

**Schnelltest-/Screening-Methoden zum
Nachweis von biologischen
Kampfstoffen/Krankheitserregern**

STUDIE

S. Richter

INSTITUTS-BERICHT NR. 451

Schnelltest-/Screening-Methoden zum Nachweis von biologischen Kampfstoffen/Krankheitserregern

STUDIE

Im Auftrag
des Landes Sachsen-Anhalt

Themenleiter: Dipl.-Chem. BOR Klaus Steinbach

Bearbeiter: Dr. Sabine Richter

Institut der Feuerwehr Sachsen-Anhalt
Heyrothsberge
März 2009

INSTITUTS-BERICHT Nr. 451

BERICHTS-KENNBLATT

1. BERICHTSNUMMER

Instituts-Bericht Nr. 451

2. TITEL DES BERICHTES (KURZ)

Schnelltest-/Screening-Methoden zum
Nachweis von biologischen
Kampfstoffen/Krankheitserregern

3. AUTOR(EN)

Dr. rer. nat. Sabine Richter

4. DURCHFÜHRENDE INSTITUTION (NAME/ANSCHRIFT)

Institut der Feuerwehr Sachsen-Anhalt
Biederitzer Straße 5
D-39175 Heyrothsberge
Direktor: Prof. Dr. rer. nat. habil. Grabski
Leitender Branddirektor

5. FÖRDERNDE INSTITUTION/AUFTRAGGEBER (NAME/ANSCHRIFT)

Ministerium des Innern des Landes Sachsen-Anhalt

6. ABSCHLUSSDATUM

März 2009

7. FÖRDER-/ AUFTRAGS-NR.

8. SEITENZAHL

46

9. ABBILDUNGEN

78

10. TABELLEN/DIAGRAMME

7

11. LITERATURANGABEN

63

12. KURZFASSUNG

Die Freisetzung von biologischen Agenzien kann eine große Gefahr darstellen. Naturkatastrophen, Laborunfälle und Havarien, der Ausbruch von Tierseuchen, das epidemische Auftreten von Infektionskrankheiten, aber auch bioterroristische Aktionen können Auslöser sein. Da hierbei der Zeitfaktor eine entscheidende Rolle spielt, ist es notwendig, Systeme zum Monitoring (Frühwarnsysteme) und zur Schnelldiagnostik in Laboratorien und im Vor-Ort-Einsatz zu entwickeln und ggf. einzusetzen.

Nach allgemeinen Ausführungen zu Mikroorganismen, B-Kampfstoffen und B-Waffen sowie biologischen Gefahrenlagen wird ein Überblick über die Nachweisverfahren von biologischen Agenzien gegeben. Kommerzielle Gerätesysteme und Test-Kits wurden zusammengestellt, einige davon näher erläutert. Es wurde versucht, eine Bewertung vorzunehmen. Hierzu wurden neben Forschungsergebnissen aus der Literatur auch erste Erfahrungen von Anwendern aus der Praxis sowie von unabhängigen Institutionen herangezogen.

Bisher werden B-Detektionssysteme in deutschen Gefahrenabwehrorganisationen kaum eingesetzt. Die vorliegende Studie kann eine Hilfe bei der Evaluierung derartiger Systemen für die Gefahrenabwehr vor Ort sein.

13. SCHLAGWÖRTER

Bioterrorismus, biologische Agenzien,
B-Kampfstoff, Krankheitserreger,
Ansteckung, Nachweis, Vor-Ort-Analytik,
Gefahrenabwehr, ABC-Schutz, Sicherheit

14. VERÖFFENTLICHUNGSDATUM

März 2009

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	i
Abbildungsverzeichnis	ii
Tabellenverzeichnis	iii
Abkürzungsverzeichnis	iv
1 AUFGABENSTELLUNG	1
1.1 Forschungsauftrag.....	1
1.2 Notwendigkeit und Ziel des Forschungsvorhabens.....	1
2 METHODIK DER INFORMATIONSGEWINNUNG	2
3 ALLGEMEINE GRUNDLAGEN	3
3.1 Biologische Agenzien.....	3
3.2 Biologische Kampfstoffe und B-Waffen.....	5
3.3 Besonderheiten biologischer Gefahrenlagen	8
4 NACHWEIS BIOLOGISCHER AGENZIEN	9
4.1 Allgemeine Ausführungen.....	9
4.2 Einteilung der Nachweisverfahren und -methoden.....	11
5 ÜBERSICHT ÜBER KOMMERZIELLE SYSTEME ZUR VOR-ORT-ANALYTIK	19
6 BEWERTUNG	34
7 EINSATZ IN DER GEFAHRENABWEHR	41
8 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	44
Anlagen	I
Anlage 1: Biologische Kampfstoffe – „Dirty Dozen“	I
Anlage 2: Vergleich ausgewählter B-Detektionssysteme.....	III
Anlage 3: Übersicht über auf dem Markt befindliche biologische Detektoren.....	V
Literaturverzeichnis	XVII

Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Seite	Bezeichnung
1	4	Risikogruppen und Sicherheitsstufen mit Beispielen
2	13	PCR-Technik
3	13	Immunologischer Nachweis
4	15	Orientierende Diagnostik und Differenzierung von Pocken- und Herpesviren mittels Elektronenmikroskopie
5	15	Pockenvirusdiagnostik
6	17	Variabilität eines Massenspektrometer-Systems
7-9	18	Fernerkundung mit LRBSDS (UV-Laser) und Lidar
10	19	Schema zur Auswahl von B-Detektionsmethoden
11	20	BioCapture 650 Air Sampler
12 und 13	21	UV-APS und FL-APS
14 und 15	21	Einsatz des Biological Alarm Monitor MAB
16 und 17	22	SmartBio Sensor und HazmatID
18	22	Spektrum des Bakteriums <i>bacillus thuringensis</i> sowie Bio-Check-Bereiche
19-21	23	Raman-Systeme Responder RCI, EAGLE und RAMAN Explorer 532
22-24	23	Raman-Systeme MiniRam, MiniRam II und i-Raman
25 und 26	24	BioCheck® Powder Screening Kit
27	24	Wasseruntersuchung auf Bakterien mittels PROFILE-1
28-30	25	Pro Strips, BADD / Bio-Agent Test
31-33	26	Prime Alert
34-36	26	Guardian Reader System / Defender TSR System
37-40	27	BioThreat Alert Test
41-43	27	ABICAP Test Kit
44 und 45	28	SMART / SMART II
46 und 47	28	ANP NIDS
48 und 49	29	RAMP
50-52	29	ProBio 12+
53	30	R.A.P.I.D.® System
54 und 55	30	Bio-Seq / Bio-Seq Plus
56 und 57	31	RAZOR® EX System
58	31	Biosensor 2200R
59-61	32	ePaTOX
62	33	Aufbau eines Lateral Flow Assays
63	33	Die vier möglichen Testergebnisse eines LFA

64 und 65	34	Hierarchie sowie Wichtung der Kriterien für die Evaluierung von Produkten zur Biodetektion
66	35	Gewichtete Kriterien (1)
67	35	Ranking der Systeme für Field Use
68	36	Gewichtete Kriterien (2)
69	36	Ranking der Systeme für Mobile Labs
70	37	Evaluierungskriterien für Detektions- und Diagnostik-Systeme im B-Fall
71	37	Ergebnisse des Vergleichs der Handheld-Testkits nach [TOMASO ET AL. 2007]
72	38	Sensitivität und Spezifität von 3 Assay-Kits für <i>B. anthracis</i> , <i>B. cereus</i> und <i>B. thuringiensis</i> ^a nach [KING ET AL. 2003]
73	39	Zeiträume zur erfolgreichen Behandlung nach einem Angriff mit B- bzw. C- Kampfstoff
74 und 75	41	JBPDS-System und Einbau in Fahrzeug der U.S.-Army
76	43	Durchführung der Messung mittels BioSniffer
77 und 78	44	Rucksack der BIO-Task-Force Essen

Tabellenverzeichnis

Tabelle	Seite	Bezeichnung
1	6	„Dirty Dozen“
2	8	Biologischer Terroranschlag auf eine Stadt mit 1 Mio. Einwohner
3	14	Übersicht über Zeitaufwand, Sensitivität und Spezifität von verschiedenen Diagnostikmethoden
4	14	Übersicht über die Laboruntersuchungen zur Pocken-Diagnostik

Abkürzungsverzeichnis

3-D	dreidimensional
Abb.	Abbildung
ABC	atomar-biologisch-chemisch
AG	Aktiengesellschaft
AOAC	Association of Official Analytical Chemists
APS	Aerodynamic Particle Sizer
ATF	Analytische Task Force
ATP	Adenosintriphosphat
B	bio(logisch)
<i>B., b.</i>	Bacillus, Brucella
BADD	Biowarfare Agent Detection Devices
BAKS	Bundesakademie für Sicherheitspolitik
BBK	Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe
BDS	Business Development Services
BIDS	Biological Integrated Detection System (or Suit)
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BNI	Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin
BSM	Bacterial Spores Monitor
BT	Bioterrorismus, bioterroristisch
BTA	BioThreat Alert
BW	Biological Weapon, Biowaffen
C	chemisch
CBMS	chemisch-biologisches Massenspektrometer
CBRN	chemical-biological-radiological-nuclear
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CIBADS	Canadian Integrated Biological Detection System
DFU	Dry Filter Unit
DHS	Department of Homeland Security
DISC	Differential Scattering
DNA	Desoxyribonukleinsäure
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
ECL	Elektrochemische Lumineszenz
EEE	Eastern Equine Encephalomyelitis (Östliche Pferdeenzephalomyelitis)
EG	Europäische Gemeinschaften
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EM	Elektronenmikroskopie, Elektronenmikroskop
ESI	Elektronenspray-Ionisation
ETV	Environmental Testing and Verification

Fa.	Firma
FAME	Fettsäuremethylester
FL-APS	Fluorescence Aerodynamic Particle Sizer
FTIR	Fourier-Transform-Infrared, Fourier-Transformations-Infrarot
GC-MS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie, Gaschromatograph-Massenspektrometer
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GVO	gentechnisch veränderte Organismen
h	Stunde
HANAA	Handheld Advanced Nucleic Acid Analyzer
HAZMAT	Hazardous Materials
HHA	Handheld Assay
HHI	Handheld Immunoassay
HIA	Halogen Immunoassay
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HS	Homeland Security
HVAPS	High Volume Aerodynamic Particle Sizer
IBDS	Integrated Biological Detection System
ID	Identifier
IMS	Ionenmobilitätsspektrometrie, Ionenmobilitätsspektrometer
Inc.	incorporated
IR	Infrarot
ISIT	(Fraunhofer) Institut für Siliziumtechnologie
IVSS	Internationalen Vereinigung für Soziale Sicherheit
JBAIDS	Joint Biological Agent Identification and Diagnostic System
JBPDS	Joint Biological Point Detection System
kg	Kilogramm
KGaA	Kommanditgesellschaft auf Aktien
km	Kilometer
LC-MS	Liquid Chromatography-Mass Spectrometry
LFA	Lateral Flow Immunoassay
LIDAR	Light Detection and Ranging
LRBSDS	Long Range Biological Stand-Off Detection System
LWIR	Long-Wave Infrared
MAB	Biological Alarm Monitor
MALDI	Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization
min	Minute(n)
Mio.	Million

MS	Massenspektrometrie, Massenspektrometer
MSA (Fa.)	Mine Safety Appliances
N ATO	North Atlantic Treaty Organization
NIDS	Nano-Intelligent Detection System
P CR	Polymerase Chain Reaction
pH	p ondus H ydrogenii oder p otentia H ydrogenii
R .A.P.I.D	Ruggedized Advanced Pathogen Identification Device
RIA	Radio-Immunoassay
RKI	Robert Koch-Institut
RL	Richtlinie
S (z. B. S1)	Sicherheitsstufe
SEB	Staphylokokken-Enterotoxin B
SIBCA	Sampling and Identification KIT of Biological and Chemical Agents
Std.	Stunde
T OF	Time-of-Flight (Massenspektrometer)
TSE	Transmissible spongiforme Enzephalopathie
TSR	Test Strip Reader
TUIS	Transport-Unfall-Informations- und Hilfeleistungssystem
U .S., US	United States
USA	United States of America
UV	ultraviolett
UV-APS	Ultraviolet Aerodynamic Particle Sizer
UVV	Unfallverhütungsvorschrift
V EE	Venezuelan Equine Encephalitis (Venezolanische Pferdeenzephalomyelitis)
vfdb	Vereinigung zur Förderung des Deutschen Brandschutzes e. V.
W HO	World Health Organization
WIS	Wehrwissenschaftliches Institut für Schutztechnologien - ABC-Schutz
Z BS	Zentrum für Biologische Sicherheit
zz.	zurzeit

1 Aufgabenstellung

1.1 Forschungsauftrag

Mit der Beauftragung des Institutes der Feuerwehr Sachsen-Anhalt zur Bearbeitung des Themas „Schnelltest-/Screening-Methoden zum Nachweis von biologischen Kampfstoffen/Krankheitserregern“ im Rahmen der Landesforschung soll ein Überblick über die gegenwärtigen Möglichkeiten der Detektion biologischer Agenzien gegeben werden sowie die Anwendung dieser durch die Gefahrenabwehrorganisationen diskutiert werden.

Die Aufgabenstellung der Studie umfasst folgende Inhalte:

- ◆ Literaturrecherche zu Nachweismethoden
- ◆ Kontaktierung der Hersteller
- ◆ Erfassung der Erfahrungen von Anwendern
- ◆ Analyse der Entwicklungstrends
- ◆ Herausarbeitung von Schlussfolgerungen für den Einsatz im Katastrophenschutz im Land Sachsen-Anhalt

1.2 Notwendigkeit und Ziel des Forschungsvorhabens

Bioterrorismus und eine anderweitige Ausbreitung von schädlichen biologischen Agenzien ist schon lange keine Fiktion mehr, sondern eine reale Bedrohung, für die es gilt, vorbereitet zu sein. Die schnelle und zuverlässige Erkennung von biologischen Agenzien ist eine wichtige Voraussetzung, um in einer Gefahrenlage rasch geeignete Schutzmaßnahmen ergreifen zu können und das Schadensausmaß gering zu halten.

In den meisten Fällen werden zu einem Schadenfall, eine biologische Kontamination eingeschlossen, zuerst die Einsatzkräfte der Feuerwehr gerufen. Damit sind sie als erste am Einsatzort und können somit auch als erste reagieren, die Lage beurteilen und Hilfe leisten. Neben dem Einholen von Informationen ist zur Lagebeurteilung bei Einsätzen mit Gefahrstoffen die Zuhilfenahme von Messtechnik unerlässlich.

Während beim ABC- bzw. CBRN-Schutz die chemischen und atomaren/radiologisch-nuklearen Gefahren messtechnisch relativ gut erfassbar sind, bestehen im Bereich der biologischen Detektion erhebliche Defizite. Es gibt bisher kaum Möglichkeiten der biologischen Erkundung zum Selbstschutz der Einsatzkräfte.

Zahlreiche Tests und Geräte werden, vor allem von amerikanischen Herstellern, zz. auf den Markt gebracht, einige davon finden bereits Anwendung sowohl im militärischen als auch zivilen Sektor. „Hinsichtlich der Entwicklung verlässlicher, feldtauglicher Systeme für eine B-Detektion vor Ort herrscht trotz rasanter Entwicklungen in den vergangenen Jahren weiterhin Forschungs- und Erprobungsbedarf.“ [BBK 2007] Was fehlt sind umfassende Studien über die Zuverlässigkeit, Feldtauglichkeit und Handhabbarkeit der mobilen Schnellnachweistests und -geräte.

Ziel ist es, diesbezüglich geeignete Screening-Methoden aufzuzeigen, die die Kräfte der Feuerwehr und des Katastrophenschutzes mit hoher Zuverlässigkeit anwenden und interpretieren können. Die Studie ist als ein breit angelegter Überblick konzipiert und stellt keine allumfassende Analyse mit konkreten expliziten Produktaussagen dar. Eigene Erfahrungen im Umgang mit speziellen Geräten oder Tests können in diese Arbeit nicht einfließen.

In diesem Zusammenhang soll auch auf die Frage, in welcher Form Gefahrenabwehrorganisationen solche Untersuchungen durchführen sollten (Task Forces, ABC-Erkunder, allgemeine Gefahrstofftrupps) und was hierbei zu beachten ist, eingegangen werden.

2 Methodik der Informationsgewinnung

Zu Beginn der Arbeiten wurde eine umfassende Literaturanalyse gängiger Medien durchgeführt, die kontinuierlich während der Behandlung der speziellen Themenbereiche vervollständigt und aktualisiert wurde.

Hierbei wurde der **institutseigene Bestand** (Datenbank und Bibliothek) berücksichtigt, nationale und internationale Fachzeitschriften, wissenschaftliche Kongressberichte, Tagungsbände u. Ä. wurden ausgewertet. Mit einbezogen wurde die Literatur der Fachbibliotheken der Forschungsstelle für Brandschutztechnik an der Universität Karlsruhe, der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg und der Fachhochschule Magdeburg-Stendal sowie die Möglichkeit der Bibliothekssuchmaschinen mit anschließender Fernleihe.

Bei dieser Problematik bietet sich allerdings vor allem das **Internet** an. Es wurde über gängige Suchmaschinen nach definierten Begriffen recherchiert; spezielle Homepages von Organisationen und Einrichtungen, die sich mit dem Schutz vor biologischen Agenzien und speziell der Entwicklung von Detektionsmöglichkeiten beschäftigen, wurden aufgesucht.

Hierzu zählen u. a.

- Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe (BBK) – <http://www.bbk.bund.de> (inklusive Fachinformationsstelle)
- Robert Koch-Institut (RKI) – <http://www.rki.de>
- Kommunikationsplattform „Interdisziplinäres Netzwerk biologische Gefahrenlagen“ - <http://www.bevoelkerungsschutz.de>
- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin – <http://www.bni-hamburg.de>
- Wehrwissenschaftliches Institut für Schutztechnologien - ABC-Schutz (WIS) – <http://www.bwb.org/portal/a/bwb/diensts/wis>
- Labor Spiez, Schweiz – <http://www.labor-spiez.ch>
- U.S. Department of Homeland Security – <http://www.dhs.gov>
- Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA (CDC) – <http://www.cdc.gov> bzw. <http://www.bt.cdc.gov>

Vor allem aber wurde sich direkt auf den web-Seiten der **Herstellerfirmen** informiert, ggf. zu Mitarbeitern Kontakt aufgenommen. Von einigen Geräten/Tests erfolgte eine Vorführung auf Messen bzw. direkt beim Hersteller. Weiterhin wurde im Rahmen dieser Arbeit eine Produktvorführung des Systems Dräger Bio-Agent Test im Haus organisiert.

Nutzer von B-Nachweissystemen wurden ebenfalls kontaktiert und nach ihren Erfahrungen befragt.

Patente wurden im Rahmen der Recherchen zwar mit berücksichtigt; eine umfassende Patentrecherche erfolgte jedoch nicht.

Nicht zuletzt ist auch das **eigene Fachwissen** und Abstraktionsvermögen von Bedeutung.

3 Allgemeine Grundlagen

3.1 Biologische Agenzien

In vielen Bereichen der Lebensmittelindustrie, der pharmazeutischen Industrie, in medizinischen und mikrobiologischen Untersuchungslaboratorien u. a. m. wird mit lebenden Mikroorganismen umgegangen. Die meisten davon sind keine Krankheitsüberträger und für den gesunden Menschen harmlos. Auch in biotechnologischen Labors wird überwiegend mit ungefährlichen, nicht krankheitserregenden Mikroorganismen gearbeitet. Dennoch ist der Umgang mit gesundheitsgefährdenden Mikroorganismen unvermeidlich, z. B. in der Grundlagenforschung, in der Entwicklung für neue Therapeutika, bei der Erzeugung von Impfstoffen, aber auch in Krankenhäusern und entsprechende Labors.

Zu den biologischen Agenzien werden nach [DOBLHOFF] mikroskopisch kleine Einheiten gezählt:

- Viren
- Bakterien/Rickettsien¹
- Pilze einschließlich Hefen
- Algen
- Protozoen
- Erreger der transmissiblen spongioformen Encephalopathien (TSE, Prionen)
- Zellkulturen

Die Begriffe „biologische Agenzien“ und „biologische Arbeitsstoffe“ werden in Gesetzen, Richtlinien, Verordnungen sowie Arbeitssicherheits- und Unfallverhütungsvorschriften definiert (z. B. Infektionsschutzgesetz, Biostoffverordnung, Gentechnikgesetz, Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe, UVV Biotechnologie, RL „Laboratorien“). Ziel aller Rechtsvorschriften ist der Schutz des Menschen vor Infektionen, Allergien und toxischen Wirkungen.

