoberfläche bzw. das Körpergewicht.**

Als Basis für die Betrachtung wurden 89 Messungen von Permethrin im Hausstaub von nordrhein-westfälischen Haushalten verwendet. Diese Angaben wurden für eine probabilistische Berechnung als kumulative Verteilung formuliert, wie auch die von Calabrese publizierten Staubaufnahmedaten. Die Berechnung wurde mittels Monte-Carlo-Analyse mit Hilfe des Computerprogramms @RISK nach der Formel "Exposition = Staubkonzentration \* Staubaufnahme/Gewicht bzw. Oberfläche" vorgenommen. Dabei wird deutlich, dass das Verhältnis Exposition/Körperoberfläche (Faktor  $\sim 2$ ) deutlich geringer schwankt als Exposition/Körpergewicht (Faktor  $< 20$ ). Daraus kann abgeleitet werden, dass Ergebnisse bei Erwachsenen eher auf Kinder extrapolierbar sind, wenn sie die Körperoberfläche berücksichtigen.

## Atemzeitvolumen

Für Schätzungen der inhalativen Exposition stellt das Atemzeitvolumen eine wichtige Standardgröße dar. Bei Kindern ist das Verhältnis Atemzeitvolumen/Alveolaroberfläche ca. 40mal größer als bei Erwachsenen, was erhebliche Konsequenzen für die geschätzte inhalative Aufnahme von Substanzen hätte. Bisher wird für die Schätzung der inhalativen Exposition das Atemzeitvolumen verwendet.

## Toxikodynamische und toxikokinetische Aspekte

Die altersabhängige Entwicklung und Reifung von Organen führt zu entsprechenden Veränderungen der Kinetik, d.h. der Prozesse der Aufnahme, Verteilung und Elimination von Giften (Toxikokinetik) wie auch der Wirkung von Giften (Toxikodynamik). So ist zu berücksichtigen, dass z.B. die Entwicklung des zentralen Nervensystems in den ersten zwei Lebensjahren erfolgt, die der Sexualorgane aber erst mit der Pubertät. Ein Stoff, der beide Systeme beeinflusst, hätte demnach völlig unterschiedliche Wirkungen bei Einwirkung im ersten oder vierzehnten Lebensjahr. Dass Kinder sogar weniger empfindlich gegenüber Chemikalien sein können, zeigt die Tatsache, dass sie zwischen dem ersten und fünften Lebensjahr eine bis zu zehnfach effizientere Metabolisierungskapazität haben. Das bedeutet, dass sie bestimmte Stoffe erheblich schneller eliminieren, und dass diese Stoffe damit für Kinder geringer toxisch sind als für Erwachsene. Umgekehrt erhöht sich die Toxizität, wenn giftige Stoffwechselprodukte gebildet werden.

## Gesundheitliche Gefahren

Aus den jährlich vorgelegten Berichten über die Mitteilungen bei Vergiftungen nach §16e Chemikaliengesetz trägt das BgVV in zunehmendem Maße zur Erkenntnisgewinnung über gesundheitliche Gefahren bei. Die Produktgruppen mit den wichtigsten toxikologisch relevanten Inhaltsstoffen, bei denen eine Häufung mäßiger bis schwerer gesundheitlicher Beeinträchtigungen beobachtet werden (auch bei Kindern), sind Farben und Lacke (*Lösemittel*), Lampenöle (*Paraffine*), Klebstoffe (*Lösemittel*), ätzende Haushaltsreiniger (*Säuren und Laugen*) und Insektizide (*Pyrethroide, Organophosphate*). Demnach können die Informationen aus diesen Meldungen am ehesten dazu verwendet werden, Verhaltensmuster von Kindern nachzuvollziehen. Kinder sind bei den Meldungen von Erkrankungen durch Lampenöle stark überrepräsentiert, wie auch bei den ätzenden Haushaltsreinigern. Als Ursache hierfür kann angesehen werden, dass es schon bei Kontakt mit geringen Mengen zu erheblichen gesundheitlichen Störungen kommen kann, wobei unzureichend aufbewahrte Behälter von Kindern mit ihrem natürlichen Entdeckungsdrang aufgestöbert werden und deren Inhalt in den Mund gesteckt wird. Es kann dann leicht zur Aufnahme von Flüssigkeit kommen, was im Falle der Lampenöle zu einer chemischen Pneumonitis durch Aspiration der Paraffine, im Falle der Haushaltsreiniger zu Verätzungen führt. Das kindliche Verhalten bestimmt hier direkt das Risiko. Eine entsprechende Risikominderung wäre leicht möglich, wenn die Produkte unerreichbar für Kinder wären. Da Lampenöle aber in den Lampen als dekorative Artikel und als Kerzenersatz in Haushalten auch für Kinder weiterhin erreichbar sind, ist die komplette Expositionsvermeidung in der Praxis nicht möglich. Daher wurden innerhalb der EU weitreichende Verkaufsbeschränkungen erlassen, die dazu geführt haben, dass die Lampenölhersteller auf andere, ungefährlichere Lampenöle zurückgreifen. Nach einer vom BgVV z.Zt. durchgeführten Studie, bei der alle deutschen Kinderkliniken eingeschlossen sind, ist eine deutlich abnehmende Tendenz schwerer Erkrankungen durch Lampenöle zu erkennen.

Anders hingegen sind die Zahlen bei Insektiziden zu sehen. Eine von uns publizierte zusammenfassende Übersicht zeigt, dass ein großer Teil auf akute Vergiftungen zurückgeführt werden kann, von denen die meisten in suizidaler Absicht erfolgen. Eine Differenzierung zwischen Kindern und Erwachsenen ist nicht möglich. Aus dem Jahresbericht 2000 ist aber er-

sichtlich, dass bei insgesamt 1616 Mitteilungen von Pestizidexpositionen nur 163 Kinder betroffen waren, davon 26 Fälle mit mäßig ausgeprägten bzw. schweren Symptomen. Auch auf o.e. Workshop konnte nicht geklärt werden, in welchem Ausmaß mit gesundheitlicher Beeinträchtigungen durch Pestizide bei bestimmungsgemäßer Anwendung zu rechnen ist. Alle vorliegenden Daten beziehen sich auf akute Vergiftungen. Hinsichtlich der Exposition von Kindern gegenüber Pflanzenschutzmitteln kann demnach zur Zeit weder Entwarnung gegeben werden, noch können vermutete Risiken eindeutig definiert und charakterisiert werden. Die o.g. dargestellte Exposition von Permethrin über den Hausstaub reicht zur Begründung eines Risikos nicht aus, da über den NOAEL von 5,0 mg/kg ein ausreichender Sicherheitsabstand errechnet werden kann.

### **Schlussfolgerung**

Kinder müssen als besondere Population berücksichtigt werden. Dabei wird in dieser Betrachtung nicht eine immer wieder postulierte, allgemein höhere Sensibilität von Kindern in die Überlegungen einbezogen, sondern leicht verfügbare anthropometrische Daten, von denen die meisten statistisch abgesichert sind und als repräsentativ angesehen werden können.

Schätzungen der Exposition bei Kindern sollten individuell erfolgen. Extrapolationen von Daten, die bei Erwachsenen gewonnen wurden, sind nur bedingt für Kinder anwendbar, am ehesten dann, wenn ein Bezug auf die Körperoberfläche vorgenommen wurde. Auch hier können weitere Faktoren, z.B. kindliche Verhaltensmuster, die Exposition zusätzlich und einseitig beeinflussen.

Die Kenntnis der Exposition gibt Anhaltspunkte dafür, wie Risikominderung im Kindesalter betrieben werden kann, z.B. durch eine konsequente Hygiene der Hände. Kinder sollten mit Haustieren nach deren Behandlung mit Mitteln gegen Flöhe oder Läuse keinen direkten Kontakt haben. Eine einfache, billige und effektive Maßnahme der Expositionsverminderung stellt die regelmäßige und konsequente Säuberung von Fußböden durch Wischen bzw. Saugen dar.

In der Bewertung und Information zum Vergiftungsgeschehen ist die Expositionsermittlung nicht nur ein wichtiges Instrument zur Risikobewertung. Sie geht auch Hand in Hand mit der Dokumentation und Auswertung von Fällen gesundheitlicher Beeinträchtigungen am Menschen. Die Lücken, die dabei ersichtlich sind, werden z.Z. in dem F&E-Vorhaben „Exposition Mensch“ bearbeitet, in dem bei Erkrankten den Umständen der Exposition systematisch nachgegangen wird.

### **3.8.4 GLP-Bundesstelle: Zusammenarbeit mit OECD, Bund und Ländern**

Vordringliche Aktivität der GLP-Bundesstelle (GLP-BSt) war im Berichtszeitraum die weltweite Harmonisierung der GLP-Überwachungsmaßnahmen. Hier ist die maßgebliche Beteiligung der GLP-BSt am Mutual Joint Visit (MJV)-Programm der OECD zu nennen. Diese multilateralen Verifizierungsbesuche von erfahrenen Inspektorenteams anderer Staaten zur Evaluierung der nationalen GLP-Überwachungssysteme wurden im Jahre 2001 erfolgreich beendet und brachten in einigen Staaten erhebliche Veränderungen hinsichtlich der jeweiligen GLP-Überwachungsprogramme bis hin zu Gesetzesänderungen.

Auch eine zweite Aktivität der OECD, die Erarbeitung eines Consensus Documents über die Anwendung der GLP-Grundsätze bei Multi-Site-Prüfungen, wurde von der GLP-BSt maßgeblich mitgestaltet (zwei von drei Sitzungen fanden im BgVV in Berlin statt). Zum neuen Chairman des OECD Panel on GLP wurde der Leiter der GLP-BSt gewählt.



Die fachliche Beratung und Zusammenarbeit mit den Ländern (§ 19d Abs.1 ChemG) erstreckte sich auf Aktivitäten im "Bund-Länder-Arbeitskreis GLP" (BLAC-GLP), in dem Empfehlungen zur Anpassung und Veröffentlichung der revidierten GLP-Grundsätze erarbeitet und als "Empfehlungen zur Anwendung der GLP-Grundsätze auf eigenständige Prüfstandorte" veröffentlicht wurden.

Die weitere positive Zusammenarbeit mit den Ländern betraf in der Hauptsache die nationale Überwachungstätigkeit, z.B. Meldung von GLP-Inspektionen, Übersendung und Auswertung von GLP-Inspektionsberichten etc. Seit Beginn der staatlichen GLP-Überwachung (08/90) wurden insgesamt 208 Prüfeinrichtungen im GLP-Überwachungsprogramm für Deutschland registriert. Keiner Prüfeinrichtung musste bisher die GLP-Bescheinigung wegen festgestellter Nichteinhaltung der GLP-Anforderungen entzogen werden. Einer Prüfeinrichtung konnte die GLP-Konformität nicht bescheinigt werden. Die Zahl der Prüfeinrichtungen, für die der GLP-Status als beendet mitgeteilt worden war, weil die Prüfeinrichtung inzwischen geschlossen wurde oder keine GLP-pflichtigen Prüfungen mehr durchgeführt werden, belief sich auf 48. In den o.g. 208 Prüfeinrichtungen wurden insgesamt 566 Inspektionen durchgeführt.

Hinsichtlich der Erteilung von GLP-Bestätigungen gemäß § 19b Abs. 2 Nr. 3 ChemG wurden von der GLP-BSt bis dato 26 Inspektionen in sogenannten Drittländern durchgeführt. Dieses sind Länder, die nicht EU-Mitgliedstaaten sind und die mit Deutschland kein bzw. nur ein eingeschränktes Abkommen zur bilateralen Anerkennung der GLP-Überwachung haben. Inspiziert wurden eine Prüfeinrichtung in Indien, vier Prüfeinrichtungen in Israel, sieben Prüfeinrichtungen in Japan, fünf Prüfeinrichtungen in Ungarn und eine Prüfeinrichtung in Tschechien. Zu den unter Federführung der GLP-BSt durchgeführten Inspektionen wurden dreizehn Inspektoren aus den Bundesländern zugezogen.

Study audits - zum einen auf Antrag des BgVV in einer amerikanischen Prüfeinrichtung, zum anderen auf Antrag der FDA in zwei deutschen Prüfeinrichtungen - wurden von der GLP-BSt koordiniert und aktiv begleitet.

Im Berichtszeitraum wurden von den Ländern drei Prüfungen aus deutschen Prüfeinrichtungen als nicht GLP-konform gemeldet. Diese Meldungen wurden umgehend der entsprechenden deutschen Bewertungsbehörde sowie den OECD-Mitgliedsstaaten mitgeteilt. Zu 40 Anfragen von deutschen Bewertungsbehörden zum GLP-Status von ausländischen Prüfeinrichtungen wurde von der GLP-BSt recherchiert und berichtet.

Des Weiteren stellte die GLP-BSt ihr "Know How" als QM-Koordinator für die Vorbereitung einer notwendigen Gesamtkreditierung aller Laborbereiche im BgVV zur Verfügung. Der Antrag auf Akkreditierung nach DIN/ISO 17025 steht unmittelbar bevor.

### **3.9 Fachgruppe 91**

#### **Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET)**

- Erfassung, Dokumentation und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen mit dem Ziel, Tierversuche so weit wie möglich zu vermeiden und Wissenschaft und Forschung zum Einsatz tierversuchsfreier Methoden zu bewegen. Zu diesem Zweck wird eigene Forschung durchgeführt; und es werden Forschungsaufgaben an andere Institutionen vergeben.

- Spezielle Aufgaben des Tierschutzes in Haltung und Transport von Nutztieren-

##### **3.9.1 Detaillierte Aufgabenbeschreibung**

##### **3.9.2 Dokumentation und Information**

###### **3.9.2.1 Informationsdienst**

###### **3.9.2.2 ZEBET-Datenbank**

##### **3.9.3 Validierung und Behördliche Anerkennung**

###### **3.9.3.1 ECVAM (Europäische Validierungsbehörde) Projekt: "Validierungsstudie von drei In-vitro-Embryotoxizitätstests"**

###### **3.9.3.2 EU Kommission akzeptiert *in vitro* Phototoxizitätstest als erste experimentell validierte tierversuchsfreie Prüfmethode in der Sicherheitstoxikologie**

###### **3.9.3.3 Behördliche Anerkennung von zwei Alternativmethoden durch die OECD 2001**

##### **3.9.4 Forschung und Forschungsförderung**

###### **3.9.4.1 BMBF-Verbundprojekt: "Weiterentwicklung eines In-vitro-Embryotoxizitätstests mit embryonalen Stammzellen: Verwendung molekularer Marker zur Erfassung verschiedener Differenzierungsendpunkte - Teilprojekt 1"**

###### **3.9.4.2 BMBF-Projekt: "Primordiale Keimzellen der Maus als In-vitro-Modell zur Erfassung von Fertilitätsbeeinträchtigungen"**

###### **3.9.4.3 Vorbereitung einer Validierungsstudie in Zusammenarbeit mit dem Validierungszentrum der US-Bundesbehörden ICCVAM über In-vitro-Methoden zur Bewertung der akuten systemischen Toxizität**

###### **3.9.4.4 Forschungsförderung: Vergabe von Forschungsmitteln für die wissenschaftliche Erarbeitung von Tierversuchersatzmethoden**

##### **3.9.5 Mitarbeit in internationalen Gremien**

##### **3.9.6 Auszeichnungen**

##### **3.9.7 ZEBET-Kommission**

##### **3.9.8 Spezielle Fragen des Tierschutzes bei Haltung, Transport und Schlachtung**

###### **3.9.8.1 Detaillierte Aufgabenbeschreibung**

###### **3.9.8.1.1 Beratung von Bundesregierung, Länderbehörden, wissenschaftlichen Einrichtungen und von Fachgremien bei Vorbereitung und Vollzug von tierschutzrelevanten Rechtsvorschriften**

###### **3.9.8.1.2 Mitarbeit in nationalen und internationalen Gremien**

###### **3.9.8.1.3 Durchführung von wissenschaftlichen Forschungsvorhaben**

### 3.9.1 Detaillierte Aufgabenbeschreibung

Die 1989 gegründete "Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch" (ZEBET) im BgVV hat die behördliche Aufgabe, Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen zu erfassen, zu bewerten und ihre Anerkennung zu erreichen. Darüber hinaus ist ZEBET im Rahmen des Vollzuges des Tierschutzgesetzes (TSchG) für die zuständigen Behörden der Bundesländer als Auskunftsstelle für Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen tätig. Dazu wurde die ZEBET-Datenbank (AnimAlt-ZEBET) über Alternativmethoden etabliert, die seit Anfang des Jahres 2000 über DIMDI im Internet in englischer Sprache kostenlos abrufbar ist:

(<http://www.bgvv.de/index.htm?tierschutz/zebet/arbeitsgebiete/doku/datenbank/index.htm>).

Eine weitere Aufgabe ist die experimentelle Validierung tierversuchsfreier Methoden, um ihre Aufnahme in internationale behördliche, sicherheitstoxikologische Prüfrichtlinien zu erreichen. ZEBET nimmt als staatliche Einrichtung international eine Sonderstellung ein, da ähnliche Institutionen im Ausland über Spenden der Industrie finanziert werden. Seit 1994 wird die Arbeit der ZEBET von einer Kommission begleitet, deren Mitglieder vom BMVEL berufen werden. Die Kommission besteht aus Wissenschaftlern der chemisch-pharmazeutischen Industrie, Vertretern von Tierschutzorganisationen, einer Länderbehörde sowie der Bundesministerien BMVEL, BMG, BMBF und BMU.

Die Aufgabe von ZEBET umfaßt die drei Gebiete

- Dokumentation und Information,
- Bewertung/Validierung und
- Forschung/Forschungsförderung.

Diesen Funktionen entspricht die Gliederung in die Fachgebiete ZEBET 1, 2 und 3. Zusätzlich wurde 1995 das Fachgebiet 'Spezielle Fragen des Tierschutzes' (FG 911) der ZEBET zugeordnet.

Bei **ZEBET 1 (Dokumentation und Information)** werden Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen in der ZEBET Datenbank für Alternativmethoden zu Tierversuchen (AnimAlt-ZEBET) dokumentiert und auf ihre Eignung zur praktischen Anwendung bewertet. Für den Informationsdienst nutzt ZEBET die eigene ZEBET Datenbank für Alternativmethoden und führt über DIMDI Recherchen in internationalen Literatur- und Faktendatenbanken durch. Die ZEBET Datenbank wird seit Beginn des Jahres 2000 über DIMDI in englischer Sprache kostenlos im Internet angeboten (siehe oben).

**ZEBET 2 (Bewertung und Validierung)** ist gutachterlich tätig und hat die Aufgabe, experimentelle Validierungsstudien in Kooperation mit dem EU-Validierungszentrum ECVAM (European Centre for the Validation of Alternative Methods), dem BMBF-Schwerpunkt "Ersatzmethoden zum Tierversuch" und der deutschen Stiftung zum Ersatz von Tierversuchen (set) zu initiieren, zu koordinieren und sich auch experimentell zu beteiligen. International kooperiert ZEBET auf dem Gebiet der experimentellen Validierung von Alternativmethoden zu Tierversuchen eng mit dem EU-Validierungszentrum ECVAM in Ispra (Italien) sowie mit ICCVAM, dem Validierungszentrum der US-Bundesbehörden (US Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods), im NIEHS in Research Triangle Park (National Institute of Environmental Health Services, USA).

Bei **ZEBET 3 (Forschung und Forschungsförderung)** standen für die Vergabe von Forschungsmitteln zur wissenschaftlichen Erarbeitung von Ersatzmethoden zum Tierversuch seit 1990 etwa 350.000 € pro Jahr zur Verfügung. Im Labor von ZEBET 3 wird seit dem Jahr 2000 mit Unterstützung des BMBF in einem Kooperationsprojekt mit den Arzneimittelfirmen Bayer AG, Boehringer Ingelheim Pharma KG und Schering AG an der Verbesserung eines In-vitro-Embryotoxizitätstests gearbeitet, bei dem embryonale Stammzellen der Maus eingesetzt werden. Der embryonale Stammzelltest (EST) wurde bei ZEBET entwickelt und in ei-

nem EU-Projekt erfolgreich validiert. Ziel des BMBF-Projektes ist die Etablierung molekularer Endpunkte im EST.

### Internationale Kooperation

Der Leiter ZEBET vertritt Deutschland im Wissenschaftlichen Beirat der ECVAM.

Außerdem gehört ZEBET zu den Mitherausgebern zweier angesehenen wissenschaftlichen Zeitschriften für das Gebiet der Alternativmethoden zu Tierversuchen im englischen Sprachraum - ALTA (Alternatives to Laboratory Animals), die in Nottingham erscheint, und ALTEX (Alternativen zu Tierexperimenten), die in Zürich erscheint.

## 3.9.2 Dokumentation und Information

### 3.9.2.1 Informationsdienst

#### Aufgaben und Ziele des Informationsdienstes

Im Rahmen des Vollzuges des Tierschutzgesetzes in Deutschland fertigt ZEBET auf Anfragen von Länderbehörden zu Anträgen auf Genehmigung oder Anzeigen von Tierversuchsvorhaben auf dem Wege der Amtshilfe in strittigen Fällen Gutachten an und berät Behörden bei der Erfüllung tierschutzrechtlicher Vorschriften. Darüber hinaus beantwortet ZEBET Anfragen von Wissenschaftlern, Tierschutzbeauftragten und anderen Interessenten zur Anwendung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen. Außerdem ist ZEBET in die wissenschaftliche Begutachtung von nationalen und internationalen Forschungsprojekten und von Tierschutz-Forschungspreisen eingebunden, die die Entwicklung oder Validierung von Alternativmethoden zum Ziel haben.

Für die gutachterlichen Stellungnahmen benutzt ZEBET folgende Quellen:

- die eigene ZEBET-Datenbank über Ersatz- und Ergänzungsmethoden (siehe nächster Abschnitt);
- Berichte, Protokolle und Literatur, über die ZEBET aufgrund der Tätigkeit in nationalen und internationalen Validierungsprojekten, in Normenausschüssen und anderen Arbeitsgruppen verfügt;
- Recherchen in nationalen und internationalen biomedizinischen Literatur- und Faktendatenbanken über DIMDI.

#### Wer nutzt den ZEBET Informationsdienst?

**Abbildung 1** zeigt, dass von 1990 bis 2001 insgesamt 3068 Anfragen von ZEBET beantwortet wurden; 2001 insgesamt 455 Anfragen. Die prozentualen Anteile einzelner Institutionen an den Anfragen in 2001 werden in der **Abbildung 2** dargestellt. Die Hälfte der Anfragen stellten Wissenschaftler aus der Industrie, Universitäten und Forschungszentren im In- und Ausland, für die ZEBET inzwischen ein kompetenter Ansprechpartner ist. Die **Abbildung 3** zeigt die Verteilung der Anfragen auf das In- und Ausland für die Jahre 1996 bis 2001. Grundsätzlich stieg in den letzten Jahren die Anzahl der Anfragen zu In-vitro-Methoden von Laboratorien im In- und Ausland, die neue Methoden etablieren möchten. Diese Entwicklung beruht auf der zunehmenden Anerkennung sicherheitstoxikologischer In-vitro-Prüfmethoden, die von ZEBET international in enger Kooperation mit der EU und mit der chemisch-pharmazeutischen und kosmetischen Industrie validiert wurden.

#### Abbildung 1: Anfragen an den ZEBET-Informationsdienst

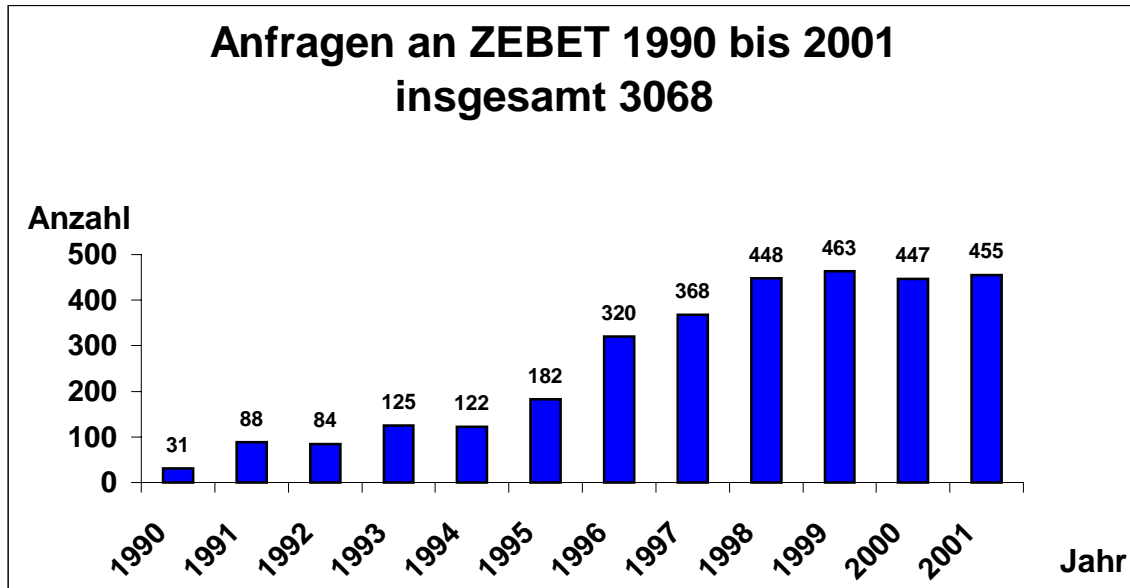
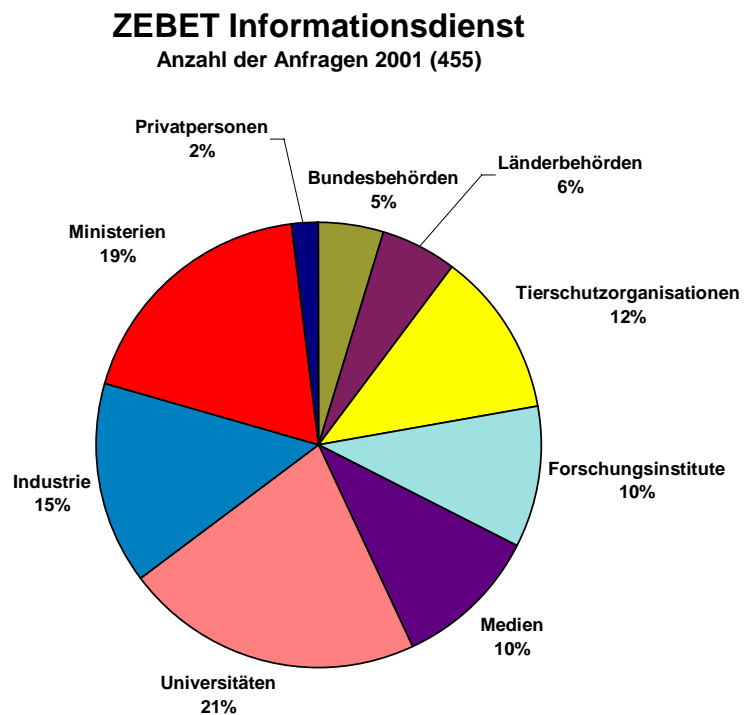
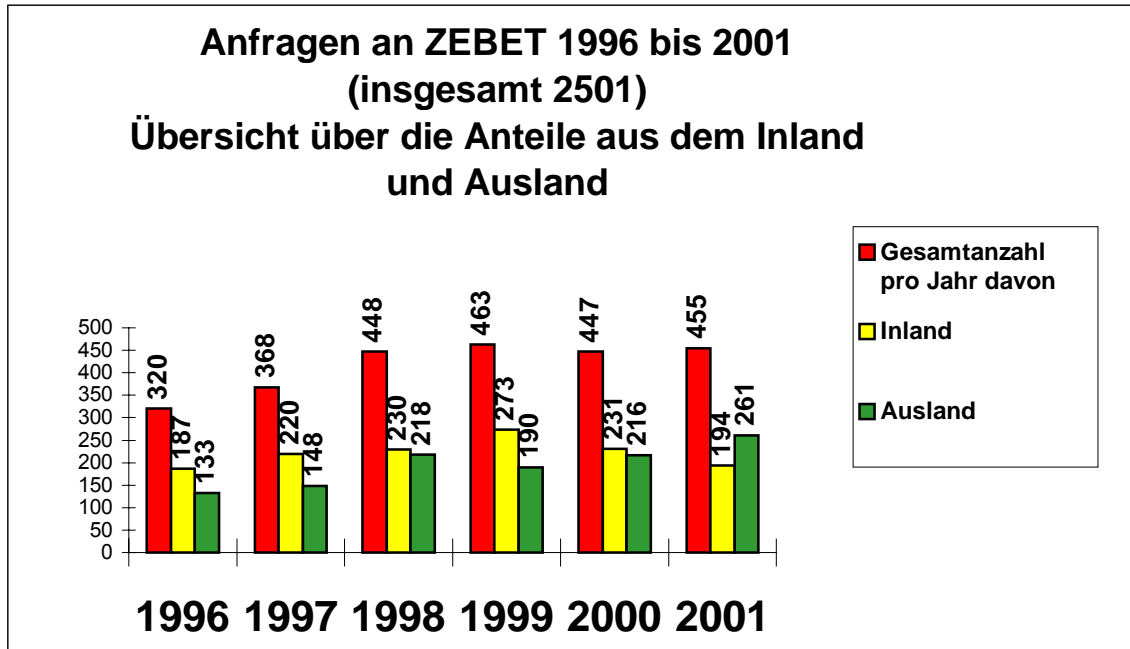


Abbildung 2. Nutzer des ZEBET-Informationdienstes



**Abbildung 3: Nationale und internationale Anfragen an den ZEBET-Informationssdienst**


### 3.9.2.2 ZEBET-Datenbank (AltAnim-ZEBET)

#### Aufgabenstellung der ZEBET-Datenbank

Das deutsche Tierschutzgesetz und die übergeordnete EU-Richtlinie 86/609/EEC zum Schutz von Versuchstieren schreibt den Wissenschaftlern vor, bei der Vorbereitung ihrer Versuchsvorhaben zu prüfen, ob der verfolgte Zweck nicht durch andere Methoden oder Verfahren als den Tierversuch erreicht werden kann (§ 7, Abs. 2, Satz 2 Tierschutzgesetz). Die ZEBET-Datenbank hat die Aufgabe, die Prüfung der Unerlässlichkeit von Tierversuchen durch relevante Informationen zu unterstützen.

#### Zugriff auf die ZEBET-Datenbank

Auf die ZEBET-Datenbank kann online sowohl über das Deutsche Institut für Medizinische Information und Dokumentation (DIMDI, <http://www.dimdi.de>) als auch über die Webseite des BgVV (<http://www.bgvv.de>) zugegriffen werden. Den Wissenschaftlern, Behördenvertretern aber auch allen anderen interessierten Besuchern der Datenbank stehen alle Leistungen des DIMDI-Benutzerservices zur Verfügung. Hinweise für die Suchfunktionen werden in der sogenannten „Memokarte zur ZEBET-Datenbank“ von DIMDI gegeben. Der Zugriff auf die Datenbank ist ohne Anmeldung kostenfrei möglich. Benutzerführungen werden sowohl in deutscher als auch in englischer Sprache angeboten.

Die ZEBET-Datenbank erreichte in 2000 und 2001 folgende Zugriffszahlen:

- insgesamt 22.400 Zugriffe vom Februar bis Dezember 2000,
- insgesamt 17.274 Zugriffe vom Januar bis September 2001.
- Die Mehrzahl der Zugriffe kam aus Deutschland. Die Zugriffe aus dem Ausland kamen besonders häufig aus Spanien und Italien.

Für die Akzeptanz der ZEBET-Datenbank ist es wichtig, dass inzwischen Links zur ZEBET-Datenbank von deutschen Universitäten, europäischen und amerikanischen Institutionen eingerichtet wurden.

### **Inhalt der ZEBET-Datenbank**

Die Dokumente der Datenbank werden in Englisch angefertigt, um eine reibungslose Suche in allen Abschnitten der Datenbank einschließlich aller bibliographischen Daten zu sichern. Dabei wird anerkannt, dass der überwiegende Teil der naturwissenschaftlichen Literatur in englischer Sprache veröffentlicht wird.