In der Richtlinie 2000/54/EG [RL EG 2000] (auch in Biostoffverordnung) erfolgt die Einteilung der biologischen Arbeitsstoffe in 4 Risikogruppen:

1. Biologische Arbeitsstoffe der Gruppe 1 sind Stoffe bei denen es unwahrscheinlich ist, dass sie beim Menschen eine Krankheit verursachen.
2. Biologische Arbeitsstoffe der Gruppe 2 sind Stoffe, die eine Krankheit beim Menschen hervorrufen können und eine Gefahr für Arbeitnehmer darstellen könnten; eine Verbreitung des Stoffes in der Bevölkerung ist unwahrscheinlich; eine wirksame Vorbeugung oder Behandlung ist normalerweise möglich.
3. Biologische Arbeitsstoffe der Gruppe 3 sind Stoffe, die eine schwere Krankheit beim Menschen hervorrufen und eine ernste Gefahr für Arbeitnehmer darstellen können; die Gefahr einer Verbreitung in der Bevölkerung kann bestehen, doch ist normalerweise eine wirksame Vorbeugung oder Behandlung möglich.
4. Biologische Arbeitsstoffe der Gruppe 4 sind Stoffe, die eine schwere Krankheit beim Menschen hervorrufen und eine ernste Gefahr für Arbeitnehmer darstellen; die Gefahr einer Verbreitung in der Bevölkerung ist unter Umständen groß; normalerweise ist eine wirksame Vorbeugung oder Behandlung nicht möglich.

Weiterhin werden die Arbeitsstätten (Laboratorien, Produktionsstätten) in vier biologische Sicherheitsstufen (S1 bis S4) eingeteilt, die sich jeweils aus dem Grad des Risikos der verwendeten Organismen ergeben. Die höhere Stufe schließt die Sicherheitsmaßnahmen aller niedrigeren Stufen ein. Aus der Sicherheitsstufe ergeben sich die jeweils zu ergreifenden Sicherheitsmaßnahmen. Diese betreffen die Bauweise (z. B. Belüftungs- und

¹ Spezielle Bakteriengattung, parasitäre Organismen, die sich in vielen Zecken, Flöhen, Milben und Läusen als Vektoren (Überträger) finden, übertragen Krankheiten wie Fleck-Fieber

Schleusensysteme), die Ausrüstung der Labors und Produktionsanlagen (z. B. Schutzkleidung, Notfallausrüstung, Dekontaminationsmittel, biologische Sicherheitswerkbänke, Abfallinaktivierung), den organisatorischen Ablauf der Arbeiten sowie die Schulung und das Verhalten des Personals.

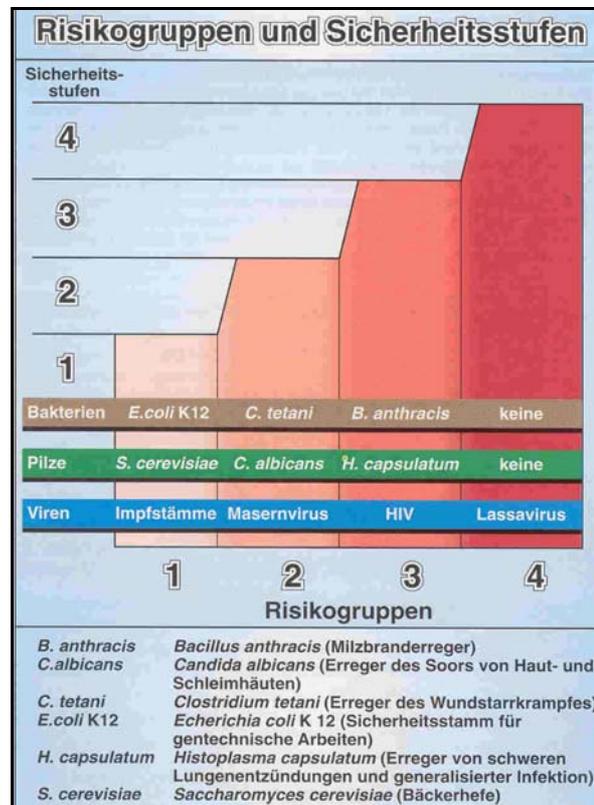


Abb. 1: Risikogruppen und Sicherheitsstufen mit Beispielen (Quelle: [IVSS 1995])

Kommt es trotz aller Vorsichtsmaßnahmen zu einem ungeschützten Kontakt mit gefährlichen biologischen Agenzien, kann eine biologische Gesundheitsgefahr bzw. eine biologische Gefahrenlage entstehen.

Potenzielle Ursachen für Großschadensfälle durch biologische Agenzien sind vor allem

- Naturkatastrophen,
- Laborunfälle und Havarien – vor allem in der Trinkwasserversorgung und im Abwassersystem,
- Transportunfälle,
- Ausbruch von Tierseuchen,
- ein epidemisches Auftreten von menschlichen Infektionskrankheiten aufgrund von Hygieneproblemen oder anderen Mängeln in der Vorbeugung,
- eine natürlicherweise etwa alle 20 bis 40 Jahre auftretende Influenzapandemie und nicht zuletzt
- der Einsatz biologischer Agenzien zu kriminellen, terroristischen oder militärischen Zwecken. [Fock 2006]

3.2 Biologische Kampfstoffe und B-Waffen

Im Laufe der letzten drei Jahrzehnte wurde die Biotechnologie durch die Molekularbiologie und die Gentechnik revolutioniert. Auf der einen Seite können diese Technologien durchaus friedlichen Zwecken dienen, andererseits aber auch zur Entwicklung und Herstellung biologischer Waffen missbraucht werden.

Biologische Waffen, kurz *B-Waffen*, (Synonym: *Biologische Kampfmittel*, kurz *B-Kampfmittel*) bestehen aus *biologischem Kampfstoff* und *Einsatzmittel*. *Biologische Kampfstoffe* sind zu nicht friedlichen Zwecken produzierte vermehrungsfähige Mikroorganismen (Bakterien, Viren) und Gifte biologischen Ursprungs (Toxine), die durch ihre Wirkung auf Lebensvorgänge den Tod, eine vorübergehende Handlungsunfähigkeit oder eine Dauerschädigung herbeiführen können. Als *Einsatzmittel* können bestimmte Explosivkörper, mechanische Vorrichtungen (Sprühvorrichtungen, Aerosolgeneratoren) - auch in Verbindung mit Luft-, Land- und Wasserfahrzeugen -, Trinkwasserversorgungssysteme, einfache Pflanzensprüngeräte u. Ä. dienen. Auch sog. Vektoren (Insekten, Nagetiere) können als Einsatzmittel verwendet werden. Ein *biologischer Kampfstoff* ist der eigentliche Wirkstoff einer *biologischen Waffe*. Eine *biologische Waffe* ist also ein *biologischer Kampfstoff* auf der Basis von Bakterien, Viren oder Toxinen mit einem *Einsatzsystem*, das erlaubt, ihn zu einem gewünschten Zeitpunkt und an einem gewünschten Ort freizusetzen. [ZUNDER 2005]

Als B-Kampfstoffe eignen sich bösartige und umweltresistente Stämme gefährlicher Krankheitserreger (Bakterien, Viren) sowie gefährliche, umweltstabile Gifte biologischen Ursprungs (Toxine). Allerdings kommen aus der Vielzahl pathogener Bakterien, Viren und Toxine nur einige wenige in Frage. Obwohl die Anforderungen an einen B-Kampfstoff je nach dem geplanten „Verwendungszweck“ unterschiedlich sein können, weisen sie nach [ZUNDER 2005] vor allem folgende gemeinsame charakteristische Merkmale auf:

- geeignete Inkubationszeit (Inkubationszeit muss voraussagbar sein),
- hohe Infektiosität, Toxizität, Virulenz (schon kleinste Dosen sollen wirksam sein),
- hohe Manifestationsrate (die Infektion soll bei hoher Zahl der Betroffenen zur Erkrankung führen),
- hohe Morbidität/Mortalität (eine tödliche Wirkung bei der Zielpopulation oder eine hohe Zahl der Erkrankten),
- Lagerfähigkeit/Aerosolfähigkeit/Umweltstabilität (die Krankheitskeime müssen widerstandsfähig, biologisch stabil sowie lagerfähig sein und sich im Zielgebiet via Aerosole oder Insekten einfach und rasch verbreiten lassen),
- schnelle Produktion in größeren Mengen,
- schwierige Krankheitsdiagnose/wenig Schutz- und Therapiemöglichkeiten.

Laut [FOCK 2003] umfasst das Spektrum der potenziellen Auslöser biologischer Angriffe mehr als 70 natürlich vorkommende human- und tierpathogene Bakterien, Rickettsien², Pilze und Viren sowie eine noch unbestimmte Zahl pflanzlicher, mikrobieller und tierischer Toxine. Darüber hinaus wären auch noch gentechnisch veränderte Organismen (GVO) in Betracht zu ziehen. „Aus Sicht der WHO, des B-Waffen-Übereinkommens und verschiedener Experten der NATO kommen ca. 30 humanpathogene Krankheitserreger aus den Risikogruppen 3 und 4 sowie hoch toxische, relativ leicht zu produzierende biologische Gifte in die engere Auswahl.“

² kleine unbewegliche gramnegative Bakterien; leben im Darm und Darmepithel verschiedener Gliederfüßer (Läuse, Milben, Zecken, Flöhe) und können durch deren parasitäre Lebensweise auf Mensch und Tier übertragen werden, wo sie zum Teil schwere Infektionskrankheiten hervorrufen, z. B. Fleckfieber. (MEYERS Lexikon online)

Es existiert eine Vielzahl von qualitativ und quantitativ unterschiedlichen Listen von verschiedenen Organisationen. So kann eine Liste möglicher B-Kampfstoffe dem Handbuch für den Sanitätsdienst der U.S.-Army, dem Blue Book (Medical Management of Biological Casualties Handbook)³, entnommen werden. Das Blue Book bezieht sich auf das so genannte „Dirty Dozen“. Die nachfolgende Zusammenstellung zeigt diese Auswahl von Krankheitserregern und Toxinen; sie wurden bereits zur Herstellung von B-Kampfmitteln benutzt und eignen sich somit für terroristische Aktionen.

Tabelle 1: „Dirty Dozen“ [SOHNS 2000/1], [SCHULZ 2001]

Bakterien	Viren	Toxine
<i>Bazillus anthracis</i> (Sporen) → Milzbrand, Anthrax	<i>Variolavirus</i> → Pocken	<i>Clostridium botulinum</i> Toxine → Botulismus
<i>Yersinia pestis</i> → Pest	<i>Venezuelan equine Encephalitis Virus, VEE</i> → Venezolanische Equine Enzephalitis	<i>Ricin</i> → Ricin-Intoxikation
<i>Francisella tularensis</i> → Tularämie	Erreger von viralen hämorrhagischen Fiebern → Ebola, Marburg, Lassa	<i>Staphylokokken-Enterotoxin B (SEB)</i> → SEB-Intoxikation
<i>Brucella suis, B. melitensis</i> → Brucellosen		
<i>Coxiella burnetii</i> → Q-Fieber		
<i>Burkholderia mallei/pseudomallei</i> → Rotz/Melioidose		

Die Erreger, die für einen bioterroristischen Anschlag in Frage kommen, wurden vom CDC⁴ in drei Kategorien (A, B und C) eingeteilt:

Kategorie A umfasst solche Erreger, die leicht zu verbreiten sind bzw. von Mensch zu Mensch übertragen werden. Infizierte Personen erkranken zu einem hohen Prozentsatz (hohe Morbidität) und ihre Erkrankung endet ohne rechtzeitige Therapie häufig tödlich (hohe Mortalität). Diese Erreger verfügen über ein hohes Panikpotenzial in der Bevölkerung und stellen hohe Anforderungen an das Gesundheitswesen.

In die Kategorie B werden solche Agenzien eingruppiert, die sich relativ leicht verbreiten lassen und mittelschwere Morbidität und Mortalität in der Bevölkerung verursachen. Diese Erreger stellen spezifische Anforderungen an Diagnostik und Surveillance.

Zur Kategorie C gehören solche Erreger, die als sog. „emerging pathogenes“ angesehen werden. In der Zukunft ließen sie sich möglicherweise durch genetische Modifikation noch einfacher einsetzen. Diese Erreger sind verfügbar, leicht produzierbar und einsetzbar und zeichnen sich durch hohes Morbiditäts- und Mortalitätspotential aus.

³ <http://www.usamriid.army.mil/education/bluebookpdf/USAMRIID%20Blue%20Book%205th%20Edition.pdf>. Deutschsprachige Fassung vom Kompetenzzentrum Gesundheitsschutz des LGA Baden-Württemberg, August 2002

⁴ Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA

Eine umfangreiche Übersicht bioterroristischer Agenzien, die ständig fortgeschrieben wird, findet man auf den web-Seiten des CDC.⁵ Ausführliche Informationen zu ausgewählten Erregern mit Inkubationszeit, Übertragungsmöglichkeit, Symptomen, Letalität u. a. siehe Anlage 1.

Die Bevorzugung dieser Krankheitserreger und Toxine für militärische Zwecke (besonders wirkungsvoll in Form von Aerosolen) heißt jedoch nicht zwangsläufig, dass sie auch erste Wahl für Terroristen sein müssen. Angst, Schrecken, Verunsicherung, Krankheit und Tod können auch mit weniger gefährlichen Einsatzformen und Agenzien erreicht werden, z. B. durch Kontamination von Trinkwasser und Lebensmitteln mit Salmonellen (Erreger von Salmonellosen, Typhus, Paratyphus), Shigellen (Ruhrerreger) oder Vibrionen (Choleraerreger).

Aus epidemiologischer Sicht lassen sich B-Kampfstoffe einteilen in

- a) Erreger ansteckender Krankheiten (z. B. Pocken),
- b) Erreger nicht ansteckender Krankheiten (z. B. Milzbrand) und
- c) Toxine

Während es im Fall a) zu einer lawinenartigen Ausbreitung kommen kann, könnte es im Fall b) zwar zu einer Epidemie kommen, die aber von selbst endet, sobald der letzte Erkrankte geheilt oder tot ist.

Welches Ausmaß ein biologischer Terroranschlag annehmen kann, zeigt [SETH CARUS 1998]. Diese Studie der WHO befasst sich mit möglichen Personenschäden bei Angriffen mit unterschiedlichen Erregern in einer hoch entwickelten Großstadt. Einige Daten sind in Tabelle 2 angegeben, Hintergründe und Bedingungen siehe Originalliteratur. Eine ähnliche Zusammenstellung (Biowaffen – hypothetische Folgen. Annahmen: Stadt mit 500.000 Einwohnern, 50 kg biowaffenfähiges Material, Ausbringung per Flugzeug) wird in [WIRTZ, GOTTSCHALK, WEBER 2003] angeführt.

Wie unkompliziert mit B-Kampfstoffen/biologischen Agenzien umgegangen wird, zeigt u. a. eine Studie von [SOHNS 2000/2]. [KÖTTER 2007] verdeutlicht die allgegenwärtige Gefahr auch damit: „Schätzungsweise etwa 20.000 Personen hantieren an über 400 Einrichtungen mit Biowaffen-Material, doch häufig wird im Reagenzglas erst die Gefahr geschaffen, die später bekämpft werden soll.“ Hierzu werden Unfälle im Labor der Texas A&M Universität angeführt.

Das Spektrum der einsetzbaren Mikroorganismen und Toxine ist sehr groß, so dass eine Einschätzung, welche Agenzien am ehesten zum Einsatz gelangen könnten, notwendig ist. Die WHO beurteilt die Gefährlichkeit von Agenzien insbesondere danach, ob sie einfach zu erhalten und zu handhaben, hoch ansteckend oder hoch giftig sowie besonders letal sind. Dementsprechend erachtet die WHO Anthrax, Botulinum-Toxin, Pest- und Pockenerreger als die Agenzien, deren Einsatz am wahrscheinlichsten ist [WHO 2005]. Das LABOR SPIEZ betrachtet den Einsatz von Bakterien als wahrscheinlicher als denjenigen von Viren und Toxinen. „Dies, weil gewisse Bakterien relativ einfach anzuzüchten sind; Viren hingegen überleben außerhalb ihres Wirtes nur schwer und Toxine sind nicht ansteckend.“ [GUERY 2005]. In [BAKS 2007] wird wiederum von einer höheren Wahrscheinlichkeit des Einsatzes von Botulinum-Toxin und Ricin gesprochen, da diese Agenzien bereits auf einem geringen technologischen Niveau herstellbar sind.

⁵ <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist.asp> (Stand: 1/09)

Tabelle 2: Biologischer Terroranschlag auf eine Stadt mit 1 Mio. Einwohner
 [SETH CARUS 1998]

Biologisches Agens	Anzahl gefährdeter Personen	Anzahl Toter	Anzahl geschädigter Personen
<i>Anthrax</i>	180.000	95.000	30.000
<i>Brucellosis</i>	100.000	400	79.600
<i>Epidemic typhus</i>	100.000	15.000	50.000
<i>Plaque</i>	100.000	44.000	36.000
<i>Q fever</i>	180.000	150	124.850
<i>Tularemia</i>	180.000	30.000	95.000
<i>Venezuelan equine encephalitis</i>	60.000	200	19.800

3.3 Besonderheiten biologischer Gefahrenlagen

Historische Beispiele für biologische Gefahrenlagen sind u. a. der Ausbruch des Marburg-Virus in der Stadt Marburg durch Laborunfälle im August 1967, die Terroranschläge von September bis November 2001 durch den Versand von Milzbrand-Erregern in den Vereinigten Staaten und die Ausbreitung der Vogelgrippe in Deutschland von Februar bis April 2006.

Biologische Gefahren sind mit einer Reihe von spezifischen Besonderheiten verbunden. Hierzu zählen u. a.

1. schwierige Wahrnehmbarkeit aufgrund der lautlosen und unsichtbaren Verbreitung biologischer Agenzien,
2. erheblicher zeitlicher Abstand zwischen dem auslösenden Ereignis und dem Auftreten der Auswirkungen,
3. Auftreten von uniformen, unspezifischen Allgemeinsymptomen,
4. räumliche und zeitliche Ausbreitung über nur schwer zu beeinflussende Wege wie land-, luft- und wassergebundene Personen- und Güterverkehrsströme, über Wasserkreisläufe und Nahrungsketten sowie über die Bewegung von Wildtieren,
5. erhebliche Vermehrung der ursprünglich freigesetzten Erregermenge im Rahmen der Ausbreitung,
6. große Variabilität der Gefahr in Abhängigkeit von der Dosis und den Infektionswegen sowie der *Infektiosität*⁶, *Virulenz*⁷, *Pathogenität*⁸, *Letalität*⁹ und *Tenazität*¹⁰ von Erregern,
7. Probleme bei der Vorhersagbarkeit des zeitlichen und räumlichen Verlaufs der Auswirkungen,
8. großes Angst- und Panikpotenzial.

⁶ Ansteckungsfähigkeit

⁷ Fähigkeit, eine Krankheit auszulösen (Stärke)

⁸ Fähigkeit, eine Krankheit auszulösen (allgemein)

⁹ Sterberate der Erkrankten

¹⁰ Umweltstabilität

Sowohl die Vorbeugung als auch die Bekämpfung von biologischen Gefahrenlagen sind im Vergleich zu anderen Gefahren bei vergleichbarem Schadenspotential in der Regel mit deutlich höherem materiellen und personellen Aufwand verbunden. Dies umfasst u. a. die Vorhaltung kostenintensiver Spezialtechnik zur Gefahrenerkennung und -beseitigung sowie zum Personenschutz, die spezielle Ausbildung von Fachpersonal sowie eine intensivmedizinische Betreuung betroffener Personen in spezialisierten Krankenhäusern beziehungsweise Sonderisolierstationen.

4 Nachweis biologischer Agenzien

4.1 Allgemeine Ausführungen

Große Bedeutung kommt bei einer biologischen Gefahr der Erkundung der Lage zu. Diese ist vor allem abhängig von dem Ausgangsszenario; z. B.

- ist ein Anschlag offensichtlich oder wurde er gar angekündigt,
- handelt es sich um ein plötzlich auftretendes Krankheits- und Infektionsgeschehen
- oder entwickelt sich eine biologische Großschadenslage schleichend ohne initiales Ereignis.

Indikatoren für eine biologische Großschadenslage (außergewöhnliche biologische Lage) können sowohl medizinischer, epidemiologischer als auch forensischer Natur sein. Während in den beiden ersten Fällen die niedergelassene Ärzte, Krankenhäuser, der Öffentliche Gesundheitsdienst, mikrobiologische Labors oder der Rettungsdienst auf spezielle Symptome aufmerksam werden, gelten als forensische Indikatoren u. a. das positive Ergebnis einer Schnelldetektion eines biologischen Agens, das Aufspüren von Mitteln und Geräten zur Freisetzung sowie Bekennerschriften.

Eine besondere Rolle bei B-Schadenslagen spielt der Zeitfaktor. Zur Erkundung der Lage werden sowohl Voraussetzungen für eine gezielte Aufklärung eines verdächtigen Ereignisses im Bedarfsfall als auch eine kontinuierliche Überwachung des Infektionsgeschehens (Surveillance) benötigt. Ist eine Früh- oder Echtzeit-Erkennung von B-Anschlägen nicht möglich, können entsprechende Gegenmaßnahmen nicht rechtzeitig ergriffen werden und ansteckende Krankheiten sich u. U. über ein weites Areal verbreiten, was bei besonders gefährlichen Erregern zu einer großen Anzahl von Infizierten und letztendlich Toten führen kann. [FOCK 2004]

Methoden zur Analyse von bakteriellen oder viralen Verunreinigungen in der Luft, in Lebensmitteln und im Wasser sind in der Regel zeit- und geräteintensiv. Die traditionellen Methoden sind auf ein Anreicherungssystem und auf die Isolierung auf Diagnostikplatten angewiesen, gefolgt von biologischen Tests, mitunter zur weiteren Charakterisierung durch Serologie/diagnostische Datenträger. Hierbei kann es mitunter Tage dauern, bis die Ergebnisse vorliegen. „Dies ist eine nicht akzeptable Zeitdauer, insbesondere, wenn es sich um die Luftqualität, Wasserverunreinigung oder leicht verderbliche Artikel wie Lebensmittel handelt. Infolgedessen können unverzüglich keine Korrekturen vorgenommen oder Vorsorgemaßnahmen zur Bekämpfung jedweder bioterroristischen Organismen getroffen werden. Die Bedrohung muss exakt erkannt werden, bevor entscheidende Gegenmaßnahmen zum Schutz des menschlichen Lebens getroffen werden. Man kann keine Bedrohung bekämpfen oder dieser entgegenwirken, bevor man sie erkannt hat. Die derzeitigen Methoden zum Nachweis von bioterroristischen Krankheitserregern sind alle sehr arbeitsintensiv, kostspielig und die gelieferten Ergebnisse oft ungenau. Es müssen neue Methoden zur Erkennung von biologischen Kampfmitteln entwickelt werden.“

Um effektiv zu sein, müssen diese Methoden idealer Weise die folgenden Bedingungen erfüllen:

1. Resultate innerhalb einer kurzen Frist (< 1 Std.),
2. hochsensibel, reproduzierbar und wiederholbar, ungefährlich (z. B sind Radio-Isotope nicht zulässig im Umfeld, wo sie mit Lebensmitteln, Luftqualitätsstichprobenerhebung und Wasseraufbereitung in Berührung kommen),
3. keine Beeinträchtigung durch andere Organismen, weder bakteriell noch viral,
4. geben genaue und zuverlässige Angaben über die Identität des Krankheitserregers,
5. anwendbar auf eine Reihe von Organismen,
6. niedrige Kosten je Untersuchung,
7. offen für Automatisierung.¹¹

Zusammengefasst geht es bei Nachweisverfahren für biologisch relevante Agenzien vor allem um hohe Sensitivität, Spezifität, Robustheit, Schnelligkeit und Zuverlässigkeit.

Durch die Ereignisse nach dem 11. September 2001 ausgelöst, sind eine Reihe von Firmen und Forschungsgruppen verstärkt dabei, bestehende Systeme zu verbessern, militärische Anwendungen auf zivile anzupassen und vor allem neue Screening-Verfahren für die Vor-Ort-Analytik zu entwickeln. Diesbezügliche Aktivitäten sind besonders in den USA, Kanada und Großbritannien zu beobachten.

Auch in Deutschland beschäftigen sich Forschungseinrichtungen mit diesem Entwicklungstrend, Projekte werden öffentlich gefördert. So z. B. fördert die Bundesregierung über das BMBF im Rahmen der Sicherheitsforschung 2007 bis 2010 (insgesamt 123 Mio. €) das Themenfeld "Detektion von Gefahrstoffen" (insgesamt 34 Mio. €). Relevant aus insgesamt 19 Themen sind die folgenden Verbundprojekte [BMBF], [BMBF 2008]:

- AquaBioTox - Breitbandsensor zur Trinkwasserüberwachung: Gegenstand der Forschung ist ein Breitbandsensorkonzept zur Trinkwasserüberwachung und schnellen Alarmierung bei Anschlägen.
- ATLAS – Verfahren zum raschen Nachweis von Tierseuchen: Im Rahmen des Verfahrens soll ein neues Verfahren zum schnellen und sicheren Nachweis von Tierseuchen und damit zum Schutz auch vor Agroterrorismus entwickelt werden.
- BiGrudi - Risikobewertung, ultraschnelle Detektion und Identifizierung von bioterroristisch relevanten Agenzien: Es wird eine schnelle, einfach zu bedienende Diagnostikplattform zur Risikobewertung von verdächtigen Proben entwickelt und eingebettet in ein Konzept für eine adäquate Risikokommunikation.
- ChipFlussPCR – Detektionssystem für biologische Gefahrstoffe: Ziel ist ein portables Lab-on-a-Chip-System zur umfassenden Analyse biologischer Gefahrstoffe.
- PathoSafe – Spektrometer für biologische Gefahrstoffe: Es soll ein Gerät zur schnellen und einfachen Detektion von biologischen Gefahrstoffen durch die Einsatzkräfte realisiert

Auf der anderen Seite erfolgt der Vertrieb vorhandener, vor allem ausländischer Produkte. Was bei fast allen kommerziellen Systemen fehlt, sind Überprüfungen der vom Hersteller/Vertreiber angegebenen Parameter, vor allem hinsichtlich Zuverlässigkeit und Feldtauglichkeit. Aufgrund der geforderten Schnelligkeit zur Vorlage von Ergebnissen kann es insbesondere bei einer mäßigen Sensitivität des Analyseverfahrens bei einer niedrigen

¹¹ U.S. News & World Report 28. Januar/4. Februar 2002, <http://www.wallstreet-online.de/diskussion/782781-1-10/von-plagen-und-seuchen>

Prävalenz¹² der nachzuweisenden Infektion zu einer hohen Rate an falsch-negativen Ergebnissen kommen. Dies könnte die Abgrenzung zwischen einer möglichen Bedrohung und einem Fehlalarm ganz erheblich erschweren. Leider werden die bislang entwickelten Formate zur Testung von B-Agenzien diesen hohen Ansprüchen nur bedingt gerecht. Da die meisten Bioterrorismus-relevanten Erreger (z. B. Pest, Milzbrand, Pocken, hämorrhagisches Fieber u. a.) in den westlichen Industrienationen nicht endemisch sind, fehlt es darüber hinaus an Standards, Referenzseren und geeigneten Methoden zur Qualitätssicherung.

4.2 Einteilung der Nachweisverfahren und -methoden

Grob unterteilen könnte man die Nachweisverfahren nach dem Ort der Untersuchungen in *Labordiagnostik* und *Vor-Ort-Analytik/Feld-Screening (Mobile Labs/Field Use)* sowie nach dem Grad der Genauigkeit, z. B. in *klassifizierende, detektierende* und *identifizierende* Verfahren.

Der allgemeine Nachweis von biologischen Agenzien (Infektionserregern und Toxinen) ist vor allem die Aufgabe von spezialisierten Untersuchungslabors und wird es trotz Zunahme der Mittel und Methoden für die Vor-Ort-Analytik auch in absehbarer Zeit bleiben.

Die **Labordiagnostik** unterscheidet beim Nachweis infektiöser Erreger folgendermaßen [BANNERT ET AL. 2007]:

1. Direkter Nachweis des Erregers (Bakterien, Viren) mittels
 - mikroskopischer Verfahren (Lichtmikroskopie, Elektronenmikroskopie)
 - Gennachweis-Verfahren, z. B. PCR-Technik
 - Anzucht in Zellkultur, Nährmedien oder Versuchstier
 - immunologischen Nachweises von erregerspezifischen Antigenen
2. Nachweis von erregerspezifischen Antikörpern im Erkrankten/Infizierten/Exponierten mittels
 - Antikörpernachweissysteme

Für Toxine eignen sich

1. Proteinbiochemischer Nachweis mittels
 - immunologischen Antigen-Nachweises
 - spektroskopischer bzw. chromatographischer Verfahren (Massenspektroskopie, Gaschromatographie)
2. Nachweis der funktionellen Aktivität des Toxins
 - in Zellkultur-basierten Assays
 - in In-vitro-Assays, die spezifisch die enzymatische Aktivität eines Toxins erfassen
 - in diagnostischen Tierversuchen.

Ausgewählte Diagnostikverfahren, die am häufigsten Verwendung finden, sollen an dieser Stelle kurz erläutert werden. [BANNERT ET AL. 2007]

¹² Krankheitshäufigkeit, Kennzahl (wie viele Menschen einer bestimmten Gruppe definierter Größe sind an einer bestimmten Krankheit erkrankt (nach WIKIPEDIA)

Mikroskopische Untersuchungen

Die Mikroskopie, vor allem Lichtmikroskopie, ist eine unverzichtbare diagnostische Schnellmethode für biologische Agenzien. Diagnostische Kriterien sind Form und Größe sowie das Verhalten von Einfärbungen in Originalpräparaten als auch in Präparaten von Kulturen. Die Elektronenmikroskopie (EM) wird besonders für den Schnellaufweis von Viren verwendet (siehe [HOFFMANN 2007]). „Ein geschulter Blick auf die Probe im Elektronenmikroskop erlaubt zudem die gleichzeitige Identifizierung mehrerer Erreger oder solcher, die niemand vermutet hätte.“ Bei der Freisetzung neuartiger oder genetisch veränderter Viren und Bakterien, wo bei anderen Verfahren erst Anpassungen erfolgen müssen, ist der Einsatz der EM von großer Bedeutung. Problematisch ist die Differenzierung morphologisch identischer Erreger (z. B. Pockenvirus, Impfvirus); lösliche bioterroristisch relevante Agenzien wie Toxine können nicht erfasst werden

Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR)

Allgemein ist PCR eine Methode, um einen definierten Teil eines DNA-Strangs *in vitro* zu vervielfältigen (siehe Abb. 2). „Die PCR stellt derzeit das empfindlichste und spezifischste Nachweisverfahren für Viren und Bakterien dar, benötigt aber aufgrund seiner hohen Selektivität gesicherte Informationen bzgl. Erregertyp, -klasse etc., um die Vielzahl der Untersuchungsmöglichkeiten für das Untersuchungslabor gezielt einzugrenzen“ (Auswahl der Primer¹³). Die klassische PCR ist an ein Labor gebunden. Eine Fortentwicklung ist die Real-Time-PCR-Technologie, die auf einer gleichzeitigen Vervielfältigung und Detektion des PCR-Produktes in Echtzeit beruht. Mit Hilfe von z. B. Fluoreszenzmessungen sind auch quantitative Aussagen möglich. Vorteile der Real-Time-PCR sind die verringerte Kontaminationsgefahr, eine größere Sensitivität und eine integrierte Bestätigung.

Immunoassays (Immunologische / serologische Verfahren)

Die immunologische Reaktion von Antigen und dazugehörigem Antikörper ist Grundlage einer Vielzahl empfindlicher und hochspezifischer diagnostischer Laboruntersuchungen. Zum Nachweis und zur quantitativen Bestimmung ist in Immunoassays der Einsatz markierter Reagenzien notwendig. Weit verbreitet ist die Markierung mittels Enzymen (ELISA – Enzyme-linked Immunosorbent Assays), die eine chemische Reaktion katalysieren, bei der entweder durch ein Substrat eine Färbung eintritt oder über Chemilumineszenz Licht abgegeben wird. Eine weitere Möglichkeit ist die Markierung mit Fluoreszenz-Farbstoffen. Verwendung findet auch die Bindung des Detektorreagenz an Goldkolloide oder farbige Polymerpartikel; hier ist u. U. eine visuelle Erkennung mit bloßem Auge möglich. Bei Radio-Immunoassays (RIA) werden schwach radioaktive Substanzen zur Markierung verwendet, gemessen wird die Radioaktivität. Für alle immunologischen Verfahren ist das Vorliegen spezifischer Reagenzien (z. B. Antikörper) notwendig.

¹³ Oligonukleotid, das als Startpunkt für DNA-replizierende Enzyme wie die DNA-Polymerase dient, besitzt Hydroxylgruppe als Startpunkt für die erste Verknüpfung (nach WIKIPEDIA)

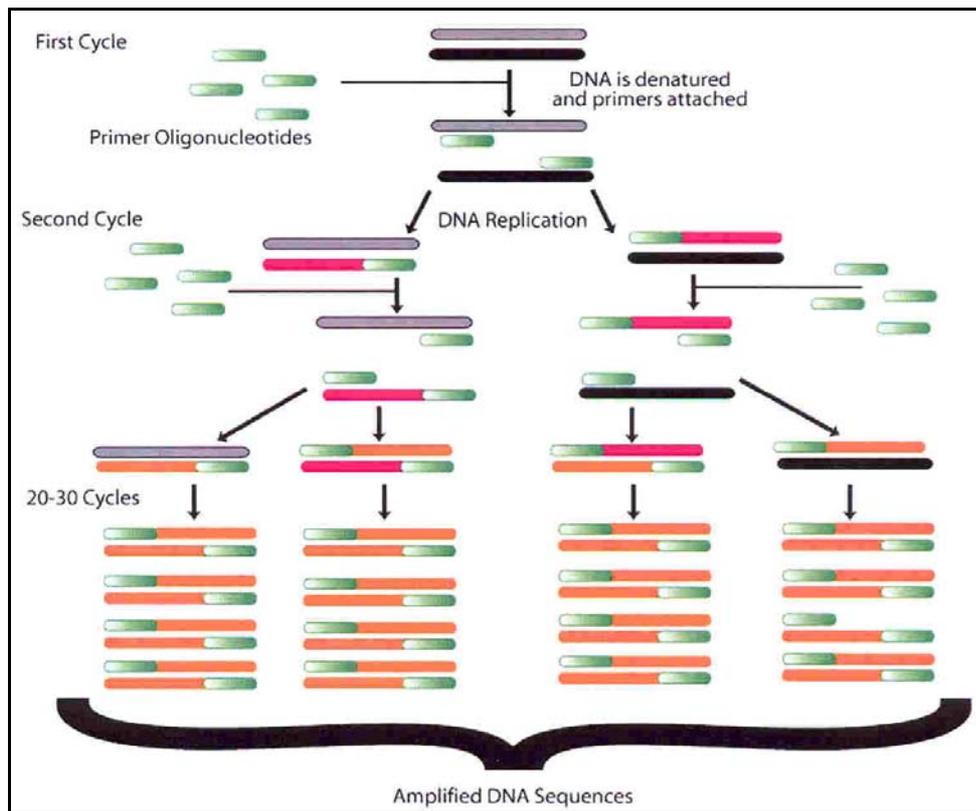


Abb. 2: PCR-Technik (Quelle: [GUIDE 2007])

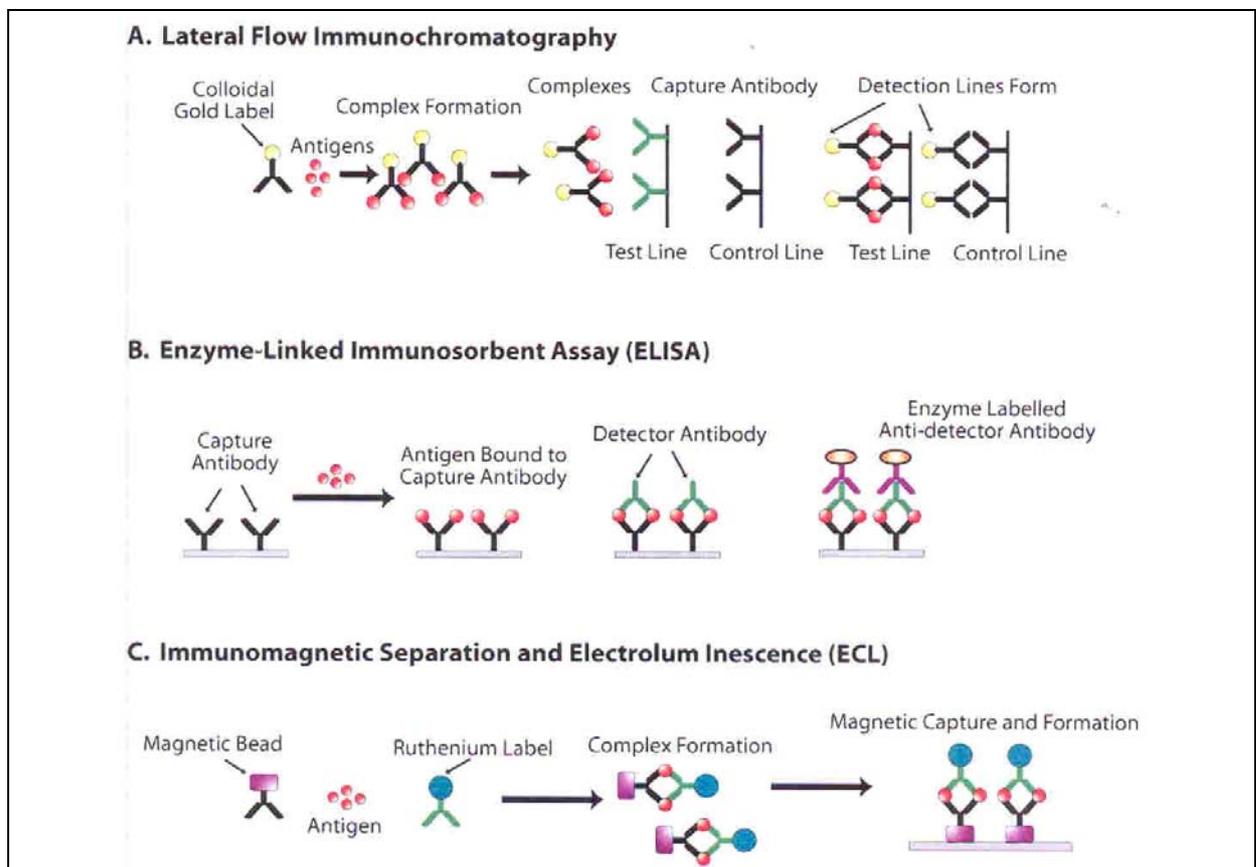


Abb. 3: Immunologische Nachweise (Quelle: [GUIDE 2007])

Eine Übersicht über den Zeitaufwand, die Sensitivität und Spezifität verschiedener Diagnostikmethoden ist in **Tabelle 3** angegeben.

Tabelle 3: Übersicht über Zeitaufwand, Sensitivität und Spezifität von verschiedenen Diagnostikmethoden [BANNERT ET AL. 2007]

Methoden	Zeitaufwand	Sensitivität	Spezifität
Virusisolation, Zellkultur	1-7 Tage	***	*** ¹⁾
Bakterienanzucht	8 Stunden – 7 Tage	***	*** ¹⁾
Versuchstier (z. B. Maus-Bioassay)	4 Stunden – 4 Tage	***	***
PCR	3-6 Stunden	***	***
Capture ELISA	3-5 Stunden	**	***
Neutralisation	4-7 Tage	**	***
Immunofluoreszenz	2-4 Stunden	**	**
Immunoblot	3-4 Stunden	**	**
Cytotoxicity-Assay (Ricin, SEB, Abrin)	48 Stunden	**	**
ELISA	3-4 Stunden	**	*
Halogen Immunoassay (HIA)	2-4 Stunden	* ²⁾	**
Elektronenmikroskopie	15-20 min (+ 2 h Inaktivierung)	* ²⁾	*** ³⁾

*** hoch, ** mittel, * niedrig; ¹⁾ inkl. weiterer Typisierung, ²⁾ hohe Konzentration erforderlich, ³⁾ Spezifität bzgl. Erregerfamilie hoch, bzgl. der einzelnen Gattung niedrig

Ein Beispiel für eine Labordiagnostik ist in der vom [RKI 2004] herausgegebenen Präsentation „Diagnostik von Pockenviren“ gegeben.

Tabelle 4: Übersicht über die Laboruntersuchungen zur Pocken-Diagnostik

1. Elektronenmikroskopie	- orientierende Schnell Diagnostik (ca. 30 min) - Unterscheidung zwischen Herpesviren, Para- und Orthopockenviren (Abb. 2)
2. Nachweis von Nukleinsäuren/ Sequenzierung (PCR)	- Unterscheidung zwischen verschiedenen Orthopockenviren (innerhalb von 24 h)
3. Virusanzucht	- Nachweis der Vermehrungsfähigkeit (Asservierung für weitergehende Untersuchungen)

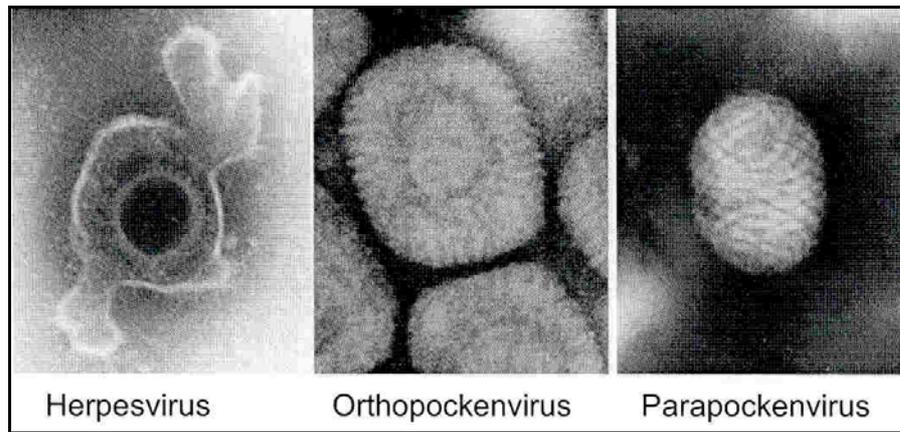


Abb. 4: Orientierende Diagnostik und Differenzierung von Pocken- und Herpesviren mittels Elektronenmikroskopie (Quelle: [RKI 2004])

Während die Elektronenmikroskopie eine relativ schnelle orientierende Schnelldiagnostik ist (siehe Abb. 4), können mit verschiedenen PCR-Nachweissystemen die Patienten- bzw. Umweltproben schon genauer untersucht werden, was allerdings auch zeitintensiver ist. Die Anzucht von Viren ist zur Bestätigung einer klinischen Probe nicht unbedingt notwendig, bei einer Umweltprobe dient sie zum Nachweis der Vermehrungsfähigkeit. Die Arbeiten erfordern eine hohe Sicherheitsstufe.