Die in der Fachliteratur beschriebenen Alternativmethoden werden vor ihrer Aufnahme in die ZEBET-Datenbank eingehend nach wissenschaftlichen Kriterien bewertet. Diese Kriterien entsprechen dem Prinzip der "3 R" von Russel und Burch (1959); das heißt, es werden ausschließlich Methoden dokumentiert, die mindestens eine der drei folgenden Anforderungen erfüllen:

- Durch die Anwendung der Methode werden Tierversuche ersetzt ("Replacement"),
- die Zahl der Versuchstiere wird reduziert ("Reduction"),
- das Leiden und die Schmerzen der Versuchstiere werden vermindert ("Refinement").

Außerdem werden der Entwicklungsstand und die wissenschaftliche bzw. behördliche Akzeptanz der Alternativmethode bewertet und dokumentiert. Die Dokumente der ZEBET-Datenbank gliedern sich in Datenfelder auf: Bezeichnung der Methode, Schlagwörter, Bewertung, Zusammenfassung und Literatur.

In der Datenbank sind bisher 74 Methoden dokumentiert. Als Schwerpunkt werden Alternativmethoden dokumentiert, die für pharmakologische und toxikologische Fragestellungen entwickelt wurden. Daneben werden aber auch Methoden aus anderen Fachgebieten dokumentiert, wie z.B. aus der Mikrobiologie, Immunologie, Lebensmittelhygiene und Neurologie. ZEBET ist für die fortlaufende Aktualisierung der bereits vorhandenen Dokumente und die Anfertigung neuer Dokumente verantwortlich.

### **Besonderheiten der ZEBET-Datenbank**

Die Datenbank zeichnet sich durch zwei Besonderheiten aus:

#### *1. Wissenschaftliche Bewertung der dokumentierten Methoden*

Die ZEBET-Datenbank unterscheidet sich von anderen nationalen und internationalen Datenbanken über Alternativmethoden zum Tierversuch dadurch, dass der Entwicklungsstand jeder Methode, ihre Relevanz für den Tierschutz, die experimentelle Validierung und die wissenschaftliche bzw. behördliche Akzeptanz bewertet und dokumentiert sind.

#### *2. Gleichzeitige Recherche in mehreren Datenbanken*

DIMDI bietet seinen Nutzern sehr gute Suchmöglichkeiten an. Dazu gehört die gleichzeitige Recherche in mehreren Datenbanken. So ist es möglich, in der ZEBET-Datenbank allein zu recherchieren oder für die Recherche die ZEBET-Datenbank z.B. mit MEDLINE zu verknüpfen. Die Nutzer können so zu einem Thema die ZEBET-Datenbank und gleichzeitig die von MEDLINE erfasste und verschlagwortete Literatur abfragen.

### **Sonderforschungsprojekt zur Erweiterung der ZEBET-Datenbank**

Die Mitarbeiter der ZEBET-Datenbank haben 2001 wichtige Vorbereitungen zur Durchführung des bewilligten Sonderforschungsprojekts "Indexierung biowissenschaftlicher Informationen unter besonderer Berücksichtigung von Online-Datenbanken für Alternativmethoden zu Tierversuchen" abgeschlossen und werden in 2002 mit den eigentlichen Arbeiten beginnen.

Der Hintergrund dieses Projektes ist die Tatsache, dass es gegenwärtig für die Indexierung (Verschlagwortung) von Online-Datenbanken für Alternativmethoden weder Anleitungen, Regelwerke wie einen Thesaurus, noch publizierte Erfahrungsberichte gibt. Das liegt sicher auch daran, dass auf diesem Gebiet weltweit erst seit ca. zehn Jahren gearbeitet wird. Eine gute Indexierung wird aber grundsätzlich als eine Voraussetzung für das Auffinden von Informationen betrachtet.

Was ist eine gute Indexierung von Alternativmethoden? Diese Frage wurde bisher weder für Datenbanken noch für andere relevante Adressen im Internet beantwortet. ZEBET bringt in das Projekt seine langjährigen praktischen Erfahrungen auf dem Gebiet der Dokumentation von Alternativmethoden ein. Unabhängig davon wird ZEBET in diesem Projektes eng mit der Fachhochschule Potsdam, Institut für Information und Dokumentation, zusammenarbeiten.

### **Forschungspreis 2001 für die ZEBET-Datenbank (AltAnim-ZEBET)**

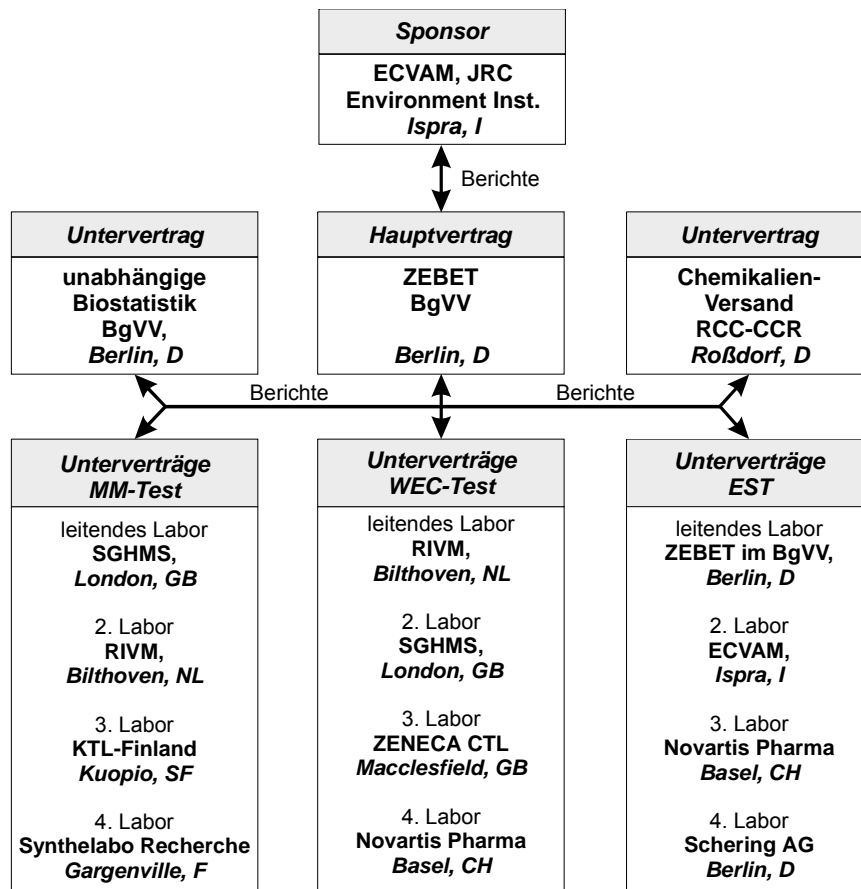
Im September 2001 wurde die ZEBET-Datenbank (AltAnim-ZEBET) mit dem Herbert-Stiller-Forschungspreis 2000 ausgezeichnet. Der Herbert-Stiller-Forschungspreis 2000 war mit 50.000 DM dotiert und wurde zu gleichen Teilen von den Tierschutzvereinigungen „Ärzte gegen Tierversuche e.V.“ und „Bürger gegen Tierversuche e.V. Hamburg“ gestiftet. Der Preis wurde am 8. September 2001 im Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin durch die Vorsitzenden der beiden Tierschutzvereinigungen, Herrn Dr. Bernhard Rambeck und Frau Simone Runde, überreicht. Die „Ärzte gegen Tierversuche“ bemühen sich vor allem um die Aufklärung der Öffentlichkeit über Tierexperimente und über Möglichkeiten des Ersatzes von Tierversuchen. Die Auszeichnung mit dem Herbert-Stiller-Forschungspreis ist eine Bestätigung für die Akzeptanz und Anerkennung der ZEBET-Datenbank. Der Forschungspreis wird zweckgebunden für den weiteren Aufbau der ZEBET-Datenbank verwendet.

### **3.9.3 Bewertung und Validierung**

#### **3.9.3.1 ECVAM-Projekt „Validierungsstudie von drei In-vitro-Embryotoxizitätstests“**

Von 1997 bis 2000 koordinierte ZEBET im Auftrag der ECVAM eine Studie zur Prävalidierung und Validierung von drei In-vitro-Embryotoxizitätstests. Bei diesen Tests handelt es sich um Systeme mit Kulturen ganzer Rattenembryonen (Whole Embryo Culture Test, WEC-Test), mit Kulturen von primären Zellen der Extremitätenknospen von Rattenembryonen (Micromass-Test, MM-Test) und mit einem In-vitro-Differenzierungsmodell mit embryonalen Stammzellen der Maus. Letzterer (Embryonaler Stammzelltest, EST) wurde bei ZEBET entwickelt, und mit diesem Test nahm die ZEBET auch selbst an der Studie teil. Die Struktur der Studie ist in **Abbildung 4** dargestellt. Jeder der Tests wurde in vier teilnehmenden Laboratorien mit je 20 Testsubstanzen unter blinden Bedingungen nach den formalen Validierungskriterien der ECVAM durchgeführt. Die Testsubstanzen wurden sehr sorgfältig aufgrund umfangreicher Kenntnisse über deren embryotoxische Wirkung in Tierversuchen und aufgrund vorhandener Daten am Menschen ausgewählt. Sie wurden in die drei Embryotoxizitätsklassen "*nicht embryotoxisch*", "*schwach embryotoxisch*" und "*stark embryotoxisch*" kategorisiert. Bei den Teilnehmern handelt es sich um Laboratorien der Industrie, Universitäten und Behördliche Einrichtungen im Europäischen Raum.





**Abbildung 4:** Struktur der Validierungsstudie. Dargestellt sind die in die Validierungsstudie involvierten Vertrags- und Untervertragsnehmer. Die Untervertragsnehmer berichten dem Hauptvertragsnehmer ZEBET über ihre Ergebnisse, die von ZEBET zusammengefasst und an den Sponsor ECVAM berichtet werden. Die Beziehungen der Institutionen untereinander sind durch Pfeile gekennzeichnet (WEC, Whole Embryo Culture; MM, Micromass; EST, Embryonaler Stammzelltest).

Ziel dieses Projektes war die Entwicklung von Prädiktionsmodellen und die Validierung der drei In-vitro-Embryotoxizitätstests. Im Berichtszeitraum 2000/2001 wurden die letzten praktischen Versuche abgeschlossen und die biometrische Auswertung aller Daten bei ZEBET durchgeführt. Die Publikation mit vergleichenden Ergebnissen der drei In-vitro-Methoden befindet sich im Druck.

## Material und Methoden

### Testchemikalien

Die Testchemikalien der Validierungsstudie sind in **Tabelle 1** dargestellt. Die sechs Testsubstanzen der Phase I der Validierungsstudie, die u.a. die Grundlage zur Berechnung der Prädiktionsmodelle beim MM Test und beim WEC bildeten, sind im Teil A dargestellt, während die 14 Testsubstanzen der Phase II zur Evaluierung im Teil B stehen.

**Tabelle 1: Liste der Testchemikalien der Validierungsstudie**
**a) Phase I: 6 Testsubstanzen**

Testsubstanz	CAS No.	Hersteller	Cat. No.
<b><i>In vivo stark embryotoxisch</i></b>			
hydroxyurea	127-07-1	Sigma	H8627
6-aminonicotinamide	329-89-5	Sigma	AO630
<b><i>in vivo schwach embryotoxisch</i></b>			
boric acid	-	TiHo Hannover	B7660
salicyl acid sodium salt	54-21-7	Sigma	S3007
<b><i>in vivo nicht embryotoxisch</i></b>			
acrylamide	79-06-1	Sigma	A9099
dimethylphthalate	131-11-3	Merck	8.00918

**b) Phase II: 14 Testsubstanzen zur Evaluierung**

Testsubstanz	CAS No.	Company	Cat. No.
<b><i>In vivo stark embryotoxisch</i></b>			
5-bromo-2'-deoxyuridine	59-14-3	Sigma	B9285
methyl mercury chloride	115-09-3	Aldrich	442534
methotrexate	59-05-2	Sigma	A6770
all-trans-retinoic acid	302-79-4	Roche	Dr. H. Bürgin
<b><i>in vivo schwach embryotoxisch</i></b>			
pentyl-4-yn-VPA	-	TiHo Hannover	Prof. H. Nau
valproic acid	99-66-1	Merck	8.14439.0025
lithium chloride	7447-41-8	Sigma	L4408
dimethadione	695-53-4	Sigma	D7631
methoxyacetic acid	625-45-6	Merck	8.21532
<b><i>in vivo nicht embryotoxisch</i></b>			
isobutyl-ethyl-VPA	-	TiHo Hannover	Prof. H. Nau
D-(+)-camphor	464-49-3	Sigma	C9380
diphenhydramine hydrochloride	147-24-0	Sigma	D3630
penicillin G sodium salt	69-57-8	Sigma	PEN-NA
saccharin sodium hydrate	82385-42-0	Sigma	S1002

**Embryonaler Stammzelltest (EST)**

Embryonale Stammzellen (ES-Zellen) der Maus können in Zellkultur mit Hilfe des „Leukemia Inhibitory Factor“ (LIF) im undifferenzierten Stadium kultiviert werden (Williams *et al.*, 1988). Der bei ZEBET entwickelte EST nutzt die Fähigkeit dieser embryonalen Stammzellen, *in vitro* unter definierten Kulturbedingungen ohne die Einwirkung von LIF in spontan kontrahierende Herzmuskelzellen zu differenzieren. Der Einfluss von Testsubstanzen auf die Differenzierung von Herzmuskelzellen, die sich aus ES-Zellen der Linie D3 entwickeln (Kontraktionen, die bei mikroskopischer Auswertung registriert werden), wird verglichen mit dem im MTT-Test ermittelten zytotoxischen Effekt auf ES-Zellen und dem zytotoxischen Effekt auf differenzierte Fibroblasten-Zellen der Maus-Linie 3T3. Die IC<sub>50</sub>-Konzentrationen für die Zytotoxizität und die Differenzierung werden anhand von Konzentrations-Wirkungs-Kurven bestimmt. Dabei dienen die IC<sub>50</sub>-Konzentrationen für den zytotoxischen Effekt auf 3T3-Zellen und ES-Zellen (IC<sub>50</sub>D3, IC<sub>50</sub>3T3) und die IC<sub>50</sub>-Konzentrationen für die Inhibition der Differenzierung (ID<sub>50</sub>) von ES-Zellen zur Klassifizierung der Testsubstanzen in die drei Embryotoxizitätsklassen *nicht*, *schwach*, oder *stark embryotoxisch* mit Hilfe eines Prädiktionsmodells (=PM), das durch Diskriminanzanalyse erstellt wurde.

**Micromass (MM)-Test**

Am Tag 14 der Schwangerschaft werden Ratten die Embryonen entnommen und deren Extremitätenknospen unter dem Mikroskop isoliert. Nach Dissoziation der Zellen werden die-

se in hoher Zelldichte (= Micromass) unter definierten Bedingungen kultiviert, die eine Differenzierung in Knorpelzellen erlauben. Nach sechstägiger Kultur in Gegenwart ansteigender Konzentrationen von Testsubstanzen wird geprüft, ob die embryonalen MM-Zellen eine normale Differenzierung durchlaufen haben. Dies geschieht durch eine für differenzierte Knorpelzellen spezifische Färbemethode mit Alcian Blau. Der Einfluss der Behandlung mit Testsubstanzen auf die Differenzierung der Knorpelzellen wird verglichen mit dem rein zytotoxischen Effekt derselben Testsubstanzen auf die MM-Zellen der Extremitätenknospen, der durch Färbung mit Neutralrot bestimmt wird. Die  $IC_{50}$ -Konzentrationen für die Zytotoxizität und die Differenzierung werden anhand von Konzentrations-Wirkungs-Kurven bestimmt.

#### *Kultur ganzer Rattenembryonen (WEC-Test)*

Trächtigen Rattenweibchen werden am Tag 10 der Schwangerschaft die Embryonen entnommen und unter definierten Bedingungen bei ansteigenden Konzentrationen von Testsubstanzen kultiviert. Eine große Zahl morphologischer und entwicklungsspezifischer Parameter wird zu Beginn und nach 48-stündiger Entwicklung der Embryonen *in vitro* dokumentiert. Den Beobachtungen werden je nach ihrer Ausprägung Zahlenwerte auf einer Skala von 0-6 ("Morphological Score") zugeordnet, die eine quantitative Auswertung der gewonnenen Daten in Konzentrations-Wirkungs-Kurven ermöglichen. Die Summe der Einzelwerte für die verschiedenen "Morphological Scores" werden als "Total Morphological Score" (TMS) erfasst und dienen als Maß für das Stadium der normalen Entwicklung zum Zeitpunkt der Auswertung nach 48 Stunden. Die Spezifität und die Häufigkeit von Missbildungen bestimmter Organe und Organanlagen werden gesondert dokumentiert. Dadurch kann man zwischen spezifischen Effekten der Testchemikalien auf die Entwicklung bestimmter Organe (z. B. des Neuralrohrs) und einer generellen Wachstumsverzögerung (z.B. Kopf-Rumpf Länge) unterscheiden.

#### *Biostatistik*

Die lineare Diskriminanzanalyse wurde verwendet, um diejenigen Variablen zu identifizieren, die die beste Trennung zwischen den drei embryotoxischen Klassen ergab (schrittweise Diskriminanzanalyse). Die schrittweise Diskriminanzanalyse wurde für alle drei *In-vitro*-Tests für die Berechnung der Prädiktionsmodelle (PM) verwendet. Für den WEC wurden zwei PM berechnet. In das zweite Prädiktionsmodell (PM2) wurde zusätzlich als Parameter der Zytotoxizität ein Endpunkt des EST mit integriert. Im Gegensatz zum EST-Test, in dem sowohl die zytotoxischen Eigenschaften einer Substanz auf differenzierte Zellen (zytotoxisches Potential) als auch die Wirkung auf die Differenzierung von ES-Zellen in kontrahierende Herzmuskelzellen (embryotoxisches Potential) berücksichtigt werden, wird im WEC-Test kein zytotoxischer Endpunkt bestimmt. Da offensichtlich eine Stärke des EST in dieser zusätzlichen Information liegt, wurde PM2 entwickelt, bei dem neben den Variablen aus dem WEC-Test zusätzlich ein Endpunkt des EST in die schrittweise Diskriminanzanalyse integriert wurde.

Als höchste zu testende Konzentration wurden 1000µg/ml festgelegt. Falls bei dieser Konzentration kein  $IC_{50}$  bzw.  $ID_{50}$  Wert erreicht wird, wird per Definition der  $IC_{50}$ - bzw.  $ID_{50}$ -Wert auf 1000µg/ml gesetzt. Die Konsequenz ist, dass zukünftig die höchste zu testende Konzentration 1000µg/ml ist.

#### **Ergebnisse**

Zur Definition von biostatistisch fundierten Vorhersagemodellen wurde eine Zwischenauswertung verwendet, die auf den Ergebnissen der Prävalidierung und den ersten sechs Testsubstanzen der Phase I der Validierungsstudie beruhte. Für den Embryonalen Stammzelltest lag aus einer weiteren Prävalidierungsstudie bereits ein optimiertes Vorhersagemodell (Prädiktionsmodell) vor. Die korrekte Klassifizierung lag bei 93% aller Experimente. Für den MM-

Test lag die korrekte Einstufungsrate mit der Lernstichprobe bei knapp 80%, für den WEC bei 72% für PM1 und 88% für PM2, also deutlich niedriger als mit dem EST (**Tabelle 3a**).

Es muss aber berücksichtigt werden, dass die Modelle auf unterschiedlichen Testchemikalien beruhen. Darüber hinaus führt die Klassifizierung der Lernstichprobe zu einer zu optimistischen Schätzung, da das PM der Lernstichprobe angepasst wird. Deshalb wurden die Prädiktionsmodelle mit den verbleibenden 14 Testchemikalien der formalen Validierung geprüft bzw. bestätigt, um eine realistischere Schätzung der Güte der PM zu erhalten. In **Tabelle 2** sind die Klassifizierungsergebnisse der drei In-vitro-Embryotoxizitätstests für die 14 Testchemikalien angegeben.

**Tabelle 2: Klassifizierungsergebnisse des EST, MM Test und WEC von 14 Testsubstanzen zur Evaluierung (Phase II)**

<i>In vivo</i>	Anzahl der Testchemikalien	Anzahl der Experimente	Prädiktion		
			nicht	schwach	stark
<b>EST</b>					
nicht embryotoxisch	5	40	<b>28</b>	12	0
schwach embryotoxisch	5	40	7	<b>33</b>	0
stark embryotoxisch	4	32	4	2	<b>26</b>
<b>MM test</b>					
nicht embryotoxisch	5	40	<b>32</b>	8	0
schwach embryotoxisch	5	40	16	<b>24</b>	0
stark embryotoxisch	4	32	8	2	<b>22</b>
<b>WEC PM1</b>					
nicht embryotoxisch	5	20	<b>14</b>	2	4
schwach embryotoxisch	5	20	11	<b>9</b>	0
stark embryotoxisch	4	16	0	1	<b>15</b>
<b>WEC PM2</b>					
nicht embryotoxisch	5	20	<b>16</b>	4	0
schwach embryotoxisch	5	20	7	<b>13</b>	0
stark embryotoxisch	4	16	0	0	<b>16</b>

Wie zu erwarten schwächte sich diese Einstufungsrate mit den 14 Stoffen der Validierungsstudie zur Evaluierung leicht ab. Es zeigte sich, dass in etwa 70% aller Experimente (MM Test und PM1 WEC) bzw. in etwa 80% aller Experimente (EST und PM2 WEC) die Testsubstanzen korrekt in die drei Embryotoxizitätsklassen eingestuft wurden (**Tabelle 3b**).

Das Management Team der Studie hatte sowohl für die korrekte Klassifizierung als auch für die Prädiktivität und Identifizierung der Substanzen Bewertungskriterien erarbeitet. Mit einbezogen wurde der Wert einer zufälligen richtigen Klassifizierung, der bei drei Klassen 33% beträgt, während bei einer Klassifizierung in zwei Klassen 50% zufällig richtig klassifiziert werden. So wurden alle Klassifizierungen, die unter 65% lagen, als ungenügend eingestuft. Als ausreichend wurden richtige Klassifizierungen eingeschätzt, die mindestens 65% betragen, aber unter 75% lagen. Eine richtige Einstufung von mindestens 75% kann als gut bezeichnet werden, und ab 85% wurde die richtige Klassifizierung als exzellent bewertet. Die Bewertungskriterien sind in **Tabelle 3c** dargestellt.

Die Identifizierung stark embryotoxischer Substanzen ist exzellent mit PM1 und PM2 des WEC, gut mit dem EST und ausreichend mit dem MM Test. Die Prädiktivität der stark embryotoxischen Substanzen ist bei allen drei In-vitro-Tests exzellent, mit Ausnahme des PM1 des WEC, mit dem nur eine gute Prädiktivität erreicht wird.

Ungenügende Klassifizierungen wurden nur mit dem MM Test und dem PM1 des WEC erreicht. Bei beiden betrafen die Mängel die Prädiktivität der nicht embryotoxischen Substanzen und die Identifizierung der schwach embryotoxischen Substanzen. Insgesamt erzielten der EST und das PM2 des WEC gute Ergebnisse bei der Klassifizierung aller Testchemikalien, während der MM Test und das PM2 des WEC nur ausreichende Ergebnisse erzielten.

Tabelle 3: Zusammenfassung der Klassifizierungsergebnisse und Bewertung

**a) Prädiktionsmodelle (unterschiedliche Datenbasis)**

Zusammenfassung	EST	MM	WEC	
			PM1	PM2
Korrekte Klassifizierung (%)	93	79	72	88

**b) Evaluierung mit 14 Testsubstanzen der Validierung (Phase II)**

Zusammenfassung	EST	MM	WEC	
			PM1	PM2
Prädiktivität für nicht embryotoxische Substanzen (%)	72	57	56	70
Prädiktivität für schwach embryotoxische Substanzen (%)	70	71	75	76
Prädiktivität für stark embryotoxische Substanzen (%)	100	100	79	100
Identifizierung der nicht embryotoxischen Substanzen (%)	70	80	70	80
Identifizierung der schwach embryotoxischen Substanzen (%)	83	60	45	65
Identifizierung der stark embryotoxischen Substanzen (%)	81	69	94	100
Korrekte Klassifizierung (%)	78	70	68	80

**c) Bewertung**

Bewertung	Anteil der korrekten Klassifizierung
zufällig	= 33%
ungenügend	< 65%
ausreichend	≥ 65%
gut	≥75%
exzellent	≥85%

**3.9.3.2 EU Kommission akzeptiert In-vitro-Phototoxizitätstest als erste experimentell validierte tierversuchsfreie Prüfmethode in der Sicherheitstoxikologie**

Am 4. Februar 2000 haben die zuständigen Behörden der Europäischen Union eine tierversuchsfreie Methode zur Prüfung der Phototoxizität von chemischen Substanzen offiziell akzeptiert. Dieser In-vitro-Phototoxizitätstest wurde unter Federführung der ZEBET in enger Zusammenarbeit mit den wichtigsten Firmen der europäischen Kosmetikindustrie bzw. dem Verband der Hersteller von Kosmetika (COLIPA) in Brüssel entwickelt. Damit steht nun erstmals eine validierte und innerhalb der Europäischen Union amtlich anerkannte Methode zur Prüfung der Phototoxizität zur Verfügung.

In Tests zur Phototoxizität wird untersucht, wie sich chemische Stoffe unter dem Einfluss von Licht auf die Gesundheit auswirken. Ein chemischer Stoff wird dann als phototoxisch bezeichnet, wenn es nach dem Auftragen oder der Einnahme des Stoffes zu Rötungen, Schwellungen oder anderen Reaktionen bzw. Schädigungen der Haut oder anderer Organe kommt, die dem Licht und der Sonne ausgesetzt sind.

Die Prüfung der Phototoxizität ist bei Arzneimitteln und solchen Substanzen erforderlich, die in kosmetischen Mitteln als Sonnenschutzfilter verwendet werden. Bisher wurden von den Herstellern im Bereich der kosmetischen Mittel zwar Angaben zur Phototoxizität der eingesetzten Substanzen verlangt; es war aber keine Prüfmethode vorgeschrieben. In der Praxis erfolgte üblicherweise die phototoxische Prüfung in Tierversuchen. Mäuse, Ratten, Meer-schweinchen oder Kaninchen wurden dabei mit Prüfsubstanzen behandelt und dann mit UV-Licht an der rasierten Haut bestrahlt.

Bei der tierversuchsfreien Methode des BgVV werden Zellen von Mäusen oder der menschlichen Haut während der Kultivierung im Brutschrank mit Prüfsubstanzen behandelt und mit UV-Licht bestrahlt. Überraschenderweise sagt der BgVV-Zellkulturtest phototoxische Reaktionen beim Menschen erheblich besser vorher als die Tierversuche. Für die sicherheitstoxikologische Risikoabschätzung beim Menschen ist somit der neue Zellkulturtest sehr viel besser geeignet als der Tierversuch. Außerdem ist er billiger und sehr viel rascher durchzuführen. Weltweit setzt die kosmetische Industrie den neuen Test bereits zur Prüfung der Unbedenklichkeit von UV-Filterstoffen in Sonnenschutzmitteln ein.

Trotz der guten Übereinstimmung der Ergebnisse, die der Zellkulturtest im Vergleich mit den am Menschen beobachteten Wirkungen erbrachte, musste der neue Test in einer großen Zahl von Laboratorien der Kosmetikindustrie in Europa, Japan und den USA auf seine Zuverlässigkeit geprüft werden. Die Prüfung hatte unter blinden Bedingungen mit codierten Prüfsubstanzen zu erfolgen. Diese Art der experimentellen Überprüfung der Zuverlässigkeit einer neuen Prüfmethode für den Verbraucherschutz heißt Validierung. Sie ist international vorgeschrieben. Erst wenn die Validierung abgeschlossen ist, wird eine neue Prüfmethode von den für den Verbraucherschutz zuständigen Behörden international anerkannt. Die Ergebnisse dieser eingehenden experimentellen Validierung sind nunmehr von der zuständigen Behörde in Brüssel, der Generaldirektion für Umwelt, Reaktorsicherheit und Chemikalien (DG E) positiv bewertet und damit offiziell akzeptiert worden.

Zugelassene sicherheitstoxikologische Prüfmethoden sind im Anhang V der Gefahrstoffverordnung für die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung gefährlicher Güter verzeichnet (EU Direktive 67/548/EEC). Am 4. Februar 2000 haben die Vertreter der 15 EU-Mitgliedstaaten der 27. Änderung der EU-Gefahrstoffverordnung zugestimmt. Durch diese Änderung wurden zum ersten Mal tierversuchsfreie, sogenannte "Alternativmethoden" in den Anhang V der Gefahrstoffverordnung aufgenommen. Es handelt sich dabei um den In-vitro-Phototoxizitätstest des BgVV sowie zwei Methoden zur Prüfung chemischer Stoffe auf Ätzwirkung an der Haut, bei denen künstliche menschliche Haut bzw. Rattenhaut verwendet wird. Diese Prüfungen führten zu dem Ergebnis, dass alle Sicherheitsansprüche des Verbraucher- und Arbeitsschutzes garantiert werden. Aufgrund der EU-Direktive 86/609/EEC zum Schutz von Versuchstieren dürfen nach der formellen Bestätigung durch das Europaparlament und sechs Monate nach der Veröffentlichung dieser Änderung im Amts- bzw. Gesetzblatt der EU in EU-Mitgliedstaaten bei der Testung der Phototoxizität von Substanzen für kosmetische Mittel und Arzneimittel sowie bei Testungen der Ätzwirkung an der Haut durch Chemikalien keine Tierversuche mehr durchgeführt werden. Fällt der In-vitro-Test auf Ätzwirkung negativ aus, sind jedoch weiterhin Tierversuche zur Prüfung der Reizwirkung von Chemikalien notwendig.

Wissenschaftlich markiert die Zellkulturmethode einen weiteren Neuanfang, da diese neue Methode über die üblichen Tierversuche hinaus in der Lage ist, toxische Wirkungen am Menschen mit großer Sicherheit vorherzusagen. Für den Tierschutz und den Verbraucherschutz in Deutschland und Europa, aber auch für das BgVV ist dieser Erfolg ein ermutigender Durchbruch. Das Institut konnte am Beispiel der Phototoxizität erstmals zeigen, dass es möglich ist, mit Hilfe experimentell validierter Zellkulturmethoden das Risiko für den Menschen richtig abzuschätzen.

### 3.9.3.3 Behördliche Anerkennung von zwei Alternativmethoden durch die OECD 2001

Nach der EU empfiehlt auch die OECD die beiden In-vitro-Toxizitätstests, die bei ZEBET entwickelt wurden, nämlich den 3T3-NRU-In-vitro-Phototoxizitätstest und den Test zur Prüfung auf Ätzwirkung an der Haut.

Zwei Tierversuchsmodelle, die bisher international für die Prüfung von Arzneimitteln, Chemikalien und auch von Kosmetika vorgeschrieben waren, werden voraussichtlich bald weltweit durch diese tierversuchsfreien Tests ersetzt. Expertengremien der OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) haben den OECD-Mitgliedstaaten auf einer Sitzung vom 30.10.-2.11. 2001 im BgVV den Ersatz der Tierversuche empfohlen. Es ist damit zu rechnen, dass dies zu einer raschen Anerkennung der Tests durch diese Staaten und in der Folge zu einer weltweiten Anerkennung dieser Prüfmethoden führen wird. Nach einer Anerkennung durch die OECD dürfen in diesen Staaten dann zur Prüfung von Substanzen auf Phototoxizität und Ätzwirkung an der Haut keine zusätzlichen Tierversuche mehr durchgeführt werden.

Die Prüfung auf Ätzwirkung an der Haut ist für gefährliche Stoffe international im Rahmen des Arbeitsschutzes und der Transportsicherung vorgeschrieben und hat direkte Konsequenzen für die Kennzeichnung, die Aufbewahrung, den Transport gefährlicher Güter und den Arbeitsschutz (Handschuhe, Schutzbrille etc.). Die Zustimmung des Vertreters der internationalen Transportkommission GESAMP während des OECD-Expertentreffens dürfte zu einem weltweiten Verbot der bisherigen, belastenden Tierversuche mit ätzenden Stoffen am Kaninchen führen.