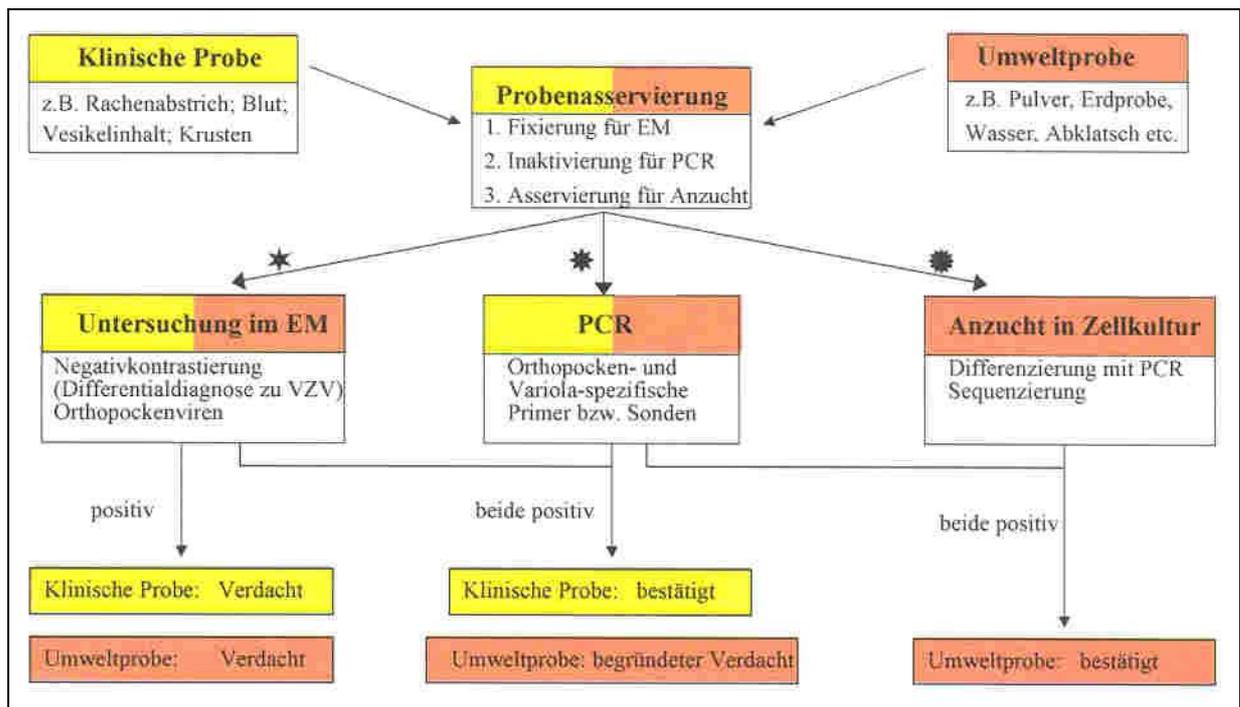


Abb. 5: Pockenvirusdiagnostik (Quelle: [RKI 2004])

Eine Bestätigung des Vorhandenseins von Pockenviren in Umweltproben kann somit nur mit einem positiven mikroskopischen Nachweis (Verdacht), einer positiven PCR (begründeter Verdacht) und einer Anzucht der Pockenviren zum Nachweis der Vermehrungsfähigkeit in Zellkultur anschließend Bestätigung der angezuchteten Viren mit validierten molekularen Methoden (PCR, Sequenzierung u. Ä.) erfolgen.

Erfolgt eine Untersuchung ausschließlich in spezialisierten Labors, kommt es aufgrund der Dauer für Probenahme, Probentransport und Diagnostik zwangsläufig zu einer „Wartezeit“, in der sich gar nichts tut oder vieles falsch gemacht werden kann.

Demgegenüber bietet die **Analytik vor Ort** den Vorteil, dass Transportmaßnahmen, die wertvolle Zeit kosten und hohen logistischen Aufwand bedeuten, wegfallen.

Entwickelt und bereits genutzt werden auf der einen Seite stationäre Systeme vor Ort für Indoor- und Outdoor-Anwendungen, auf der anderen Seite mobile Systeme für die Einbindung in speziellen Fahrzeugen, Containern u. Ä., so genannte Handhelds für die Verwendung direkt am Mann sowie Test-Kits mit Reagenzlösungen oder in Form von Chips bzw. Teststreifen.

In dem Bericht „U.S. Bio-Detection Homeland Security Technology & Market Forecast – 2007-2012“ [U.S. HS 2006]¹⁴, wo der künftige US-amerikanische Bio-Detektions-Markt charakterisiert wird, unterteilt man in:

- Outdoor Automatische Standoff-Detektoren (z. B. Projekt BioWatch)
- Indoor Automatische Standoff-Detektoren (z. B. Projekt BDS - US-Post)
- Emergency Responder Biologische Mobile Labs
- Emergency Responder Biologische Handheld-Detektoren

Zu den sog. Standoff-Detektoren gehören die sammelnden und klassifizierenden Systeme (Cyclon-Kollektoren, Variable Particle-Size-Impaktoren, Virtual Impaktoren sowie All Glass Impinger). Als Frühwarnsysteme können sie anhand der Partikelgrößen- und Partikeldichtebestimmung erste Hinweise auf das Vorhandensein biologischer Agenzien geben, identifizierende Systeme können angeschlossen werden. Zu Standoff-Detektoren können auch Fernerkundungssysteme zur großflächigen Überwachung hinsichtlich biologischer Agenzien, z. B. auf der Basis von LIDAR gezählt werden.

Als zukunftssträchtige Verfahren für mobile Systeme werden in dem Bericht angeführt:

- a) Reagenzienfreie Technologien wie Partikelgrößenbestimmung, Gaschromatographie, weitere Triggertechnologien
- b) DNA-Diagnose-Technologien wie PCR, DNA/RNA-Microarrays,
- c) Antikörper-Antigen-Diagnostik wie Handheld Immunoassay-Chromatographie (HHA), magnetische microbead-based Assays, Mikrofluidiksysteme - "Lab on Chip", Fluoreszenz-Imaging, Elektrochemische Lumineszenz (ECL).

Viele Verfahren, die vor Jahren noch ausschließlich dem Nachweis chemischer Substanzen vorbehalten waren, werden heute nach Anpassungen auch für biologische Agenzien (Peptid- und Proteinstruktur) verwendet. Neben den massenspektrometrischen Methoden (siehe Glossar) wird auch die Fourier-Transformations-IR-Spektroskopie (FTIR-Spektroskopie), Ramanspektroskopie und die Ionenmobilitätsspektrometrie (IMS) [LEONHARDT 2006] eingesetzt.

¹⁴ Anfang 2009 wurde auch der Bericht „U.S-Bio-Detection Homeland Security & Defense Technology & Market Forecast – 2010-2014“ herausgegeben

Massenspektrometrie

Die Massenspektrometrie (MS) ist eine Analysetechnik zur Bestimmung der Molekülmassen freier Ionen im Hochvakuum. Ein Massenspektrometer besteht prinzipiell aus Ionenquelle, Massenanalysator und Detektor. Für Ionenerzeugung, -trennung und -nachweis existieren jeweils unterschiedliche Prinzipien, die verschieden kombiniert werden können (siehe Abb. 6). Neben dem CBMS (chemisch-biologisches MS) und Geräten auf LC-MS¹⁵-Basis, geht die Entwicklung zu MALDI-TOF¹⁶-MS, ESI¹⁷-TOF-MS u. Ä. Nach Ionisierung des Analyten (Peptide, Proteine) werden die ionisierten Fragmente aufgetrennt. Das Fragmentmuster ist dabei für das jeweilige Agens charakteristisch. Ein Vergleich mit einer Protein-Datenbank ermöglicht die Identifikation. Vorteil sind die sehr geringen Nachweisgrenzen.

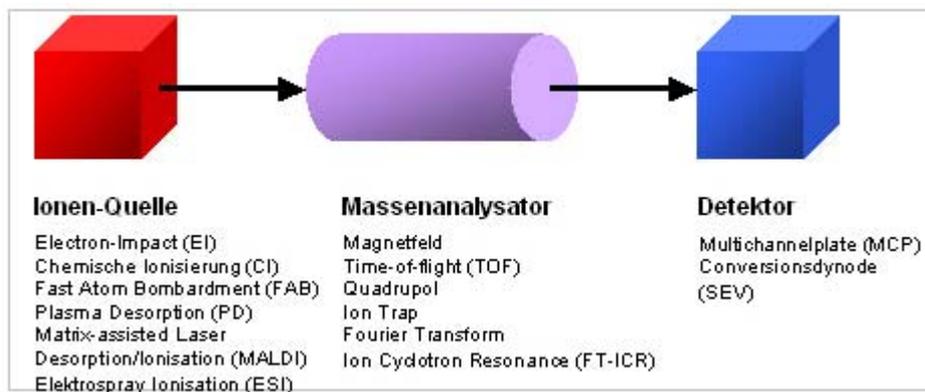


Abb. 6: Variabilität eines Massenspektrometer-Systems¹⁸

Wie man aus den letzten Ausführungen unschwer erkennen kann, entsprechen die grundlegenden Vor-Ort-Technologien auch denen der Laboranalytik. Allerdings wird bei der Vor-Ort-Analyse/dem Screening noch stärker abgestuft, d. h. welcher Grad des Nachweises erreicht wird.

Nach [LEONHARDT 2006] unterscheidet man hierbei in

- **Kollektoren:** dienen zum Sammeln und Aufkonzentrieren des Aerosols,
- **Trigger:** liefern eine nichtspezifische Detektion von der Anwesenheit eines potenziell gefährlichen biologischen Materials,
- **Detektoren:** bestimmen die Anwesenheit bestimmter Kategorien von biologischen Agenzien, liefern aber noch nicht genügend Information für das Einleiten von Maßnahmen,
- **Identifizier:** identifizieren biologische Agenzien so, dass Schutzmaßnahmen eingeleitet werden können.

¹⁵ Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung

¹⁶ Matrix-Assisted-Laser-Desorption/Ionisation Time-of-Flight

¹⁷ Elektrospray-Ionisation

¹⁸ Quelle: Biologisch-medizinisches Forschungszentrum der Universität Düsseldorf, <http://www.uni-duesseldorf.de>

Der Vollständigkeit halber sollen an dieser Stelle auch die Fernerkundungssysteme erwähnt werden. Entsprechend der Fernerkundungsdetektion chemischer Stoffe wurde auch über die Möglichkeit bei biologischen Agenzien nachgedacht. Die Ergebnisse sind allerdings aufwendig und stellen sich zz. noch als relativ große Systeme dar. Beispiel ist das LRBSDS (Long Range Biological Stand-Off Detection System) der U.S. Army. Mittels eines starken UV-Lasers wird biologisches Material in der Luft optisch angeregt und die reflektierte Strahlung gemessen. Das System soll bis zu einer Entfernung von 50 km Aussagen über die Anwesenheit von biologischem Material in der Luft geben, kann aber weder klassifizieren noch identifizieren. [SCHNURPFEIL 2000]



Abb. 7 - 9: Fernerkundung mit LRBSDS (UV-Laser) und Lidar
 (Quellen: [SCHNURPFEIL 2000], [VANDERBEEK 2007])

Lidar-Verfahren wurden durch spezielle Entwicklungen wie Long-Wave Infrared (LWIR) Differential Scattering (DISC) Light Detection and Ranging (LIDAR) vom Edgewood Chemical Biological Center den Eigenschaften biologischer Agenzien angepasst. Für weitere Informationen siehe auch [WILLIAMS].

Welches Verfahren mit welchem Equipment letztendlich eingesetzt wird, ist vor allem abhängig von den erwarteten Spezies sowie der Zielstellung, d. h. der zu treffenden Aussage (qualitativ, quantitativ, kontinuierlich, Spezifität u. Ä.). Laufende Überwachungen erfordern andere Verfahren als die Verwendung in der Gefahrenabwehr bei akuten biologischen Gefahrenlagen. Auch der potenzielle Nutzerkreis (z. B. chemisches/biologisches Fachpersonal, Feuerwehrkräfte, Mitarbeiter Poststelle u. a.) beeinflusst die ausgewählte Methodik. Hier sollte mit klaren Anforderungen an die Entwickler und Hersteller von B-Detektionssystemen herantreten werden. Von den meisten Anwendern gewünscht werden aussagefähige, zuverlässige, robuste, handliche (Handhelds, Teststäbchen), leicht bedienbare, wartungsfreie, möglichst reagenzfreie Systeme.

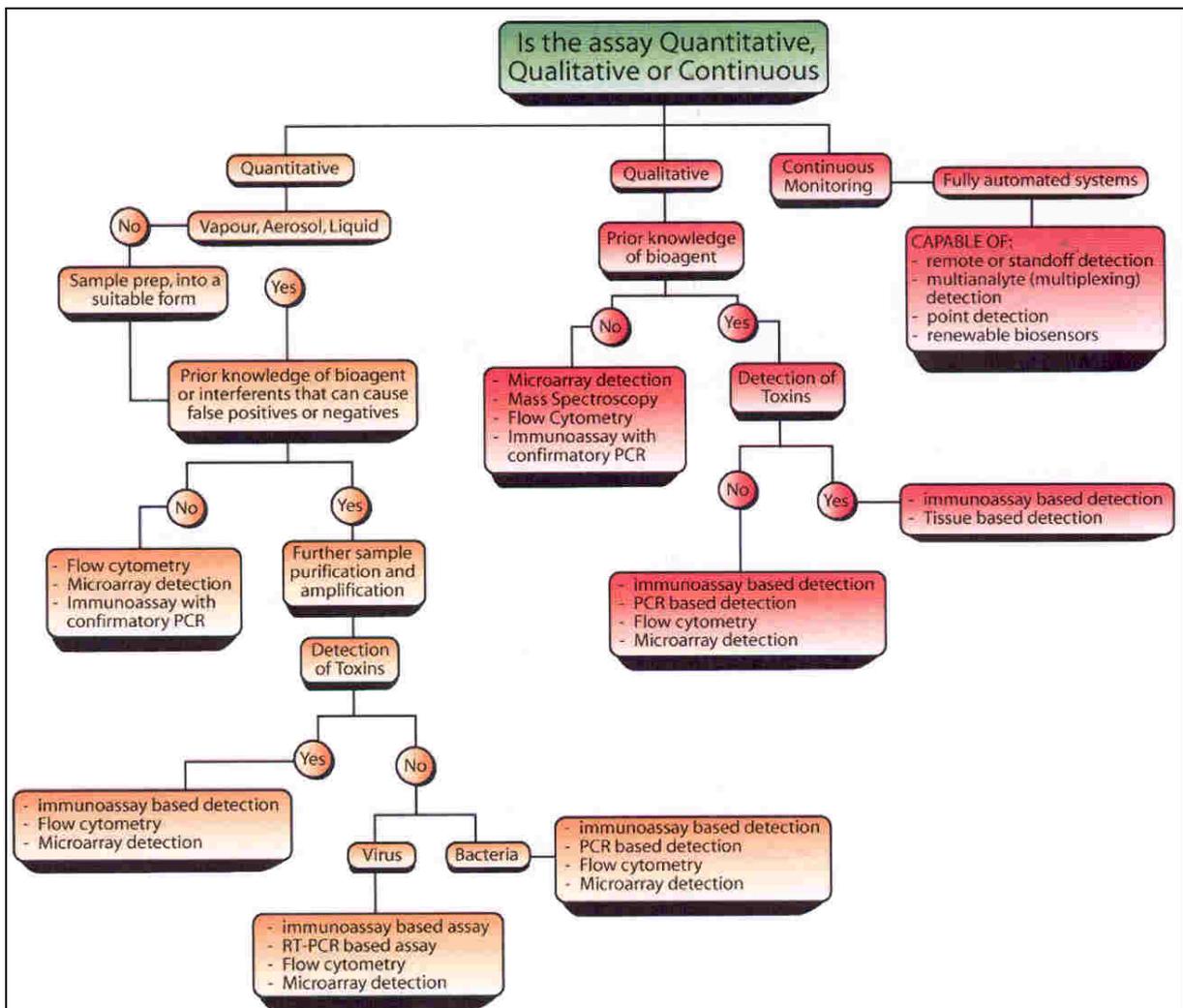


Abb. 10: Schema zur Auswahl von B-Detektionsmethoden (Quelle: [GUIDE 2007])

5 Übersicht über kommerzielle Systeme zur Vor-Ort-Analytik

Im Folgenden soll ein Überblick über bestehende kommerzielle Systeme zur Vor-Ort-Analytik gegeben werden. Diese Aufzählung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Durch die schnelle Entwicklung auf diesem Gebiet und die nur begrenzte Bearbeitungszeit der Studie soll sich vornehmlich auf bereits etablierte Systeme orientiert werden, auf Entwicklungstrends wird an entsprechenden Stellen hingewiesen.

Laut Aufgabenstellung werden Systeme für mobile Labors und Handhelds näher erläutert, auf fest installierte Vor-Ort-Kollektoren und –Detektoren soll im Folgenden nur kurz eingegangen werden.

Neben einfachen Probennahmesystemen sind an speziellen Orten und bei entsprechender Gefahrenlage so genannte Monitoringsysteme von großer Wichtigkeit. Das sind vor allem fest installierte automatisch arbeitende Systeme; es gibt aber auch manuell betriebene Geräte zur Vor-Ort-Beprobung. Am häufigsten verwendet wird die Luft-Probenahme, da die Verteilung der biologischen Agenzien vorzugsweise über den Luftpfad erfolgt, bei bioterroristischen Anschlägen meist über Aerosole. „Zentrale Einheit eines Überwachungssystems ist der Probensammler (Kollektor), der darauf ausgelegt ist, Partikel, die oft nur in geringen Zahlen auftreten, auf einer Oberfläche (z. B. auf einem Nährboden) oder in einer Flüssigkeit aufzukonzentrieren. Um das System nicht dauernd in Betrieb halten

zu müssen, ist dem Kollektor ein Auslösungsmechanismus (Trigger) vorgeschaltet. Der Trigger misst Änderungen in der natürlichen Hintergrund-Aerosol-Konzentration mittels Partikelzähler. Wird ein bestimmter Wert überschritten, wird die nachfolgende Analyseketten aktiviert. Aus dem Kollektor gelangen die Proben zu einem Detektor, welcher fähig ist, einerseits zwischen biologischen und nicht-biologischen Agenzien zu unterscheiden und andererseits die biologischen Agenzien zu klassifizieren. Normalerweise steuert der Detektor ein Ventil („gateway“), das bei Bedarf die direkte Überführung der Proben aus dem Kollektor in das Identifizierungsmodul ermöglicht. Im Identifizierungsmodul werden die Signale ausgewertet und mit Referenzmustern einer Datenbank verglichen.“ [BRANDL, BACHOFEN 2002]

Beispiele für die Beprobung aus dem Luftpfad sind **Dry Filter Unit (DFU)**, **Biocapture BT-550**, **Cascade Impactors**, **BioSampler SKC**, für die Probenahme und Identifizierung von biologischen Agenzien aus wässrigen Medien das **DIO-SIBCA** (Sampling and Identification KIT of Biological and Chemical Agents). Sowohl gasförmige, flüssige als auch feste Proben lassen sich mit dem System **Bio-HAZ™ Kit** von EAI Corporation sammeln und als biologisches Material erkennen. In vielen Fällen sind Probenahmesysteme mit klassifizierenden und identifizierenden Einheiten verbunden, so dass erste Aussagen zur Anwesenheit von biologischen Agenzien gemacht werden können.

Der **BioCapture 650 Air Sampler** (Fa. ICx Technologies¹⁹) sammelt luftgetragene biologische Agenzien. Gleichzeitig wird die genommene Probe im Gerät automatisch in einer entsprechende Probeneinheit deponiert und steht so weiteren Analysen mit PCR, Handhelds oder anderen Methoden, z. B. dem BTA™-Test von Tetracore, zur Verfügung.