## 3.9.4 Forschung und Forschungsförderung

### 3.9.4.1 BMBF- Verbundprojekt: "Weiterentwicklung eines In-vitro-Embryotoxizitätstests mit embryonalen Stammzellen: Verwendung molekularer Marker zur Erfassung verschiedener Differenzierungsendpunkte – Teilprojekt 1"

Seit Oktober 2000 führt ZEBET in Kooperation mit Firmen der deutschen Arzneimittel-Industrie ein Forschungsvorhaben zur Weiterentwicklung eines In-vitro-Embryotoxizitätstests mit embryonalen Stammzellen der Maus (Embryonaler Stammzelltest, EST) durch.

Dieser Test, der in den letzten Jahren bei ZEBET entwickelt wurde, basiert auf der Fähigkeit embryonaler Stammzellen (ES-Zellen) der Maus, in vitro in rhythmisch kontrahierende Herzmuskelzellen zu differenzieren, die mikroskopisch detektiert werden können. Im Vergleich zu anderen In-vitro-Säugetier-Modellen kann somit auf den Einsatz trächtiger Tiere zur Gewinnung embryonaler Gewebe vollkommen verzichtet werden. Mit dem EST wird der Einfluss von teratogenen und embryotoxischen Testchemikalien auf die Differenzierung von embryonalen Stammzellen in kontrahierende Herzmuskelzellen untersucht. Diese Ergebnisse werden in Relation zum zytotoxischen Effekt der Substanzen auf ES-Zellen und auf differenzierte Zellen (3T3 Maus-Fibroblasten) bewertet. Anhand von Konzentrations-Wirkungskurven werden Halbhemmkonzentrationen ( $ID_{50}$ ,  $IC_{50}$ ) bestimmt, die die Klassifizierung der Testsubstanzen in die drei Embryotoxizitätsklassen „nicht, schwach oder stark“ embryotoxisch gestatten. Die Klassifizierung erfolgt mit einem biostatistischen Prädiktionsmodell.

Im Rahmen des Verbundprojektes soll der Test in Kooperation mit der Bayer AG, der Schering AG und Boehringer Ingelheim Pharma KG dahingehend weiterentwickelt werden, dass neben der Herzmuskelzellendifferenzierung zusätzliche toxikologisch relevante Endpunkte der Embryonalentwicklung möglichst frühzeitig erfasst werden können. Diese sollen die Differen-

zierungen in weitere Gewebe wie z.B. die neuronale Differenzierung, Angiogenese und Vaskulogenese sowie die Differenzierung zu Knorpel- und Knochengewebe einschließen. Durch die Erfassung der Differenzierungsendpunkte mit den Methoden der Genshiptechnologie, der TaqMan-PCR und der FACS-Analyse (FACS=Fluorescence-activated Cell Sorter) soll die Weiterentwicklung zur Etablierung eines standardisierten und teilautomatisierten Tests führen, der eine verlässliche Vorhersage embryotoxischer Wirkungen für ein breites Spektrum chemischer Stoffklassen zulässt. Die Anwendung des In-vitro-Systems in der Reproduktionstoxikologie würde Tierversuche in großem Maßstab reduzieren bzw. ersetzen. Im Teilprojekt 1 des BgVV werden die Differenzierungsendpunkte auf der Ebene der Proteine mit Hilfe der FACS-Analyse untersucht bzw. quantitativ bestimmt.

## Methodik

Die FACS-Analyse bietet die Möglichkeit, die Expression bestimmter Gene anhand des exprimierten Proteins quantitativ und schnell zu bestimmen. Dazu werden die Zellen mittels spezifischer Antikörper gegen intrazelluläre Proteine mit Fluoreszenzfarbstoffen markiert und einzeln an einem Lichtstrahl vorbeigeleitet. Die Zellen senden, da sie fluoreszenzmarkiert sind, charakteristische Lichtsignale aus. Mit Hilfe von Photodetektoren werden die Lichtstreuung und die Fluoreszenzintensität der Zellen quantifiziert.

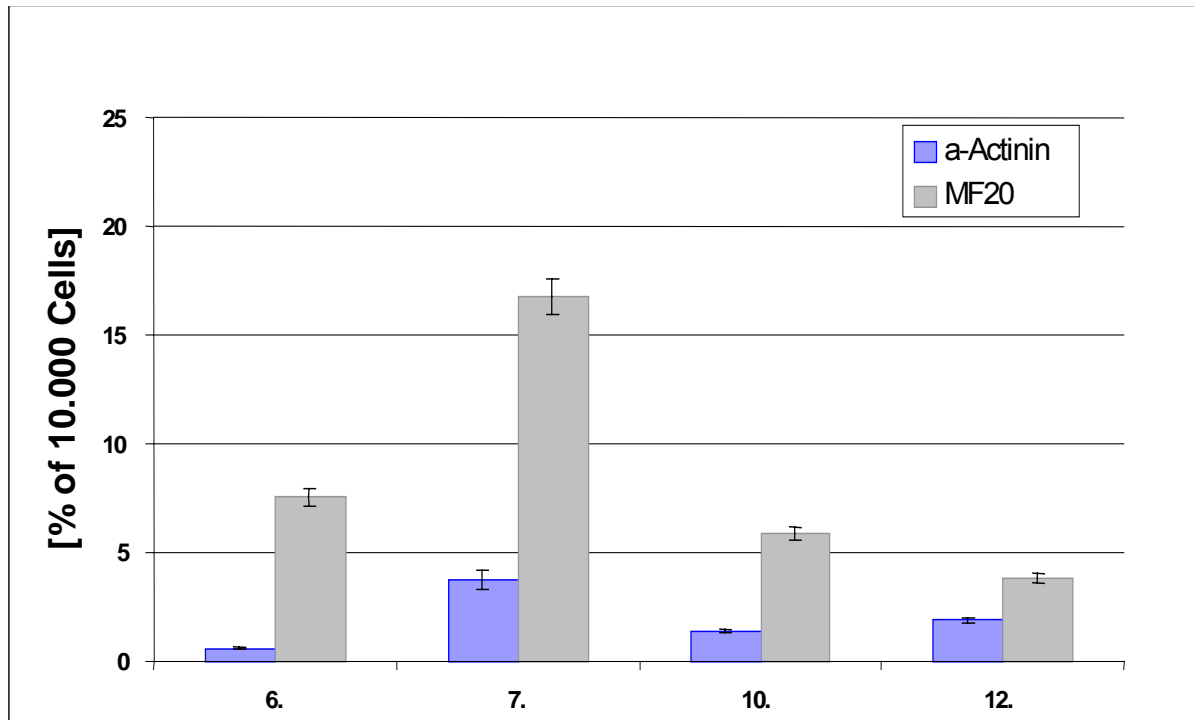
## Ergebnisse

Im Berichtszeitraum 2000/2001 wurde im ZEBET-Labor ein standardisiertes Testprotokoll (SOP) zur Erfassung der Herzmuskelzellendifferenzierung mittels der FACS-Analyse erarbeitet. Methoden zur Dissoziation, Fixierung und Permeabilisierung der differenzierten Herzmuskelzellen, sowie der intrazellulären Markierung und Detektion strukturspezifischer Proteine mittels monoklonaler Antikörper (MAK) für die quantitative Bestimmung in der FACS-Analyse konnten etabliert werden. Zur Erfassung der Herzmuskelzellendifferenzierung kamen monoklonale Antikörper gegen die Strukturproteine  $\alpha\beta$ -MHC (*Myosin Heavy Chain*),  $\alpha$ -Actinin und sarcomeric MHC (MF20) zum Einsatz. Zur Optimierung der Testdauer haben wir den zeitlichen Verlauf der Herzmuskelzellendifferenzierung anhand der beiden Markerproteine  $\alpha$ -Actinin und Myosin Heavy Chain (MF20) über einen Zeitraum von insgesamt zwölf Tagen mittels FACS-Analysen untersucht (**Abbildung 5**). Das stärkste Signal für beide Markerproteine wurde am Tag 7 der Differenzierung beobachtet, wobei mit dem Antikörper MF20 im Durchschnitt 17% von 10.000 Zellen positiv waren und mit dem Antikörper gegen das  $\alpha$ -Actinin der Anteil positiver Ereignisse bei 4.5% lag. Um die Anwendbarkeit des neuen Endpunktes zu untersuchen, wurden erste Versuche mit bekannten standard-positiven und standard-negativen Testsubstanzen (5-Fluorouracil, all-*trans*-Retinsäure, Penicillin G) durchgeführt und die Wirkung der Substanzen anhand der Expression der Strukturproteine  $\alpha$ -Actinin und sarc. MHC geprüft. Die Ergebnisse zeigten, dass die FACS-Analysen zu aussagekräftigen Konzentrations-Wirkungskurven führen. Die ermittelten Halbhemmkonzentrationen ( $ID_{50}$ -Werte) wurden in die drei linearen Diskriminanzfunktionen des validierten Prädiktionsmodells eingesetzt. Die Ergebnisse der Klassifizierungen zeigten eine korrekte Einstufung der Einzelexperimente für beide untersuchten Zeitpunkte (Tag 7 und Tag 10 der Differenzierung). Somit konnte für alle drei getesteten Prüfsubstanzen das embryotoxische Potential richtig vorhergesagt werden, und zwar für beide Methoden zur Bestimmung der  $ID_{50}$ -Werte (FACS / Mikroskop) und für die beiden gemessenen Zeitpunkte (Tag 7 und Tag 10 der Differenzierung, **Abbildung 6**). Diese ersten Ergebnisse wurden 2001 auf vier internationalen Kongressen in Europa und den USA vorgestellt und 2001 und 2002 publiziert.



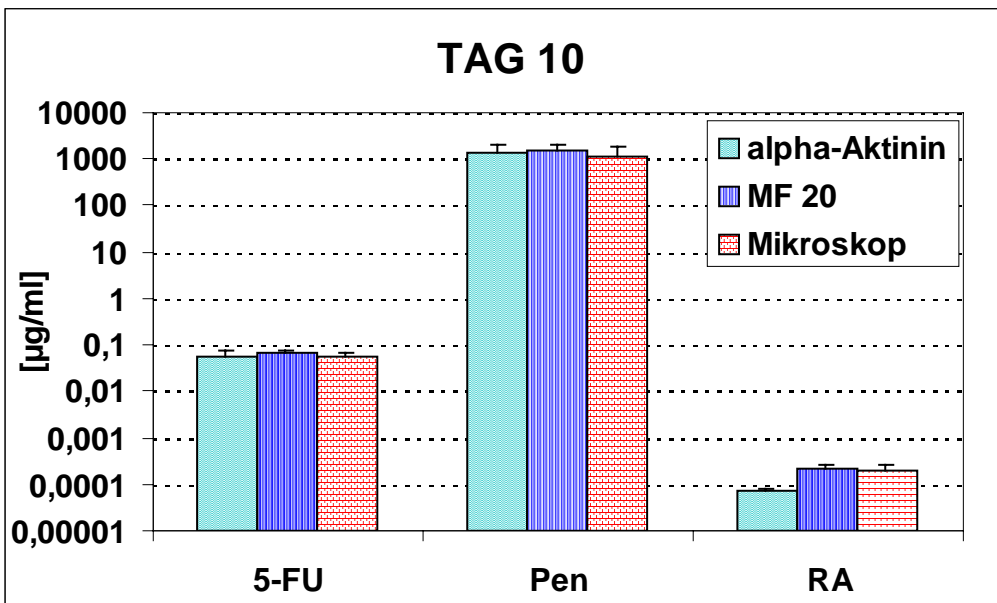
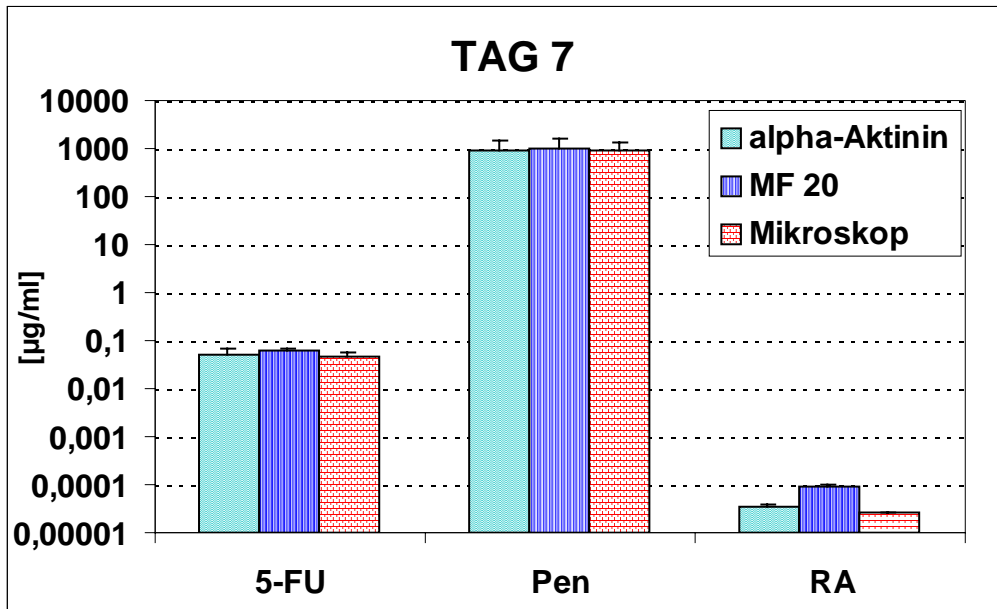
**Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der Herzmuskelzellendifferenzierung gemessen am Tag 6, 7, 10, und 12 der Differenzierung.**

24 EBs wurden gepoolt, eine Einzelzellsuspension hergestellt und geteilt. Die Hälfte der Zellen wurde mit dem mAB *anti-alpha-Aktinin* (EA-53), die andere Hälfte der Zellen mit dem mAB *anti-Sarcomeric Myosin Heavy Chain* (*anti-MHC*, MF20) markiert und im FACS (Dot Plot Analyse) der prozentuale Anteil positiver Ereignisse quantifiziert. Die dargestellten Werte sind Mittelwerte aus vier unabhängigen Experimenten.



Zeit [d]  
n=4 ± SEM

**Abbildung 6: Vergleichende Darstellung der ID<sub>50</sub>-Werte,** ermittelt mit der mikroskopischen Erfassung und der FACS-Analyse für alle drei getesteten Substanzen und die beiden gemessenen Zeitpunkte, Tag 7 und Tag 10 der Differenzierung. Die dargestellten ID<sub>50</sub>-Werte sind Mittelwerte aus mindestens drei unabhängigen Experimenten ± der Standardabweichung (SE).



Zur Erfassung weiterer gewebespezifischer Endpunkte wurden im Labor der Bayer AG Protokolle für die Nerven-, Knochen- und Knorpelzellendifferenzierung erarbeitet und in die Labore der Kooperationspartner transferiert. Ziel unserer weiterführenden Arbeiten wird die Etablierung und Optimierung der neuen Differenzierungsprotokolle und die Entwicklung von FACS-Methoden zur Quantifizierung der neuen Gewebe sein.

Andrea Seiler, Anke Visan, Ingeborg Pohl, Elke Genschow, Roland Büsen, Horst Spielmann

### 3.9.4.2 BMBF-Projekt: „Primordiale Keimzellen der Maus als In-vitro-Modell zur Erfassung von Fertilitätsbeeinträchtigungen“

Mit der 7. Änderung der EG-Richtlinie 67/548 in das nationale Gesetz zum Schutz vor gefährlichen Stoffen (ChemG) und der neuen MAK- und BAT-Werte Liste 2000 wurden die Prüfanforderungen um die Prüfung auf keimzellmutagene Eigenschaften erweitert. Regulatorisch akzeptierte In-vivo-Testsysteme zur Abschätzung stadienspezifischer Mutagenität sind der sogenannte „Dominante Letaltest (DL)“ und der „Spezifische-Lokus-Test (SL)“ mit Mäusen. Ein In-vitro-Testsystem zur Beurteilung der Keimzellmutagenität, insbesondere hinsichtlich geschlechtsspezifischer Effekte eines Mutagens, steht zur Zeit jedoch noch nicht zur Verfügung.

Ziel dieses Projektes ist die Entwicklung und Etablierung eines In-vitro-Prüfverfahrens auf für Keimzellen mutagene Eigenschaften mit Hilfe von permanenten männlichen und weiblichen embryonalen Keimzelllinien der Maus. Nach erfolgreicher Etablierung und genetischer Charakterisierung der embryonalen Keimzelllinien vom Balb/cJ Mausstamm wurden im Berichtszeitraum 2000/2001 Zytotoxizitätsstudien (MTT-Test) und Genotoxizitätsprüfungen (SCE-Indikatorstest) anhand positiver Standard-Referenzmutagene und Negativkontrollen durchgeführt.

#### Material und Methoden

##### *Testchemikalien*

Als Standard-Referenzmutagene wurden Ethylnitrosoharnstoff (ENU, CAS-No 759-73-9), Methylnitrosoharnstoff (MNU, CAS-No 684-93-5), Methylmethansulfonat (MMS, CAS-No 66-27-3), Hydroxyharnstoff (HU, CAS-No 127-07-1) und Mitomycin C (MMC, CAS-No 50-07-7) verwendet. Penicillin G (CAS-No 69-57-8), Saccharin (82385-42-0) und L-Ascorbinsäure (CAS-No 134-03-2) dienten dagegen als Negativkontrollen.

#### MTT Zytotoxizitätstest

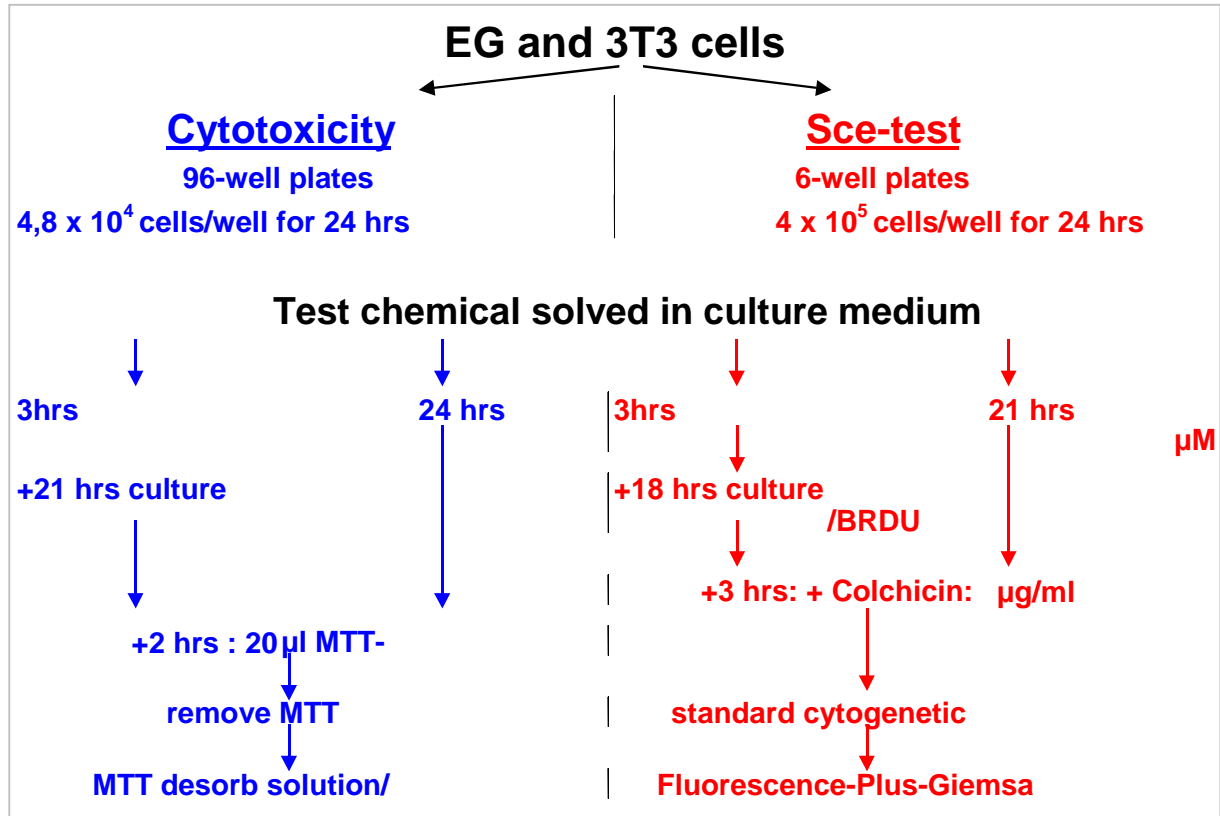
Zur Bestimmung der zytotoxischen Effekte verschiedener Testsubstanzen auf die weibliche Keimzelllinie EG<sub>3</sub> und die 3T3-Fibroblastenzellen wurde der 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyl-Tetrazolium-Bromid-Test (MTT) in Abwesenheit von LIF durchgeführt (**Abbildung 7**). Dazu wurden 4.8 x 10<sup>4</sup> Zellen/200 µl Medium pro Vertiefung einer 96-well Mikrotiterplatte ausgesät und durch 24stündige Vorkultur bis zur exponentiellen Wachstumsphase gebracht. In standardisierten Protokollen erfolgte die Substanzzugabe für 3 bzw. 24 Stunden in jeweils acht verschiedenen Konzentrationen und sechs Replikaten, Lösungsmittelkontrollen wurden vergleichend erfasst. Die höchste Testkonzentration ergab sich aus der Toxizität bzw. Löslichkeit der Testsubstanzen. Als zytotoxischer Endpunkt wurde der IC<sub>50</sub>-Wert sowohl für EG<sub>3</sub> - als auch 3T3-Zellen als Halbhemmkonzentration des Zellwachstums aus den entsprechenden Konzentrations-Wirkungskurven quantitativ mittels ELISA-Reader ermittelt.

#### SCE Genotoxizitätstest

Die etablierten EG<sub>3</sub>- und 3T3-Zellen wurden wiederum in der exponentiellen Wachstumsphase der Testsubstanz in fünf verschiedenen Konzentrationen im Doppelansatz für 3 bzw. 24 Stunden ausgesetzt (**Abbildung 7**). Der Nachweis des Schwesterchromatid-Austauschs (OECD-Richtlinie 479) erfolgte durch BrdU-Einbau (10<sup>-5</sup> M BrdU) und anschließender färberischer Differenzierung der unterschiedlich stark substituierten Chromatiden mittels Fluoreszenz-plus-Giemsa-Technik (FPG) (Perry and Wolff, 1985). Als genotoxischer Endpunkt wur-

de der SCE<sub>200</sub>-Wert aus den Konzentrations-Wirkungskurven der *genotoxischen* und *nicht-genotoxischen* Testsubstanzen ermittelt.

**Abb. 7: Schematischer Ablauf von MTT-Zytotoxizitätstest und SCE-Genotoxizitätstest**



## Ergebnisse

Im Zeitraum 1998 bis 2000 wurden in unserem Labor vier embryonale Keimzelllinien (EGC) und drei embryonale Stammzelllinien (ESC) vom Balb/c Mausstamm etabliert. Zur Analyse von Inzuchtstamm-Divergenzen wurde außerdem eine EGC-Linie vom C57BL/6-Mausstamm etabliert. Bei der Geschlechtsbestimmung mit Hilfe exponentieller DNA-Amplifikation durch Polymerase Kettenreaktion (PCR) haben wir sowohl männliche (EG<sub>5</sub> und ES<sub>1-2</sub>) als auch weibliche (EG<sub>2-4</sub> und ES<sub>3</sub>) embryonale Keimzelllinien und Stammzelllinien des BALB/cJ Mausstamm identifiziert. Bei der zusätzlichen Keimzelllinie vom C57BL76-Mausstamm handelt es sich um eine weibliche Zelllinie (EG<sub>1</sub>). Die ausgewählten Zelllinien ES<sub>1</sub>, EG<sub>1</sub>, EG<sub>3</sub> und EG<sub>5</sub> wurden hinsichtlich der Langzeitstabilität von Karyotyp (> 40 Passagen), Verdopplungszeit und Vitalität eingehend charakterisiert, und es erfolgte eine monatliche Überprüfung der embryonalen Zelllinien auf ihre „Undifferenziertheit“ mittels AP-Test (AP=kalische Phosphatase).

Nach der erfolgreichen Etablierung und genetischen Charakterisierung der embryonalen Keimzelllinien wurden Zytotoxizitätsstudien (MTT-Test) und Genotoxizitätsprüfungen (SCE-Indikatorstest) anhand positiver Standard-Referenzmutagene und Negativkontrollen durchgeführt. Die weibliche EG<sub>3</sub>-Keimzelllinie reagierte wesentlich sensibler hinsichtlich der gewählten zytotoxischen und genotoxischen Endpunkte als die zum Vergleich getesteten 3T3-Mausfibroblastenzellen. Sie wurde daher zur Entwicklung eines In-vitro-Klassifizierungsmodells auf der Grundlage genotoxischer und nicht-genotoxischer In-vivo-Daten eingesetzt.

In Anwendung der linearen Diskriminanzanalyse wurden drei Endpunkte zur korrekten Klassifizierung (100 %) der Testsubstanzen ermittelt: der SCE<sub>200</sub>-Wert (Verdopplung der SCE-Rate) der Keimzelllinie EG<sub>3</sub> im 3- und 24-Stunden-Ansatz (**Tabelle 4**) und der IC<sub>50</sub> Wert der EG<sub>3</sub> Zellen nach dreistündiger Substanzzugabe (**Tabelle 5**). Diese ersten Ergebnisse wurden im Jahr 2000 auf zwei internationalen Kongressen vorgestellt und konnten im Jahr 2001 publiziert werden (Klemm et al., 2001a und 2001 b). Die mit der weiblichen Keimzelllinie EG<sub>3</sub> dargestellten Untersuchungen wurden im Jahr 2001 mit der neuen, erfolgreich etablierten und inzwischen charakterisierten männlichen Keimzelllinie EG<sub>6</sub> wiederholt, um der Frage eventueller geschlechtsspezifischer Keimzell-Mutagenität näher zu kommen.

Martina Klemm, Christa Barrabas, Elke Genschow,  
 Ingeborg Pohl, Manfred Liebsch, Andrea Seiler, Horst Spielmann

Tabelle 4: Ergebnisse von jeweils zwei Zytotoxizitätstests mit EG<sub>3</sub>- und 3T3-Zellen (IC<sub>50</sub>-Mittelwerte ± SD) mit fünf positiven Stoffen und drei nicht genotoxischen Kontrollen, jeweils bei drei und 24 Stunden Expositionszeit

Testsubstanz	IC <sub>50</sub> (µg/ml), arithm. Mittel ± Standardabweichung			
	EG <sub>3</sub>		3T3	
	3Std	24Std	3Std	24Std
Mitomycin C (MMC)	3.15 ± 1.20	0.78 ± 0.11	>50 *	40 ± 25.5
Methylmethansulfonat (MMS)	52.0 ± 22.6	19 ± 4.2	143 ± 3.5	59.5 ± 10.6
Hydroxyharnstoff (HU)	148 ± 10.6	29 ± 1.41	>3000 *	>3000 *
Methylnitrosoharnstoff (MNU)	665 ± 49.5	255 ± 63.6	>750 *	>750 *
Ethylnitrosoharnstoff (ENU)	790 ± 14	313 ± 3.54	>1000 *	>1000 *
Ascorbinsäure	>1000 *	860 ± 141	285 ± 63.6	200 ± 70.7
Penicillin G	>3000 *	>3000 *	>3000 *	975 ± 35.4
Saccharin	>15000 *	12750 ± 354	>15000 *	7250 ± 354

\* Kein IC<sub>50</sub>-Wert bis zur höchsten Testkonzentration ermittelbar (limitierender Faktor: Substanzlöslichkeit)

Tabelle 5: Ergebnisse von jeweils zwei SCE-Genotoxizitätstests mit der EG<sub>3</sub>-Zelllinie (Endpunkt: SCE<sub>200</sub>, Mittelwerte ± SD) mit fünf positiven Stoffen und drei nicht genotoxischen Kontrollen, jeweils bei drei und 24 Stunden Exposition

Testsubstanz	SCE <sub>200</sub> Wert EG <sub>3</sub> (µg/ml)	
	arithmetisches Mittel ± Standardabweichung	
	3 Std	24 Std
Mitomycin C (MMC)	0.0095 ± 0.0007	0.0014 ± 0.0006
Methylmethansulfonat (MMS)	0.225 ± 0.15	0.16 ± 0.03
Ethylnitrosoharnstoff (ENU)	3.475 ± 0.035	4.25 ± 3.32
Hydroxyharnstoff (HU)	12.75 ± 3.18	2.15 ± 0.64
Methylnitrosoharnstoff (MNU)	30 ± 29.7	22.5 ± 6.36
Ascorbinsäure	> 1000 *	> 1000 *
Penicillin G	> 3000 *	> 3000 *
Saccharin	> 15000 *	> 15000 *

\* Kein SCE<sub>200</sub>-Wert bis zur höchsten Testkonzentration ermittelbar (limitierender Faktor: Substanzlöslichkeit)

### 3.9.4.3 Vorbereitung einer Validierungsstudie in Zusammenarbeit mit dem Validierungszentrum der US-Bundesbehörden ICCVAM über In-vitro-Methoden zur Bewertung der akuten systemischen Toxizität

Auf dem ICCVAM-Workshop über In-vitro-Methoden zur Bewertung der akuten systemischen Toxizität im Oktober 2000 in Arlington, Virginia (USA), wurde der sofortige Einsatz des Registers der Zytotoxizität (RC) beschlossen. Vor Beginn eines Tierversuches (in vivo) zur Bestimmung des LD<sub>50</sub> wird mit einem Zytotoxizitätstest die Startdosis für den Tierversuch bestimmt. Das Ziel ist die Überprüfung der RC-Methode in der Praxis. Darüber hinaus wurde als mittelfristige Maßnahme die Durchführung einer Validierungsstudie beschlossen, deren Ziel eine direkte Vorhersage der LD<sub>50</sub> mit Hilfe von Zytotoxizitätsdaten sowie die Einstufung in Giftigkeitsklassen ist.

#### Einleitung

Durch die Initiative der amerikanischen Umweltbehörde EPA (Environmental Protection Agency) müssen in den USA bis zum Jahr 2004 für ca. 1500 Altstoffe (existing chemicals), deren Jahresproduktion über 10.000 Tonnen liegt, toxikologische Grunddaten nachgewiesen werden. Dabei sind auch Versuche zur akuten systemischen Toxizität (früher orale LD<sub>50</sub>) vorgesehen.

Die heute üblichen Testsysteme zur Beurteilung der akuten oralen Toxizität bzw. LD<sub>50</sub> sind toxikologische Tierversuche, die sequentiell durchgeführt werden, d.h. dass man sich stufenweise der Dosis annähert, bei der die Hälfte der Tiere sterben (LD<sub>50</sub>). Durch die sequentielle Testung werden Tiere eingespart, so dass sequentielle Verfahren als Alternativmethoden im Sinne des 3R-Konzeptes gelten. Je weiter die Startdosis im Tierversuch von der "wahren" LD<sub>50</sub> entfernt ist, desto mehr Schritte mit entsprechend höherem Tierverbrauch müssen durchgeführt werden. Die Testung der 1500 Altstoffe würde nach der heute üblichen Methode zu einem recht hohen Tierverbrauch führen.

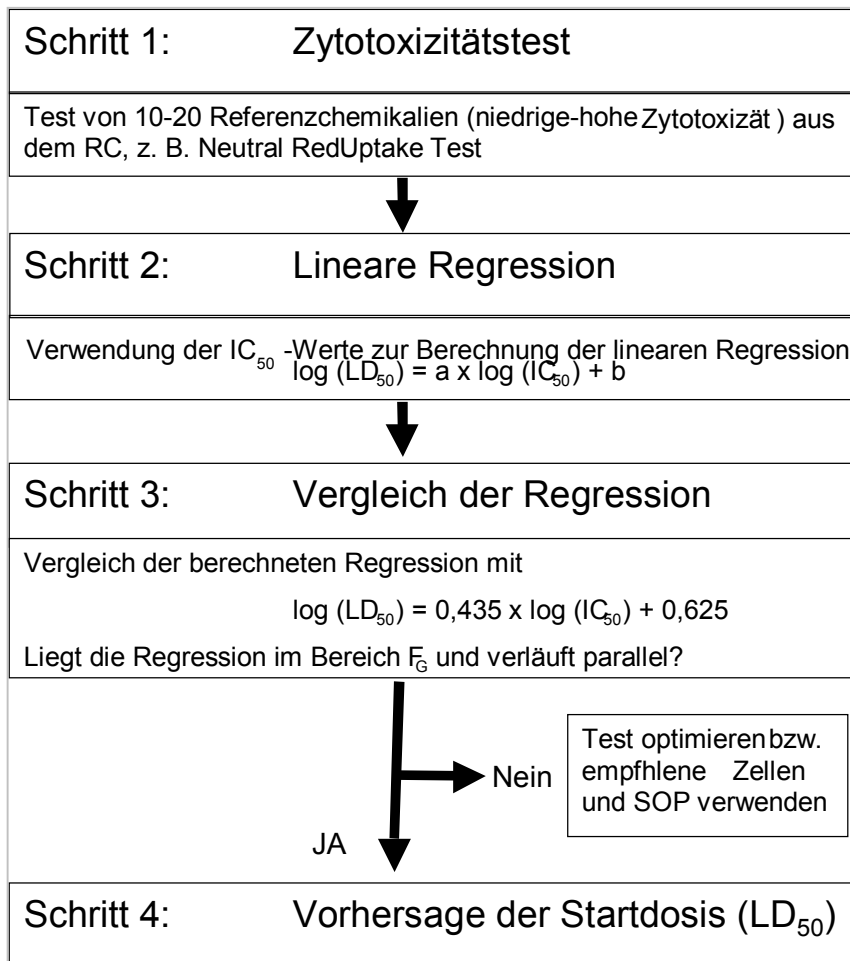
Deshalb veranstaltete die ICCVAM (US Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods) im September 2000 eine öffentlichen Anhörung, um über die Eignung von In-vitro-Methoden für die Vorhersage der akuten Toxizität zu beraten. ZEBET war eingeladen, um über das Register der Zytotoxizität (RC) von Willi Halle zu berichten.

#### Das Register der Zytotoxizität (RC)

Willi Halle, dessen Forschung in den letzten Jahren mit Mitteln der Forschungsförderung des BgVV finanziert wurde, hat schon in der früheren DDR ein Modell entwickelt, mit dem die Startdosis für den Tierversuch vorhergesagt werden kann. Mit Hilfe von 160 Literaturstellen, die etwa 350 Chemikalien beschreiben, entwickelte er das Register der Zytotoxizität. Zwischen der Stärke der Zytotoxizität in den Zellkulturen und der akuten Toxizität im Tierversuch stellte er einen eindeutigen Zusammenhang fest, der als Vorhersagemodell benutzt wird. Als Vorhersagemodell diente eine einfache lineare Regression zwischen den logarithmierten IC<sub>50</sub>-Werten und dem Logarithmus des LD<sub>50</sub>-Wertes. Die IC<sub>50</sub>-Werte wurden der Literatur entnommen und ihr geometrischer Mittelwert als IC<sub>50x</sub>-Werte angegeben, während die LD<sub>50</sub>-Werte aus dem NIOSH-Register stammen. Um den Tierverbrauch zu verringern, kann mit Hilfe von geeigneten Zytotoxizitätstests die Startdosis für den Tierversuch vorhergesagt werden und zwar unter Zuhilfenahme des von Halle entwickelten Referenzchemikalien(RC)-Vorhersagemodells.

In **Abbildung 8** ist die RC-Methode nach Halle beschrieben, mit der eine Zelllinie prinzipiell auf ihre Eignung zur Vorhersage der Startdosis für die akute orale Toxizität überprüft werden kann. Mit Hilfe von zehn bis 20 Referenzchemikalien (Schritt 1) kann die lineare Regression zwischen den  $IC_{50}$ -Werten und dem  $LD_{50}$  berechnet werden (Schritt 2). Die so ermittelte Regressionsgerade wird mit der Regression aus dem RC verglichen (Schritt 3) und kann unter bestimmten Akzeptanzbedingungen direkt zur Vorhersage der Startdosis einer Substanz mit unbekanntem  $LD_{50}$  verwendet werden (ZEBET-RC-Methode).

**Abbildung 8: ZEBET-RC-Methode: Evaluation eines Zytotoxizitätstests zur In-vitro-/In-vivo-Testung für akute orale Toxizität**



### Anwendung des RC durch ICCVAM

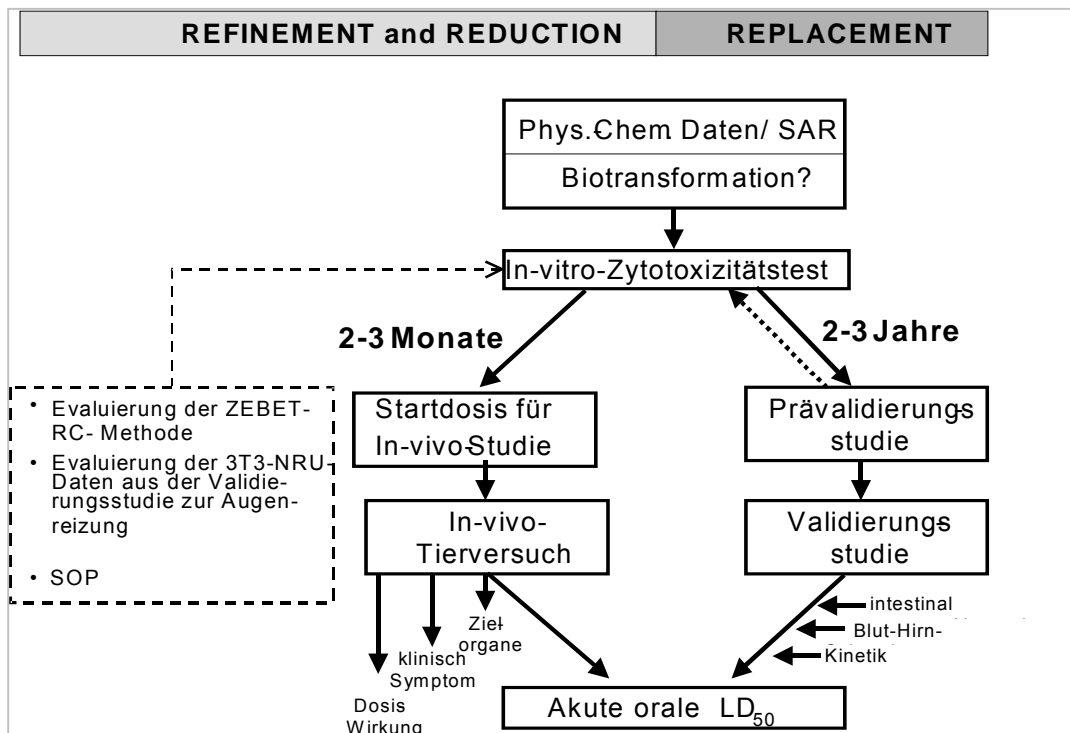
Bei der ICCVAM-Anhörung wurde die ZEBET-RC-Methode übereinstimmend als das erfolgversprechendste Konzept eingeschätzt. In **Abbildung 9** ist die kurz- und mittelfristige Planung für die Einbindung der ZEBET-RC-Methode in die Vorhersage der akuten oralen Toxizität dargestellt. Auf der Anhörung wurde beschlossen, zwei Wege parallel einzuschlagen. In **Abbildung 9** wird auf der linken Seite das kurzfristige Ziel - die Evaluierung der ZEBET-RC-Methode - beschrieben. Um dieses Konzept zu verwirklichen, wurde sowohl die Evaluierung der 3T3-NRU-Daten aus einer Validierungsstudie als auch die Erstellung einer SOP (Standardprotokoll) innerhalb von zwei bis drei Monaten vereinbart. In der SOP sind auch die Referenz-

chemikalien festgelegt. Dieser Teil des Vorhabens ist abgeschlossen, so dass die Dokumente von ICCVAM veröffentlicht wurden (<http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/invitro.htm>).

Nach der Veröffentlichung durch die ICCVAM bzw. durch das National Institute of Health (NIH) der USA soll die ZEBET-RC-Methode direkt in die Praxis umgesetzt werden, indem vor Beginn des Tierversuches (in vivo) gemäß der SOP des NIH-Berichtes mit einem Zytotoxizitätstest die Startdosis für den Tierversuch bestimmt wird.

Bei der Durchführung der Tierversuche fallen nicht nur Daten zum LD<sub>50</sub>-Wert an, sondern es können darüber hinaus auch Informationen über Dosis-Wirkungs-Beziehungen, über klinische Symptome und über die betroffenen Zielorgane dokumentiert werden. Das Ziel ist einerseits die Überprüfung der ZEBET-RC-Methode in der Praxis und andererseits eine sofortige Einsparung des Tierverbrauches, wenn sich die Methode bewährt. Darüber hinaus kann überprüft werden, ob die aus dem Tierversuch zusätzlich gewonnenen Daten zu unentbehrlichen Resultaten führen, die mit den In-vitro-Methoden nicht erzielt werden können.

**Abbildung 9: Kurz- und mittelfristige Planung für die Einbindung der ZEBET-RC-Methode in die Vorhersage der akuten oralen Toxizität**



Parallel zu dieser kurzfristigen Maßnahme wurde auf der Anhörung eine mittelfristige Validierung inklusive einer Prävalidierungsphase beschlossen, die in zwei bis drei Jahren beendet sein soll und deren Ziel eine direkte Vorhersage der LD<sub>50</sub> mit Hilfe von Zytotoxizitätsdaten sowie die Einstufung in Giftigkeitsklassen ist. Neben der Bestimmung des IC<sub>50</sub>-Wertes sollen zur Verbesserung der Vorhersage der akuten Toxizität Informationen über die intestinale Absorption, die Blut-Hirn-Schranke und die Kinetik in das Modell mit einfließen. Die Ergebnisse der Anhörung und die Veröffentlichung im Federal Register sind auf folgender Website zu finden: <http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/invitro.htm>.



#### **3.9.4.4 Forschungsförderung: Vergabe von Forschungsmitteln für die wissenschaftliche Erarbeitung von Tierversuchersatzmethoden**

Die ZEBET hat neben der systematischen Erfassung bereits publizierter Methoden die Entwicklung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch zu evaluieren. Dabei wird in der Phase der Validierung die Gültigkeit bzw. Anwendbarkeit der Methoden unter Routinebedingungen in verschiedenen Laboratorien geprüft.

Aus den genannten Gründen sollen erfolgversprechende Ansätze zur Entwicklung und Validierung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen gefördert werden. Eine klare Darstellung des Anwendungsbereiches, in dem Tierversuche eingespart werden können, ist notwendig. Insbesondere ist ausführlich und genau darzulegen, welcher Tierversuch durch das In-vitro-Modell ersetzt werden soll. Hohe Priorität hat der Ersatz von Tierversuchen in behördlichen Anmelde- und Zulassungsverfahren, wie z.B. in OECD-Richtlinien und im Europäischen Arzneibuch, der Pharmakopoe, in denen Tierversuche vorgeschrieben sind. Dabei ist der Einsatz neuer Methoden der Zell- und Gewebekultur, Immunologie oder der Computersimulation, Biometrie sowie molekularbiologische und molekulargenetische Methoden anzustreben. Die In-vitro-Methoden sollen soweit entwickelt werden, dass sie in internationalen Ringversuchen validiert werden können.

Interessierte Wissenschaftler können ihre Angebote unter Aufführung der geplanten Forschungsziele mit einer detaillierten Aufstellung des erforderlichen Aufwandes an Personal, Geräten und Materialien und der jeweils dafür veranschlagten Kosten an die Administrative Forschungs koordinierung im BgVV richten.

ZEBET verfügte im Jahr 2001 über einen Etat von 704.000 DM zur Vergabe von Forschungsmitteln für die wissenschaftliche Erarbeitung von Ersatzmethoden zu Tierversuchen in Deutschland. Auf die öffentliche Ausschreibung im Frühjahr 2001 gingen bei ZEBET 26 Anträge auf Forschungsförderung ein, von denen zehn Projekte als förderungswürdig eingestuft wurden. Mit den bereits laufenden Forschungsvorhaben konnten im Jahr 2001 somit insgesamt 17 Projekte gefördert werden (siehe **Tab. 6**). Außerdem wurden vier Werkverträge im Rahmen der Bewertung von Alternativmethoden vergeben.

Susanne Boy und Horst Spielmann

**Tabelle 6: Übersicht über die im Jahr 2001 geförderten Projekte**

Nr.	Institution	Thema	Laufzeit
1	Humboldt-Universität zu Berlin	Die Evaluierung dreidimensionaler humaner Hepatozytenkulturen zur Untersuchung des Metabolismus und der Toxizität von Arzneistoffen als Alternative zu Tierversuchen	09/99-08/01
2	Humboldt-Universität zu Berlin	Normotherme Hämoperfusion isolierter Organe von Schlachtschweinen als Tierversuchersatzmethode	09/99-08/01
3	Tierärztliche Hochschule Hannover	Ein molekularer In-vitro-Differenzierungsassay zur Evaluierung der teratogenen Potenz von ausgewählten exogenen Substanzklassen	10/98-09/01
4	Universität des Saarlandes, Saarbrücken	Entwicklung und Validierung eines In-vitro-Testsystems zur Ermittlung der Permeabilität von Arzneistoffen über das Alveolarepithel auf der Basis humaner alveolarer Epithelzellmonolayer	09/99-08/02
5	Freie Universität Berlin	In-vitro-Modell zur Angiogenese und Antiangiogenese	11/99-10/02
6	Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Berlin	Regulation der immunologischen Antwort humaner Talgdrüsenzellen (SZ95-Zelllinie) in vitro	01/00-12/02
7	Humboldt-Universität zu Berlin	Implementierung eines Computerprogrammes für die quantitative Bewertung der Phototoxizität von chemischen Stoffen	11/00-06/01
8	Humboldt-Universität zu Berlin	Charakterisierung eines Dotterfaktors (EYF-X) mit wachstumstimulierenden Eigenschaften in In-vitro-Zellkulturen. Ersatz von fötalem Kälberserum (FCS) durch EYF-X	10/01-10/03
9	Tierärztliche Hochschule Hannover	In-vitro-Nachweis einer Sensibilisierung gegen Allergene an passiv sensibilisierten humanen Keratinozyten; Vorhersage eines allergenen Potentials von Prüfsubstanzen	07/01-06/03
10	Tierärztliche Hochschule Hannover	Der isoliert hämoperfundierte Rinderuterus als In-vitro-Entzündungsmodell zur Prüfung antiphlogistisch wirksamer Pharmaka	07/01-06/03
11	Universität zu Köln	Entwicklung eines dynamischen In-vitro-Co-Kultur-Modells der Blut-Hirn-Schranke zur Substitution von Langzeit-Permeabilitätsstudien an Tieren	07/01-06/03
12	Universität Tübingen	3-D-Computersimulation der Wirkstoffverteilung in den Innenohrflüssigkeiten bei lokaler Pharmaka-Applikation	07/01-12/02
13	Freie Universität Berlin	Zucht von <i>Pediculus humanus corporis</i> , der Kleiderlaus des Menschen, in vitro - eine tierschutzgerechte Alternative zur Zucht mittels Kaninchen	09/01-10/02
14	Universität Ulm	Etablierung eines Zellkulturmodells (Primärzellkulturen arterieller menschlicher glatter Muskelzellen)	10/01-09/02
15	Universität Bremen	Entwicklung und Prävalidierung von In-vitro-Methoden als Alternativen zum Draize Augenirritationstest unter Anwendung der Quantitativen Fluoreszenz-Scanning-Mikroskopie (QFSM)	10/01-10/03
16	GenPharmTox BioTech AG, Martinsried	Konstruktion und Charakterisierung von V79 Pathway Cell Lines™: Heterologe Koexpression von humanem Cytochrom P450 1A2 und polymorphen Formen humaner N-Acetyltransferase Typ2 in V79 Chinesischen Hamsterzellen zur In-vitro-Untersuchung von Toxizität und Metabolismus von Chemikalien und Arzneimitteln	10/01-09/04
17	Tierärztliche Hochschule Hannover	Molekularer In-vitro-Differenzierungsassay zur Evaluierung der teratogenen Potenz von ausgewählten exogenen Substanzklassen: Wege zur automatisierten Testung neuer Substanzen	10/01-11/02

### 3.9.5 Mitarbeit in internationalen Gremien

#### Europäische Union

Sehr eng kooperiert ZEBET mit ECVAM bei der Planung und Durchführung von Validierungsstudien sowie bei der Unterstützung von Maßnahmen zur Beschleunigung der behördlichen Anerkennung tierversuchsfreier, toxikologischer Prüfmethode. Mitarbeiter der ZEBET sind deshalb in mehreren wichtigen Gremien von ECVAM vertreten, die die Arbeit von ECVAM unterstützen.

Dazu gehören:

- das ECVAM Scientific Advisory Committee ESAC
- die ECVAM Task Force on the Validation of Alternative Methods
- die ECVAM Task Force on Biostatistics
- die ECVAM Task Force on Reproductive Toxicology
- die ECVAM Task Force on Data Banks and Information Systems on Alternative Methods
- die ECVAM Task Force on In Vitro Alternatives for Eye Irritation Testing
- die ECVAM Task Force on In Vitro Alternatives for Skin Irritation Testing
- die ECVAM Working Group on the New EU Chemicals Policy

#### ECVAM Scientific Information System

Das ECVAM Scientific Information System (SIS) wird zukünftig über Internet folgende Datenbanken anbieten:

- Datenbank für internationale Validierungsstudien zu Alternativmethoden,
- Datenbank für Alternativmethoden,
- INVITTOX-Protocols,
- Datenbanken für wissenschaftliche Institutionen, Literatur, chemische Stoffe, Workshops u.a.

Die Datenbank für Validierungsstudien hat die Aufgabe, internationale Validierungsstudien zu unterstützen, die von ECVAM koordiniert werden. Es sollen die zur Validierung erforderlichen Informationen und Daten dokumentiert werden und den Teilnehmern von Validierungsstudien Möglichkeiten der Kommunikation eingerichtet werden. ZEBET ist im Advisory Committee des ECVAM-SIS-Informationssystems vertreten

#### OECD

OECD Working Group on Validation

#### USA

1998 haben die US-Bundesbehörden das Validierungszentrum **ICCVAM** (Interagency Coordinating Center for the Validation of Alternative Methods) gegründet, das über das NTP (National Toxicology Program) finanziert wird und im NIEHS in Research Triangle Park, NC etabliert wurde. ICCVAM hat die Aufgabe, validierte In-vitro-Toxizitätstests wissenschaftlich daraufhin zu prüfen, ob sie von einer oder mehreren US-Bundesbehörden als offizielle Prüfmethode anerkannt werden können. Die Bewertung neuer Methoden erfolgt entsprechend dem Verfahren des Peer reviewing in öffentlicher Anhörung, an der sich jeder Bürger beteiligen kann. ICCVAM hat Richtlinien für die Akzeptierung neuer Prüfmethode verabschiedet. In den Jahren 2000 und 2001 wurde ZEBET offiziell von ICCVAM um Kommentierung der ICCVAM Reports zur Bewertung aller In-vitro-Toxizitätstests gebeten und auch an der Planung von Validierungsstudien beteiligt.

Außerdem hat ZEBET seit seinem Bestehen eng mit dem **Centre for Alternatives to Animal Testing (CAAT)** an der Johns Hopkins University in Baltimore, MD (USA) zusammengearbeitet sowie mit dem 1997 gegründeten **Institute for In Vitro Sciences (IIVS)** in Gaithersburg bei Washington DC. ZEBET ist in mehreren Entscheidungsgremien des CAAT vertreten, während sich die Zusammenarbeit mit dem IIVS auf die experimentelle Kooperation bei Validierungsstudien beschränkt.

#### Altweb-Website des CAAT Zentrums für Alternativmethoden

Seit 1997 bietet das **Centre for Alternatives to Animal Testing (CAAT)** auf seiner Altweb-Website (<http://altweb.jhsph.edu>) Informationen zum Thema Alternativmethoden über das Internet an. Es handelt sich dabei um Informationen über relevante Publikationen, aktuelle Entwicklungen des Tierschutzgesetzes, Meetings, Preise, wichtige Datenbanken oder andere Websites. Gleichzeitig ist die AltWeb-Website ein Diskussionsforum für Wissenschaftler in den USA und Europa. AltWeb ist rein englischsprachig. Die Homepage richtet sich vor allem an Wissenschaftler, die experimentell an Universitäten oder in Forschungseinrichtungen der Industrie tätig sind. Zu seinen Nutzern zählen aber auch Tierschutzorganisationen, Lehrer, Studenten und Privatpersonen.

Seit 1998 arbeitet ZEBET im Management-Team für die AltWeb-Website im Internet aktiv mit. Ziel dieser Kooperation ist es, über die AltWeb-Website Informationen aus Europa rasch weltweit anbieten zu können. Außerdem wird seit 2000 die ZEBET-Datenbank über Alternativmethoden auch über die Altweb-Website im Internet angeboten.

### **3.9.6 Auszeichnungen**

#### **Doerenkamp-Zbinden-Tierschutzpreis**

Im Rahmen des internationalen Kongresses für In-vitro-Toxikologie, INVITOX 2000, wurde im Oktober 2002 im spanischen Alicante der mit 25.000 Schweizer Franken dotierte Tierschutzpreis der Schweizer Doerenkamp-Zbinden-Stiftung vergeben. Professor Vera Rogiers, Medizinisch-Pharmazeutische Fakultät der Freien Universität Brüssel, und Dr. Horst Spielmann, Leiter der ZEBET am BgVV, erhielten den Preis für ihre erfolgreichen Bemühungen zur Reduktion und zum Ersatz von Tierversuchen. Die Doerenkamp-Zbinden Stiftung wurde vor zehn Jahren von Professor Gerhard Zbinden, dem Direktor des Instituts für Toxikologie der ETH Zürich, ins Leben gerufen. Neben der jährlichen Vergabe des Tierschutzpreises unterstützt die Stiftung Projekte zum Ersatz von Tierversuchen in Forschung und Lehre.

Horst Spielmann erhält den Preis in Anerkennung seiner Leistungen bei der Suche nach Alternativen zum Tierversuch in der biomedizinischen Forschung. Neben seinen Aktivitäten als Mitbegründer und Vorsitzender von europäischen Gesellschaften, die sich dem Ersatz von Tierversuchen widmen, wie z.B. der European Research Group for Alternatives in Toxicological Testing (ERGATT), würdigt die Auszeichnung vor allem den Aufbau und die erfolgreiche Arbeit der ZEBET. ZEBET hat sich in den zehn Jahren seines Bestehens eine international beachtete Position erworben.

#### **Herbert-Stiller-Forschungspreis 2000 der „Ärzte gegen Tierversuche“**

Der Herbert-Stiller-Forschungspreis 2000 ging an die Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET) am BgVV mit 50.000 DM dotierte und zu gleichen Teilen von „Ärzte gegen Tierversuche“ e.V. und der Tierschutzorganisation „Bürger gegen Tierversuche e.V. Hamburg“ gestiftete Preis wurde der Leiterin der Dokumentation und Information der ZEBET, Dr. Barbara Grune, für den Aufbau der ZEBET-Datenbank über Alternativmethoden zum Tierversuch überreicht. Er wurde am 8. September 2001 im BgVV durch die Vorsitzenden der beiden Vereinigungen, Herrn Dr.

Bernhard Rambeck und Frau Simone Runde, verliehen. Gleichzeitig erhielt Dr. Jan Zak den mit 10.000 DM dotierten Promotionspreis der Vereinigung „Ärzte gegen Tierversuche“ e.V. Jan Zak wird damit für seine Dissertation an der Universität Münster über eine tierversuchsfreie Methode im Rahmen der Krebsforschung ausgezeichnet.

Der nach dem Gründer der Vereinigung „Ärzte gegen Tierversuche“ e.V. benannte Herbert-Stillier-Forschungspreis wird alljährlich für wissenschaftliche Arbeiten vergeben, die sich unter Verzicht auf Tierexperimente mit den relevanten Ursachen und Therapiemöglichkeiten menschlicher Erkrankungen beschäftigen und einen wesentlichen Beitrag zum medizinischen Fortschritt leisten. Der Vereinigung gehören rund 250 Mediziner, Zahnmediziner, Psychologen und im klinischen Bereich tätige Wissenschaftler an, die dem Tierversuch kritisch gegenüberstehen und sich für den Ausbau wissenschaftlicher Forschung ohne Tierleid engagieren. Die „Ärzte gegen Tierversuche“ bemühen sich vor allem um die Aufklärung der Öffentlichkeit über Tierexperimente und Möglichkeiten alternativer Forschung.

### **3.9.7 ZEBET Kommission**

Die Kommission unterstützt die Arbeit von ZEBET durch grundsätzliche Überlegungen zur Planung und Durchführung von Ringversuchen und ist bei der Entwicklung und Anwendung von allgemeinen Anwendungskriterien für Ersatz- und Ergänzungsmethoden beratend tätig. Schwerpunkt der Tätigkeit ist die kritische Bewertung behördlich vorgeschriebener toxikologischer Tierversuche mit dem Ziel, diese durch tierversuchsfreie Methoden zu ersetzen und - wo das nicht möglich ist - die Tierzahlen zu verringern bzw. das Leiden der Versuchstiere zu mildern.

Die aktuelle [Zusammensetzung der ZEBET-Kommission](#) kann der Homepage des BgVV entnommen werden.

### **3.9.8 Fachgebiet 911: Spezielle Fragen des Tierschutzes**

- Beratung von Bundesregierung, Länderbehörden, wissenschaftlichen Einrichtungen und von Fachgremien bei Vorbereitung, Setzung und Vollzug von tierschutzrelevanten Rechtsvorschriften
- Mitarbeit in nationalen und internationalen Gremien und Fachverbänden des Tierschutzes
- Durchführung von wissenschaftlichen Forschungsvorhaben zu tierschutzrelevanten Fragestellungen bei Haltung, Transport und Schlachtung landwirtschaftlicher Nutztiere
- Tierschutzbeauftragter im BgVV

#### **3.9.8.1 Detaillierte Aufgabenbeschreibung**

In den letzten Jahren hat der Tierschutz in der Haltung von Nutztieren erheblich an Bedeutung gewonnen. Dies wird deutlich durch die Zunahme an Tierschutz-Gesetzgebungsverfahren auf nationaler und internationaler Ebene bei Haltung und Transport, der aktuellen politischen und gesellschaftlichen Diskussion zu Krisen in der landwirtschaftlichen Tierhaltung und der von der Bundesregierung unterstützten Etablierung von tiergerechteren Halungsverfahren im Zuge der sogenannten Agrarwende.

#### **3.9.8.2 Beratung von Bundesregierung, Länderbehörden, wissenschaftlichen Einrichtungen und von Fachgremien bei Vorbereitung und Vollzug von tierschutzrelevanten Rechtsvorschriften**

Für die Ausarbeitung von Anforderungen des Tierschutzes an die Praxis der Tierhaltung sind umfangreiche Arbeiten in Gremien erforderlich, die dem Gesetzgeber für die Inhalte von Rechtsvorschriften zuarbeiten. Auf Bundesebene sind dies die regelmäßigen Sitzungen der für den Tierschutz zuständigen obersten Landesbehörden beim BMVEL und die Arbeitsgruppe für Tierschutz (AFTSCH) der Arbeitsgemeinschaft der für das Veterinärwesen zuständigen obersten Landesbehörden (ArgeVet). In beiden Gremien ist das BgVV mit dem FG 911 als ständiger Gast vertreten.

Schwerpunkte der Tätigkeit im Bereich der Haltung von Tieren betreffen die Schaffung der Tierschutz-Nutztierhaltungsverordnung, in die eine nach der Nichtigkeitserklärung durch das Bundesverfassungsgericht neugefasste Legehennenverordnung sowie die bestehenden Kälber- und Schweinehaltungsverordnungen integriert wurden. Zur den Vorlagen des Rates und der Kommission der Europäischen Union zur Novellierung der Richtlinie 91/630 EWG und ihrer Anhänge zum Tierschutz bei der Haltung von Schweinen wurden im Fachgebiet umfangreiche Stellungnahmen erarbeitet.

Auf europäischer Ebene erfolgt eine Überarbeitung des Europäischen Übereinkommens zum Schutz von Tieren beim internationalen Transport. Für den Transport von Tieren auf Straße, Schiene, See und in der Luft wurden im Fachgebiet detaillierte Anforderungen und Vorschläge ausgearbeitet. Auch befinden sich die Anforderungen an Versorgung, Ladedichten und Klimabedingungen der Richtlinie 91/628 EWG zum Schutz von Tieren beim Transport unter Beteiligung des Fachgebietes in einer ausgiebigen Diskussion.

Die tierschutzgerechte Betäubung und Schlachtung sowie die Tötung von landwirtschaftlichen Nutztieren im Seuchenfall hat im Zuge von Berichten über unzureichende Betäubung (Bolzenschuss beim Rind, CO<sub>2</sub> beim Schwein) und über das Seuchengeschehen (Aviäre Influenza, BSE und MKS) neue Aktualität erfahren. Hierzu wird in den entsprechenden Fachgremien bei Bund und Ländern unter Beteiligung des Fachgebietes intensiv beraten, um

die Bestimmungen der Tierschutz-Schlachtverordnung (TierSchIV) den neuen Anforderungen anzupassen.

### **3.9.8.3 Durchführung von wissenschaftlichen Forschungsvorhaben zu tierschutzrelevanten Fragestellungen bei Haltung, Transport und Schlachtung landwirtschaftlicher Nutztiere**

Ein Schwerpunkt der wissenschaftlichen Tätigkeit in der Fachgruppe "Spezielle Fragen des Tierschutzes" sind Untersuchungen zum Tierschutz bei Nutztieren während des Transportes. Es besteht zur Zeit eine Beteiligung am EU – Projekt QLRT-1999-01507: "Minimizing stress inducing factors on cattle during transport and handling to improve animal welfare and meat quality - CATRA" <http://www.lt.slu.se/catra/>. Als "Partner 11" wird hierin verantwortlich das Projekt "Long distance transport of slaughter cattle" betreut, in dem regelmäßig in Zusammenarbeit mit der Tierärztlichen Hochschule Hannover und dem Beratungs- und Schulungsinstitut für schonenden Umgang mit Zucht- und Nutztieren (BSI) Transporte von Schlachtbullen aus dem norddeutschen Raum nach Koper/Slowenien mit einem Laborfahrzeug begleitet und untersucht werden.

Eine weitere wichtige Fragestellung ist die Harmonisation der Transport- und Pausenzeiten nach Tierschutz-Transportverordnung mit den gesetzlich festgelegten Lenkzeiten für die Fahrer. Vorläufige Untersuchungen zur Abladeregel (link: [Abschlußbericht Rindertransport I.pdf](#)) und zur Gestaltung von Fahrt- und Pausenintervallen (link: [Abschlußbericht Rindertransport II.pdf](#)) im Ferntransport sind abgeschlossen und die Ergebnisse dem BMVEL berichtet worden.

Um die Belastungen der Rinder während des Ferntransportes nach Art und Umfang unter Berücksichtigung einer eingeschränkten Adaptationskapazität der Tiere einschätzen zu können, werden vergleichend Untersuchungen zur Belastung von Rindern im üblichen landwirtschaftlichen Betrieb (link: [Vergleichsversuch zum Transport.pdf](#)) durchgeführt. Auch hierzu liegen erste Ergebnisse vor.