Abb. 11: BioCapture 650 Air Sampler (Quelle: ICx Technologies)

Eine häufig eingesetzte Technik für den unspezifischen Nachweis ist das Ermitteln der Partikel in einem speziellen Größenbereich (typisch $0,5 \mu\text{m}$ bis $5 \mu\text{m}$ ²⁰). Aus der Größe und Struktur der biologischen Aerosol-Partikel lassen sich gewisse Aussagen treffen. Hierzu zählen die **Aerodynamic Particle Sizer (APS)**, die **High Volume Aerodynamic Particle Sizer (HVAPS)** und als Beispiel für ein spezielles Handheld-Gerät das **Met-One** (Fa. Met One Instruments²¹). Diese Größencharakteristik der Partikel kann nun noch mit weiteren Charakteristiken kombiniert werden. Zu diesen Monitoring-Systemen (Trigger) gehören das **UV-APS** aus dem BIDS-Fahrzeug sowie das **FL-APS** des CIBADS²²- bzw. 4WARN-Systems (alle USA bzw. Kanada). Das UV-APS bestimmt die Größe der Partikel sowie die Absorptionscharakteristik im ultravioletten Lichtbereich. Zwar ein Echtzeit-Detektor, kann es

¹⁹ <http://www.icxt.com>

²⁰ z. T. Angaben bis $30 \mu\text{m}$

²¹ <http://www.metone.com>

²² Canadian Integrated Biological Detection System

aber nur Aussagen über die Anwesenheit oder Abwesenheit biologischen Materials liefern. Das FL-APS bedient sich zusätzlich der Messung von Fluoreszenz-Charakteristiken der Zellhülle möglicher Bioorganismen und ist dadurch in der Lage, auch in Echtzeit zu identifizieren. Informationen über Anzahl und Art der identifizierbaren Kampfstoffe sind klassifiziert. „Die Klassifizierung gibt hier schon mehr Informationen: Werden nämlich Bakterien, Sporen oder Proteine in der Luft nachgewiesen, ist dies in der Mehrzahl der Fälle nicht auf natürliche Ursachen zurückzuführen. Zum Herstellen gewisser Schutzzustände ist das ausreichend.“ [SCHNURPFEIL 2000]



Abb. 12 und 13: UV-APS und FL-APS (Quelle: [SCHNURPFEIL 2000])

Ein klassifizierender Echtzeit-Detektor ist der portable **SmartBio Sensor** (Fa. Smiths Detection); Bakterien, Bakteriensporen, Toxine und Viren werden klassifiziert. Neben einer Partikelzähleinheit sind im Gerät Arrays mit semi-sensitiven Biosensoren integriert, es erfolgt Fluoreszenzmessung.

Der **Biological Alarm Monitor MAB** (Fa. Proengin²³) verbindet die kontinuierliche Analyse der Partikel in der Atmosphäre mit der Überprüfung chemischer Charakteristika von Bakterien und Toxinen mittels Flammenspektrometrie. Zusammen mit den Gerätesystemen **Coriolis Ms** und **KIM** (Fa. Bertin Technologies) wird ein „neuartiges Konzept einer 3-stufigen Biotektion“ vorgestellt, das vor allem Anwendung beim Militär findet. (siehe www.proengin.com)

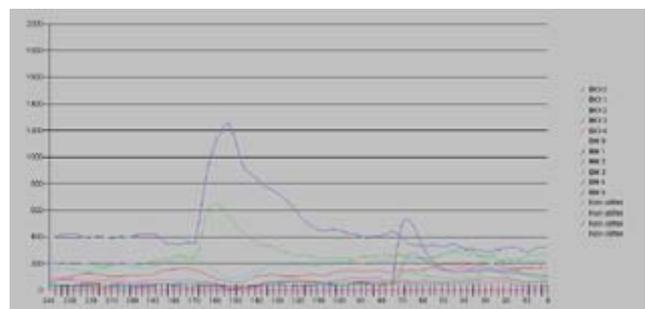


Abb. 14 und 15: Einsatz des Biological Alarm Monitor MAB (Quelle: Proengin)

²³ <http://www.proengin.com>

Zu den Gerätesystemen, die die Gegenwart von biologischem Material zwar anzeigen, aber keine speziesbezogene Auskunft geben, gehört auch das vor allem zum Nachweis fester und flüssiger chemischer Substanzen eingesetzte **HazmatID** (Fa. Smiths Detection²⁴). „Da auch Eiweiße IR-Licht absorbieren, sind FTIR-Spektrometer auch als Vortest bei Verdacht auf biologische Kampfstoffe einsetzbar. Das Gerät liefert in diesen Fällen einen entsprechenden Gefahrenhinweis. Da jedoch viele andere Stoffe im relevanten Spektralbereich absorbieren, ist ein solcher Hinweis sehr unspezifisch. Typische Täuschungsmittel sind etwa Stärke(pulver), Mehl u. Ä. Daneben liefern jedoch auch verschiedene Industriechemikalien einen solchen Alarm, da sie die typischen Bestandteile biologischen Materials, wie Eiweiße (Polypeptide), Kohlehydrate und Fette (Lipide), ebenfalls enthalten, teilweise sogar in ähnlichen Mengenverhältnissen. Dennoch sollte ein solcher Hinweis ernst genommen werden, wenn in den sog. Bio-Check-Bereichen um 3300, 1640, 1540 cm^{-1} (Protein-Banden) Signale auftreten (siehe Abb. 18). In diesem Fall sollte das Ergebnis durch B-Analysesysteme höherer Spezifik überprüft werden. Ganz besonders gilt dies bei gleichzeitigem Vorliegen von Absorptionen im Bereich der Lipid- und Kohlehydrat-Banden oder Anhaltspunkte für ein Anschlagsszenario.“ [SCHUPPE 2008]



Abb. 16 und 17: SmartBio Sensor und HazmatID (Quelle: Smiths Detection)

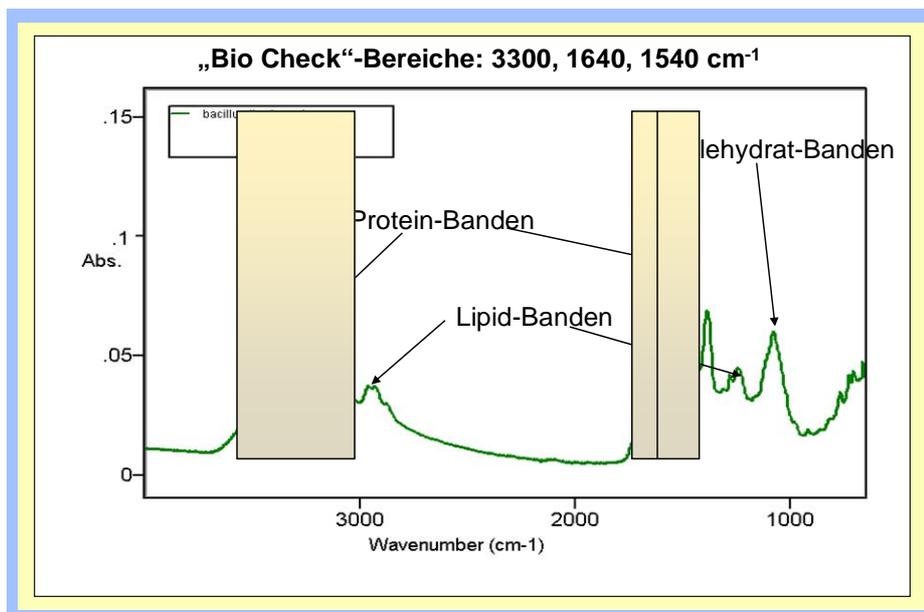


Abb. 18: Spektrum des Bakteriums *bacillus thuringiensis* sowie Bio-Check-Bereiche [SCHUPPE 2008]

²⁴ <http://www.smithsdetection.com>

Da B-Kampfstoffe aufgrund ihrer geringen Verfügbarkeit und der niedrigen benötigten Einsatz-Konzentrationen mit hoher Wahrscheinlichkeit nur in stark verdünnter Form transportiert und zum Einsatz kommen würden, wäre ein weiterer Anhaltspunkt der Nachweis der potenziellen Verdünnungsmittel. Hierzu gehören Kieselsäurehaltige Produkte, wie Silikagele, Fällungskieselsäuren u. Ä. sowie Alumosilikate mit Hohlraumstruktur wie Bentonit. Die Identifizierung entsprechender Stoffe bei gleichzeitigen weiteren Verdachts- und Anhaltspunkten für einen Anschlag sollte daher wie ein direkter Biostoff-Nachweis behandelt werden, d. h. auch ohne Bio-Stoff-Warnung. [SCHUPPE 2008]

In diese Gruppe sind auch Geräte auf der Basis der Raman-Spektroskopie einzuordnen, z. B. **Responder RCI** (Fa. Smiths Detection), **EAGLE** (Fa. ChemImage²⁵) und **RAMAN Explorer 532** (Fa. Headwall Photonics²⁶) sowie die Raman-Systeme **MiniRam**, **MiniRam II** und **i-Raman** (Fa. B&W Tek²⁷).



Abb. 19 – 21: Raman-Systeme Responder RCI, EAGLE und RAMAN Explorer 532
(Quellen: Hersteller)



Abb. 22 – 24: Raman-Systeme MiniRam, MiniRam II und i-Raman (Quelle: B&W Tek)

Auch unspezifische Test-Kits, z. B. **BioCheck® Powder Screening Kit** (20/20 Gene Systems Inc.) können für erste Aussagen wertvolle Hilfe leisten (siehe Abb. 25 und 26).

²⁵ <http://www.chemimage.com>

²⁶ <http://headwallphotonics.com>

²⁷ <http://www.bwtek.com>

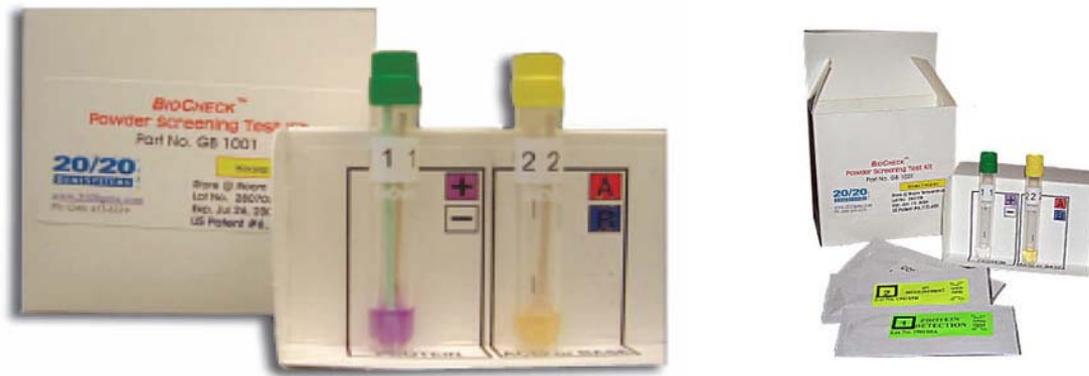


Abb. 25 und 26: BioCheck® Powder Screening Kit²⁸

Hierbei besteht das Prinzip in der Bestimmung des Proteins mittels sog. Purple-Haze-Technologie und einer zusätzlich Bestimmung des pH-Wertes (biologisches Material im pH-Bereich 5-9). Daraus erfolgt die Ableitung, ob biologischem Material vorhanden ist oder nicht. Eine Aussage zu speziellen Agenzien kann nicht erfolgen.

Für einzelne Anwendungsgebiete stehen speziell darauf abgestimmte Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Als Beispiel für die sofortige Bestimmung der bakteriellen Belastung des Wassers soll das **PROFILE-1**-System der Fa. Microbiodetection²⁹ genannt werden. Das Prinzip ist die Bestimmung des bakteriellen ATP in Korrelation mit der sensitiven Gesamtflora mit anschließender Zugabe von Luziferin/Luziferase und Bewertung der Biolumineszenz als Maß für die Menge an Bakterien. Hierbei läuft die folgende Reaktion ab³⁰:



Abb. 27: Wasseruntersuchung auf Bakterien mittels PROFILE-1
(Quelle: Microbiodetection)

²⁸ Quelle der Bilder und weitere Informationen: <http://www.biocheckinfo.com>, <http://www.homelandfirstresponse.com>, <http://www.2020BioResponse.com>

²⁹ www.microbiodetection.com

³⁰ <http://www.icbm.de/pmbio/pr/meth05/methskript05.pdf>

Im Folgenden sollen einige agenzispezifisch identifizierende und teilweise auch quantifizierende Test-Kits, Handhelds und portable Gerätesysteme für den direkten Einsatz vor Ort bzw. in mobilen Labors vorgestellt werden. Maßgeblich für die Auswahl waren die Kriterien

- a) Einsatz in Feuerwehr/anderen Gefahrenabwehrorganisationen im internationalen Maßstab bereits etabliert
- b) Detektion eines breiten Spektrums biologischer Agenzien
- c) Bewertung nach [EMANUEL, FRUCHEY 2007]
- d) Prüfung durch unabhängige Einrichtungen
- e) Bekanntheitsgrad / ggf. Vertrieb in Deutschland
- f) umfangreiche Informationen vorhanden

Eine umfassende Zusammenstellung über Bio-Detektionssysteme mit Angabe des Herstellers, des Prinzips und der Mobilität wird in Anlage 3 gegeben.

A. Test-Kits

<u>Pro Strips, BADD / Bio-Agent Test</u>		
ADVNT Biotechnologies / Dräger Safety AG & Co. KGaA		
		
Abb. 28 – 30 (Quelle: Hersteller)		
Prinzip: Der Test ist eine Familie immunologischer Schnelltests zum Nachweis von biologischen Erregern und Toxinen. Als Einzeltest zum individuellen Nachweis einzelner Stoffe sowie als Simultantest zum gleichzeitigen Aufspüren mehrerer Parameter.		
Nachweis: Anthrax, Ricin, Botulinum-Toxin, Lungenpest, SEB, in Entwicklung: Tularemia, Pocken		
Prüfung: Ministry of Defense (Großbritannien), Department of Defense (USA), WIS Test erfüllt die Anforderungen des NATO Standard Agreements 4571		
Informationen: http://www.advnt.org http://www.draeger.com , Application Note Bio-Agent Test, Januar 2008, FG Defense & Security, Dräger Safety		

Prime Alert

SCOTT Health & Safety



Abb. 31 – 33 (Quelle: Hersteller)

Prinzip: Zum Einsatz kommt eine fluoreszierende Detektions-Technologie auf DNA-Basis, zur Untersuchung der Toxine werden Teststreifen für eine immunologische Reaktion (laterale Strömungstechnologie auf Antikörper-Basis) verwendet.

Das System ermittelt alle vom CDC als gefährlich eingestuften bakteriellen Erreger und Toxine mit einer einzigen Mess-Sequenz (Dauer: 5-10 min)

Nachweis: Anthrax, Plaque, Tularemia, Brucella, Salmonella, Cholera, Diphtherie, Rotz, Melioidose, Typhus, Psittakose, Q-Fieber, Botulinum-Toxin, Ricin

Prüfung: Battelle Memorial Institute, Columbus, Ohio, USA

Informationen:

<http://www.scottssafety.com>

<http://www.aim-hamburg.de/Kunden/Lupobello/redakt/redakt/pdfuploads/files/ImagePRIME.pdf>

Guardian Reader System / Defender TSR System

Alexeter Technologies



Abb. 34 – 36 (Quelle: Hersteller)

Prinzip: BioThreat Alert Test Strips in Verbindung mit Guardian Reader bzw. Defender TSR

Nachweis: Anthrax, Ricin, Botulinum-Toxin, SEB, Plague, Tularemia, Brucella, Orthopox

Informationen:

<http://www.alexeter.com>, <https://www.rkb.us>

BioThreat Alert Test

Tetracore, Inc.

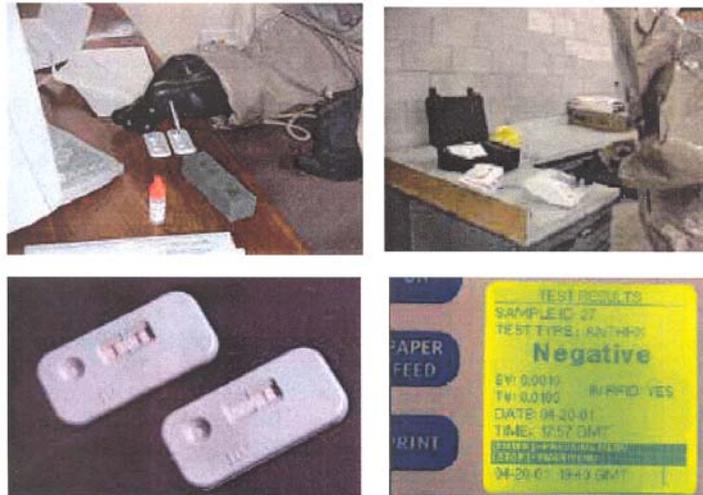


Abb. 37 – 40 (Quelle: Hersteller)

Prinzip: Lateral Flow Immunoassay

Nachweis: Abrin, Anthrax, Botulinum-Toxin, Brucella, Orthopox, Plaque, Ricin, SEB, Tularemia

Informationen:

<http://www.tetracore.com>

ABICAP Test Kit

DiaVita GmbH, Heidelberg, D (Vertrieb)

Senova GmbH, Jena, D (Hersteller)



Abb. 41 – 43 (Quelle: Hersteller)

Prinzip: Die Tests werden als Kits mit 24 Bestimmungen mit allen benötigten Reagenzien angeboten. Zur Quantifizierung steht dem Anwender ein Photometer zur Verfügung. Ein deutlich positives Testergebnis lässt sich mit bloßem Auge erkennen. Methode: Immunoassay; mittels 3-D-Immunofiltration werden die Analyten angereichert.

Nachweis: Tularemia, Lungenpest, Anthrax, Ebola Virus, Flavivirus, Legionella pneumophila, Botulinum-Toxin, Ricin, SEB, in Entwicklung: VEE, EEE

Informationen:

<http://www.diavita.de>

SMART / SMART II

New Horizons Diagnostic Corporation



Abb. 44 und 45 (Quelle: Hersteller)

Prinzip: Lateral Flow Screening Assay

Nachweis: Anthrax, Cholera, Ricin, SEB, Plaque, Tularemia, Botulinum-Toxin, Bengal

Prüfung: Einsatz in U.S.-Streitkräften

Informationen:

<http://www.nhdiag.com>

ANP NIDS

ANP Technologies, Inc.

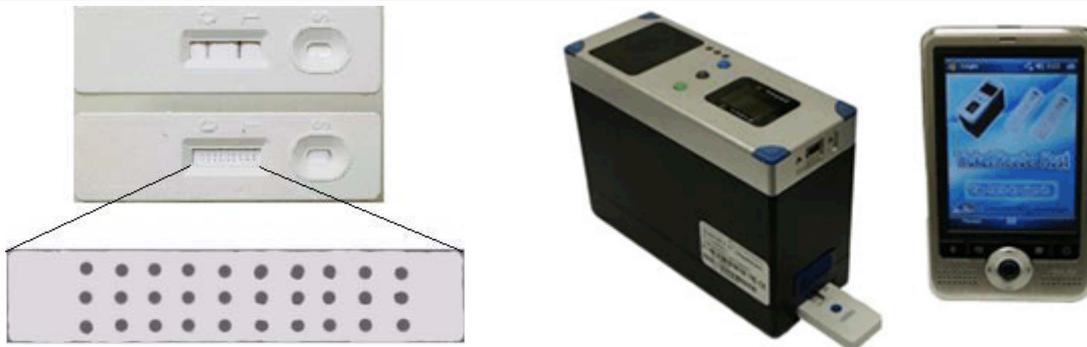


Abb. 46 und 47 (Quelle: Hersteller)

Prinzip: Immunochromatographische Assays mit Readersystem, NIDS = Nano-Intelligent Detection System

Nachweis: Anthrax, Plaque, Ricin, Botulinum-Toxin, Smallpox, SEB, Cholera, Tularemia, Q-Fieber, *E. coli* und *E. coli* 0157, Giardia, Salmonella

Informationen:

<http://www.anptinc.com>

B. Handhelds / Portable Systeme

RAMP

Response Biomedical Corp.



Abb. 48 und 49 (Quelle: Hersteller)

Prinzip: Aufbauend auf dem Prinzip Lateral Flow Immunochromatography/Fluorescence besteht das System aus substanzspezifischen Kartuschen und einem portablen Reader. Etabliert ist vor allem der Anthrax-Test.

Nachweis: Anthrax, Orthopox, Botulinum-Toxin, Ricin

Prüfung: AOAC-Studie des DHS mit 12 unabhängigen Laboratorien,

Informationen:

<http://www.responsebio.com>

http://www.aoac.org/DHS_release.pdf

ProBio 12+

OWR AG

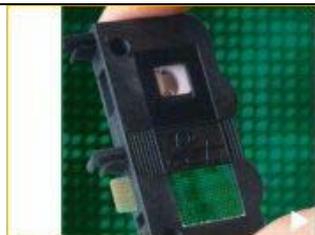


Abb. 50 – 52 (Quelle: Hersteller)

Prinzip: Vereint die beiden Testverfahren Nukleinsäuretest (PCR, Kreuzung) und Immunoassaytest (ELISA) in einem Gerät.

Nachweis: Anthrax, Tularemia, Plaque, Botulinum-Toxin, Ricin, SEB, weitere Applikationen in Entwicklung, Virentests auf Anfrage

Informationen:

<http://www.owrgroup.com>

R.A.P.I.D.® System

Idaho Technology Inc.



Abb. 53 (Quelle: Hersteller)

Prinzip: R.A.P.I.D. (Ruggedized Advanced Pathogen Identification Device) ist ein portables real-time-PCR-System.