Michael Marahrens

### **3.9.8.4 Mitarbeit in nationalen und internationalen Gremien und Fachverbänden des Tierschutzes**

Das FG 911 entsendet einen vom BMVEL vorgeschlagenen nationalen Experten zur Unterstützung von Inspektionen des Direktorates F (Food and Veterinary Office [http://europa.eu.int/comm/food/fs/inspections/index\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/food/fs/inspections/index_en.html)) der Generaldirektion für Gesundheit und Verbraucherschutz der EU zur Einhaltung der Tierschutzaufgaben beim Transport und der Schlachtung von Nutztieren in den Mitgliedsstaaten.

Die Organisation, die Technik und die Logistik des Tiertransportes wird auf auf EU-Ebene in einem "Code of best Practice" standardisiert. Hierzu hat sich bei der Europäischen Normungsbehörde CEN <http://www.cenorm.be/> im Technical Committee (TC) 320 die Arbeitsgruppe TG 2 "Transport of living animals" etabliert, in der Deutschland bisher nicht vertreten ist. Die deutsche Normungsbehörde DIN ist in Zusammenarbeit mit dem BgVV bemüht, ein nationales Gremium zum Transport von Tieren zu schaffen, das Vertreter in das CEN/TC 320/WG 2 entsendet.

### **3.10 Fachgruppe 92**

#### **Zentrale Erfassungs- und Bewertungsstelle für Umweltchemikalien (ZEBS)**

- Sammlung und Bewertung von Daten über das Vorkommen und die Gehalte chemischer Rückstände und Verunreinigungen in Lebensmitteln. Ziel ist es, im Sinne des vorbeugenden gesundheitlichen Verbraucherschutzes die Belastung der Lebensmittel und damit die Exposition des Konsumenten mit diesen Stoffen frühzeitig zu ermitteln und mögliche Gesundheitsrisiken durch geeignete Gegenmaßnahmen zu vermeiden.

##### **3.10.1 Detaillierte Aufgabenbeschreibung**

##### **3.10.2 Modell zur Abschätzung der alimentären Exposition durch unerwünschte Stoffe**



### 3.10.1 Detaillierte Aufgabenbeschreibung

Der ZEBS obliegt als einer zentralen Stelle des Bundes das Erfassen, Auswerten und Bewerten von Daten über das Vorkommen von Rückständen und Verunreinigungen in Lebensmitteln. Die Funktion der ZEBS beruht auf verschiedenen Rechtsgrundlagen.

Zu den wesentlichen Aufgaben zählen die jährliche Erstellung aller Entwürfe zur Monitoringplanung, die Mitarbeit bzw. der Vorsitz in verschiedenen Gremien des Monitoring, die Durchführung von Laborvergleichsuntersuchungen zur externen Qualitätssicherung der am Monitoring beteiligten Laboratorien. Die Erfassung, Prüfung und Auswertung der Daten, die Herausgabe von jährlich erscheinenden Berichten über die Monitoringergebnisse und die Bereitstellung der Monitoring-Ergebnisse für ein öffentlich zugängliches elektronisches Informationssystem des Bundes (DIMDI) sind der ZEBS ebenfalls übertragen.

Auf der Grundlage der Monitoringdaten werden Berechnungen und Bewertungen über die alimentären Aufnahmemengen unerwünschter Stoffe durchgeführt; ausserdem werden zur analytischen Qualitätssicherung regelmäßig Laborvergleichsuntersuchungen vorgenommen („proficiency tests“), aus deren Ergebnissen Rückschlüsse auf die Leistungsfähigkeit der Laboratorien gezogen werden können. Durchführung und Auswertung dieser Ringversuche erfolgen anhand international harmonisierter Protokolle, insbesondere des „International Harmonized Protocol for Proficiency Testing of Chemical Analytical Laboratories“ der IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), AOAC (Association of Official Analytical Chemists) und ISO (International Organization for Standardization).

Um dem zunehmenden Datenaufkommen zwischen den Einrichtungen der Länder, des Bundes und der EG zur Erfüllung von Informations- und Berichtspflichten gerecht zu werden, wurde gemeinsam mit den Ländern ein Übermittlungsverfahren für Daten aus der amtlichen Lebensmittel- und Veterinärüberwachung sowie dem Lebensmittel-Monitoring erarbeitet und in der Form einer Allgemeinen Verwaltungsvorschrift (AVV) durch den Bundesrat gebilligt. Danach fungiert BgVV-ZEBS als Meldestelle und Berichterstatter mit dem Erfordernis, Softwareentwicklung und den Aufbau von Datenbanken zu initiieren. Praktisches Ziel der Arbeiten ist eine Rationalisierung der EDV-Prozesse und der technischen Routinearbeiten des Bundes und der Länder. Unterstützend hierzu ist eine ständige Bund-/Länder-ADV-Arbeitsgruppe eingerichtet worden. Dieser Arbeitsgruppe obliegt im wesentlichen die Entwicklung und Fortschreibung der Kodierkataloge. Die Geschäftsstelle der Arbeitsgruppe ist bei der ZEBS eingerichtet.

Weiterhin ist ZEBS Meldestelle für die Ergebnisse der amtlichen Kontrollen der Lebensmittelüberwachung gemäß den EG-Richtlinien 86/362/EWG, 86/363/EWG und 90/642/EWG und erstellt die Berichte zur Weitergabe an die EU.

### 3.10.2 Modell zur Abschätzung der alimentären Exposition durch unerwünschte Stoffe

Die vier Stufen der Risiko-Abschätzung (risk assessment) sind

1. Identifikation einer (potentiellen) Gefährdung (Hazard identification)
2. Charakterisierung der Gefährdung (Hazard characterization)
3. Expositionsabschätzung (Dietary exposure assessment)
4. Risiko-Charakterisierung (Risk characterization)

Die alimentäre Expositionsabschätzung steht im diesem vierstufigen Prozess nach der Identifikation und Charakterisierung einer (potentiellen) Gefährdung eines im Lebensmittel uner

wünschten Stoffes und ist zur Charakterisierung des Risikos des entsprechenden Stoffes notwendig. Sie basiert einerseits auf den ermittelten Gehalten unerwünschter Stoffe in den Lebensmitteln und andererseits auf den Verzehrdaten dieser Lebensmittel.

Aussagen und Bewertungen über die alimentäre Aufnahme von unerwünschten Stoffen lassen sich verlässlich nur über die Gesamtnahrung erreichen. Dazu wurde für das Lebensmittel-Monitoring auf der Grundlage von Verzehrdaten ein Lebensmittelkorb definiert, der Lebensmittel umfasst, die für die bundesdeutsche Bevölkerung vom Verzehr her von Bedeutung sind oder die bekanntermaßen potentiell mit unerwünschten Stoffen belastet sind. Da im Lebensmittel-Monitoring im Regelfall die Gehalte unerwünschter Stoffe der unverarbeiteten Lebensmittel gemessen werden, sind z.T. verarbeitete Lebensmittel auf ihre Bestandteile umgerechnet worden (z.B. Brot in Weizen- und Roggenkörner, Kaffeegetränk in Kaffeepulver und Wasser).

Die ca. 150 verschiedenen Lebensmittel des Lebensmittelkorbes werden bis zum Jahr 2002 im Lebensmittel-Monitoring sequentiell auf ihre Gehalte an unerwünschten Stoffen untersucht. Da dies mit Abschluss des Monitoringjahres 1999 für ca. zwei Drittel der Lebensmittel dieses Warenkorbes geschehen war, sind erste Berechnungen der verzehrsbedingten Aufnahme von unerwünschten Stoffen möglich.

Die Aufnahmeberechnungen werden mit Hilfe des so genannten Punktschätzverfahrens durchgeführt (Multiplikation des Gehaltes eines unerwünschten Stoffes in einem Lebensmittel mit dessen verzehrter Menge). Um diese Aufnahmemengen im Hinblick auf ein für den Verbraucher eventuell vorhandenes Risiko unter Berücksichtigung verschiedener Bevölkerungsgruppen abschätzen und bewerten zu können, wird das Ergebnis mit dem Grenzwert (z.B. ADI, PTWI) verglichen, der für den Stoff jeweils zur gesundheitlichen Beurteilung heranzuziehen ist. Üblicherweise wird die Exposition des durchschnittlichen Verzehrs (arithmetischer Mittelwert des Verzehrs) geschätzt. Da für die Festlegung von Empfehlungswerten zum Schutz von sensiblen Bevölkerungsgruppen aber auch extremes Ernährungsverhalten zu berücksichtigen ist, wird darüber hinaus die Aufnahme des sogenannten Hochverzehrs (95. Perzentile des Verzehrs) berechnet. Werden Lebensmittel nur von wenigen verzehrt (z.B. Muscheln), führt die Betrachtung des durchschnittlichen Verzehrs der Gesamtpopulation zur Unterschätzung der mittleren Aufnahme (durch den hohen Anteil der Null-Werte). Daher ist hier zusätzlich die Exposition des sogenannten „Nur-Verzehrs“ berechnet worden.

Exemplarisch werden hier die Ergebnisse der Abschätzung der verzehrsbedingten Exposition für DDT am Beispiel einer sensiblen Altersgruppe, das vier- bis zehnjährige männliche Kind, dargestellt (siehe **Tabelle**).

Auf DDT untersucht wurden im Rahmen des Lebensmittel-Monitoring 26 verschiedene, meist tierische Lebensmittel, in denen mit dem Vorkommen von DDT-Gehalten zu rechnen ist und die demzufolge Beiträge zur DDT-Aufnahme leisten. Vorliegende Berechnungen zeigen, dass in der Personengruppe der vier- bis zehnjährigen Jungen ein durchschnittlicher Verzehr dieser Lebensmittel den ADI für DDT (0,02 mg/kg KG) zu 0,008% auslastet. Die Auslastungswerte für Hochverzehrer dieser Personengruppe sind insgesamt mit 0,02% und für die Nur-Verzehrer mit 0,0085% berechnet. Bei Betrachtung der Einzellebensmittel fällt lediglich der geräucherte Aal mit einer Auslastung des ADI von 0,18% bei Nur-Verzehrern ins Auge. Obwohl, gemessenen an den verzehrten Anteilen, die hier untersuchten Lebensmittel den Warenkorb nur zu ca. 15% widerspiegeln, ist auf Grund der geringen Ausschöpfung des ADI die alimentäre DDT-Aufnahme als gesundheitlich unbedenklich einzustufen, zumal von vornherein bekanntermaßen DDT-enthaltende Lebensmittel ausgewählt wurden. In vorliegender Berechnung haben Fische den höchsten Beitrag zur DDT-Zufuhr, gefolgt von Wei-

zen/Roggen, Käse und Fleisch/Wurst. Die Verteilung der über diese Lebensmittelgruppen aufgenommenen Zufuhrmengen sind in der **Abbildung** grafisch dargestellt.

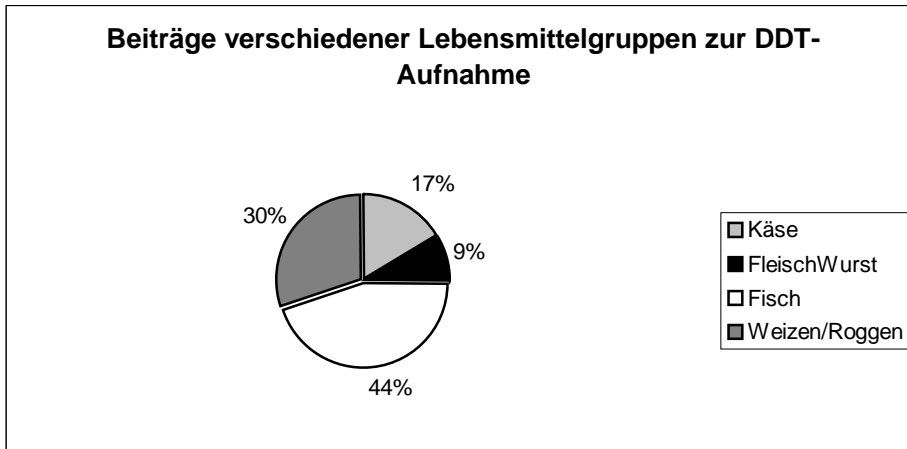
Bettina Faber

**Tabelle: Modell zur Abschätzung der alimentären Exposition durch DDT: Jungen (4 bis 10 Jahre), n=1011, Körpergewicht: 26,8 kg**

ADI DDT (JMPR 1984): 0,02 mg/kg Körpergewicht										
Auslastung ADI: durchschn. Verzehr: 0,008% Hochverzehr: 0,02% Nur-Verzehr: 0,0085%										
	Proben- zahl	Gehalt MW mg/kg	Lebensmittel- Zufuhr			Aufnahme DDT			Auslastung Grenz- wert	
			MW g/Tag	Hochverzehr g/Tag		Durchschnitt mg/Woche	Hochverzehr mg/Woche	Nur-VZ mg/Woche	Nur-VZ %	Hochverzehr %
Emmentalerkäse Vollfettstufe	166	0,0011	0,81	6,16	5,35	0,00000649	0,00004911	0,00004262	0,0012	0,0013
Goudakäse Vollfettstufe	189	0,0029	2,08	13,06	12,04	0,00004174	0,00026163	0,00024116	0,0067	0,0070
Camembert versch. Fettstufen	235	0,0011	0,32	0,00	10,16	0,00000242	0,00000000	0,00007659	0,0022	0,0000
Schafkäse	243	0,0052	0,05	0,00	6,05	0,00000174	0,00000000	0,00022029	0,0093	0,0000
Butter	456	0,0044	0,00	0,00	1,40	0,00000008	0,00000000	0,00004267	0,0020	0,0000
Schweineleber	206	0,0003	0,68	0,00	11,97	0,00000154	0,00000000	0,00002728	0,0007	0,0000
Schweineflomen	624	0,0038	0,03	0,00	1,59	0,00000075	0,00000000	0,00004215	0,0012	0,0000
Leber Lamm/Schaf	276	0,0012	0,00	0,00	0,00	0,00000000	0,00000000	0,00000000	0,0000	0,0000
Pute Fleischteilstück	348	0,0002	0,78	0,00	17,59	0,00000110	0,00000000	0,00002477	0,0008	0,0000
Rohwurst	249	0,0019	1,75	11,40	8,49	0,00002356	0,00015380	0,00011452	0,0030	0,0041
Hering	379	0,0253	0,46	0,00	14,39	0,00008058	0,00000000	0,00254578	0,0670	0,0000
Seelachs	523	0,0010	3,74	19,50	15,39	0,00002609	0,00013585	0,00010722	0,0031	0,0036
Heilbutt	94	0,0086	0,02	0,00	21,30	0,00000126	0,00000000	0,00127830	0,0326	0,0000
Regenbogenforelle	566	0,0069	0,14	0,00	20,27	0,00000682	0,00000000	0,00098471	0,0336	0,0000
Karpfen	356	0,0095	0,02	0,00	21,40	0,00000141	0,00000000	0,00142749	0,0340	0,0000
Makrele geräuchert	260	0,0056	0,04	0,00	11,00	0,00000170	0,00000000	0,00042879	0,0101	0,0000
Aal geräuchert	237	0,1538	0,02	0,00	9,25	0,00001970	0,00000000	0,00995630	0,1854	0,0000
Fischdauerkonserve	262	0,0002	0,35	0,00	11,93	0,00000059	0,00000000	0,00001975	0,0006	0,0000
Krabben	5	0,0007	0,00	0,00	0,00	0,00000000	0,00000000	0,00000000	0,0000	0,0000
Shrimps	47	0,0004	0,07	0,00	7,73	0,00000022	0,00000000	0,00002434	0,0007	0,0000
Miesmuschel	95	0,0017	0,00	0,00	0,00	0,00000000	0,00000000	0,00000000	0,0000	0,0000
Weizenkörner	228	0,0002	72,84	129,78	72,84	0,00008977	0,00015993	0,00008977	0,0025	0,0043
Roggenkörner	231	0,0001	13,12	25,04	13,12	0,00000517	0,00000986	0,00000517	0,0001	0,0003
Leinsamen braun	212	0,0000	0,02	0,00	2,36	0,00000000	0,00000000	0,00000000	0,0000	0,0000
Pistazie	28	0,0000	0,01	0,00	2,53	0,00000000	0,00000000	0,00000000	0,0000	0,0000
Paprikapulver	246	0,0002	0,05	0,30	0,15	0,00000007	0,00000038	0,00000020	0,0000	0,0000

MW: Mittelwert; VZ: Verzehr

Abbildung. DDT-Aufnahme durch verschiedene Lebensmittelgruppen



## **4 Publikationen und Vorträge**

**4.1 Monographien**

**4.2 Publikationen**

**4.3 Vorträge**

#### 4.1 Monographien

Buchalla, R., **Boess, C., Bögl, K.W.**

Radiolysis products in gamma-irradiated plastics by thermal desorption-gas chromatography-mass spectrometry  
BgVV-Hefte 01/2001

Dahlhelm, H., **Boess, C., Bögl, K.W.**

Der Einfluß der Strahlenbehandlung auf Arzneimittel und Hilfsstoffe. Eine Literaturstudie. Teil XII: Übersicht zum Verhalten einzelner Substanzen  
BgVV-Hefte 04/2000

**Fauhl, C., Stachel, C., Gowik, P.**

Beta-Agonists in Retina - interlaboratory study BETA\_26/00, Ergebnisbericht - report on results  
BgVV Heft 05/2001

**Hartung, M.**

Bericht über die epidemiologische Situation der Zoonosen in Deutschland für 1999  
BgVV-Hefte 08/2000  
(cf. <http://www.bgvv.de> >Zoonosen >Epid. d. Zoon.)

Schaefer, C., **Spielmann, H.**

Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit.  
6. Aufl. München: Urban & Fischer, 2001. ISBN 3-437-21331-8

Schöffl, H., **Spielmann, H.**, Gruber, F.P., Appl, H., Harrer, F., Pfaller, W., Tritthart, H. A.  
Forschung ohne Tierversuche 2000. Wien, New York: Springer 2000. ISBN 3-211-83046-4

#### Beiträge zu Monographien

**Gerbracht, U., Spielmann, H.**

The use of dogs as second species in the regulatory testing of pesticides  
Progress in the reduction, refinement and replacement of animal experimentation.  
Proceedings of the 3<sup>rd</sup> World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences,  
29.08.-02.09.1999, Bologna. Eds.: M. Balls, A.-M. van Zeller and M.E. Halder. Amsterdam:  
Elsevier, 2000. S. 793-797

Goldberg, A.M., **Spielmann, H.**

High production volume (HPV) chemical testing  
Progress in the reduction, refinement and replacement of animal experimentation.  
Proceedings of the 3<sup>rd</sup> World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences,  
29.08.-02.09.1999, Bologna. Eds.: M. Balls, A.-M. van Zeller and M.E. Halder. Amsterdam:  
Elsevier, 2000. S. 1639-1642

**Helmuth, R.**

Antibiotic Resistance in Salmonella 89-106  
Salmonella in domestic animals. Eds: C. Wray and A. Wray. New York: CABI Publishing Oxon,  
2000. S. 89-106

Janusch-Roi, A., Libowitz, L., **Grune, B.**, Kreger, M.

Alternative method databases - specialised information sources on alternatives to support scientists and authorities responsible for granting project licences

Proceedings of the 3<sup>rd</sup> World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, 29.08.-02.09.1999, Bologna. Eds.: M. Balls, A.-M. van Zeller and M.E. Halder. Amsterdam: Elsevier, 2000. S. 1731-1736

**Liebsch, M., Spielmann, H.**, Balls, M., de Silva, O., Dupuis, J., Gerberick, F.G., Lovell, W., Pape, W.J.W **Spielmann, H.**

Die Förderung der Entwicklung von Alternativmethoden durch ZEBET seit 1990

Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen: Forschung ohne Tierversuche 2000. Hrsg.: H. Schöffl, H. Spielmann, H.A. Tritthart. Wien, New York: Springer 2000. S. 112-119

**Liebsch, M.**

Validation and acceptance of alternative test methods in Europe: the ECVAM principles for promoting new methods to regulatory acceptance.

Proceedings of the 3<sup>rd</sup> World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, 29.08.-02.09.1999, Bologna. Eds.: M. Balls, A.-M. van Zeller and M.E. Halder. Amsterdam: Elsevier, 2000. S. 415-424

**Methner, U.**

The use of animal models in the development of classical vaccines. In: Schmidt, A., Weber, O.F. (Ed): Contribution to Microbiology: Animal Testing in Infectiology. Basel: Karger 2001. Vol. 9, S. 58-70

**Niemann, L., Stinchcombe, S.**, Hilbig, V.

Toxicity to Mammals including Humans.

In: Schmutterer, H. (ed.): The Neem Tree. (In press)

**Spielmann, H.**

Cosmetics - in vitro toxicology

Proceedings of the International Conference on Ethical Issues Arising from the Application of Biotechnology, Animal Welfare Session, org. by the Council of Europe, May 1999, Oviedo (Spain). Strasbourg: Council of Europe Publ. 2000. S. 139-151

**Spielmann, H.**

Fortschritte bei der Reduktion behördlich vorgeschriebener Tierversuche in der Toxikologie

Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen: Forschung ohne Tierversuche 2000.

Hrsg.: H. Schöffl, H. Spielmann, H.A. Tritthart. Wien, New York: Springer 2000. S. 14-22

**Spielmann, H.**

Validierung 1997: Das ECVAM-Validierungskonzept auf dem experimentellen Prüfstand.

Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen: Forschung ohne Tierversuche 2000.

Hrsg.: H. Schöffl, H. Spielmann, H.A. Tritthart. Wien, New York: Springer 2000. S. 153-162

**Spielmann, H.**

Would Sisyphus meet the challenges of validation from test development to global regulatory acceptance?

Proceedings of the 3<sup>rd</sup> World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, 29.08.-02.09.1999, Bologna. Eds.: M. Balls, A.-M. van Zeller and M.E. Halder. Amsterdam: Elsevier, 2000. S. 27-38

**Liensch, M.**

Validation and acceptance of alternative test methods in Europe: the ECVAM principles for promoting new methods to regulatory acceptance.

Proceedings of the 3<sup>rd</sup> World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, 29.08.-02.09.1999, Bologna. Eds.: M. Balls, A.-M. van Zeller and M.E. Halder. Amsterdam: Elsevier, 2000. S. 415-424

**Scholtysik, G., Steuber, S.**

Antiparasitäre Chemotherapie.

Frey, H.-H. u. W. Löscher (Hrsg): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Enke, 2001. S. 401 - 457

**Spielmann, H.**

Cosmetics - in vitro toxicology

Proceedings of the International Conference on Ethical Issues Arising from the Application of Biotechnology, Animal Welfare Session, org. by the Council of Europe, May 1999, Oviedo (Spain). Strasbourg: Council of Europe Publ. 2000. S. 139-151

**Spielmann, H.**

Fortschritte bei der Reduktion behördlich vorgeschriebener Tierversuche in der Toxikologie

Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen: Forschung ohne Tierversuche 2000.

Hrsg.: H. Schöffl, H. Spielmann, H.A. Tritthart. Wien, New York: Springer 2000. S. 14-22

**4.2 Publikationen****Alder, L., Korth, W., Patey, A. L., van der Schee, H. A., Schoeneweiss, S.**

Estimation of Measurement Uncertainty in Pesticide Residue Analysis

J AOAC Intern 84 (2001), S. 1569

André, F., Bonnaire, Y., De Brabander, H., Courtney, D., **Gowik, P.**, Fürst, P., Kennedy, G., Kuhn, T., Morétain, J.-P., Sauer, M., Schilt, R., van Ginkel, L. A.

Working group on draft of commission decision laying down performance criteria for analytical methods to be used for certain substances and residues thereof in live animals and animal products according to Council Directive 96/23/EC (SANCO/1805/2000). Final Draft, October 2000

Baatz, G., Göbel, P., Krause, A., Priem, S., Schein, E., **Steuber, S.**, Schönberg, A., Heidrich, J.

Die kanine Borreliose des Hundes - das klinische Bild.

Tierärztl Praxis 28 (2000), S. 156-63

**Bager, F., Helmuth, R.**

Epidemiology of resistance to quinolones in Salmonella

Vet Res 32 (2001), S. 285 - 290

**Balisz, G., Fry, H., Berecz, I.**

Determination of residues of Flubendazole and metabolites in egg samples using HPLC and

Tandem Mass Spectrometry. EuroResidue IV, Mai 2000, Veldhoven

Proceedings, S. 202-207

**Behrendt, D.**



The European residue control system - contributions of the Community Reference Laboratory Berlin

Microchem J 67 (2000), S. 1103 -1107

Bericht über die 109. Sitzung der Kommission/Expertengruppe für die gesundheitliche Beurteilung von Kunststoffen und anderen Materialien im Rahmen des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes des Bundesinstitutes für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (Kunststoff-Kommission/Expertengruppe des BgVV) am 25. und 26.04. 2001, Berlin

Bundesgesundhbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 44 (2001), S. 1018-1022

**Berndt, A., Methner, U.**

Gamma/delta T cell response of chickens after oral administration of attenuated and non-attenuated Salmonella typhimurium strains

Vet Immunol Immunopathol 78 (2001) 2, S. 143-161

**Berndt, A., Methner, U.**

Immunreaktionen von SPF-Hühnerküken nach Applikation von Salmonella Typhimurium Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft e. V. (DVG), Tagung der Fachgruppe

"Bakteriologie und Mykologie", 15.-17.06. 2000, Leipzig

Tagungsbericht, S. 340-344

**Berndt, A.**

Mikroskopische Verfahren zum Nachweis von Chlamydien in Geweben und Zellkulturen

Augenspiegel 4 (2001), S. 48-55

**Berndt, A., Heller, M., Methner, U., Kosmehl, H., Müller, G.**

Monoclonal antibodies against porcine macrophages

Vet Immunol Immunopathol 74 (2000), S. 163-177

**Berndt, A., Methner, U.**

Untersuchungen zur T-Zell-Immunantwort von Hühnerküken nach oraler Applikation von Salmonella-Impf- und Wildstämmen

17. Jenaer Symposium "Zoonosen des Geflügels", 07.-08.09. 1999, Jena

Bundesgesundhbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 43 (2000), S. 73

**Boess, C., Palavinskas, R., Dusemund, B., Gebhardt, G., Blaas, W.**

Bestimmung von Gesamt- $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol in Hanföl

Lebensmittelchemie 54 (2000), S. 104-105

**Borrmann, E.**

Abschlussbericht zum BMBF-Projekt: Entwicklung von Alternativmethoden zur Prüfung von Clostridien-Impfstoffen; Teilprojekt 2: Ablösung von Tierversuchen bei der Chargenprüfung von

*Clostridium-novyi*-B-Immunpräparaten

**Borrmann, E.; Hotzel, H.**

Clostridium

In: K. Sachse & P. Gallien (Hrsg.) Molekularbiologische Nachweismethoden ausgewählter Zoonoseerreger. BgVV-Hefte 02/2000, S. 43-62

**Borrmann, E., Schulze, F., Diller, R.**

Entwicklung von in vitro-Methoden zur Wirksamkeitsprüfung von Clostridien-Impfstoffen

ALTEX 18 (2001), S. 34-36

**Borrmann, E., Günther, H., Köhler, H.**

Effect of Clostridium perfringens epsilon toxin on MDCK cells  
FEMS Immunol Med Microbiol 31 (2001), S. 85-92

**Buchalla, R., Boess, C., Bögl, K.W.**

Analysis of volatile radiolysis products in gamma-irradiated plastics by thermal desorption-gas chromatography-mass spectrometry  
3rd World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 03.-06.04. 2000, Berlin. Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V. (APV)/APIG.  
Proceedings, S. 535 - 536

**Cicko, Z., Steuber, S., Greiner, M., Zessin, K.-H., Hörchner, F.**

Diagnosis of Canine Leishmaniosis( CaL) in Albania: Comparison of serological (ELISA) and molecular methods (PCR)  
19. Tagung der DGP, 28.03.-01.04.2000  
Abstractbd., S. 14

**Dell, K., Schuster, R., Vöster, J., Schwartz-Porsche, D., Nöckler, K.**

On the activity of liver enzymes in silver foxes *Vulpes vulpes fulva* experimentally infected with liver flukes (*Opisthorchiidae*). 19. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Parasitologie, 28.03.-01.04.00 in Stuttgart-Hohenheim  
Abstracts 88 (2000)

**Dorn, C., Schroeter, A., Miko, A., Protz, D., Helmuth, R.**

Gehäufte Eisendungen von Salmonella Paratyphi B-Isolaten aus Geflügel an das Nationale Referenz Labor für Salmonellen  
Berl Münch Tierärztl Wschr 114 (2001), S. 179-183

**Eckert, J., Fehlhaber, K., Grossklaus, D., Hiepe, Th., Köhler, W., Meyer, H., Nöckler, K., Prange, H.**

Krankheitserreger in Nahrungsketten. Ein Arbeitspapier der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina  
Naturwiss Rundsch 53 (2000),12

**Erler, W., Geschwend, G.**

Die Gaschromatographie der Fettsäuren und Dünnschichtchromatographie der Mykolsäure-Methylester als Hilfsmittel zur Differenzierung von Mykobakterien  
1. Arbeitstagung des veterinärmedizinischen Referenzlabors für Tuberkulose, 28.-29.03. 2000, BgVV, Jena  
Abstractbd.

**Erler, W., Feist, H., Schimmel, D.**

Mykobakterien  
In: K. Sachse & P. Gallien (Hrsg.): Molekularbiologische Nachweismethoden ausgewählter Zoonoseerreger  
BgVV-Hefte 02/2000, S. 123-142

**Erler, W., Feist, H.**

RFLP-IS6110 und Spoligotyping - zwei molekularbiologische Verfahren zur Unterscheidung der Spezies des Tuberkulose-bovis-Komplexes  
1. Arbeitstagung des veterinärmedizinischen Referenzlabors für Tuberkulose, 28.-29.03. 2000, BgVV, Jena  
Abstractbd.

**Feist, H.**

Die Anwendung der PCR auf der Basis des hsp65-Gens zur Differenzierung von Mykobakterien  
1. Arbeitstagung des veterinärmedizinischen Referenzlabors für Tuberkulose, 28.-29.03. 2000,  
BgVV, Jena  
Abstractbd.

**Gallien, P., Karch, H., Much, Chr., Steinrück, H., Lehmann, S., Timm, M., Richter, H., Perlberg, K.-W., Protz, D.**

Subtypisierung von eae- Genen in Shigatoxin-produzierenden *Escherichia coli* (STEC).  
Fleischwirtschaft 2 (2000), S. 84 – 89

Gamble, H.R., Bessonov, A.S., Cuperlovic, K., Gajadhar, A.A., Van Knapen, F., **Nöckler, K.**,  
Schenone, H., Zhu, X.