Nachweis: Anthrax, Ricin, Smallpox, Plaque, Listeria, *E. coli* 0157, Salmonella, Campylobacter, Cryptosporidium, Tularemia, Ebola, Brucella, Avian Influenza, Botulinum-Toxin, Marburg

Prüfung: Integriert im „U.S. Environmental Protection Agency’s Environmental Testing and Verification (ETV) Program“, hiernach empfohlen für Untersuchungen biologischer Agenzien in Trinkwasser

Informationen:

<http://www.idahotech.com/RAPID/index.html>

Bio-Seq / Bio-Seq Plus

Smiths Detection



Abb. 54 und 55 (Quelle: Hersteller)

Prinzip: Im Feld einsetzbares Handgerät zur PCR-Identifizierung – Ergebnisse in 60 Minuten, Unterstützung von bis zu 6 unabhängigen, gleichzeitigen Assays

Nachweis: Anthrax, Tularemia, Plaque, Orthopox, Ricin

Prüfung: Edgewood Chemical Biological Center Aberdeen

Bemerkung: Zurzeit Phase der Markteinführung in den USA, Europa soll folgen

Informationen:

<http://www.smithsdetection.com>

RAZOR® EX System

Idaho Technology Inc.



Abb. 56 und 57 (Quelle: Hersteller)

Prinzip: PCR-Einheit für den Feldeinsatz, Verwendung von gefriergetrockneten Reagenzien

Nachweis: Anthrax, Ricin, Smallpox, Plague, Listeria, *E. coli* 0157, Salmonella, Campylobacter, Cryptosporidium, Tularemia, Ebola, Brucella, Avian Influenza, Botulinum-Toxin, Marburg

Informationen:

<http://www.idahotech.com/RAZOREX/index.html>

<http://www.firerescue1.com>

Biosensor 2200R

QTL Biodetection / MSA



Abb. 58 (Quelle: Hersteller)

Prinzip: Immunoassay / Fluoreszenz

Nachweis: Anthrax, Ricin, SEB, Botulinum-Toxin, Plaque, in Entwicklung: Smallpox, Tularemia, Cholera, Flavivirus

Prüfung: getestet von University of Alabama at Birmingham, New York State Department of Health, Defense Science and Technology Laboratory

Informationen:

<http://www.qtlbiodetection.com>

<http://media.msnet.com/na/usa/portableinstruments/toxicgasandoxygenindicators/Biosensor2200R/0815-36BIOSENSOR.pdf>

ePaTOX

Bruker Daltonik GmbH (Vertrieb und Weiterentwicklung)

AJeBiochip Systems GmbH, Analytik Jena AG (Entwicklung)



Abb. 59 – 61 (Quelle: Hersteller)

Prinzip: Basis sind Biosensoren, die elektrochemisch nach dem Prinzip der Multikanal-Amperometrie arbeiten, biochemisches Messprinzip ist die ELISA-Methode, die derart angepasst wurde, dass unterschiedliche Fänger-Moleküle auf den verschiedenen Positionen des Chiparrays direkt chemisch auf der Oberfläche der Goldelektroden fixiert werden. Erkennt und bindet eine Array-Position ihr Zielmolekül, werden ausschließlich diese Komplexe mit einem Enzym markiert. Jedes Markermolekül erzeugt danach sehr viele kleine Redoxmoleküle, die in der monomolekularen Molekülschicht als elektrischer Strom gemessen werden.

Nachweis: Ricin, SEB, Botulinum-Toxin, Anthrax, Smallpox, Tularemia, Plaque, Q-Fieber, in Entwicklung: Erweiterung des Toxinspektrums, Viruschip für BW-relevante Viren

Prüfung: Test in 40 Einheiten in 8 Ländern, Einsatz bei einer Großübung der Notärzte in Hamburg, RKI

Informationen:

http://www.ebiochipsystems.com/products_en.htm

<http://www.aktuelle-wochenschau.de/2005/woche40/woche40.html>

[DOMKE 2006]

Erkennbar ist, dass es sich bei den Test-Kits vor allem um das Prinzip der **Lateral Flow Immunoassays** (LFA) handelt. Die LFA basieren auf dem gleichen Prinzip wie andere immunologische Assays (ELISA, Magnetic Bead Assays u. a.), sie nutzen den Effekt der Antikörper-Antigen-Reaktion aus. Zusätzlich haben sie chromatographische Eigenschaften, da die Antikörper auf einer Membran gebunden sind. Die zu analysierende Probe (Lösung) wird durch die Kapillarkräfte über den Strip gezogen. Ein großer Vorteil ist, dass man schnell ein sichtbares Resultat erhält.

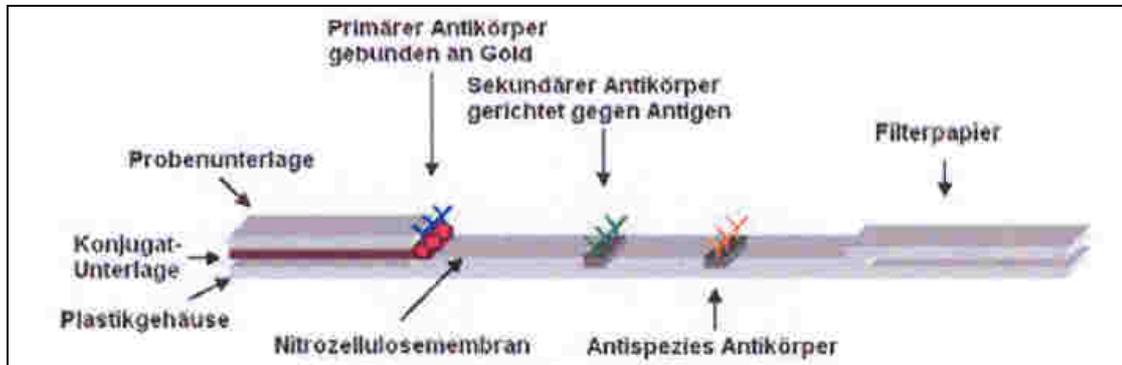


Abb. 62: Aufbau eines Lateral Flow Assays (Quelle: [AVONDET ET AL.])

Die Auswertung der Strips kann visuell (qualitativ) oder über einen Reader (Messgerät, halbquantitativ) erfolgen. Die visuelle Auswertung ist relativ einfach; sobald die Kontrolllinie (C) erscheint ist der LFA gültig. Wenn dann auch noch die Testlinie (T) erscheint, ist der Test positiv, ohne Testlinie ist er negativ. Ohne Kontrolllinie sind die Tests als ungültig anzusehen. [AVONDET ET AL.]

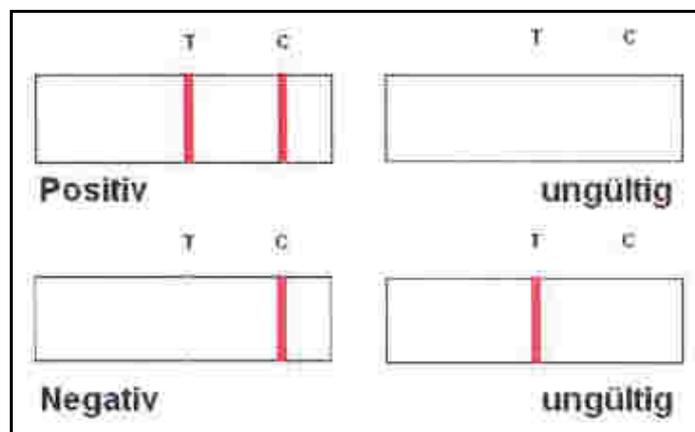


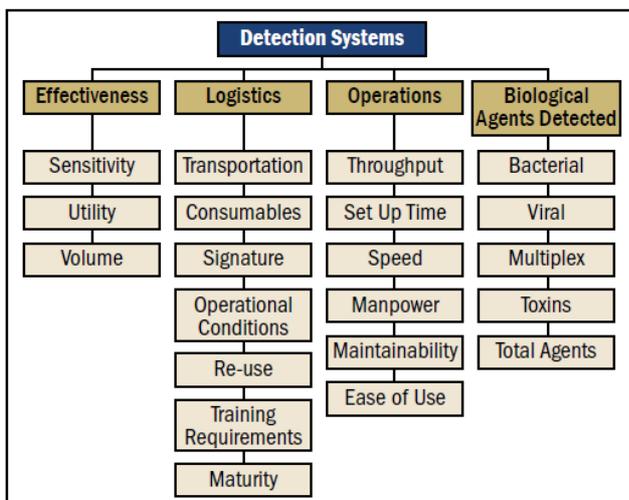
Abb. 63: Die vier möglichen Testergebnisse eines LFA (Quelle: [AVONDET ET AL.])

Portable Geräte verwenden häufiger die PCR-Technik oder es werden Methoden kombiniert. Spektroskopische Methoden (FTIR, Raman, IMS [LEONHARDT 2006], MALDI-TOF-MS) sind auf dem Vormarsch; der Nachteil, die Geräte sind für Feldanwendungen in der Regel noch zu groß.

6 Bewertung

Es ist sehr schwierig, Bewertungen zu den einzelnen Test-Kits und portablen Geräte-Systemen vorzunehmen. Eigene Untersuchungen zu Handling und Zuverlässigkeit wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt, waren auch nicht Gegenstand dieser Studie. Herstellerangaben können subjektiv gefärbt sein, so dass hierdurch ein objektiver Vergleich schwer möglich ist. Um jedoch trotzdem einige einschätzende Bemerkungen machen zu können und somit zukünftigen Nutzern Hinweise zu geben, sollen relevante Literaturquellen hinzugezogen werden. Des Weiteren wurden Einrichtungen, die sich mit dieser Problematik beschäftigen, hinzugezogen.

Umfangreiche Informationen liefert die Studie „Biological Detectors. Market Survey. 2007 Edition“ vom Edgewood Chemical Biological Center der U.S. Army. [EMANUEL, FRUCHEY 2007]. In dieser Studie wurden einzelne Gerätesysteme und Tests für den Einsatz a) vor Ort, b) in mobilen Labors, c) in diagnostischen Labors und d) in analytischen Labors evaluiert. Betrachtet werden die Bereiche Effektivität, Logistik, Arbeitsweise und Spektrum der detektierbaren biologischen Agenzien. Die einzelnen Kriterien wurden je nach ihrem Einsatz mit Faktoren gewichtet. (siehe Abb. 64 und 65)



	FIELD USE	MOBILE LAB	DIAGNOSTIC LAB	ANALYTICAL LAB
Sensitivity	2.5	5.0	24.0	30.0
Utility	2.0	5.0	12.0	5.0
Volume	0.5	5.0	4.0	15.0
Transportation	13.5	10.0	2.2	1.0
Consumables	4.5	5.0	2.2	1.0
Signature	2.3	1.0	0.0	1.0
Operational Conditions	4.5	8.0	1.5	1.0
Re-Use	4.5	8.0	1.5	1.0
Training Requirements	2.3	4.0	4.5	2.0
Maturity	13.5	4.0	3.0	3.0
Throughput	4.5	0.7	2.5	2.0
Set Up Time	9.0	0.4	2.5	1.0
Speed	9.0	1.5	10.0	2.0
Manpower	4.5	2.2	1.2	1.0
Maintainability	13.5	5.2	1.2	1.0
Ease of Use	4.5	4.9	7.5	3.0
Bacterial	1.0	6.0	3.0	3.0
Viral	1.0	4.5	3.0	3.0
Multiplex	1.0	1.5	3.0	9.0
Toxins	1.0	6.0	3.0	3.0
Total Agents	1.0	1.2	8.0	12.0

Abb. 64 und 65: Hierarchie sowie Wichtigkeit der Kriterien für die Evaluierung von Produkten zur Biodetektion (Quelle: [EMANUEL, FRUCHEY 2007])

Diese Evaluierungskriterien waren Grundlage für einen Fragebogen, der an Hersteller und Anwender (Experten) geschickt wurde. Die Rückantworten wurden ausgewertet, anhand dieser Angaben wurden die Produkte bewertet. Die Bewertungen zum **Field Use** und zum Einsatz in **Mobile Labs** sollen näher betrachtet werden.

Field Use

Die Auswahl des Detektions-Equipments ist im Feldeinsatz vor allem abhängig von

- Mobilität/Transportfähigkeit,
- Ausgereiftheit,
- Zeit bis zur Erreichung der Arbeitsbereitschaft,
- Schnelligkeit der Analyse (schnell Ergebnisse),
- Robustheit,
- Nachweisspektrum („Total Agents“).

Das ideale System für den Vor-Ort-Einsatz ist klein, gut zu transportieren, einfach zu bedienen (nur wenige Arbeitsschritte für die Analyse), robust/haltbar und ist einsetzbar unter den verschiedensten Einsatz- und Umgebungsbedingungen. Auf Basis Immunoassay werden als positive Beispiele die SMART Tickets Bio Threat Alert Test Trips und die RAMP Tickets angegeben, das RAZOR-System punktet bei den Handheld-Geräten auf Basis PCR-Technologie. PCR-Geräte variieren im Gewicht von 1 bis 5 kg. Abb. 66 verdeutlicht die Kriterien-Spezifik bei der Auswahl der Produkte für den Feldeinsatz, in Abb. 67 wird ein Ranking der Systeme (Ausschnitt; 20 von 152 Systemen) unter Verwendung der gewichteten Faktoren gegeben.

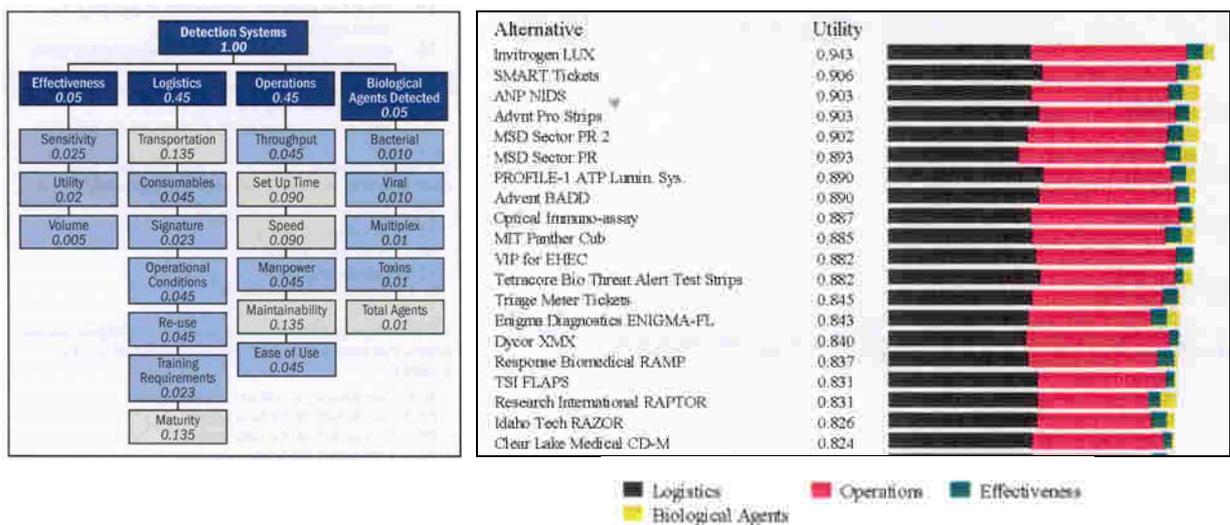


Abb. 66: Gewichtete Kriterien (1) Abb. 67: Ranking der Systeme für Field Use
(Quelle: [EMANUEL, FRUCHEY 2007])

Mobile Lab

Demgegenüber ist nach [EMANUEL, FRUCHEY 2007] die Evaluierung des Detektions-Equipments für den Einsatz in mobilen Laboratorien vor allem abhängig von

- Nachweisspektrum („Bacterials“, „Toxins“, „Total Agents“),
- Mobilität/Transportfähigkeit,
- Betriebsbedingungen (Arbeitsschritte, Bedienbarkeit u. a.),
- Wiederverwendungsfähigkeit („re-use ability“).

Leichte Transportabilität und die Fähigkeit zur Detektion einer Vielfalt an biologischen Agenzien wurden als Hauptkriterien für den Einsatz in mobilen Labors herausgearbeitet. Das ABI PRISM 7900 Sequence Detecting System erfüllte diese Anforderungen als bestes PCR-Gerät (Rang 27) mit Nachweismöglichkeiten für 25 Agenzien. Die SMART Tickets waren das am höchsten bewertete Immunoassay-System mit Nachweis von 14 verschiedenen Agenzien.

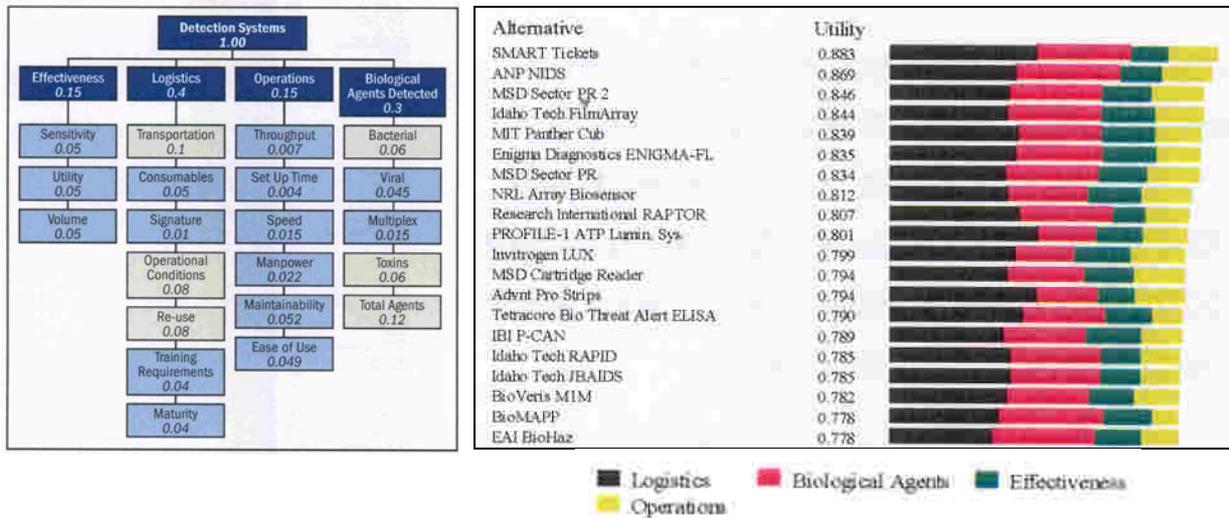


Abb. 68: Gewichtete Kriterien (2) Abb. 69: Ranking der Systeme für Mobile Labs
(Quelle: [EMANUEL, FRUCHEY 2007])

In [BRAVATA ET AL. 2004] wird ein bewertender Überblick über auf dem Markt befindliche Detektions- und Diagnostik-Entscheidungssysteme im Falle eines bioterroristischen Anschlags gegeben. Hierzu wurden 17.510 Artikel, 6.981 Web-Seiten der öffentlichen Hand und 1.107 kommerzielle Web-Seiten ausgewertet, woraus 115 Veröffentlichungen über 78 relevante Systeme (55 Detektionssysteme, 23 Diagnostiksysteme) herausgefiltert wurden. Es wurden Evaluierungskriterien (siehe Abb. 70) formuliert und die einzelnen Systeme (darunter Anthrax-Sensor, BioCapture, Digital Smell/Electronic Nose, Fluorescence-based array immuno-sensor, LightCycler, RAPID, MiniFlo, FLAPS-2, SMART, Bio Threat ALERT) danach eingeschätzt. Als Einschränkungen bei den Handhelds/Testkits werden vor allem das Problem falsch-positiv/falsch-negativ, die Limitierung durch das Vorhandensein der speziellen Antikörper sowie allgemein die Sensitivität und Spezifität angesehen. Es wird kritisiert, dass viele Tests durch unabhängige Institutionen nicht veröffentlicht werden und somit potentiellen Nutzern keine Empfehlungen gegeben werden.

Evaluation criteria	Detection systems evaluated % (yes/total)	Diagnostic decision support systems evaluated % (yes/total)
Is the timeliness of diagnostic information described?	36 (20/55)	48 (11/23)
Are diagnostic sensitivity and specificity described?	1.8 (1/55)	13 (3/23)
Is the reference standard against which the system was compared described?	7 (4/55)	39 (9/23)
Are the system's security measures described?	0	0
Is the evaluation of the system over a range of clinical situations or patient populations described?	0	0
Is the portability of the system described?	54 (15/28)	NA ^a
Is the system's ability to run more than one sample at a time described?	10 (4/41)	NA
Is the system's ability to detect more than one bioterrorism agent described?	32 (12/37)	NA
Is the system's ability to detect either/both toxins and organisms described?	5 (2/37)	NA
Is the inclusion of all bioterrorism agents and associated illnesses in the system's knowledge base described?	NA	26 (5/19)
Is the flexibility to update the probability of bioterrorism-related illness as the epidemic progresses described?	NA	0
Is the method of reasoning used by inference engine described?	NA	26 (5/19)
Is the use of standard vocabulary described?	NA	0

^aNA; not applicable.

Abb. 70: Evaluierungskriterien für Detektions- und Diagnostik-Systeme im B-Fall
(Quelle: [BRAVATA ET AL. 2004])

Ein Vergleich von Handheld-Testkits (BioThreat Alert Test Strip, ABICAP, in-house Immunochromatographie-Test), Immunofluoreszenz-Mikroskopie, ELISA und Flow Cytometrie-Analysen für die schnelle Bestimmung von *Yersinia pestis* (Lungenpest) wird in [TOMASO ET AL. 2007] gegeben. Ein Auszug der Ergebnisse zeigt die Abb. 71.