International Commission on Trichinellosis: Recommendations on methods for the control of  
*Trichinella* in domestic and wild animals intended for human consumption  
Vet Parasitol 93 (2000), S. 393-408

**Genschow, E., Scholz, G., Brown, N., Piersma, A., Brady, M., Clemann, N., Huuskonen, H., Paillard, F., Bremer, S., Becker, K., Spielmann, H.**

Development of prediction models for three in vitro embryotoxicity tests in an ECVAM validation  
study  
In Vitro & Molecular Toxicology 13 (2000) 1, S. 51-65

**Genschow, E., Spielmann, H., Scholz, G., Seiler, A., Brown, N., Piersma, A., Brady, M., Huuskonen, H., Paillard, F., Bremer, S., Clemann, N., Becker, K.**

The ECVAM international validation study on in vitro embryotoxicity tests. Results of the  
definitive phase and evaluation of prediction models  
Reprod Toxicol (2001), submitted

**Genschow, E., Scholz, G., Brown, N.A., Piersma, A.H., Brady, M., Clemann, N., Huuskonen, H., Paillard, F., Bremer, S., Spielmann H.**

Die Entwicklung von Prädiktionsmodellen für drei in vitro Embryotoxizitätstests im Rahmen einer  
ECVAM Validierungsstudie.  
Tierlaboratorium 22 (1999), S. 4-87

Gesundheitliche Beurteilung von Kunststoffen im Lebensmittelverkehr - Verwendung von  
werkstofflich recyceltem Kunststoff aus Polyethylenterephthalat (PET) für die Herstellung von  
Lebensmittelbedarfsgegenständen

Bundesgesundhbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 43 (2000), S. 826-828

**Gowik, P., Jülicher, B., Ladwig, M., Behrendt, D.**

Measurement of  $\alpha$ -agonists in retinal tissue of food-producing animals  
Analyst 125 (2000), S. 1103 -1107

**Gowik, P.**

Validation of a method for the detection and confirmation of nitroimidazoles and corresponding  
hydroxy metabolites in turkey and swine muscle by means of gas chromatography-negative ion  
chemical ionisation mass spectrometry  
J Chromatogr B 761 (2001), S. 47-60

**Gunkel, M., Schleusener, A., Schumann, R.**

BSE-Sicherheitsanforderungen für Tierarzneimittel und kosmetische Mittel  
Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 4 (2001), S. 322-325

**Gunkel, M., Reginka, G., Ibrahim, C.**

Sammlung und Auswertung von Berichten über unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Tierarzneimitteln - Ergebnisse und Schwerpunkte 1999  
Dt Tierärztebl 5 (2000), S. 504-510

**Gunkel, M., Reginka, G., Ibrahim, C.**

Sammlung und Auswertung von Berichten über unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Tierarzneimitteln - Ergebnisse und Schwerpunkte 2000  
Dt Tierärztebl 9 (2001), S. 964-970

**Grune, B., Spielmann, H.**

ZEBET database. Das BgVV öffnet die erste Datenbank über Alternativen zu Tierversuchen im Internet  
Der Tierschutzbeauftragte 9 (2000) 1, S. 27-28

**Grune, B., Herrmann, S., Dörendahl, A., Skolik, S., Behnck-Knoblau, S., Box, R., Spielmann, H.**

Die ZEBET-Datenbank über Alternativen zu Tierversuchen im Internet - ein konkreter Beitrag zum Schutz von Versuchstieren  
ALTEX 17 (2000) 3, S. 127-133

**Hänel, I., Schulze, F.**

Campylobacter jejuni – In vitro-Untersuchungen zur Wirt-Zell-Interaktion  
Bundesgesundhbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 43 (2000), S. 66

**Hänel, I., Schulze, F.**

Internalisation of cytolethal distending toxin (CDT) producing Campylobacter (C.) jejuni strains by IEC-6 cells induces cellular alterations  
Int J Med Microbiol 291 (2001), Suppl. 31, S. 121

**Halle, W., Spielmann, H., Liebsch, M.**

Zur Prädiktion der letalen Konzentration beim Menschen mit Hilfe von Zytotoxizitätsdaten von 50 MEIC-Stoffen  
ALTEX 17 (2000) 2, S. 75-79

**Harasawa, R., Hotzel, H., Sachse, K.**

Comparison of 16S-23S rRNA intergenic spacer regions among strains of the *Mycoplasma mycoides* cluster and reassessment of the taxonomic position of *Mycoplasma* bovine group 7  
Int J Evol Microbiol 50 (2000), S. 1325-1329

**Hartung, M.:**

Ergebnisse der Zoonosenerhebungen 1999 bei Lebensmitteln  
53. Arbeitstagung des Arbeitskreises Lebensmittelhygienischer Tierärztlicher Sachverständiger (ALTS), 14.-15.06.2000, Berlin  
Ergebnisprotokoll, S. 85-94

**Hartung, M.**

Ergebnisse der Zoonosenerhebungen 2000 bei Lebensmitteln  
54. Arbeitstagung des Arbeitskreises Lebensmittelhygienischer Tierärztlicher Sachverständiger (ALTS), 19.-21.06.2001, Berlin  
Ergebnisprotokoll, S. 57-68

**Hartung, M.**

OIE Reference Laboratory for Salmonellosis

Annual report for 2000. In: OIE (Hrsg.): Annual reports of OIE Reference Laboratories and Collaborating Centres. Paris: OIE, 2001. S. 169

**Hartung, M.**

Vorkommen von Zoonosenerregern in Lebensmitteln  
Bundesgesundhbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 43 (2000), S. 1011-1014  
(cf. <http://link.springer.de/link/service/journals/00103/tocs/t0043012.htm>)

**Heidrich, J.**

Lyme Borreliose-Diagnostik  
Tierärztl Umsch 56 (2001), S. 489-490

**Heller, M., Köhler, H., Rosner, H., Burkert, B., Rohrmann, B., Möller, U., Thierbach, S., Kielstein, P. Müller, G.**

Beeinflussung der Zytokinsekretion von Maus-Thymom-Zellen (EL-4) durch Ochratoxin A  
22. Mykotoxin-Workshop, 05.-07.06. 2000, Bonn. Proceedings  
Mycotoxin Res 16A (2000), S. 194-198

**Helmuth, R., Sachse, K.**

Molekularbiologische Verfahren in der Diagnostik  
In: K. Sachse & P. Gallien (Hrsg.): Molekularbiologische Nachweismethoden ausgewählter Zoonoseerreger. BgVV-Hefte 02/2000, S. 3-6

Henning, K., **Sachse, K.**, Sting, R.  
Nachweis von Chlamydien bei einem Stutenabort  
Berl Münch Tierärztl Wschr 107 (2000), S. 49-52

Hörügel, K., **Schimmel, D.**

Multisite-Produktion: ein Verfahren zur Verbesserung der Tiergesundheit  
Der praktische Tierarzt 81 (2000), S. 61-70

**Hotzel, H., Grossmann, E., Mutschmann, F., Sachse, K.**

Genetic characterization of a *Chlamydomphila pneumoniae* isolate from an African frog and comparison to currently accepted biovars  
Syst Appl Microbiol 24 (2001), S. 63-66

Imai, K., **Spielmann, H., Scholz, G., Pohl, I.**, Nakamura, M.  
In vitro embryotoxicity testing of polymeric substances for dental use by differentiation of embryonic stem cells  
ALTEX 8 (2001) 1, S. 31-39

Jacobson, M., **Niemann, L., Stinchcombe, S.**

Toxicity to Other Vertebrates  
In: Schmutterer, H. (ed.): The Neem Tree. (In press)

Klawonn, W., Cußler, K., Dräger, K. G., Gyra, H., **Köhler, H.**, Zimmer, K., Heß, R. G.  
Johnes disease: Importance of laboratory diagnosis and vaccination for herd sanitation  
XXI World Buiatrics Congress, 04.-08.12. 2000, Punta del Este/Uruguay  
Proceedings

Klein, C., **Reinhold, P.**

Analysis of respiratory mechanics by impulse oscillometry in non-sedated and diazepam-

sedated swine  
Res Vet Sci 70 (2001), S. 181-189

**Klein, C., Reinhold, P.**  
Analysis of respiratory mechanics by the Impulse Oscillometry System (IOS) in non-sedated and in sedated pigs  
11<sup>th</sup> Annual Congress of the European Respiratory Society (ERS), 22.-26. September 2001, Berlin  
Eur Respir J 18 (2001), 206s (P1441)

**Klemm, M., Genschow, E., Pohl, I., Barrabas, C., Liebsch, M., Spielmann, H.**  
Permanente embryonale Keimzelllinien - eine in vitro Alternative zur Beurteilung von Keimzellmutagenität  
ALTEX 18 (2001) 2, S. 127-130

**Klemm, M., Genschow, E., Pohl, I., Barrabas, C., Liebsch M., Spielmann, H.**  
Permanent embryonic germ cell lines of BALB/cJ mice - an in vitro alternative for in vivo germ cell mutagenicity tests  
Toxicology in Vitro 15 (2001), S. 447-453

**Köhler, H., Heller, M., Rosner, H., Müller, G.**  
Modulatory effects of the mycotoxin ochratoxin A on immune mechanisms in pigs  
6th International Veterinary Immunology Symposium, July 15-20, 2001, Uppsala, Schweden  
S. 114

**Köhler, H., Martin, G.**  
Der  $\gamma$ -Interferon-Test - eine neue Methode zur Diagnostik der Rindertuberkulose.  
Bundesgesundhbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 7 (2001), S. 744

**Köhler, H., Gyra, H., Zimmer, K., Dräger, K.G., Burkert, B., Lemser, B., Hausleithner, D., Cußler, K., Klawonn, W., Heß, R.G.**  
Immune Reactions in cattle after immunization with a Mycobacterium paratuberculosis vaccine and implications for the diagnosis of M. paratuberculosis and M. bovis infections  
J Vet Med B 48 (2001), S. 185-195

**Köhler, H., Martin, G., Schimmel, D.**  
Immunologische Methoden zur Diagnostik der Rindertuberkulose: Aktueller Stand  
Berl Münch Tierärztl Wschr 113 (2000), S. 388-391

**Köhler, H., Müller, G.**  
Wirkungen von Mykotoxinen auf das Immunsystem - gibt es den Prüfparameter?  
22. Mykotoxin-Workshop, 05.-07.06. 2000, Bonn. Proceedings  
Mycotoxin Res 16A (2000), S. 235-238

**Liebsch, M., Traue, D., Barrabas, C., Spielmann, H., Uphill, P., Wilkins, S., McPherson, J.P., Wiemann, C., Kaufmann, T., Remmele, M., Holzhütter, H.-G.**  
The ECVAM prevalidation study on the use of EpiDerm for skin corrosivity testing  
ATLA 28 (2000), S. 371-401

Lindner, T., Springer, S., Selbitz, H.-J., **Steinbach, G.**  
Die Immunprophylaxe als Beitrag zur Bekämpfung von Salmonelleninfektionen bei Schweinen  
Bundesgesundhbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 10 (2000), S. 807

Lysnyansky, I., Ron, Y., **Sachse, K., Yogev, D.**  
Intrachromosomal recombination within the *vsp* locus of *Mycoplasma bovis* generates a

chimeric variable surface lipoprotein antigen  
Infect Immun 69 (2001), S. 3703-3712

Majerus, P., Marx, M., **Klauffke, H., Palavinskas, R.**  
Ochratoxin A in Süßholz, Lakritze und daraus hergestellten Erzeugnissen  
Deutsche Lebensmittel-Rundschau 96 (2000), S. 451-454

**Malorny, B., Schroeter, A., Bunge, C., Hoog, B., Steinbeck, A., Helmuth, R.**  
Evaluation of molecular typing methods for Salmonella enterica serovar Typhimurium DT104  
isolated in Germany from healthy pigs  
Vet Res 32 (2001), S. 119 - 129

**Malorny, B.,** Tassios, P.T., Radström, P., Cook, N., Wagner, M., Hoorfar, J.  
Standardization of diagnostic PCR for the detection of foodborne pathogens  
Int J Food Microbiol (2001), eingereicht

**Malorny, B., Schroeter, A., Bunge, C., Helmuth, R.**  
Detection of Salmonella enterica serotype Typhimurium phage type DT104 by the Polymerase  
Chain Reaction based on Escherichia coli 0157:H7 prophage-related sequences  
Vet Microbiol (2001), eingereicht

**Martin, G.**  
Die Makrorestriktionsanalyse als Werkzeug zur Typisierung von Mykobakterien  
1. Arbeitstagung des veterinärmedizinischen Referenzlabors für Tuberkulose, 28.-29.03. 2000,  
BgVV, Jena  
Bundesgesundhbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 43 (2000), S. 536

**Martin, G., Methner, U. (Hrsg.)**  
WHO Surveillance Programme for Control of Foodborne Infections and Intoxications in Europe  
Newsletter 63 (2000)  
Newsletter 64 (2000)  
Newsletter 65 (2000)  
Newsletter 66 (2000)  
Newsletter 67 (2001)  
Newsletter 68 (2001)  
Newsletter 69 (2001)  
Newsletter 70 (2001)

**Martin, G., Schimmel, D.**  
Zur Bedeutung der Mycobacterium-avium-Infektion für das Geflügel, das Schwein und die  
Gesundheit des Menschen  
1. Arbeitstagung des veterinärmedizinischen Referenzlabors für Tuberkulose, 28.-29.03. 2000,  
BgVV, Jena  
Bundesgesundhbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 43 (2000), S. 535

**Martin, G., Köhler, H., Schimmel, D.**  
Zur Bedeutung der Paratuberkulose des Rindes für Morbus Crohn beim Menschen  
Bundesgesundhbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 7 (2001), S. 745

**Methner, U., Berndt, A.**  
Competitive Exclusion und Immunisierung gegen eine Salmonella-Infektion beim Geflügel  
Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft e. V. (DVG), Tagung der Fachgruppe  
"Bakteriologie und Mykologie", 15.-17.06. 2000, Leipzig  
Tagungsbericht, S. 332-339

**Methner, U., Berndt, A., Steinbach, G.**

Kombination von Immunisierung und Competitive Exclusion gegen Salmonellainfektionen beim Geflügel

17. Jenaer Symposium "Zoonosen des Geflügels", 07.-08.09. 1999, Jena  
Bundesgesundhbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 43 (2000), S. 72

**Methner, U., Rosner, H., Müller, G., Köhler, H., Berndt, A., Kielstein, P.**

Studies on the influence of ochratoxin A administration on *Salmonella* Typhimurium infection in pigs

4<sup>th</sup> International Symposium on Epidemiology and Control of Salmonella and other Foodborne Pathogens in Pork, 02.-05.09. 2001, Leipzig, S. 441-443

**Methner, U., Steinbach, G.**

Das Tier als Quelle von *Salmonella*-Infektionen des Menschen

Fortbildungsveranstaltung für den öffentlichen Gesundheitsdienst, 21.-23.03. 2001, Berlin  
Zusammenfassung im Tagungsbd.

**Methner, U.**

Use of live and inactivated vaccines against Salmonella infections in poultry  
Seminar on Diseases of Poultry, 24.-25.11. 2000, Brno/Tschechische Republik  
Tagungsbericht, S. 8-10

**Methner, U.**

Verabreichung von autochthoner Darmflora - ein Verfahren zur Prophylaxe der Salmonellainfektion beim Geflügel  
Dt Tierärztl Wschr 107 (2000), S. 402-408

**Methner, U.**

Bekämpfung von Salmonellen in der Geflügel- und Eier-Erzeugung  
24. DVG-Kongress, 04.-07.04. 2001, Bad Nauheim, S. 308-313

**Methner, U.**

Bekämpfung von Salmonellen in der Geflügelfleisch- und Eiproduktion  
Fleischwirtschaft 81 (2001) 12, S. 85-88

**Methner, U., Berndt, A., Steinbach, G.**

Combination of competitive exclusion and immunization using an attenuated live *Salmonella* vaccine strain in chickens

Avian Diseases 45 (2001) 3, S. 631-638

**Methner, U.**

Competitive Exclusion – ein Verfahren zur Prophylaxe der *Salmonella*-Infektion beim Geflügel  
Lohmann Information 2 (2001), S. 33-39

**Methner, U.**

Überwachung von Geflügelbeständen gemäß Zoonosen-Richtlinie  
Tierärztliche Überwachung betrieblicher Eigenkontrollen und ihre Dokumentation  
Seminar "Tierärztliche Überwachung der Geflügelfleischproduktion", 29.-30.11. 2000, BgVV, Berlin, S. 15-20

**Miko, A., Guerra, B., Schroeter, A., Dorn, C., Helmuth, R.**

Molecular Characterization of Multiresistant d-Tartrate Positive *Salmonella enterica* Serovar Paratyphi B Isolates

J Clin Microbiol (2001), eingereicht



**Mitteilungen** zur gesundheitlichen Beurteilung von Kunststoffen im Rahmen des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes

201. Mitt. Bundesgesundhbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 43 (2000), S. 829 - 830

202. Mitt. Bundesgesundhbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 44 (2001), S. 546 - 548

203. Mitt.eingereicht

**Müller, G., Köhler, H., Diller, R., Erlen, W.**

Antibody reactions after aerogenous or subcutaneous immunization of pigs with *Pasteurella multocida* antigens

Vaccine 19 (2001) 7-8, S. 751-757

**Müller, G., Kielstein, P., Rosner, H., Köhler, H., Berndt, A., Heller, M.**

Beeinflussen Mykotoxine die Immun- und Abwehrreaktionen des Schweines?

Der praktische Tierarzt 81 (2000), S. 932-940

**Niemann, L., Hilbig, V.**

Die gesundheitliche Bewertung des Einsatzes von Naturstoffen im Pflanzenschutz am Beispiel von Neemkernextrakten

Gesunde Pflanzen 52 (2000), S. 135-141

**Niemann, L.**

Toxikologische Bewertung von Neem, Azal und Pyrethrum

In: Kühne, S. (Hrsg.): Pflanzenschutz im ökologischen Landbau – Probleme und Lösungsansätze (Viertes Fachgespräch am 06.06. 2000 in Darmstadt über Azadirachtin und Pyrethrine)

Berichte aus der Biologischen Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft 76 (2001), S. 68-76

**Nöckler, K., Heidrich, J.**

Aktuelle Fragen zur Trichinellose bei Schwarzwild. Bonner Jägertag 2001

Z Jagdwiss 47 (2001), 284-289

**Nöckler, K., Reiter-Owona, I., Heidrich, J., Protz, D., Rehmet, S., Sinn, G., Ammon, A.**

Aspects of clinical features, diagnosis, notification and tracing back in connection with two *Trichinella* outbreaks in North Rhine-Westphalia, Germany, 1998

Parasite 8 (2001), 183-185

**Nöckler, K., Pozio, E., Voigt, W.P., Heidrich, J.**

Detection of *Trichinella* infection in food animals

Vet Parasitol 93 (2000), 335-350

**Nöckler, K.**

Gegenwärtiger Stand der Diskussion um die Zertifizierung sogenannter "Trichinen-freier Regionen"

Berl Münch Tierärztl Wschr 113 (2000), 134-138

**Nöckler, K., Heinz, V., Lemkau, K., Knorr, D.**

Inaktivierung von *Trichinella spiralis* in Schweinefleisch durch Hochdruckbehandlung

Fleischwirtschaft 81 (2001), 85-88

**Nöckler, K., Kolb, H.**

Survivability of *Trichinella spiralis* in Mettwurst as a function of the storage period International Conference "Perspectives on Microbiological Food Safety" (ICMSF), 10.-11.10. 2000, Berlin

Proceedings (2001), 124-128

**Nöckler, K., Pozio, E., Heidrich, J., La Rosa, G., Steuber, S., Voigt, W.P.**

**Trichinella**

Sachse, K. u. P. Gallien (Hrsg.): Molekulabiologische Nachweismethoden ausgewählter Zoonoseerreger  
BgVV Hefte 2/2000, S. 167-176

**Nöckler, K.**

Trichinellosis – Ethiology, pathogenesis, clinics and diagnosis  
Revista Veterinaria 4 (2000) , 8-17

**Nöckler, K., Kolb, H.**

Untersuchungen zur Überlebensfähigkeit von *Trichinella spiralis* Muskellarven in Mettwurst.  
Fleischwirtsch 80 (2000), 102-105

**Onyeneke, P.C., Palavinskas, R., Boess, C.**

The distribution of some heavy metals in fish from Mbaa stream in Imo State of Nigeria  
Deutscher Lebensmittelchemikertag, 11.-13.09. 2000, Stuttgart-Hohenheim  
Lebensmittelchemische Gesellschaft, Fachgruppe in der Gesellschaft Deutscher Chemiker.  
Kurzreferatebd. S. 86

**Otteneder, H., Marx, R., Olschmke, D., Droß, A., Wittkowski, R.**

Method–performance study on the determination of nine characteristic anthocyanins in wine by HPLC  
Feuille Vert de l'OIV No. 1130 (2001)

Patrascu, I., Gamble, H.R., Sofronic-Milasovljevic, L., Radulescu, R., Andrei, A., Ionescu, V., Timoceanu, V., Boireau, P., Cuperlovic, K., Djordjevic, M., Murrell, K.D., **Nöckler, K.**, Pozio, E.  
The lateral flow card test: An alternative method for the detection of *Trichinella* infection in swine  
Parasite 8 (2001), 240-242

**Pfister, M., Dehne, L. I.**

High Pressure Processing: Ein Überblick über chemische Veränderungen in Lebensmitteln.  
Deutsche Lebensmittel-Rundschau 97 (2001) 7, S. 257-268

**Pinnow, C.C., Butler, J.A., Sachse, K., Hotzel, H., Timms, L. L., Rosenbusch, R. F.**

Detection of *Mycoplasma bovis* in preservative-treated field milk samples  
J Dairy Sci 84 (2001), 1640-1645

**Pozio, E., Nöckler, K., Hoffmann, L., Voigt, W.-P.**

Autochthonous and imported *Trichinella* isolates in Germany  
Vet Parasitol 87 (2000), 157-161

**Raßbach, A.**

Milzbrand-Informationsblatt  
Homepage des BgVV, November 2001

**Reinhold, P., Becher, G., Rothe, M.**

Evaluation of the measurement of leukotriene B<sub>4</sub> concentrations in exhaled condensate as a noninvasive method for assessing mediators of inflammation in the lungs of calves.  
Am J Vet Res 61 (2000), S. 742-749

**Reinhold, P.**

Funktionelle Diagnostik am Atmungsapparat des Kalbes  
27. Jahrestagung „Arbeitskreis Kälber“, 20.01. 2001, Hannover

**Reinhold, P., Uystepruyt, C.**

The intra-subject variability of respiratory impedance - a new parameter of clinical relevance  
World Congress on Lung Health and 10<sup>th</sup> Annual Congress of the European Respiratory Society (ERS), 30.08. - 03.09. 2000, Florence (Italy),  
Europ Resp J. 16 (2000) Suppl. 31, 134s (P978)

**Reinhold, P., Hotzel, H.**

Nachweis bakterieller DNA in Atemkondensatproben  
41. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, 01.-04.03. 2000, Hamburg  
Pneumologie 54 (2000) Sonderh. I, S72, P134

**Reinhold, P., Langenberg, A., Becher, G., Rothe, M.**

Nachweis von Entzündungsmediatoren in der Expirationsluft  
2. Workshop des Arbeitskreises „Vergleichende Pathologie und Pathophysiologie des respiratorischen Systems“ der DVG, 08.06. 2000, Kiel  
Berl Münch Tierärztl Wschr 113 (2000), S. 471

**Reinhold, P., Strie, R., Klein, C.**

Nichtinvasive Analyse der Atmungsmechanik mittels forcierter Oszilloresistometrie bei Rind, Schwein und Pferd.  
1. Workshop des Arbeitskreises „Vergleichende Pathologie und Pathophysiologie des respiratorischen Systems“ der DVG, 27.05. 1999, Jena  
Berl Münch Tierärztl Wschr 113 (2000), S. 34

**Reinhold, P., Langenberg, A., Großmann, E., Rothe, M., Becher, G.**

Physiological correlations between urea and total protein in breath condensate, bronchoalveolar lavage fluid and serum (animal model)  
11<sup>th</sup> Annual Congress of the European Respiratory Society (ERS), 22.-26.09. 2001, Berlin  
Eur Respir J 18 (2001), 366s (P2518)

**Reinhold, P.**

Surrogate markers of lung inflammation in exhaled breath and breath condensate  
Annual Conference of the World Equine Airway Society and the Veterinary & Comparative Respiratory Society, 19.-23.07. 2001, Edinburgh  
Proceedings

**Reinhold, P.**

Tierartige Besonderheiten des respiratorischen Systems bei Großtieren – Zusammenhang zwischen Struktur und Funktion  
3. Workshop des Arbeitskreises „Vergleichende Pathologie und Pathophysiologie des respiratorischen Systems“ der DVG im Rahmen des 42. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, 21.03. 2001, Jena  
Pneumologie 55 (2001) Sonderh. 1, S97 (DVG2)

**Reinhold, P., Langenberg, A., Seifert, J., Rothe, M., Becher, G.**

Urea concentration in the breath condensate and in serum before and after acute lung inflammation (animal model)  
11<sup>th</sup> Annual Congress of the European Respiratory Society (ERS), 22.-26.09. 2001, Berlin  
Eur Respir J 18 (2001), 366s (P2519)

**Sachse, K., Hotzel, H.**

Chlamydia und Chlamydophila  
In: K. Sachse & P. Gallien (Hrsg.): Molekularbiologische Nachweismethoden ausgewählter Zoonoseerreger  
BgVV-Hefte 02/2000, S. 29-42

**Sachse, K.**, Helbig, J. H., Lysnyansky, I., **Grajetzki, C.**, **Müller, W.**, Jacobs, E., Yogevev, D  
Epitope mapping of immunogenic and adhesive structures in repetitive domains of *Mycoplasma bovis* variable surface lipoproteins  
Infect Immun 68 (2000), S. 680-687

Sauer, U.G., **Liebsch, M.**, Kolar, R.  
Application of the three Rs principle in the compilation of "Technical guidance document in support of directive 98/8/EC concerning the placing of biocidal products on the market. Pt. I: Guidance on data requirements for active substances and biocidal products"  
ATLA 28 (2000), S. 523-528

**Schimmel, D.**, Gareiß, G., Lohse, S.  
Isolierung und Differenzierung von Pasteurellen aus Nasentupferproben von Katzen  
Tierärztl Umschau 55 (2000), S. 507-511

**Schimmel, D.**  
Das neue Infektionsschutzgesetz - Möglichkeiten zur Verbesserung der Zurückdrängung von Zoonosen  
Bundesgesundhbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 43 (2000), S. 910

**Schimmel, D., Martin, G.**  
Tuberkulose der Rinder  
Tiergesundheitsjahresbericht 1999. 1 (2001), S. 65-66

**Schimmel, D., Erler, W., Feist, H.**  
Zur Bedeutung von Mykobakterieninfektionen beim Rind  
Bundesgesundhbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 7 (2001), S. 743-744

**Schimmel, D.**  
Zur gegenwärtigen Bedeutung von Mykobakterieninfektionen bei Tieren  
1. Arbeitstagung des veterinärmedizinischen Referenzlabors für Tuberkulose, 28.-29.03. 2000, BgVV, Jena  
Abstractbd.

Schleier, P., Berndt, A., **Berndt A.**, Dahse R., Zenk, W., Hyckel, P., Kosmehl, H.  
Experimentelle 5-Aminolävulinsäure – induzierte Photodynamische Therapie (ALA-PDT) oraler Karzinome: Verfahren zur Behandlung solider Tumoren und Aufklärung des Zelltodes  
Mund Kiefer Gesichts Chir. 5 (2001), S. 98 -104

Schleier, P., Berndt, A., **Berndt, Angela**, Gottschild, D., Zenk, W., Kosmehl, H., Hyckel, P.  
Experimentelle photodynamische Therapie oraler Plattenepithelkarzinome induziert Nekrose und nicht Apoptose  
22. Jahrestagung des Arbeitskreises Oralpathologie und Oralmedizin, 01.-03.06. 2000, Bad Homburg  
Dt zahnärztl Zschr 55 (2000) Suppl., S. 14

**Schmädicke I.**  
Rückstände von Stoffen mit pharmakologischer Wirkung und von Kontaminanten in Lebensmitteln tierischer Herkunft  
Deutsche veterinärmedizinische Gesellschaft e.V.: Ernährungsbericht 2000, S. 189-199

**Schönberg, A.:**  
Historischer Überblick und Epidemiologie der Lyme-Borreliose

Tierärztl Umsch 56 (2001), S. 489

**Schrader, C., Protz, D., Süß, J.**

*Coxiella burnetii*. In: Sachse, K., Gallien, P. (Hrsg.). Molekularbiologische Nachweismethoden ausgewählter Zoonoseerreger.

BgVV-Hefte 02/2000, 63-69

Schroedl, W., Fuerll, B., **Reinhold, P.**, Krueger, M., Schuett, C.

A novel acute phase marker in cattle: lipopolysaccharide binding protein (LBP)

J Endotoxin Res 7 (2001), S. 49-52

**Schulze, F., Bartelt, E., Müller, W.**

Campylobacter.

In: K. Sachse & P. Gallien (Hrsg.): Molekularbiologische Nachweismethoden ausgewählter Zoonoseerreger

BgVV-Hefte 02/2000, S. 13-28

**Schulze, F., Erlen, W., Hänel, I.**

Experiments on colonisation of the chick gut by *Campylobacter jejuni*

Int J Med Microbiol 291 (2001) Suppl. 31, S. 130

**Selmi, H., Buchalla, R., Boess, C., Bögl, K.W.**

Einfluß der Strahlenbehandlung auf Verpackungsmaterialien: Analyse niedermolekularer Radiolyseprodukte von Polyamiden durch Thermodesorption-Gaschromatographie-Massenspektrometrie (TDS-GC-MS)

Lebensmittelchemie 54 (2000), S. 37

**Solecki, R., Niemann, L., Gericke, C., Chahoud, I.**

Dietary administration of dimethoate to the Japanese quail: Reproductive effects and successful hatchability of eggs

Bull Environ Contam Toxicol 67 (2001), S. 807-814

**Solecki, R.,** Bürgin, H., Buschmann, J., Clark, R., Duverger, M., Fialkowski, O., Guittin, P., Hazelden, K., Hellwig, J., Hoffmann, E., Hofmann, Th., Hübel, U., Khalil, S., **Ling, W.,** Mantovani, A., Moxon, M., Müller, S., Parkinson, M., Paul, M., Paumgarten, F., **Pfeil, R., Platzek, T.,** Rauch-Ernst, M., Scheevelenbos, A., Seed, J., Talsness, Ch., Yasuda, M., Younes, M., Chahoud, I.

Harmonisation of rat fetal skeletal terminology and classification

Reprod Toxicol 15 (2001), S. 713-721

**Solecki, R.**

Pyrethrum extract

In: Pesticide residues in food 1999 - Evaluations 1999. Pt II: Toxicological. WHO/PCS/00.4 Geneva, 2000. S. 273-292

**Spielmann, H.,** Müller, L., Averbek, D., Balls, M., Brendler-Schwaab, S., Castell, J.V., Curren, R., de Silva, O., Gibbs, N.K., **Liebsch, M.,** Lovell, W.W., Merk, H.F., Nash, J.F., Neumann, N.J., Pape, W.J.W., Ulrich, P., Vohr, H.-W.

The 2nd ECVAM Workshop on Phototoxicity Testing. The report and recommendations of ECVAM Workshop 42<sup>1,2</sup>

ATLA 28 (2000), S. 777-814

**Spielmann, H.**

Acute phototoxicity testing.  
Environ Mutagen Res 23 (2001), S. 45-56

**Spielmann, H., Liebsch, M.**

Current validation studies on alternatives to animal experiments in Europe  
ALTEX 7 (2001) 4, S. 81-89

**Spielmann, H.**

International cooperation: an essential requirement for replacing animal toxicity test. (FRAME Annual Lecture)  
ATLA 29 (2001), S. 637-646

**Spielmann, H., Liebsch, M.**

Lessons learned from validation of in vitro toxicity test: from failure to acceptance into regulatory practice  
Toxicology in Vitro 15 (2001), S. 585-590

**Spielmann, H., Genschow, E., Scholz, G.,** Brown, N.A., Piersma, A.H., Brady, M.,  
Clemann, N., Huuskonen, H., Paillard, F., Bremer, S., Becker, K.  
Preliminary results of the ECVAM validation study on three in vitro embryotoxicity tests  
ATLA 29 (2001), S. 301-303

**Spielmann, H., Scholz, G., Pohl, I., Genschow, E., Klemm, M., Visan, A.**

The use of transgenic embryonic stem (ES) cells and molecular markers of differentiation for improving the embryonic stem cell test (EST)  
Congenital Anomalies 40 (2000), S. 8-18

**Spielmann, H., Gerbracht, U.**

The use of dogs as second species in regulatory testing of pesticides. Pt. II: subacute, subchronic and chronic studies in the dog  
Arch Toxicol 75 (2001), S. 1-21

**Spielmann, H.**

Weißbuch der Kommission der Europäischen Gemeinschaften - Strategie für eine zukünftige Chemikalienpolitik  
ALTEX 18 (2001) 2, S. 147-148

Springer, S., Lindner, T., **Steinbach, G.,** Selbitz, H.-J.  
Experimentelle Infektionen zur Bewertung von Bekämpfungsmaßnahmen gegen Salmonella Typhimurium beim Schwein  
Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft e. V. (DVG), Tagung der Fachgruppe "Bakteriologie und Mykologie", 15.-17.06. 2000, Leipzig  
Tagungsbericht, S. 23-29

**Staak, C., Draeger, A., Bahn, P., Nöckler, K.**

Beiträge zur Differenzierung von kreuzreagierenden Antikörpern in der Brucellose-Serologie - 1. Untersuchungen mit verschiedenen Yersinia-Serotypen und zur Antikörper-Avidität  
Berl Münch Tierärztl Wschr 113 (2000), 361-367

**Staniskiene, B., Palavinskas, R., Boess, C.**

Sunkiujų metalų kiekio zuvyse (Study of concentration of heavy metals in fish)  
Veterinarija ir zootechnika 11 (2000) 33, S. 57 - 60

**Steinbach, G.**

Serologische Untersuchungen zum Vorkommen von Salmonellen in Schweinebeständen  
Amtstierärztlicher Dienst und Lebensmittelkontrolle 7 (2000)

**Steinbach, G., Lauterbach, L., Methner, U.**

Studies of the Phenomenon of Host Adaptation in Salmonella  
J Vet Med B 47 (2000), S. 707-719

**Steinbach, G., Staak, C., Bahn, P.**

Überlegungen zur Standardisierung des ELISA zur Bestimmung der Salmonellaantikörper in  
Seren und Fleischsäften des Schweins  
Berl Münch Tierärztl Wschr 113 (2000), S. 331-334

**Steinbach, G.**

Untersuchungen zur Prävalenz von serologisch nachweisbaren Salmonellainfektionen in  
Schweinebeständen  
Bundesgesundhbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 10 (2000), S. 807

**Steinbach, G.**

Zur Brauchbarkeit serologischer Befunde für epidemiologische Untersuchungen der  
Salmonellainfektion des Schweines  
Internationale Fachtagung der Fachgruppe "Epidemiologie und Dokumentation" mit dem Thema  
"Veterinärepidemiologie im Interesse von Tier und Mensch", 06.-08.09. 2000, Wien/Österr.  
Tagungsbericht, S. 23-30

Stephan, Ch., Hunfeld, K.P., **Schönberg, A.**, Ott, M.G., Hetzenecker, M., Bitzer, R.,  
Just-Nübling, G.

Leptospirose – Erkrankungen nach einem Betriebsausflug  
Dt Med Wschr 125 (2000), S. 623-627

**Steuber, S.**

Prävalenz und Public Health Aspekte der Leishmaniose in Deutschland  
20. Jenaer Symposium "Bekämpfung von Infektionen - eine ständige Aufgabe des  
gesundheitlichen Verbraucherschutzes, Heimtiere als Überträger humanpathogener  
Infektionen", 24.-25.10.2001, BgVV, Jena  
Abstractbd.

**Süss, J., Kahl, O.**

Tagungsbericht: 6<sup>th</sup> International Potsdam Symposium on Tick-borne Diseases  
Bundesgesundhbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 44 (2001), S. 920-923

**Süss, J. und C. Schrader:**

Frühsommer-Meningoenzephalitis Virus (FSMEV). In: Sachse, K., Gallien, P. (Hrsg.).  
Molekularbiologische Nachweismethoden ausgewählter Zoonoseerreger.  
BgVV-Hefte 02/2000, S. 107-112

**Süss, J., Falk, U., Abel, U., Schrader, C., Heidrich, J.**

Der Odenwald – ein FSME-Risikogebiet  
Hess Ärztebl 61 (2000), S. 128-131

**Teufel, P., Bräunig, J., Hartung, M., Kleer, J., Miels, W.**

Mikrobiologische Aspekte der Ernährung. In: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (Hrsg.):  
Ernährungsbericht 2000 (im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und des

Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten). Frankfurt: DGE 2000. S. 213-231

Thieß, A., Schuster, R., **Nöckler, K.**, Mix, H.  
Helminthenfunde beim einheimischen Marderhund *Nyctereutes procyonoides* (Gray, 1834) Berl. Münch Tierärztl Wschr 114 (2001), S. 273-276

Uystepuyst, Ch., **Reinhold, P.**, Coghe, J., Bureau, F., Lekeux, P.  
Mechanics of the respiratory system in healthy newborn calves using impulse oscillometry  
Res Vet Sci 68 (2000), S. 47-55

Uystepuyst, C., **Reinhold, P.**, Coghe, J., Dorts, T., Lekeux, P.  
Respiratory adaptation to extra-uterine life in healthy newborn calves  
World Congress on Lung Health and 10<sup>th</sup> Annual Congress of the European Respiratory Society (ERS), 30.08.- 03.09. 2000, Florence (Italy)  
Eur Respir J 16 (2000) Suppl. 31, S. 300s (P2114)

**Wichmann-Schauer, H., Ellerbroek, L.**, Delbeck, F., **Haarmann, M., Martin, G.**, Nickolai, I., Paulat, U.  
Nachweis von Salmonella in Geflügelfleisch-Proben - Erfahrungen mit einer Modifikation des ISO 6579  
Fleischwirtschaft 80 (2000), S. 90-93

**Wichmann-Schauer, H., Ellerbroek, L.**, Delbeck, F., **Dorn, C.**, Forster, S., **Haarmann, M., Methner, U.**, Schwarz, G.  
Untersuchungen zum Vorkommen von Salmonellen in deutschem Nutzgeflügel und Geflügelfleisch  
41. Arbeitstagung Lebensmittelhygiene der DVG, 25.-28.09. 2000, Garmisch-Partenkirchen  
Tagungsbericht, S. 110-115

**Wichmann-Schauer, H., Ellerbroek, L.**, Delbeck, F., **Dorn, C.**, Forster, S., **Haarmann, M., Methner, U.**, Schwarz, G.  
Untersuchungen zum Vorkommen von Salmonellen in deutschem Nutzgeflügel und Geflügelfleisch  
Fleischwirtschaft 81 (2001) 6, S. 83-87

#### 4.3 Vorträge

**Berndt, A.**  
Immunhistologische Untersuchungen zur *Salmonella*-Infektion bei Hühnerküken  
Kolloquium, 16.03. 2000, Universität München

**Berndt, A.**  
Mikroskopische Verfahren zum Nachweis von Chlamydien in Geweben und Zellkulturen  
Workshop Chlamydiendiagnostik, 12.-13. 09. 2000, Jena

**Berndt, A.**  
Zelluläre Immunreaktionen von SPF-Hühnerküken nach Applikation von *Salmonella*-Impf- und Wildstämmen  
BgVV-Seminar "Salmonellen – Gefahr für den Verbraucher und Möglichkeiten ihrer Zurückdrängung", 09.02. 2000, Berlin



**Borrmann, E., Luick, K., Schulze, F., Gottschaldt, J., Erler, W.**

Development of two in vitro methods for potency testing of Clostridium novyi-Type B-alpha toxoid vaccines

IABs-Kongress: Advancing science and elimination of the use of laboratory animals for development and control of vaccines and hormones, 12.-14.11. 2001, Utrecht, Niederlande

**Borrmann, E., Schulze, F.**

Entwicklung eines Zellkulturassays zum Nachweis von Antikörpern gegen C. novyi-Typ-B-Alpha-toxin in Kaninchenseren

48. ZEBET-Seminar, 21.09. 2000, BgVV, Jena

**Borrmann, E., Schulze, F.**

Entwicklungen von in vitro Methoden zur Wirksamkeitsprüfung von Clostridien-Impfstoffen

9. Österreichischer Kongress über Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen, 23.-26.09. 2000, Linz

**Byrne, W., McCormack, M. Hotzel, H., Sachse, K.**

Variable surface protein expression profiles and PCR fingerprints of clinical isolates of *Mycoplasma bovis* from Irish cattle

5<sup>th</sup> Workshop of COST Action 826, 14.-16.06. 2000, Las Palmas

**Dinjus, U., Hasse, E.**

Two-dimensional electrophoretic and immunoblot analysis of *Salmonella* Typhimurium secreted proteins: Preliminary results

Proteomic Forum 2001, 16.-19.09. 2001, München, P 63

**Droß, A.**

Akkreditierung am Beispiel des Fachgebiets Wein und andere Getränke

Qualitätsmanagement und Akkreditierung im BgVV, 09. 07. 2001, Berlin

**Droß, A.**

Anforderungen an die Lebensmittelanalytik unter besonderer Berücksichtigung der statistischen Sicherheit bei der Dateninterpretation

BgVV-Seminar Analytik, 26.09.01, BgVV, Berlin.

**Elschner, M., Prudlo, J., Otto, P.**

Nachweis und Typisierung boviner Rotaviren

19. Jenaer Symposium „Zoonosen der Wiederkäuer und Respiratorische Erkrankungen bei Tieren“, 19.-21.03. 2001, BgVV, Jena

**Elschner, M.; Prudlo, J.; Otto, P.**

Eine Reverse Transkriptase-Polymerase Kettenreaktion (RT-PCR) zum Nachweis von Rotaviren

19. Arbeits- und Fortbildungstagung des AVID, 04.-06.10. 2000, Staffelstein

**Fauhl, C., Radeck, W.**

Analytik von nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAIDs)

BgVV-Seminar Analytik, 26.09.01, BgVV, Berlin.

**Fauhl, C.**

Experiences gained during the development of a method for the detection of NSAIDs in milk  
CRL Workshop, 09. 05. 2001

**Flindell, G.**

Evaluation of the current reporting system (Data on Mycobacteria, Brucella, Trichinella and Rabies)

Workshop on Analytical Methods in the Epidemiology of Zoonoses, 04.-05. 09. 2000, Berlin

**Flindell, G.**

Proposal for tables on reporting antibiotic resistance on Salmonella spp. and Campylobacter spp according to the developments of the new Zoonoses Directive

Workshop on Analytical Methods in the Epidemiology of Zoonoses, 04.-05.09. 2000, Berlin

**Genschow, E., Liebsch, M.**

Combined analyses of the ZEBET Register of Cytotoxicity (RC) and MEIC data  
ICCVAM / NICEATM Workshop, 17.-20.10.2000, Arlington (USA)

**Gowik, P., Uhlig, S., Behrendt, D., Jülicher, B.**

Interpretation of measurement results in accordance with the matrix-comprehensive in-house validation concept

Euro Residue IV, 08.-10.05. 2000, Veldhoven, The Netherlands

**Gowik, P.**

Methods for the determination of Ractopamin in retina and muscle  
CRL Workshop, 15.05.2000, Berlin

**Gowik, P.**

NRL/EU-RL Rückstände von pharmakologisch wirksamen Stoffen  
BgVV-Seminar Referenzlaboratorien des BgVV, 14.11.01, BgVV, Berlin.

**Grossmann, E.**

Die Chlamydieninfektionen bei Tieren und deren Bedeutung als Zoonose  
Workshop Chlamydiendiagnostik, 12.-13.09. 2000, Jena

**Grossmann, E.**

Rickettsien-, Bartonellen-, Chlamydieninfektionen  
Weiterbildungskurs für Tierärzte im Tierseuchenmanagement. Veranstaltung der  
Landestierärztekammer Thüringen, 18.-19.11. 2000, Bad Langensalza

**Grune, B., Herrmann, S., Dörendahl, A., Skolik, S., Behnck-Knoblau, S., Box, R., Spielmann, H.**

The ZEBET database on alternatives: now available on the internet  
JSAAE 2000, Tokyo

**Guerra, B.**

Molecular characterisation of genetic elements involved in antimicrobial resistance in  
Salmonella  
CRL-Salmonella Workshop, 2001, Utrecht

**Günther, H.**

Übertragungsmöglichkeiten von Kryptosporidien  
19. Jenaer Symposium "Zoonosen der Wiederkäuer und respiratorische Erkrankungen bei  
Tieren", 19.-20.03. 2001, Jena

**Hänel, I.; Schulze, F.**

Internalisation of cytolethal distending toxin (CDT) producing Campylobacter (C.) jejuni strains  
by IEC-6 cells induces cellular alterations  
11<sup>th</sup> International Workshop on Campylobacter, Helicobacter and related Organisms,  
01.-05.09. 2001, Freiburg

**Hänel, I.**

Untersuchungen zur Co-Kultivierung von Campylobacter jejuni-Stämmen mit intestinalen Epithelzellen

2. Campylobacter-Workshop, 11.-12.03. 2000, Freising

**Hartung, M.**

Aufgaben des NRL Epidemiologie der Zoonosen

BgVV-Seminar Referenzlaboratorien des BgVV, 14.11.2001, Berlin

**Hartung, M.**

Auswirkungen der Hühner-Salmonellen-VO als Umsetzung der Zoonosen-RL (92/117/EWG) auf die Zucht- und Legehühner. Vortrag auf dem BgVV-Seminar "Salmonellen - Gefahr für den Verbraucher und Möglichkeiten ihrer Zurückdrängung", 09.01.2000, BgVV, Berlin

**Hartung, M.**

Ergebnisse der Zoonosenerhebungen 1999 bei Lebensmitteln

53. Arbeitstagung des Arbeitskreises Lebensmittelhygienischer Tierärztlicher Sachverständiger (ALTS), 14.-15.06.2000, Berlin

**Hartung, M.**

Ergebnisse der Zoonosenerhebungen 2000 bei Lebensmitteln

54. Arbeitstagung des Arbeitskreises Lebensmittelhygienischer Tierärztlicher Sachverständiger (ALTS), 19.-21.06.2001, Berlin

**Hartung, M., Bartelt, E.**

Komponenten der Datenerfassung zur Lebensmittelbelastung im Nationalen Bereich

Conference International Perspectives on Microbiological Food Safety, 10.-11.10. 2000, BgVV, Berlin

**Hartung, M.**

Salmonellosis - Sources of Infections in Germany. Vortrag auf dem 1st Progress Meeting of the Joint FAO/WHO Drafting Groups on Exposure Assessment and Hazard Characterization of Specific Pathogen-Commodity Combinations, 03.-05.04.2000, FAO Headquarters, Rome

**Hartung, M.**

Zur Situation der Rindersalmonellose in Deutschland

4. Berlin-Brandenburgischer Rindertag, 11.-13.10.2001, BgVV, Berlin

**Heckenbach, K.**

Prevalence and incidence of salmonellosis in humans

Workshop on Analytical Methods in the Epidemiology of Zoonoses, 08.-10.10.2001, Berlin

**Heidrich, J.:**

Diagnostik der Lyme Borreliose

Berliner Tierärztliche Gesellschaft, 13.06.2001

**Helmuth, R.**

General aspects of antimicrobial resistance typing

CRL-Salmonella Workshop, 2001, Utrecht

**Helmuth, R.**

Principle and design for a Salmonella DNA chip

6<sup>th</sup> Workshop of the CRL-Salmonella, 11.-12.06.2001, Bilthoven

**Helmuth, R.**

Vorkommen und Probleme der Salmonellen beim Geflügel aus Sicht des Nationalen Referenzlaboratoriums für Salmonellen  
41. Vermehrertagung, Symposium Futterhygiene/ Kükenqualität, 06.03.2001, Cuxhaven

**Helmuth, R.**

Vorstellung des Europäischen Forschungsprojekt FOOD-PCR  
BgVV-Seminar "Darstellung neuer Methoden und Verfahren in der Molekularbiologie",  
08.11.2001, Berlin

Henning, K., **Sachse, K.**

Die Chlamydiose des Schweines - Nachweis und molekularbiologische Differenzierung des Erregers  
DVG-Tagung, 15.-17.06. 2000, Leipzig

**Ibrahim, C.**

Presentation of EU pharmacovigilance guidelines  
The German Pharmacovigilance System  
Enseignement Post Universitaire, 1er module „Pharmacovigilance Vétérinaire“, 04.-06.04.2001,  
Lyon

**Käsbohrer, A.**

Comparison of Salmonella surveillance programmes applied in different countries and results of it  
Workshop on Analytical Methods in the Epidemiology of Zoonoses, 08.-10.10.2001, Berlin

**Käsbohrer, A.**

Draft Zoonoses Directive  
Internet-workshop, 23.-25.11.2000, Stockholm

**Käsbohrer, A.**

Evaluation of the current reporting system (Data from Salmonella and Campylobacter)  
Workshop on Analytical Methods in the Epidemiology of Zoonoses, 04.-05.09.2000, Berlin

**Käsbohrer, A.**

Geplante Regelungen der EU im Bereich der Zoonosen  
Arbeitsbesprechung über die Zoonosen-Erhebung zum Deutschen Trendbericht, 06. 11.2001,  
Berlin

**Käsbohrer, A.**

Human data from the trend report  
Workshop on Analytical Methods in the Epidemiology of Zoonoses, 04.-05.09.2000, Berlin

**Käsbohrer, A.**

Monitoring of antibiotic resistance in Salmonella  
Workshop on Analytical Methods in the Epidemiology of Zoonoses, 08.-10.10.2001, Berlin

**Käsbohrer, A.**

Neue Zoonosen-Richtlinie – Relevanz für Geflügel: Was ist in Vorbereitung? 58. Fachgespräch  
über Geflügelkrankheiten, 13.-14.04.2000, Hannover

**Käsbohrer, A.**

New Zoonoses Directive: Strategies and their consequences for turkey production  
3<sup>rd</sup> International Symposium on Turkey diseases, 14.-17.06.2000, Berlin

**Käsbohrer, A.**

Outbreaks of foodborne infection in man  
Workshop on Analytical Methods in the Epidemiology of Zoonoses, 08.-10.10.2001, Berlin

**Käsbohrer, A.**

Report on the results of the workshop on analytical methods in the epidemiology of Zoonoses.  
Workshop des CRL Salmonella, 18.-19.09.2000, Bilthoven

**Käsbohrer, A.**

Report on Trends and sources of zoonotic agents in the EU 1999 – Results and problems  
Workshop des CRL Salmonella, 10.-12.06.2001, Bilthoven

**Käsbohrer, A.**

Risk assessment – Anforderungen an die Daten im Zusammenhang mit der Zoonosen-Richtlinie  
Tagung der Fachgruppe „Epidemiologie und Dokumentation“, 06.-08.09.2000, Wien

**Käsbohrer, A.**

Salmonellen in Futtermitteln  
Sachverständigengespräch zum „Vorkommen von Salmonellen bei deutschem Nutzgeflügel“,  
18.10.2000, Berlin

**Käsbohrer, A.**

Scientific evaluation of the arrangements for dealing with zoonoses in the member states  
(inventory project)  
Workshop on Analytical Methods in the Epidemiology of Zoonoses, 04.-05.09.2000, Berlin

**Käsbohrer, A.**

Scientific evaluation of the arrangements for dealing with zoonoses in the member states  
(inventory project)  
Workshop on Analytical Methods in the Epidemiology of Zoonoses, 08.-10.10.2001, Berlin

**Käsbohrer, A.**

Trichinella situation in the EU  
Workshop on Analytical Methods in the Epidemiology of Zoonoses, 08.-10.10.2001, Berlin

**Käsbohrer, A.**

Übersicht über die Zoonosensituation in der EU auf der Grundlage der Zoonosen-Richtlinie  
BgVV-Tagung „Fleischuntersuchung und Verbraucherschutz – Klassische Konzepte und neue  
Ansätze“, 05.-06.06.2000, Berlin

**Käsbohrer, A.:**

Zoonotic human infections and prevalence in foods in the EU. WHO Consultation on Developing  
a Strategy for Global Surveillance for Foodborne Diseases and Risk Analysis, 26. – 29.11.2001,  
Genf

**Klein, H.**

Ergebnisse aus dem Lebensmittel-Monitoring von 1995 bis 1999  
Gastvortrag im Umweltbundesamt im Rahmen des Projektes Umweltbeobachtung,  
26.09.2001, Berlin

**Klein, H.**

Kontamination von Lebensmitteln tierischer Herkunft mit unerwünschten Stoffen  
Fresenius-Konferenz "Pflanzenschutzmittelrückstände in Lebensmitteln – Aktuelle Entwicklung  
in Deutschland, Europa und den USA", 25.-26.06. 2001, Frankfurt a. M.

**Klein, C., Reinhold, P., Smith, H.-J.**

Zur Bedeutung des Einflusses einer starren Atemmaske auf die mittels Impulsoszilloresistometrie (IOS) gemessene respiratorische Impedanz bei spontan atmenden Schweinen

Workshop „Forced oscillation techniques in der Neonatologie und Intensivmedizin“ im Rahmen der 26. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), 06.05. 2000, Charité, Berlin

**Klemm, M., Genschow, E., Liebsch, M., Spielmann, H.**

Etablierung eines in vitro Tests mit Hilfe von männlichen und weiblichen primordialen Keimzell-Linien der Maus zur Vorhersage fertilitätshemmender Eigenschaften

9. Internationaler Österreichischer Kongress, Sept. 2000, Linz

**Klemm, M., Genschow, E., Liebsch, M., Spielmann, H.**

Permanent female and male EGC-lines of Balb/cj mice - an alternative concept for reproductive toxicity testing?

INVITOX 2000, 25.-28.10.2000, Alicante

**Klemm, M., Genschow, E., Liebsch, M., Spielmann, H.**

Permanent female and male EGC-Lines of Balb/cj mice - an alternative concept for reproductive toxicity testing?

JSAAE 2000, Tokyo

**Klimmek, A., Dross, A., Fried, A., Guillou, C., Römisch, U., Wittkowski, R.**

Determination of the geographical origin of wines of East Europe using <sup>2</sup>H-NMR, SIR-MS, JCP-MS and other techniques (2000)

**Köhler, H., Müller, G., Heller, R., Rosner, H.**

In vitro-Untersuchungen zur immunmodulatorischen Wirkung von Ochratoxin A und weiteren sekundären Metaboliten OTA-bildender Pilze

23. Mykotoxin Workshop, 28.-30.05. 2001, Wien

**Lehmann, S., Schönberg, A.**

Report on the phase III of the WHO serotyping study on Listeria monocytogenes

International Symposium on Problems of Listeriosis, 13.-16.05.2001, Mannheim

**Liebsch, M., Traue, D., Barrabas, C., Spielmann, H., Uphill, P., Wilkins, S., Mc Pherson, J., Wiemann, C., Kaufmann, T., Remmele, M., Holzhütter, H.G.**

ECVAM "Catch-up" validation study on the use of EpiDerm for skin corrosivity testing

JSAAE 2000, Tokyo

**Liebsch, M., Traue, D., Barrabas, C., Spielmann, H., Uphill, P., Wilkins, S., Mc Pherson, J., Wiemann, C., Kaufmann, T., Remmele, M., Holzhütter, H.G.**

ECVAM "Catch-up" validation study on the use of EpiDerm™ for skin corrosivity testing

Deutsche Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie (DGPT), 2001, Mainz

**Liebsch, M.**

Evaluation of the usefulness of 3-D-models of reconstituted human skin and epidermis in applications of regulatory skin toxicology: prevalidation, validation, Catch-Up-validation and regulatory acceptance

SIVB 2001

**Liebsch, M., Genschow, E.**

The use of in vitro data to estimate starting doses for in vivo acute toxicity studies

ICCVAM / NICEATM Workshop, 17.-20.10.2000, Arlington

**Liensch, M., Genschow, E., Halle, W., Spielmann, H.**

Prediction of the starting dose for acute oral toxicity (LD50) testing in the Up-and-Down - Procedure (UDP) from cytotoxicity data  
JSAAE 2000, Tokyo

**Liensch, M.**

Summary report on ECVAM workshop 16th acute toxicity testing *in vitro* and the classification and labelling of chemicals  
ICCVAM / NICEATM Workshop, 17.-20.10.2000, Arlington

**Liensch, M.**

Testmodels based on reconstituted skin: phototoxicity  
3rd International Intensive Course, 23.02.-03.03.2000, Universität, Saarland

**Liensch, M., Spielmann, H.**

The use of *in vitro* 3-D reconstituted models of human skin and human epidermis in toxicology  
PECO 2001

**Luick, K., Gottschaldt, J.**

Nachweis von Antikörpern gegen das  $\alpha$ -Toxin von Clostridium-novyi-Typ B mittels ELISA  
48. ZEBET-Seminar, 21.09. 2000, BgVV, Jena

Lysnyanski, I., **Sachse, K.**, Yogev, D.

Increased repertoire of variable surface antigens by the generation of a chimeric gene fusion in *Mycoplasma bovis*  
13<sup>th</sup> International Congress of IOM, 14.-19.07. 2000, Fukuoka

**Malorny, B.**

Evaluation of a *Salmonella* spp. specific primer-set for the validation within the Food PCR project  
2<sup>nd</sup> General Meeting of the FOOD-PCR project, 17.-19.06.2001, LUND University, Sweden

**Malorny, B.**

Grundlagen und Anwendungen der DNA-Chip Technologie  
BgVV-Seminar "Darstellung neuer Methoden und Verfahren in der Molekularbiologie",  
08.11.2001, Berlin

**Malorny, B.**

Harmonisierung und Standardisierung des Nachweises vom Lebensmittel stammender Erreger mittels PCR  
AVID-Tagung, 26.-28.09.2001, Kloster Banz, Staffelstein

**Malorny, B.**

Internal controls for the *invA* *Salmonella* spp. detection PCR assay  
2<sup>nd</sup> General Meeting of the FOOD-PCR project, 17.-19.06.2001, LUND University, Sweden

**Malorny, B.**

Standardization of *Salmonella* spp.: Phase 2 Ring-trials  
3<sup>rd</sup> General Meeting of the FOOD-PCR project, 18.-20.10.2001, Prag

**Martin, G., Erler, W., Köhler, H., Naumann, L., Schimmel, D.**

Epidemiologische Analyse der Rindertuberkulose-Ausbrüche in Deutschland. Vorkommen und Bedeutung der Paratuberkulose bei Rindern in Deutschland  
7. Regensburger Fortbildung Tuberkulose und Mykobakteriosen - aktueller Stand der Diagnostik, Klinik und Therapie, 30.11.-01.12. 2001, Regensburg

**Martin, G., Erler, W.,** Naumann, L., Reischl, U., Kahlau, D. I., Weber, A., Seidler, M., **Schimmel, D.**

Isolation of *M. bovis* ssp. *caprae* strains from cattle and man in Germany  
22<sup>nd</sup> Annual Congress of the European Society of Mycobacteriology, 01.-04.07. 2001, Berlin

**Martin, G.**

Mykobakterien bei Tieren und ihre Bedeutung für den Menschen  
Fortbildungsveranstaltung für den öffentlichen Gesundheitsdienst, 21.-23.03. 2001, Berlin

**Martin, G., Köhler, H.**

Mykobakterieninfektionen unter besonderer Berücksichtigung von Paratuberkulose und Morbus Crohn  
6. Thüringer Tierärztetag, 14.-16.09. 2001, Luisenthal

**Martin, G., Erler, W., Schimmel, D.**

Neuigkeiten bei der epidemiologischen Analyse der Rindertuberkulose-Ausbrüche in Deutschland  
20. Tagung des DVG-AK Veterinärmedizinische Infektionsdiagnostik, 26.-28.09. 2001, Kloster Banz, Staffelstein

**Martin, G., Köhler, H.**

Paratuberculosis in cattle in Germany  
International Workshop on "Epidemiology and Typing of *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*", 28.-31.03. 2001, VRI Brno

**Martin, G.**

Rindertuberkulose und Paratuberkulose in Deutschland – ein Überblick  
Institutskolloquium am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Regensburg, 08.03. 2001, Regensburg

**Martin, G., Werner, S., Schimmel, D.**

Spezifische PCR-Systeme und PFGE-2 Ansätze zur Typisierung von Mykobakterien des Avium-Intrazelluläre-Komplexes  
20. Tagung des DVG-AK Veterinärmedizinische Infektionsdiagnostik, 26.-28.09. 2001, Kloster Banz, Staffelstein

**Martin, G., Erler, W., Schimmel, D.**

Strategy for differentiation of atypical mycobacteria with biochemical methods: gas chromatography - mass spectrometry (GC-MS)  
International Workshop on "Non-tuberculous (NTB) mycobacteria: interferences in Tuberculosis control, infections in wildlife and zoonotic implications, the relationship between Crohn's and Johnes's diseases", 30.05.-02.06. 2001, Cáceres

**Martin, G., Köhler, H., Hotzel, H.**

Vorkommen, Bedeutung, Diagnostik und Bekämpfung der Paratuberkulose  
1. Arbeitstagung mit dem TGD und der TSK Thüringen, 22.01. 2001, Jena

**Martin, G., Köhler, H., Schimmel, D.**

Zur Bedeutung der Paratuberkulose des Rindes für Morbus Crohn beim Menschen  
19. Jenaer Symposium „Zoonosen der Wiederkäuer und Respiratorische Erkrankungen bei Tieren“, 19.-21.03. 2001, Jena

**Methner, U., Berndt, A., Steinbach, G.**

Kombination von Immunisierung, Hemmung und Competitive Exclusion gegen eine



Salmonellainfektion bei Hühnerküken  
BgVV-Seminar "Salmonellen - Gefahr für den Verbraucher und Möglichkeiten ihrer Zurückdrängung", 09.02. 2000, Berlin

**Methner, U.**

Salmonellen und ihre Bekämpfung bei Rind, Schwein und Geflügel  
Fortbildungsveranstaltung der Landestierärztekammer Thüringen, 18.11. 2000, Bad Langensalza

**Methner, U.**

Überwachung von Geflügelbeständen gemäß Zoonosen-Richtlinie  
Seminar "Tierärztliche Überwachung der Geflügelfleischproduktion", 29.-30.11. 2000, BgVV, Berlin

**Methner, U.**

Wird die Wirksamkeit der Immunisierung von Küken mit Salmonella-Lebendimpfstoffen durch maternale Antikörper beeinflusst ?  
8. Weiterbildungsveranstaltung für Diagnostik und Betreuung von Wirtschaftsgeflügel, 28.02.-01.03. 2001, Stendal

**Methner, U.**

Salmonellainfektionen bei Heimtieren und ihre Bedeutung für Erkrankungen des Menschen  
20. Jenaer Symposium "Heimtiere als Überträger humanpathogener Infektionserreger", 24.-25. 10. 2001, Jena

**Miko, A.**

Nachweis von Salmonellen mittels Polymerase-Kettenreaktion  
Salmonellen – Gefahr für den Verbraucher und Möglichkeiten ihrer Zurückdrängung  
BgVV-Seminar, 2000, Berlin

Moreano, F., Maurer, S., **Hotzel, H., Sachse, K.**, Engel, K.-H.

Quantification of DNA in thermally treated products  
ILSI Workshop on GMO Analysis, 11.-12.12. 2000, Brüssel

**Moser, Irmgard**

*Campylobacter jejuni* bei Tier und Mensch - Hinweise zum Vorkommen wirtsadaptierter Stämme  
17.12.2001, Universität, Hohenheim

**Müller, J.**

Rückstände von Pflanzenschutzmitteln in pflanzlichen Lebensmitteln in Deutschland  
Fresenius-Konferenz "Pflanzenschutzmittelrückstände in Lebensmitteln – Aktuelle Entwicklung in Deutschland, Europa und den USA", 25.-26.06.2001, Frankfurt a. M.

**Müller, J.**

Ziele, Organisation und Durchführung des Lebensmittel-Monitoring in Deutschland  
Gastvortrag im Umweltbundesamt im Rahmen des Projektes Umweltbeobachtung,  
26.09.2001, Berlin

**Müller, W., Schulze, F.**

Identification and differentiation of *Campylobacter fetus* subsp. *fetus* using PCR  
11<sup>th</sup> Int. Workshop on Campylobacter, Helicobacter and Related Organisms, 01.-05.09. 2001, Freiburg

**Müller, W., Schulze, F.**

Identifizierung und Differenzierung von *Campylobacter fetus* subsp. *fetus* mittels PCR  
20. Tagung des DVG-AK Veterinärmedizinische Infektionsdiagnostik, 26.-28.09. 2001, Kloster Banz, Staffelstein

**Müller, W., Hotzel, H., Sachse, K.**

Nachweis von *Bacillus anthracis* mittels PCR  
1. Arbeitstagung des nationalen veterinärmedizinischen Referenzlaboratoriums für Milzbrand, 12. 12. 2001, Jena

**Niemann, L.**

Gesundheitliche Bewertung des Plantomycin-Einsatzes im Obstbau  
Fachgespräch der Biologischen Bundesanstalt zur Feuerbrandbekämpfung, 04-05.12.2001, Tettang

**Niemann, L.**

Regulatory requirements for health evaluation of biological plant protection products in the EU  
Workshop "Practice Oriented Results on Use of Plant Extracts and Pheromones in Integrated and Biological Pest Control", 11.-12.02. 2001, Kairo

**Niemann, L.**

Toxikologische Bewertung von NeemAzal und Pyrethrum  
4. Fachgespräch über Azadirachtin und Pyrethrine, 06.06. 2000, Darmstadt.