Method	Producer	Detection limit (ng/ml) ^a				CFU/ml (buffer)	Time (h:min)		Cost per test (\$) ^b	Ease of handling ^c
		Buffer (3 replicates)	Sputum (2 specimens)	Serum (20 specimens)	Urine (20 specimens)		Hands-on	Total test procedure		
ICT	In-house	0.75	3.3	3.3	3.3	3×10^3	00:07	00:20	3	Simple
BTA test	Tetracore	35	ND	ND	ND	7×10^3	00:07	00:25	20	Simple
ABICAP test	Senova, Germany	0.25	3.3	30	30	6×10^3	00:20	01:05	10	Simple
ELISA	Seramun, Germany	0.75	3.3	10	10	6×10^3	00:25	02:20	15	Standard
FC	In-house	ND	ND	ND	ND	5×10^3	00:20	00:40	1	Sophisticated
IF microscopy	In-house	ND	ND	ND	ND	10^3	00:30	02:00	3	Standard

^a ND, not done.
^b Includes only consumables and may vary depending on the number of tests performed.
^c Simple, short training is sufficient for a technician; standard, standard microbiological test; sophisticated, special training and experience are necessary.

Abb. 71: Ergebnisse des Vergleichs der Handheld-Testkits nach [TOMASO ET AL. 2007]

Die Gegenüberstellung der Lateral Flow Assays BioThreat (Tetracore), SMART (New Horizons Diagnostics), BADD (ADVNT Biotechnologies) und RAMP (Response Biomedical) in [GESSLER ET AL. 2007] bezieht sich auf die Anwendung in der Labordiagnostik von *Botulinum Neurotoxin Typ A*. In der Veröffentlichung geht es u. a. um die Sensitivität, Nachweisgrenzen, falsch-positive/falsch-negative Signale und Matrix-Effekte.

Die Tests BioThreat Alert Test Strip, BADD und SMART II werden in [KING ET AL. 2003] für den direkten Nachweis von *Bacillus anthracis* Sporen vorgestellt und verglichen. Lt. Studie erfordern alle drei Tests relativ wenig Zeit und Training, Resultate lagen innerhalb von 15 Minuten vor, Aussagen zur Sensitivität werden gemacht (siehe Abb. 72).

Assay	<i>B. anthracis</i>												<i>B. cereus</i> (10 ⁶ spores)		<i>B. thuringiensis</i> (10 ⁶ spores)		% Overall speci- ficity ^b	
	10 ⁶ spores		10 ⁵ spores		10 ⁴ spores		10 ³ spores		10 ² spores		Total		% Overall sensi- tivity					
	No. + (n)	%	No. + (n)	%	No. + (n)	%	No. + (n)	%	No. + (n)	%	No. + (n)	%		No. + (n)	%	No. + (n)		%
Anthrax BTA	6 (6)	100	1 (8)	12.5	0 (5)	0	0 (2)	0	0 (2)	0	7 (23)	30.43	30.43	0 (2)	0	0 (2)	0	100
BADD	2 (2)	100	3 (3)	100	0 (3)	0	0 (2)	0	0 (4)	0	5 (14)	35.71	35.71	0 (2)	0	0 (2)	0	100
SMART II	2 (2)	100	3 (3)	100	0 (3)	0	0 (2)	0	0 (2)	0	5 (12)	41.67	41.67	0 (2)	0	1 (2)	50	75

^a The results show the number of positive tests (No. +) out of n attempts. Note that the manufacturers state the kits can detect as few as 10⁴ spores per sample.
^b For all spore concentrations of all organisms.

Abb. 72: Sensitivität und Spezifität von 3 Assay-Kits für *B. anthracis*, *B. cereus* und *B. thuringiensis*^a nach [KING ET AL. 2003]

Ebenfalls am Beispiel der Detektion von *Bacillus anthracis* erfolgten vom AOAC³¹ INTERNATIONAL umfangreiche Überprüfungen der Methoden RAMP Anthrax Test Cartridge und MIDI Sherlock Microbial Identification System. Prinzip des letzteren Systems ist die Gaschromatographie mit dem Nachweis von zellulären Fettsäuremethylestern (FAME). Nach den Untersuchungen erhielten beide Verfahren vom AOAC den Status „Offizielle MethodeSM“ zuerkannt. [AOAC NEWS]

[MSA] führte im Rahmen ihrer BIOSENSOR 2200R-Präsentation einen Wettbewerber-Vergleich mit den Systemen RAZOR (Idaho Technologies), RAMP (Response Biomedical), RAPID (Idaho Technologies), RAPTOR (Research International) und Biocapture/BTA³²-Test (MesoSystems/Tetracore) durch. Eingegangen wird u. a. auf das Messprinzip, Gewicht, Batterielaufzeit und Agenzienpektrum (siehe Anlage 2).

In [SCHNURPFEIL 2000] werden Empfehlungen zur Nutzung von Messgeräten in einem möglichen B-Einsatz gegeben. Hierbei wird auf den Dreiklang 1. Aufklärung und Identifizierung, 2. Schutz und 3. Dekontamination und medizinische Behandlung und den damit zur Verfügung stehenden Zeiträumen (siehe Abb. 73) aufgebaut. Er führt aus, dass als erster Schritt die Aussage, dass es sich um das Vorliegen eines B-Unfalles oder Angriffes handelt, oft schon ausreicht. „Wünschenswert ist natürlich eine schnelle Aussage vor Ort, z. B. mit den sog. Enzym-Tickets. ... Sind diese ersten Maßnahmen getroffen, entsprechende Schutzmaßnahmen getroffen und Warnungen gegeben worden, hat man etwas Zeit gewonnen. Hier können im Falle von C wie B nun mit geeigneten Ausrüstungen Proben genommen und an geeigneter Stelle untersucht werden (stationäres oder mobiles Labor).“

³¹ Association of Official Analytical Chemists

³² BioThreat Alert

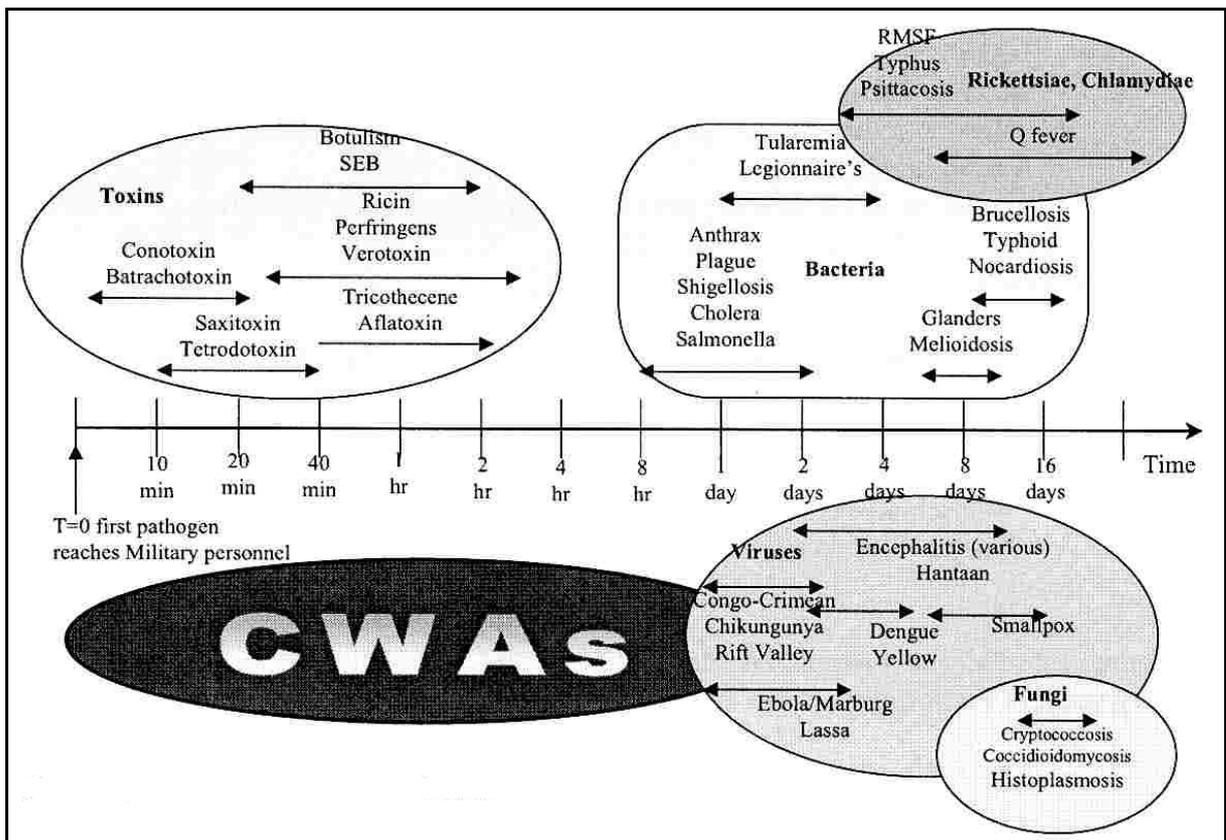


Abb. 73: Zeiträume zur erfolgreichen Behandlung nach einem Angriff mit B- bzw. C- Kampfstoff (Quelle: [GREENWOOD 1997])

In Deutschland beschäftigen sich u. a. das Robert-Koch Institut (RKI), hier im Besonderen das Zentrum für Biologische Sicherheit (ZBS), und das Wehrwissenschaftliche Institut für Schutztechnologien - ABC-Schutz (WIS) mit der Entwicklung neuer Nachweissysteme im Rahmen von Forschungsprojekten, aber auch mit der Evaluierung vorhandener kommerzieller Systeme.

Im Forschungsprojekt BeGrudi werden am RKI parallel zwei auf unterschiedlichen Messprinzipien beruhende diagnostische Nachweissysteme entwickelt. Weiterhin werden Geräte evaluiert, die sich zz. auf dem Markt befinden. Zu dieser Aufgabe gehört u. a. auch die Entwicklung standardisierter Agenzien, um einen Vergleich der Systeme zu ermöglichen. Ziel ist ein „mobiles Detektionsschema“, was im Rahmen von Workshops diskutiert werden soll [ELLERBROK 2009].

Im Arbeitsbereich „B-Detektion“ im WIS werden bereits vorhandene Biosensoren, Verfahren zur automatischen Probenaufbereitung und zur Identifizierung von Mikroorganismen sowie massenspektrometrische Verfahren zum Toxin-Nachweis weiterentwickelt und den Bedürfnissen der Bundeswehr angepasst. Die Untersuchungen im Biologischen Zentrallabor an bestehenden, selbst entwickelten und optimierten Nachweissystemen erfolgen mit dem Ziel der Vereinfachung ohne Verlust an Schnelligkeit, Sensitivität und Spezifität. In [NIEDERWÖHRMEIER 2005] wird in diesem Zusammenhang über Tests mit verschiedenen Varianten der BioVeris-Technologie (BioVeris Detection System, M1M-Analyser mit Testkit) berichtet, in [NIEDERWÖHRMEIER 2005/2] über Tests mit dem RAMP-System sowie Teststreifen, z. B. von Tetracore.

Nach Herstellerangaben wurden die Systeme ePaTOX und Dräger Bio-Agent Test sowohl am RKI als auch im WIS getestet (keine „offiziellen“ Tests).

Der Schutz der Bevölkerung vor ABC-Gefahren ist ein zentrales Aufgabengebiet innerhalb des BBK. Dies umfasst auch den Schutz der Einsatzkräfte von Feuerwehren und Hilfsorganisationen. In enger Kooperation mit den Bundesländern sowie in Zusammenarbeit mit Forschungseinrichtungen und der einschlägigen Industrie werden Methoden, Verfahren und Systeme für den Bevölkerungsschutz entwickelt und in praktische Lösungen umgesetzt. Z. B. wurde im Auftrag des BBK durch das Bernhard-Nocht-Institut ein Forschungsvorhaben zur Implementierung von molekularen Nachweisverfahren für bioterroristisch relevante Erreger³³ durchgeführt und 2007 abgeschlossen. „Die Ergebnisse des Vorhabens dienen als Grundlage für Ringversuche mit Laboren in Deutschland und der Etablierung eines Labornetzwerkes³⁴. Hinsichtlich der Entwicklung verlässlicher, feldtauglicher Systeme für eine B-Detektion vor Ort herrscht trotz rasanter Entwicklungen in den vergangenen Jahren weiterhin Forschungs- und Entwicklungsbedarf. Ein Forschungsvorhaben zu diesem Thema, das 2007 vorbereitet wurde, führt das BBK im Rahmen des nationalen Sicherheitsprogramms der Bundesregierung im Verbund mit anderen Partnern unter Koordination des Robert-Koch-Institutes durch. Ziel des Projektes ist die Entwicklung einer Diagnostikplattform, die den simultanen, schnellen und sensitiven Nachweis von bioterroristisch relevanten Agenzien (Bakterien, Viren, Toxinen) vor Ort durch die Einsatzkräfte erlaubt.“[BBK 2007]

Die vom BBK finanzierte und vom RKI koordinierte webbasierte Kommunikationsplattform „Interdisziplinäres Netzwerk biologische Gefahrenlagen“ (<http://www.bevoelkerungsschutz.de>) bietet Experten verschiedener Fachrichtungen eine gute Möglichkeit, sich zum Thema biologische Gefahren auszutauschen. Gerade in der letzten Zeit wurden Standpunkte und Informationsmaterial zu verschiedenen kommerziellen Bio-Test-Verfahren veröffentlicht. Aus Urheberrechtsgründen ist eine Wiedergabe dieser Meinungen nicht gestattet.

Zukünftige Nutzer werden an dieser Stelle die Frage stellen, welches Gerätesystem ist denn nun das Beste und sollte ausgewählt werden. Zusammenfassend hierzu kann man sagen, dass es **das** Bio-Detektionssystem („Eier legende Wollmilchsau“) nicht gibt. Wer welches Testkit/Gerät mit welcher Methode anwendet, hängt vor allem von der Zielstellung ab. Wie unter Kap. 4.2 bereits ausgeführt, erfordern laufende Überwachungen andere Verfahren als die Verwendung in der Gefahrenabwehr bei akuten biologischen Gefahrenlagen. Auch der potenzielle Nutzerkreis (z. B. chemisches/biologisches Fachpersonal, Feuerwehrkräfte, Mitarbeiter Poststelle u. a.) beeinflusst die ausgewählte Methodik.

Zu den allgemeinen Kriterien, die es bei der Auswahl zu berücksichtigen gilt, gehören nach [HERMANN 2009] vor allem:

- Handhabung,
- Spezifität,
- Erreger- bzw. Agenzienpektrum (sollte möglichst breit sein; Bakterien, Viren und Toxine),
- Sensitivität/Nachweisgrenzen,
- Messung von Realproben (Problematik komplexer Probenmatrices)
- Störfaktoren bei der Messung
- Problematik falsch-positiv/falsch-negativ,
- Anforderungen an Probenaufbereitung,
- Zeitbedarf für die Durchführung des Tests,
- Größe/Gewicht, Transportfähigkeit,

³³ Projekt „Mobile Schnelldetektion von kampfstofftauglichen Krankheitserregern zur Optimierung der Gefahrenabwehr durch die Sicherheitsbehörden: Teilprojekt Testentwicklung“

³⁴ Projekt: Dezentrale Evaluierung von molekularen Nachweismethoden für Bioterrorismus-relevante Erreger im Rahmen eines Ringversuchs und Bildung eines Labornetzwerkes“

- Feldfähigkeit, netzunabhängiger Betrieb,
- Kosten, Folgekosten,
- Haltbarkeit (Reagenzien, Hilfsmittel),
- Lagerbedingungen.

Besonders bei Geräten aus dem Ausland ist es wichtig, dass die Verfügbarkeit von Reagenzien, Zubehör und Ersatzteilen sowie ggf. eine kontinuierliche Wartung gewährleistet ist. Weiterhin sollten die Systeme durch ein anerkanntes Labor geprüft sein.

7 Einsatz in der Gefahrenabwehr

Der B-Nachweis hat sich schon seit Jahren im **militärischen Bereich** etabliert. Neben Alarmgeräten zur Warnung beim Auftreten biologischer Agenzien und unspezifischen Nachweis-Systemen (z. B. FL-APS II, kanadische Marine) existieren in den Armeen Integrierte Monitoring-Systeme, meist eingebaut in hermetisierten B-Detektionsfahrzeugen. Beispiele sind die sog. BIDS³⁵, IBDS³⁶, JBAIDS³⁷ und JBPDS³⁸ in den USA sowie entsprechende Systeme in Großbritannien und Kanada. Integriert sind Vorrichtungen zur Partikelgrößenbestimmung, Biolumineszenz/Fluoreszenz, Flow Cytometrie, Massenspektrometrie sowie zur Immunoassay-Technologie. Die Arbeitsschritte laufen meist automatisch ab.



Abb. 74 und 75: JBPDS-System³⁹ und Einbau in Fahrzeug⁴⁰ der U.S.-Army

In den USA wurden B-Nachweissysteme auch im Rahmen der Waffen-Inspektion im Irak und anderen Ländern eingesetzt. So standen im Irak den Inspektoren der RAPID-Scanner sowie das BioThreat Screening Kit zur Verfügung [GRABSKI, RICHTER, SELIGER 2003]. Weit verbreitet und ebenfalls im Irak eingesetzt wurden der Handheld Advanced Nucleic Acid Analyzer (HANAA) sowie das auf Bakterien in der Luft spezialisierte System BSM-2000 (Universal Detection Technology). Letzteres wurde auch zusammen mit Bioterrorismus-Detektions-Kits der Firma bei den Olympischen Spielen in Peking 2008 eingesetzt.

In Deutschland werden ebenfalls B-Nachweisverfahren für die militärische Aufklärung verwendet. Allerdings war bisher die Ausstattung des Spürpanzers FUCHS noch nicht

³⁵ Biological Integrated Detection System (or Suit)

³⁶ Integrated Biological Detection System

³⁷ Joint Biological Agent Identification and Diagnostic System

³⁸ Joint Biological Point Detection System

³⁹ Quelle: <http://www.jpeocbd.osd.mil/packs/Default.aspx?pg=1003>

⁴⁰ Quelle: <http://northshorejournal.org/joint-biological-point-detection-system>

adäquat, im neuen Bio-Spürfuchs erfolgt die biologische Aufrüstung. „Der Bio-Spürfuchs führt eine permanente Überwachung der Außenluft durch, um jede Zunahme der Konzentration verdächtiger Partikel innerhalb eines signifikanten Größenbereichs festzustellen und spürt darüber hinaus charakteristische Bio-Moleküle in der Umgebung des Fahrzeugs auf. Sobald Auffälligkeiten festgestellt werden, werden Proben von der Außenluft genommen und zur Analyse in das Fahrzeuginnere geleitet. Die Identifizierung wird auf der Basis genetischer und immunologischer Verfahren⁴¹ im Innern einer hermetisch verschlossenen Analysenkammer (Glove-Box) vorgenommen.“ (Information: Rheinmetall Landsysteme GmbH⁴²). Vom Hersteller werden auch ABC-Feldlabors mit einer Teileinheit zur Analyse biologischer Agenzien angeboten. Hier kommen Verfahren wie ELISA, PCR, GC-MS und HPLC zum Einsatz.

Das System ePaTOX, eine Entwicklung der Unternehmen Diehl BGT Defense und eBiochip Systems (heute: Analytik Jena e-Biochip) und Vertrieb über Bruker Daltonik, ist im Bio-Fuchs für die Detektion von BW-Toxinen vorgesehen. Auch im zivilen Bereich findet es bereits zahlreiche Anwendungen, zz. sind ca. 40 Geräte in 8 Ländern im Einsatz. [HINTSCHE 2008]. Bereits vor Jahren soll das System bei einer Großübung für Notärzte in Hamburg getestet worden sein⁴³, nähere Informationen dazu konnten nicht erhalten werden.

In [HÜLSEWEH, MARSCHALL 2005] wird u. a. über das Opticon-PCR-Gerät berichtet, welches bei der **ABC-Abwehrtruppe** und in der **Marine** eingeführt ist.

Von diesen militärischen Entwicklungen profitiert auch der **Zivil- und Katastrophenschutz**. Viele Länder sind gerade dabei, sich auf Grund der weiterhin anhaltenden bedrohlichen Lage mit Equipment zur Biodetektion auszustatten. So wurde nach Aussagen von [SCHIRK 2009] der Dräger Bio-Agent Test vom ungarischen Zivilschutz und Militär, von der Schweiz, von China zur Olympiade 2008 sowie von Südafrika im Vorfeld der Fußball-Weltmeisterschaft 2010 beschafft.

Viele Einrichtungen, darunter auch einige Feuerwehren, probieren selbständig oder als Partner im Rahmen von Forschungsprojekten kommerziell angebotene Test aus.