**Niemann, L.**

Zulassung von Pflanzenschutzmitteln  
Biozid-Richtlinie im Rahmen des Kurses "Regulatorische Toxikologie" zur Weiterbildung zum "Fachtoxikologen" der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie, 2000

**Nöckler, K., Heidrich, J.**

Aktuelle Fragen zur Trichinellose beim Schwarzwild  
Bonner Jägertag, 11.09.2001, Bonn

**Nöckler, K.**

Bericht über die Nationalen Referenzlaboratorien für Brucellose, Trichinellose und Beschälseuche  
Seminar über die Referenzlaboratorien des BgVV, 14.11.2001, Berlin

**Nöckler, K., Draeger, A., Bahn, P., Erlbeck, Ch.**

Diagnostik von *Brucella canis* – ein Fallbericht  
20. Tagung des AVID, 26.-28.09.2001, Kloster Banz, Staffelstein

**Nöckler, K.**

The German National Reference Laboratory for Brucellosis  
COST Action 845, Management Committee Meeting, 27.06.2000, Brussels

**Nöckler, K., Reif, S., Draeger, A., Bahn, P.**

Hunde als mögliche Überträger von Brucellen  
20. Jenaer Symposium des BgVV „Heimtiere als Überträger humanpathogener Krankheitserreger“, 24.-25.10.2001, BgVV, Jena

**Nöckler, K.**

Major points of the ICT Standards for Control Guidelines Committee  
10<sup>th</sup> International Conference on Trichinellosis, 21.-24.08.2000, Fontainebleau

**Nöckler, K.**

Present situation of trichinellosis in Germany and detection of *Trichinella* infection in food animals

18.05.2001, Istituto Superiore di Sanita, Rome

**Nöckler, K.**

Tasks of Reference Laboratories for standardisation of diagnostic tests. Task Force – EU ring trial on diagnosis of brucellosis

Meeting of EU Reference Laboratories for Brucellosis, 13.-14.12.2000, Brussels

**Nöckler, K., Kolb, H.**

Überlebensfähigkeit von *Trichinella spiralis* in Rohwurst

Konferenz Internationale Perspektiven der Mikrobiologischen Lebensmittelsicherheit (ICMSF),

10.-11.10.2000, Berlin

**Nöckler, K.**

Zoonose als Zooanthroponose. Kolloquium des Institutes für Fortpflanzungskrankheiten der FU Berlin am 23.04.2001.

Recent trends in diagnosis of trichinellosis. 2<sup>nd</sup> Croatia Symposium on Epidemiology of Trichinellosis, 26.-28.04.2001, Vinkovci

**Otto, P.**

Hund und Katze als Überträger von humanpathogenen Krankheitserregern

Seminarreihe des BgVV, 29.02. 2000, Jena

**Otto, P.**

Virusbedingte Durchfallerkrankungen - Kalb

Kurssystem zur Erlangung der Zusatzbezeichnung "Tiergesundheits- und Tierseuchenmanagement" für die Länder Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen,

21.10. 2000, Bad Langensalza

**Otto, P.**

Virusbedingte Durchfallerkrankungen - Schwein

Kurssystem zur Erlangung der Zusatzbezeichnung "Tiergesundheits- und Tierseuchenmanagement" für die Länder Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen,

21.10. 2000, Bad Langensalza

**Palavinskas, R.**

Aktuelle Anwendungen der LC-MS/MS in der Lebensmittelkontrolle

BgVV-Seminar Analytik, 26.09.01, BgVV, Berlin

**Pfaff, K.**

„Kunststoffe im Lebensmittelverkehr, Beurteilungsgrundlagen, Arten, Eigenschaften, Einsatzbereiche“ GDCh-Fortbildungskurs „Lebensmittelbedarfsgegenstände“, 27.-28.03.2000

**Pfaff, K.**

„Stand und Perspektiven der europäischen Regelungen für Kunststoffe im Kontakt mit Lebensmitteln“

Tagung des Vereins zur Förderung der Forschung und Ausbildung für Faserstoff- und Verpackungschemie e.V., 27.03. 2001

**Pfaff, K.**

„Veränderte Anforderungen an Papier, Karton und Pappe für den Lebensmittelkontakt in der Bundesrepublik und in Europa“

Papiertechnische Stiftung München, Seminar „Lebensmittel- und Verpackungsrecht für verbraucherfreundliche Produkte - Stand in Deutschland und Europa“, 28.-29.05.2001

**Polzer, J.**

Criteria according to draft revision 93/256/EEC  
CRL Workshop, 16.05. 2000, Berlin

**Polzer, J.**

“Determination of nitroimidazoles using GC/MS, GC/NCI-MS and GC/MS/MS”  
Euro Residue IV, 08.-10.05. 2000, Veldhoven

**Polzer, J.**

Problematik der Kontrolle verbotener Tierarzneimittel am Beispiel der Nitroimidazole  
BgVV-Seminar, 26.09.01, BgVV, Berlin

**Polzer, J.**

The validation of methods according to SANCO/1805/2000 – practical application of the regulations presented on the basis of an example  
CRL Workshop, 08.05. 2001

**Protz, D., Käsbohrer, A.**

Salmonellen in der Schweinehaltung – Phantom oder Gefahr für die Verbraucher ?  
Woche der bayerischen Erzeugergemeinschaften und Erzeugerorganisationen, 20.-24.  
11.2000, Herrsching

**Radeck W.**

Determination of metamizol metabolites by HPLC-DAD and LC-MS  
CRL Workshop, 08.05. 2001

**Radeck, W.**

Determination of nitroimidazoles using APCI<sup>+</sup> mass spectrometry  
Euro Residue IV, 08.-10.05. 2000, Veldhoven

**Radeck, W.,**

"LC-MSMS in residue analysis of pharmaceutically active substances", 18.05. 2001, Leipzig

**Raßbach, A.**

Arbeiten des nationalen Referenzlabors Rotz  
BgVV-Seminar über Referenzlaboratorien, 14.11. 2001, Berlin

**Raßbach, A.**

Arbeiten des nationalen Referenzlabors Milzbrand  
BgVV-Seminar über Referenzlaboratorien, 14.11. 2001, Berlin

**Raßbach, A.**

Bakteriologische Diagnostik des Milzbrands  
1. Arbeitstagung des nationalen veterinärmedizinischen Referenzlaboratoriums für Milzbrand,  
12.12. 2001, Jena

**Raßbach, A.**

Referenzarbeiten zu Rotz  
20. Tagung des DVG-AK Veterinärmedizinische Infektionsdiagnostik, 26.-28.09. 2001, Kloster  
Banz, Staffelstein

**Raßbach, A.**

Referenzarbeiten zu Milzbrand

20. Tagung des DVG-AK Veterinärmedizinische Infektionsdiagnostik, 26.-28.09. 2001, Kloster Banz, Staffelstein

**Reetz, J., Schrader, C., Manke, H., Hintelmann, H., Schwebs, M., Drinneberg, W.**

Untersuchungen zur ALV-J-Infektion bei schlachtreifen Masthühnchen

44. Tagung der Fachgruppe Pathologie der DVG, 05.-06.06.2001, Münster

**Reinhold, P., Smith, H.-J.**

Einfluss einer starren Atemmaske auf die Spektralparameter der respiratorischen Impedanz im Frequenzbereich 5-35 Hz beim spontanatmenden Tier

Workshop „Forced oscillation techniques in der Neonatologie und Intensivmedizin“ im Rahmen der 26. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), 06.05. 2000, Charité, Berlin

**Reinhold, P., Elmer, S., Gäbel, G., Schimmel, D.**

Einfluss plötzlicher Veränderungen der Umgebungstemperatur auf respiratorische Funktionen beim Kalb

24. Kongress der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft e.V., 04.-07.04. 2001, Bad Nauheim

**Reinhold, P., Langenberg, A., Seidler, T., Krüger, M.**

Endotoxämie und Lungenfunktion

3. Endotoxin-Tagung "Endotoxine - Bedeutung für Tiere und Menschen", 07.-08.12. 2001, Leipzig

**Reinhold, P., Langenberg, A., Becher, G., Rothe, M., Seifert, J., Großmann, E., Schimmel, D., Seidler, T., Krüger, M.**

Harnstoff und Gesamteiweiß im Atemkondensat - Korrelationen zur broncho-alveolären Lavageflüssigkeit und zum Serum (Tiermodelle)

Gemeinsame Tagung der Arbeitsgruppe „Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle in der Lungenfunktionsdiagnostik“ und der Sektion „Pathophysiologie der Atmung“ (94. Arbeitstagung) in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, 06.-07.10. 2000, Berlin

**Reinhold, P.**

Langzeitmessungen in Atemkondensaten an Tieren

41. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, 01.-04.03. 2000, Hamburg

**Reinhold, P.**

Möglichkeiten der respiratorischen Funktionsdiagnostik am wachen Tier

34. Atmungsphysiologische Arbeitstagung,

28.-29.01. 2000, Medizinische Universität, Lübeck

**Reinhold, P.**

Möglichkeiten und Grenzen der In-vivo-Diagnostik am respiratorischen System bei Kalb/Rind

Internationale Tagung „Praxisrelevante Fortschritte in Diagnostik und Therapie von Krankheiten des Rindes“, 25.03. 2000, Leipzig

**Reinhold, P., Hotzel, H., Schimmel, D.**

Nachweis bakterieller Erreger in der Ausatemluft?

14. Tagung der DVG Fachgruppe Physiologie und Biochemie, 03.-04.04. 2000, München

**Reinhold, P.**

Physiologie und Pathophysiologie der Atmung des Kalbes.  
26. Jahrestagung „Arbeitskreis Kälber“, 18.02. 2000, Hannover

**Reinhold, P.**

Respiratorische Erkrankungen beim Kalb  
Kurssystem zur Erlangung der Zusatzbezeichnung „Tiergesundheits- und Tierseuchenmanagement“ für die Länder Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen,  
21.10. 2000, Bad Langensalza

**Römisch, U., Klimmek, A., Vandev, D., Wittkowski, R.**

Determination of the geographical origin of wines from East European countries by methods of multivariate data analysis  
Seminar, 24.-27.09. 2001, Mayrhofen Region Oesterreich-Schweiz (RoeS) of the International Biometric Society

**Sachse, K.**

Antigenic variation in mycoplasmas - molecular mechanisms and consequences  
Advances in Animal and Human Mycoplasmaology, 04.05. 2001, Weybridge

**Sachse, K.**

Chlamydieninfektionen bei Tieren - Bedeutung für den Menschen  
Fortbildungsveranstaltung für den öffentlichen Gesundheitsdienst, 21.-23.03. 2001, Berlin

**Sachse, K.,** Helbig, J. H., Lysnyansky, I., **Grajetzki, C., Müller, W.,** Jacobs, E., Yogev, D  
Epitopes and adherence sites in repetitive domains of *Mycoplasma bovis* variable surface lipoproteins  
Microbiology 2000, 12.-16.03. 2000, München

**Sachse, K.,** Helbig, J. H., Lysnyansky, I., **Grajetzki, C., Müller, W.,** Jacobs, E., Yogev, D  
Epitopes and adherence sites in repetitive domains of *Mycoplasma bovis* variable surface lipoproteins  
5<sup>th</sup> Workshop of COST Action 826, 14.-16.06. 2000, Las Palmas

**Sachse, K., Hotzel, H.**

Molekulargenetische Grundlagen der Artendifferenzierung in der Familie *Chlamydiaceae*  
Workshop Chlamydiendiagnostik, 12.-13.09. 2000, Jena

**Sachse, K.**

Molekulargenetische Grundlagen der genotypischen Klassifizierung und Charakterisierung von Chlamydien  
17.12. 2001, Friedrich-Schiller-Universität, Jena

**Sachse, K.**

Nachweis und genotypische Charakterisierung von Chlamydien  
46. Tierärztlicher Erfahrungsaustausch, 16.05. 2001, Stendal

**Sachse, K.**

Die PCR als Nachweismethode im diagnostischen Labor - Bilanz, Probleme und Perspektiven  
20. Tagung des DVG-AK Veterinärmedizinische Infektionsdiagnostik, 26.-28.09. 2001, Kloster Banz, Staffelstein

**Sachse, K.**

PCR-based detection of bacterial pathogens  
Seminarvortrag, 03.03. 2000, Veterinärmedizinische Universität, Wien

**Sachse, K.**

Taxonomie, Infektologie und Epidemiologie der Chlamydien  
Seminarvortrag Robert Koch-Institut, 27.11.2001, Wernigerode

**Schimmel, D.**

Bovine Spongiforme Enzephalopathie  
Thüringer Landwirtschaftstag, 22.02.2001, Jena

**Schimmel, D.**

Chronologie eines Milzbrandverdachts  
1. Arbeitstagung des nationalen veterinärmedizinischen Referenzlaboratoriums, 12.12.2001, Jena

**Schimmel, D.**

Effektiveres Vorgehen gegen Zoonosen  
Fortbildungsveranstaltung für den öffentlichen Gesundheitsdienst, 21.-23.03.2001, Berlin

**Schimmel, D.**

Geschichte des Instituts für bakterielle Tierseuchenforschung und sein Bezug zur Rindertuberkulose  
Vortrag: Arbeitskreis Mykobakterien, 30.03.2000, Jena

**Schimmel, D.**

Der gesunde Schweinebestand in Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft  
Arbeitskreis Tiergarten, 15.-16.06. 2000, Timmendorfer Strand

**Schimmel, D., Gareiß, G., Lohse, S.**

Mykobakterieninfektionen beim Hund  
20. Jenaer Symposium "Heimtiere als Überträger humanpathogener Infektionserreger"  
24.-25. 10. 2001, Jena

**Schimmel, D., Gareiß, G., Lohse, S.**

Pasteurelleninfektionen bei der Katze  
20. Jenaer Symposium "Heimtiere als Überträger humanpathogener Infektionserreger"  
24.-25.10. 2001, Jena

**Schimmel, D.**

Wandel der Bekämpfungsverfahren bei bakteriellen Infektionskrankheiten in Tierbeständen  
Kolloquium Lebensmittelsicherheit, 09.03. 2000, BgVV, Berlin

**Schimmel, D., Erler, W.**

Zur Bedeutung von Mykobakterieninfektionen beim Rind  
19. Jenaer Symposium „Zoonosen der Wiederkäuer und Respiratorische Erkrankungen bei Tieren“, 19.-21.03. 2001, Jena

**Schmädicke, I.**

Residue control. Vorlesung während des Moduls "Veterinary Public Health" im Rahmen des Masterkurses 2000-2001, Tropical Veterinary Epidemiology, 13.09. 2000, FU Berlin

**Schmädicke, I.**

Rückstände in vom Rind stammenden Lebensmitteln: Überwachungsstrategien, Nachweismöglichkeiten, Nachweishäufigkeiten und Verantwortung des Tierarztes  
4. Berlin-Brandenburgischer Rindertag 2001, 06.-07.04.2001, Berlin

**Schmidt-Faber, B.**

Schätzung der nahrungsmittelbedingten Exposition im Lebensmittel-Monitoring  
AK Probabilistische Expositionsabschätzung, 09.11.2001, Universität, Bielefeld

**Schmidt-Faber, B.**

Wie gut sind unsere Lebensmittel? – Informationen zu ausgewählten Themen des  
gesundheitlichen Verbraucherschutzes  
Tag der offenen Tür, 14.07.2001, BgVV, Berlin

**Schönberg, A.**

Bedeutung von Leptospiren  
20. Jenaer Symposium des BgVV „Heimtiere als Überträger humanpathogener  
Krankheitserreger“, 24.-25.10.2001, BgVV, Jena

**Schönberg, A.**

*Borrelia burgdorferi* – Morphologie, Biologie, Diagnostik  
Berliner Workshop des Fachbereiches Veterinärmedizin der FU, 19.02.2000, Berlin

**Schönberg, A., Heidrich, J.**

Diagnostik der Lyme-Borreliose - Bemerkungen zum kulturellen Nachweis von *Borrelia  
burgdorferi* s.l.  
20. Tagung des AVID, 26.- 28.09.2001, Kloster Banz, Staffelstein

**Schönberg, A.**

Ergänzung zur direkten Ablesung der Mikroagglutinationsreaktion (MAR) bei der Diagnostik der  
Leptospirose  
20. Tagung des AVID, 26.09.-28.09.2001, Kloster Banz, Staffelstein

**Schönberg, A.**

Historischer Rückblick und Epidemiologie der Lyme-Borreliose  
Berliner Tierärztliche Gesellschaft, 13.06.2001

**Schönberg, A.**

New microscope device for direct reading of the microscopic agglutination test (MAT) for  
leptospirosis  
International Scientific Meeting on Leptospirosis, 17-18.05.2001, Havanna

**Schönberg, A.**

Prevalence of *Leptospira* species and serovars in cattle in Germany  
Expert Panel on Bovine Leptospirosis, 12.-13.12. 2000, Brussels

**Schönberg, A.**

Zum Nachweis von *Borrelia burgdorferi* s.l. in Zecken  
Arbeitskreis Medizinische Arachno-Entomologie (AMAE), 28.-29.11.2000, Berlin

Schrödl, W., **Reinhold, P.**, Schütt, C., Krüger, M.

Bestimmung boviner Akute-Phase-Proteine nach intratrachealer Infektion mit *Mannheimia  
haemolytica*

19. Jenaer Symposiums „Zoonosen der Wiederkäuer und respiratorische Erkrankungen bei  
Tieren“, 19.-21.03. 2001, BgVV, Jena

**Schroeter, A., Helmuth, R.**

“Application within the 5<sup>th</sup> framework for resistance monitoring in *Salmonella* according to the  
ARBAO guidelines”

5<sup>th</sup> Workshop of the CRL-Salmonella, 17.-19.09.2000, Bilthoven



**Schroeter, A., Helmuth, R.**

“Isolation and purification of Salmonella”

“Salmonella in pre-enriched samples”

1<sup>st</sup> General Meeting of the FOOD-PCR project, Danish Veterinary Laboratory, 26.-27.06.00, Copenhagen

**Schroeter, A., Helmuth, R.**

“Report on the first meeting held in Kopenhagen about the FOOD-PCR EU project”

5<sup>th</sup> Workshop of the CRL-Salmonella, 17.-19.09.2000, Bilthoven

**Schroeter, A., Helmuth, R.**

Resistance of Salmonella isolations from Turkey in Germany

3<sup>rd</sup> International Symposium on Turkey Diseases, 14.-17.06.2000, Berlin

**Schroeter, A.**

Zum Vorkommen wichtiger Serotypen und Phagentypen bei Salmonellen aus Nutztieren, Lebensmitteln und anderen Herkunftsbereichen

Salmonellen – Gefahr für den Verbraucher und Möglichkeiten ihrer Zurückdrängung

BgVV-Seminar, 2000, Berlin

**Schulze, F.**

Arbeiten des nationalen Referenzlabors Rauschbrand, Fachbereichsprojekt 41104. Vortrag

**Schulze, F.**

Arbeiten des nationalen Referenzlabors Vibrionenseuche der Rinder, Fachbereichsprojekt 41103. Vortrag

**Schulze, F.**

Campylobacter – ein altbekannter Keim mit zunehmender Bedeutung als Zoonoseerreger

Vortrag zur Übernahme des Laborneubaus durch das BgVV, 22.06. 2001, Jena

**Schulze, F.**

Campylobacter bei Heimtieren

20. Jenaer Symposium "Heimtiere als Überträger humanpathogener Infektionserreger", 24.-25. 10. 2001, Jena

**Schulze, F.**

Campylobacterinfektionen: Virulenzfaktoren, Pathogenesemechanismen, genotypische Charakterisierung

Fachbereichsprojekt 41115. Vortrag

**Schulze, F., Erlen, W., Hänel, I.**

Experiments on colonization of the chick gut by Campylobacter jejuni

11<sup>th</sup> International Workshop on Campylobacter, Helicobacter and related Organisms, 01.-05.09. 2001, Freiburg

**Schulze, F.**

Nationales Veterinärmedizinisches Referenzlaboratorium Rauschbrand

BgVV-Seminar über Referenzlaboratorien, 14.11. 2001, Berlin

**Schulze, F.**

Nationales Veterinärmedizinisches Referenzlaboratorium Vibrionenabort

BgVV-Seminar über Referenzlaboratorien, Berlin, 14.11. 2001

**Schulze, F.**

Zur Bedeutung von Campylobacter-Spezies des Rindes

19. Jenaer Symposium „Zoonosen der Wiederkäuer und Respiratorische Erkrankungen bei Tieren“, 19.-21.03. 2001, Jena

Seidler, T., **Reinhold, P.**, Schrödl, W., Schütt, C., Gottschalk, J., Krüger, M.

Experimentelle Endotoxämie bei Kälbern - Auswirkungen auf immunologische und endokrinologische Parameter

3. Endotoxin-Tagung "Endotoxine - Bedeutung für Tiere und Menschen", 07.-08.12. 2001, Leipzig

Seidler, T., **Reinhold, P.**, Schrödl, W., Krüger, M.

Veränderungen in Lungenfunktions- und immunologischen Parametern im Rahmen einer Endotoxämie bei Kälbern

24. Kongress der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft e.V., 04.-07.04. 2001, Bad Nauheim

Seifert, J., **Reinhold, P.**, **Langenberg, A.**, **Schimmel, D.**

Auswirkungen einer Mannheimia haemolytica A1 Infektion auf die Funktionen der äußeren Atmung beim Kalb

19. Jenaer Symposiums „Zoonosen der Wiederkäuer und respiratorische Erkrankungen bei Tieren“, 19.-21.03. 2001, BgVV, Jena

**Seiler, A.**, **Visan, A.**, **Pohl, I.**, **Genschow, E.**, **Buesen, R.**, **Spielmann, H.**

Etablierung molekularer Endpunkte zur Embryotoxizitätsprüfung mit Stammzellen der Maus

10. Kongress über Alternativen zu Tierversuchen, 28.-30.09. 2001, Linz

**Seiler, A.**, **Spielmann, H.**, **Pohl, I.**, **Genschow, E.**, **Klemm, M.**, **Visan, A.**

Improving the Embryonic Stem Cell Test (EST) by establishing molecular endpoints of tissue specific development

29<sup>th</sup> Conference of the European Teratology Society, 02.-05.09.2002, Balantönförd

**Seiler, A.**, **Genschow, E.**, **Scholz, G.**, **Spielmann, H.**

Statistical analysis of the Embryonic Stem Cell Test (EST) in the ECVAM international validation study on in vitro embryotoxicity

29<sup>th</sup> Conference of the European Teratology Society, 02.-05.09.2002, Balantönförd

**Sommerfeld, G.**

Modell zur Aufnahmeberechnung auf Grundlage der Daten des Lebensmittel-Monitoring  
Gastvortrag im Umweltbundesamt im Rahmen des Projektes Umweltbeobachtung, 26.09.2001, Berlin

**Sommerfeld, G.**

Verzehrsstudien als Grundlage der Risikoquantifizierung

Vortrag auf der Konferenz „Internationale Perspektiven der Mikrobiologischen Lebensmittelsicherheit“, 10.-11.10.2000, Berlin, BgVV

**Spielmann, H.**

Alternativen zu Tierversuchen: Möglichkeiten und Grenzen

Tierversuche und Tierschutz, 23.-25. März 2001. Hrsg. Evangelische Akademie Bad Boll.

Protokolldienst 26 (2001), S. 125-132

**Spielmann, H.**, **Liebsch, M.**

Current validation studies on alternatives to animal experiments in Europe

JSAAE 2000, Tokyo

**Spielmann, H.**, Brown, N., Genschow, E., Scholz, G., Piersma, A., Brady, M., Clemann, N., Huuskonen, H., Paillard, F., Bremer, S., Becker, K.  
A European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM) Validation of Micromass, Whole Embryo and Embryonic Stem Cell Culture Tests for Embryotoxicity  
40th JTS Scientific Meeting & 6th IFTS Scientific Meeting, July, 2000, Osaka

**Spielmann, H., Genschow, E., Scholz, G.**, Brown, N., Piersma, A., Brady, M., Clemann, N., Huuskonen, H., Paillard, F., Bremer, S., Becker, K.  
Results of the ECVAM validation study of three in vitro embryotoxicity tests  
JSAAE 2000, Tokyo (Japan)

**Spielmann, H.**, Pfannenbecker, U., Steiling, W.  
A strategy for testing phototoxicity by stepwise use of validated in vitro methodologies, proposed by the COLIPA "Phototoxicity *In Vitro*" Task Force  
Deutsche Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie (DGPT), 2000, Mainz

**Stachel, C.**  
Application and practical aspects of beta-agonists  
CRL Workshop, 15.05. 2000, Berlin

**Stachel, C.**  
NSAIDs in veterinary medicine  
CRL Workshop, 08. 05. 2001

**Steinbach, G.**  
Immunmechanismen bei landwirtschaftlichen Nutztieren - Grenzen und Möglichkeiten der Immunprophylaxe bei infektiösen Faktorenkrankheiten  
3. Tierärztetag Sachsen-Anhalt, 19.-21.05. 2000, Wittenberg

**Steinbach, G., Hartung, M.**  
Schätzung der von Schweinebeständen ausgehenden Salmonellengefährdung des Menschen  
BgVV-Seminar "Salmonellen - Gefahr für den Verbraucher und Möglichkeiten ihrer Zurückdrängung", 09.02. 2000, Berlin

Stöbel, K., **Schönberg, A.**, Staak, C.  
A new non-species dependent ELISA for the serological diagnosis of Lyme borreliosis in zoo animals  
VIth International Potsdam Symposium on Tick-borne Diseases, 26.-27.04.2001, BgVV, Berlin

**Süss, J., Schrader, C.**  
Aktuelle Epidemiologie der FSME in Deutschland  
Forum Reisemedizin, 29.01.2000, Dresden

**Süss, J., Schrader, C.**  
Alimentäre FSME durch Milch und Frischkäse – ein Problem?  
54. Arbeitstagung des Arbeitskreises Lebensmittelhygienischer Tierärztlicher Sachverständiger (ALTS), 19.-21.06.2001, Berlin

**Süss, J.**  
Bedeutung der Tollwut  
BgVV-Symposium Heimtiere und Zoonosen, 24.10.2001, Jena

**Süss, J., Schrader, C.**, Abel, U., Bormane, A., Duks, A., Kalnina, V.  
Characterization of TBE foci in Germany (and Latvia)

5<sup>th</sup> International Symposium on tick-borne diseases, 26.-27.04.2001, Berlin

**Süss, J., Schrader, C.**

Durch Zecken übertragene Erkrankungen – Epidemiologie und Immunprophylaxe  
Sächsischer Impftag, 03.03.2000, Leipzig

**Süss, J., Schrader, C.**

Epidemiological considerations of TBE  
7<sup>th</sup> Congress on Travel Medicine, 30.05.2001, Innsbruck

**Süss, J., Schrader, C.**

Epidemiologie der FSME – Aktuelle Daten der Region. Informationsveranstaltung  
Kreisgesundheitsamt, 15.03.2000, Erbach

**Süss, J., Schrader, C.**

Epidemiologie der FSME – Methoden und Ergebnisse  
Veranstaltung der AVID, 04.-06.10.2000, Kloster Banz, Staffelstein

**Süss, J., Schrader, C.**

Epidemiology of TBE in Germany  
7<sup>th</sup> Nordic-Baltic Conferewnce on Tick-borne Zoonosis, 17.-18.03.2000, Tallin

**Süss, J., Schrader, C.**

FSME  
Veranstaltung der Veterinärmedizinischen Fakultät der FU Berlin, 29.09.2000, Berlin

**Süss, J., Schrader, C.**

FSME und Lyme-Borreliose  
Impftag, 25.10.2000, Aachen

**Süss, J., Schrader, C.**

FSME und Lyme-Borreliose – Epidemiologie und Schutzimpfung  
5. Berlin-Brandenburgische Impftag, 09.06.2001, Berlin

**Süss, J.**

FSME und Lyme-Borreliose  
Tropenmedizinischer Kurs für Sanitätsoffiziere der Bundeswehr, 29.11.2000, Kiel-Kronshagen

**Süss, J.**

Infektionen des ZNS als Folge von Auslandsaufenthalten  
Ärzteweche Thüringen, 07.04.2000, Weimar

**Süss, J., Schrader, C.**

Influenza des Schweines  
Veranstaltung der AVID, 04.-06.10.2000, Kloster Banz, Staffelstein

**Süss, J., Schrader, C.**

Molekularbiologische Untersuchung zoonotischer Aspekte der Schweineinflenzaviren  
10. Wartburgkolloquium, 08.10.2001, Eisenach

**Süss, J., Schrader, C.**

Muss man im Saarland gegen FSME impfen?  
Symposium Borreliose, FSME, BSE, 12.05.2001, Saarbrücken

**Süss, J., Schrader, C.**

Odenwald-Studie als epidemiologische Modelluntersuchung. Symposium Borreliose, FSME, Chlamydien, Ehrlichiose – Aktuelle Infektionskrankheiten des Nervensystems, 03.06.2000, Homburg / Saar

**Süss, J.**

Orthomyxoviridae

Veterinärmedizinische Fakultät der FU, 07.02.2000, Berlin

**Süss, J., Schrader, C.**

TBE: Epidemiology, travel and vaccination

International Congress on Travel Medicine, 29.-31.03.2000, Venedig

**Süss, J., Schrader, C.**

Ticks and tick biology and epidemiology

8<sup>th</sup> Nordic-Baltic Conference on Tick-borne Zoonoses, 22.03.2000, Riga

**Süss, J.**

Über die zunehmende Bedeutung zeckenübertragener Erkrankungen

Weiterbildungsveranstaltung der Bundeswehr, 14.03.2000, Wilhelmshaven

**Süss, J. und C. Schrader:**

Vektorassoziierte Erkrankungen und FSME in Rheinland-Pfalz. Rheinland-Pfälz. Impftag, 12.4.2000, Mainz

**Süss, J.**

Virale ZNS-Infektionen

Biologisch-Pharmazeutische Fakultät der Friedrich Schiller-Universität, 02.05.2000, Jena

**Süss, J.**

Virale ZNS-Infektionen

Vorlesung Friedrich Schiller-Universität, 08.05.2001, Jena

**Süss, J.**

Virale Zoonosen

Veranstaltung der Tierärzte-Kammer Thüringen, 17.11.2000, Bad Langensalza

**Süss, J.**

Wie gefährlich sind Zecken ?

Kolloquium Klinikum Ueckermünde, 14.06. 2001, Ueckermünde

**Süss, J., Schrader, C.**

Zecken-übertragene Erkrankungen

Veranstaltung des Öffentlichen Gesundheitswesens, 12.05.2000, Schwäbisch-Gmünd

**Süss, J., Schrader, C.**

FSME – auch beim Hund ?

BgVV-Symposium Heimtiere und Zoonosen, 24.10.2001, BgVV, Jena

**Wallmann, J.**

Antimikrobielle Substanzen: Resistenzentwicklung und -ausbreitung

Workshop Bund f. Lebensmittelrecht und Lebensmittelkunde e.V., 13.12.2001, Bonn

**Wallmann, J.**

Mechanisms for the development of antimicrobial resistance

Working Meeting Codex Committee on Food Hygiene "Antimicrobial Resistant Bacteria in Food", 14.-16.06.2000, Copenhagen

**Wallmann, J.**

Resistenzmonitoring bei tierpathogenen Bakterien von lebensmittelliefernden Tieren in Deutschland  
AVID-Tagung Bakteriologie, 26.-28.09.2001, Staffelstein

**Wittkowski, R.**

Einsatz der Lebensmittelanalytik zum Schutz des Verbrauchers  
BgVV-Seminar Analytik, 26.09.01, BgVV, Berlin.

**Wittkowski, R.**

Possibilities and limits for the determination of the geographical origin of wines  
In Vino Analytica Scientia, 14.-16.6.2001, Bordeaux