So wird in der **Feuerwehr- und Katastrophenschutzschule Rheinland-Pfalz** in Koblenz und in der **Feuerwehr Hamburg**, Technik- und Umweltwache, schon seit Jahren der BioSniffer (BVB-CONSULT) vorgehalten. Er wendet sich direkt an Einsatzkräfte des zivilen und militärischen Bereichs; innerhalb einer Minute soll man lt. Hersteller einen Hinweis auf eine biologische Kontamination erhalten. Der Test eignet sich z. B. für die Untersuchung von Postgut, Münzen und Banknoten, Pulver-Proben und pulverförmig kontaminierten Waren in Kaufhäusern. Auf Grundlage des Prinzips der Biolumineszenz kann anhand des Vergleiches mit einem Schwellenwert entweder Entwarnung gegeben werden, zur Vorsicht gemahnt bzw. Alarm ausgelöst werden. Nach [PETTER 2008] ist die Produktion des BioSniffers eingestellt.

⁴¹ Näheres konnte nicht in Erfahrung gebracht werden

⁴² <http://www.rheinmetall-ag.com/index.php?fid=1581&lang=3>

⁴³ http://www.europaeische-sicherheit.de/alt/2005/2005_08/Umschau/2005,08,umschau.html#nav09

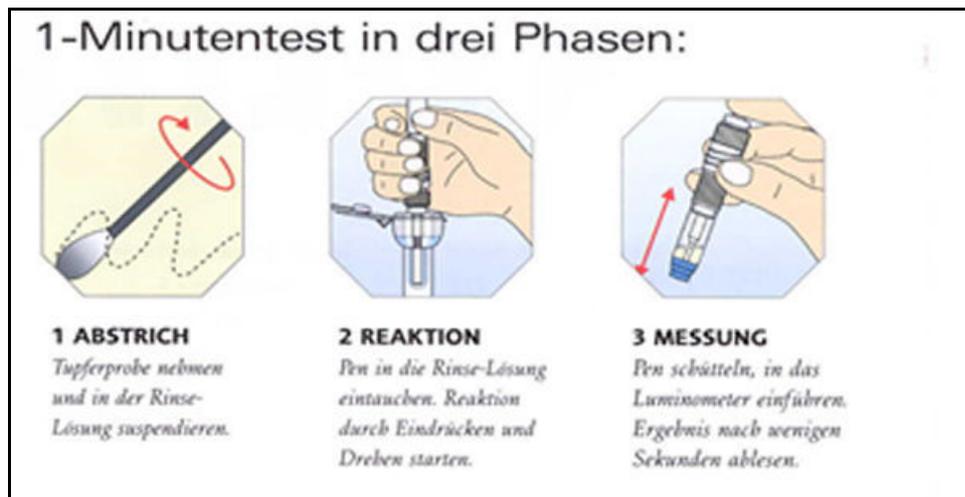


Abb. 76: Durchführung der Messung mittels BioSniffer (Quelle: [BVB-CONSULT])

Die **Feuerwehr Wien** beschäftigt sich schon seit Längerem mit der Problematik B-Detektion. Zurzeit halten sie auf ihrem Umweltmessfahrzeug das Prime Alert-System (Scott) vor. Laut [BROHS 2008] wurde bisher nur mit den Probe-Testkits geübt, ein realer Einsatz erfolgte noch nicht. Als positiv wird angesehen, dass mit einem einzigen Test die 12 vom CDC als bakterielle Bedrohung eingestuft Erreger nachgewiesen werden. Zur Untersuchung der Toxine (Botulismus-Toxin, Ricin) werden zusätzlich Teststreifen für eine immunologische Analyse verwendet. Nachteilig ist, dass keine Viren erfasst werden und dass bei der Untersuchung von Vollkornmehl und Hefe falsch-positive Ergebnisse erhalten wurden. Deshalb erfolgt in diesen Fällen eine Überprüfung mit klassischen Tests (Jod-Stärke-Nachweis, Zuckerlösung). Im Rahmen von Marktforschung und einer Machbarkeitsstudie werden zz. auch andere B-Detektionsmöglichkeiten von [BROHS 2008] betrachtet, wobei u. a. an das ePaTOX sowie an die Systeme von Idaho Technologies für die nächste Generation des Umweltmessfahrzeuges (Erweiterung der Biodetektion) in Erwägung gezogen werden.

Im Rahmen einer **BIO-Task-Force** arbeiten in **Essen** Vertreter der Feuerwehr, verschiedener Kliniken und des Gesundheitswesens zusammen (Mikrobiologen, Krankenhaushygienikern, Infektiologen und Desinfektoren). Neben der Erarbeitung von Konzepten zum Schutz vor biologischen Gefahren und speziell zum Infektionsschutz für die Feuerwehr und den Rettungsschutz werden weiterhin regelmäßige Einsatzübungen durchgeführt. So wurde in Essen im November 2008 in einer Übung der Ernstfall eines Anschlages mit biologischen Kampfstoffen trainiert. Im Realfall unterteilt sich die Unterstützung der BIO-Task-Force ähnlich dem TUIS-Konzept in 3 Stufen. Zu den Leistungen gehören neben der Beratung auch die Vermittlung von Schutzausrüstungen und Benennung von Laboratorien sowie die Probenahme⁴⁴. Zur Ausstattung (auf ABC-Erkunder bzw. Schnelleinsatzkoffer/Rucksack) gehören u. a. die folgenden B-Schnelltests: Dräger Bio-Agent Test, Grippe Schnelltest, Luminometer (ATP-Messung), Lackmuspapier, Test auf Eiweiß und Stärke. Prinzip ist der Nachweis von biologischem Material möglichst unabhängig mit mehreren Bestimmungsmethoden. [LEMBECK, SPORS 2009]

⁴⁴ http://www.idf.nrw.de/lehrebereich/katalog/enb/spors_enb3_07_btf.pdf



Abb. 77 und 78: Rucksack der BIO-Task-Force Essen (Quelle: [Spors])

Als **die** Organisation in der nichtpolizeilichen Gefahrenabwehr zeigen viele Feuerwehren Interesse an den neu auf dem Markt befindlichen B-Detektionssystemen. Im Falle des Dräger Bio-Agent Test erwerben nach [SCHIRK 2009] vor allem Feuerwehren mit Umweltmessaufgaben (z. B. Augsburg, Mannheim) dieses System.

Obwohl viele dieser Tests/Handhelds laut Hersteller einfach zu bedienen sind, sollte gründlich geprüft werden, wo es sinnvoll ist, solche Systeme einzusetzen. Neben dem Handling ist entsprechendes Fachwissen auf den Gebieten der Probenahme, Probenaufbereitung und vor allem Hintergrundwissen zur Interpretation der Messergebnisse (u. a. Problematik falsch-positiv/falsch-negativ, Beeinflussung durch Matrix-Effekte) unbedingt erforderlich. Eine aussagekräftige, verlässliche Nachweismethode, die ohne weitere Überprüfung durch andere Systeme vor Ort eingesetzt und mit wenig Arbeitsaufwand und ohne Sachkenntnis angewendet werden kann, gibt es noch nicht⁴⁵.

Auch sollte die Nutzung von B-Detektionssystemen in ein entsprechendes Gesamtkonzept eingeordnet werden. Was es hierbei im Umfeld noch zu beachten gilt, wird u. a. in [NIEDERWÖHRMEIER ET AL. 2007], [RUDOLPH 2007], [SASSE ET AL. 2007] sowie in der vfdb-Richtlinie 10/02 (Feuerwehr im B-Einsatz) ausführlich dargelegt. Nicht zuletzt sind Fragen der Zuständigkeit zu klären. Der Einsatz von Systemen zur B-Detektion sollte deshalb speziell ausgestatteten und geschulten Bereichen, wie Biologische Task-Force, Analytische Task Force (ATF), ABC-Erkunder, evtl. Einheiten im Rahmen von Konzepten Umwelt/Messen vorbehalten bleiben.

8 Zusammenfassung und Ausblick

Die Freisetzung von Mikroorganismen stellt eine große Gefahr für die menschliche Gesundheit dar. Naturkatastrophen, Laborunfälle und Havarien, der Ausbruch von Tierseuchen und das epidemische Auftreten von Infektionskrankheiten können Auslöser sein. Mit den Ereignissen des 11. Septembers 2001 wurde auch die Gefahr des Bioterrorismus präsent. In den vergangenen Jahren wurden umfangreiche Vorkehrungen getroffen; hierzu gehören organisatorische Vorbereitungen wie die Erarbeitung von Szenarien und Notfallplänen und die Beschaffung von Impfstoffen, aber auch Weiterentwicklungen in der Labordiagnostik zur schnellen und verlässlichen Erkennung relevanter biologischer Agenzien. Da im Falle des Auftretens einer B-Gefahrenlage der Zeitfaktor die entscheidende Rolle beim wirksamen Reagieren und damit

⁴⁵ Persönliche Meinung der Autorin

Schadensbegrenzung spielt, liegen Schwerpunkte vor allem im Bereich Monitoring (Frühwarnsysteme) und Schnelldiagnostik in Laboratorien und im Vor-Ort-Einsatz.

Die Analytik vor Ort bietet den Vorteil, dass keine Transportmaßnahmen notwendig sind, die wertvolle Zeit kosten und logistischen Aufwand bedeuten. Naheliegender wurden gerade für den militärischen ABC-Schutz, in letzter Zeit aber auch für den zivilen Bereich B-Detektionssysteme für den Einsatz in mobilen Labors oder als so genannte Handhelds entwickelt. Vielfach wurden hierfür bereits in der Labordiagnostik etablierte Verfahren wie PCR-Technologie und Immunoassays verwendet. Aber auch optische und spektroskopische Methoden wurden Grundlage für die Schnellanalytik. Im Rahmen der Studie wird ein Überblick über die kommerziell erhältlichen B-Detektionssysteme gegeben⁴⁶, einige davon werden näher erläutert. Es wird deutlich, dass es eine große Vielzahl dieser Systeme auf dem internationalen Markt gibt und es sehr schwierig ist, diese untereinander zu vergleichen und Empfehlungen zu geben. Es wurde trotzdem versucht, unter Verwendung von Literaturquellen eine gewisse Bewertung vorzunehmen. Kriterien, die potenzielle Nutzer bei der Auswahl unbedingt berücksichtigen sollten, werden genannt.

Es wurde festgestellt, dass sich neben einer großen Zahl an Forschungseinrichtungen und Herstellern im internationalen Maßstab auch Einrichtungen in Deutschland intensiv mit dieser Problematik beschäftigen (WIS, RKI, BBK, BNI u. a.). Die praktische Anwendung von biologischen Nachweissystemen zur Vor-Ort-Analytik steckt jedoch noch in den Kinderschuhen. Vor kurzem wurde damit begonnen, einzelne Systeme in Deutschland in größerem Umfang zu vertreiben und mit Produktschulungen bei Interessenten aufzutreten. Was fehlt, sind Empfehlungen oder Bewertungen von anerkannten Einrichtungen/Labors ähnlich den „offiziellen Methoden“ in den USA. So sind es z. B. mehr oder weniger Eigeninitiativen, wenn Feuerwehren oder andere Gefahrenabwehrorganisationen B-Detektionssysteme erwerben und für Testzwecke/Einsatzübungen verwenden. Etablieren werden sich diese Systeme vor allem in der geplanten Biologischen Task Force des Bundes (nähere Angaben siehe [WARNER 2007]). Ebenfalls im Rahmen der Analytischen Task Forces (ATF), ABC-Erkunder, regionaler biologischer Einsatzgruppen⁴⁷, evtl. speziell ausgestatteter und geschulter Umwelt-/Mess-Einheiten wäre eine Anwendung denkbar. Hierfür sind einheitliche Konzepte auf Bundes- und Länderebene notwendig.

Auf der anderen Seite laufen schon seit Jahren Forschungsprojekte zum Thema (z. B. „Biologische Task Force“, „Erprobung eines transportablen MALDI-TOF MS basierten Detektionssystems zur Analyse biologischer Agenzien“, „Entwicklung eines B-Probennahmesatzes für den ABC-Schutz im erweiterten Katastrophenschutz“), an denen auch Vertreter der Praxis teilnehmen. [BMBF 2007] Hierbei ist es vor allem wichtig, Anforderungen aus Anwendersicht zu formulieren und abschließend das Handling unter realen Bedingungen zu testen.

Mit dem Ziel, die zivile Sicherheit in Deutschland zu erhöhen, werden vom BMBF z. B. entsprechende Verbundprojekte gefördert. Im Bereich "Detektionssysteme für chemische, biologische, radiologische, nukleare und explosive Gefahrstoffe (CBRNE-Gefahren)" befasst sich das Projekt BiGrudi mit der Risikobewertung, ultraschnellen Detektion und Identifizierung von bioterroristisch relevanten Agenzien. „In dem Forschungsverbund soll eine schnelle Diagnostik zur Risikobewertung von BT-verdächtigen Proben entwickelt werden, die außerhalb von Speziallabors durchgeführt werden können. ... Es soll eine mobile Diagnostikplattform entstehen, die entsprechend geschulten Einsatzkräften (first responder) den simultanen, schnellen und sensitiven Nachweis unterschiedlicher BT-relevanter Agenzien, wie Bakterien, Viren und Toxine, erlaubt. Es werden parallel zwei auf unterschiedlichen Messprinzipien beruhende diagnostische Nachweissysteme entwickelt, die auf den innovativen Plattformen APPROVE-B der Zenteris GmbH und ABICAP der FZMB

⁴⁶ ohne Anspruch auf Vollständigkeit

⁴⁷ Analog Biologische Task Force in Essen

GmbH basieren. ... Durch die Generierung eigener Nachweisreagenzien wird zusätzlich die Unabhängigkeit Deutschlands beim Nachweis von BT-Agenzien sicher gestellt.“ [RKI 2008]

Die mobile Schnellanalytik biologischer Agenzien wird sich weiter etablieren. Hierbei wird es in Zukunft nicht nur ausschließlich um die typischen BW-Erreger gehen, sondern auch um weitere Erreger wie SARS, Vogelgrippe, Geflügelpest u. ä. sowie gentechnisch veränderte Organismen. Dabei darf nicht außer Acht gelassen werden, dass es sich bei der schnellen Vor-Ort-Detektion meist nur um erste Anhaltspunkte (ja-/nein-Antwort auf das Vorliegen BW-relevanter Agenzien bzw. biologischen Materials, Klassifizierung) handelt. Auch bei der spezifischen Bestimmung der einzelnen Bakterien, Viren und Toxine wird eine anschließende Laborbestätigung notwendig bleiben. In beiden Bereichen spielen Qualitätssicherungsmaßnahmen eine ganz wichtige Rolle. „Für den gesamten Bereich der Erregerdiagnostik sind regelmäßige Ringversuche durchzuführen, um eine externe Qualitätssicherung (EQA) zu gewährleisten.“ [BANNERT ET AL. 2007]

Allgemein geht die Entwicklung hin zu reagenzienfreien Systemen (spektroskopische Methoden), DNA-Diagnose-Technologien wie PCR, DNA/RNA-Microarrays, Antikörper-Antigen-Diagnostik wie Handheld Immunoassay-Chromatographie (HHA), magnetische microbead-based Assays, Mikrofluidiksysteme - "Lab on Chip", Fluoreszenz-Imaging, Elektrochemische Lumineszenz (ECL). Interessant sind neben neuen Messprinzipien auch die Multiplexfähigkeit, Miniaturisierung, Robustheit im Feld. Die Problematik Probenaufbereitung/Probenmatrix/Querempfindlichkeit sowie eine hohe Zuverlässigkeit (keine falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnisse) erfordern nach wie vor Entwicklungsarbeit.

Es ist spannend, in der nächsten Zeit weiterhin die Innovationen auf diesem Gebiet zu verfolgen, interessante Schlagzeilen gibt es bereits heute:

- ⇒ „Codierte Nano-Drähte entlarven Biowaffen“⁴⁸
- ⇒ „Schneller Geflügelpestnachweis“⁴⁹
- ⇒ „Neues innovatives Massenspektrometer zur Proteinanalytik in Betrieb genommen“⁵⁰
- ⇒ „Dünnschicht-Transistoren zur Erkennung von Krebs und Biowaffen. Analysegerät soll Mobiltelefon-Größe erreichen“⁵¹
- ⇒ „Biotoxin threat nipped in the blood“⁵²
- ⇒ „Virenschnüffler über den Wolken“⁵³
- ⇒ „Geruchssensoren sollen Wein und Sprengstoff erkennen“⁵⁴
- ⇒ „Plasmonic terahertz detectors for biodetection“⁵⁵ usw.

⁴⁸ <http://www.bionity.com/news/d/57091/>

⁴⁹ http://www.intervet.de/News/Fokusthemen/geflugelpest/aktuelle_Meldungen.asp

⁵⁰ <http://www.analytik-news.de/Presse/2008/284.html>

⁵¹ <http://www.golem.de/0511/41841.html>

⁵² <http://www.homeland1.com/homeland-security-columnists/doug-page/articles/402119-biotoxin-threat-nipped-in-the-blood/>

⁵³ <http://www.heise.de/tr/Virenschnueffler-ueber-den-Wolken-/artikel/91267>

⁵⁴ <http://www.golem.de/0805/59546.html>

⁵⁵ http://ieeexplore.ieee.org/xpl/freeabs_all.jsp?arnumber=4689477

Anlage 1: Biologische Kampfstoffe – „Dirty Dozen“ (nach [OWR])

	Krankheit/ Erreger	Inkubations- zeit	Übertragung/ Aufnahme	Mensch/ Mensch	Inf.-Dosis (Aerosol)	Symptome	Meldepflicht	Letalität
B	Lungenmilzbrand/ <i>Bacillus anthracis</i>	2-7 Tage i.d.R. 48 Std.	Inhalation	nein	8.000- 50.000	Unspezifisch: zunächst wie Atemwegsinfektion, später Lungenentzündung, Bluthusten, hohes Fieber, Schock. Weitere Formen: Darm-/Hautmilzbrand (selten, nicht als B-Kampfstoff)	Verdacht Erkrankung Tod	unbehand. 80-90 %, behandelt < 60 %
B	Lungenpest/ <i>Yersinia pestis</i>	wenige Stunden	Ratten-/ Menschenfloh Inhalation	hoch	100-500	Akut: hohes Fieber, Kopf-/Gliederschmerzen, Lungenentzündung mit blutig-eitrigem Auswurf, Erbrechen, Pestsepsis, Hirnhautentzündung	Verdacht Erkrankung Tod	unbehand. > 95 %
B	Tularämie/ <i>F. tularensis</i>	1-14 Tage	Inhalation Ingestion Perkutan	nein	10-50	Kopfschmerzen, Bindehautentzündung, Husten, Lungenentzündung, Erbrechen, Lymphknotenvergrößerung, Fieber	Erreger- Nachweis	unbehand. > 30 %, be- hand. 5 %
B	Brucellose/ <i>Brucella suis</i>	3-60 Tage	Inhalation Ingestion	selten	10-100	Müdigkeit, Leber-/Milzvergrößerung, Husten, Kopf-/Muskel-/Gliederschmerzen, Fieber	Erreger- Nachweis	gering
B	Q-Fieber/ <i>Coxiella burnetti</i>	3-40 Tage	Inhalation Ingestion	selten	1-10	Fieber, Husten, Kopf-/Rückenschmerzen, Abgeschlagenheit, Lungenentzündung	Erkrankung Tod	gering
B	Rotz/ <i>B. mallei</i> , <i>B. pseudomallei</i>	2 Tage bis Jahre	Inhal./Ingest. Perkutan	selten	gering	Schweres Krankheitsgefühl, Fieber, Abszessbildung (auch in inneren Organen)		unbehand. hoch
V	Pocken/ <i>Variola-Virus</i>	8-18 Tage	Inhalation	hoch	10-100	Früh: Kopf-/Rückenschmerzen, Fieber, Erythem, Exanthem: Ausbreitung von Gesicht/Armen über Beine zum Rumpf (Reihenfolge: Papeln, Pusteln, Schorf), auch an Handflächen/Fußsohlen	Verdacht Erkrankung Tod	ungeimpft 25-50 %, geimpft 3 %
V	Venez. Equine Enzephalitis/ <i>VEE-Virus</i>	5-15 Tage	Inhalation Mücken	selten	1-10	Fieber, Unwohlsein, Schüttelfrost, Müdigkeit, Kopf-/Muskelschmerzen, Verwirrtheit, Krampfanfälle	Verdacht Erkrankung Tod	gering
V	Marburg-Fieber/ <i>Marburg-Virus</i>	5-7 Tage	Inhalation Ingestion Mücken	mittel	1-10	Kopf-/Halsschmerzen, Bindehauteinblutungen, Schwindel, fleckiger Ausschlag, Schock, Nierenversagen, gestörte Blutgerinnung	Verdacht Erkrankung Tod	hoch
T	Botulismus/ <i>Cl. botulinum</i>	Latenzzeit Std. – Tage	Inhalation Ingestion	nein	LD50: 0,001 µg/kg	Lichtscheu, Doppelbilder, Schluckstörungen, Lähmungen bei erhaltenem Bewusstsein	Verdacht, Erkran., Tod	hoch (> 60 %)
T	Ricin-Intoxika- tion/ Ricin	3 Std. - Tage	Inhal./Ingestion Perkutan	nein	LD50: 30-50 µg/kg	Husten, Atemnot, Magen-Darm-Beschwerden, Fieber, Lungenödem, Schock		hoch
T	SEB-Intoxikation/ <i>Staphyl.-Toxin</i>	Latenzzeit 1-6 Std.	Inhalation Ingestion	nein	ID50/Pers. 0,03 µg	Husten, Brustschmerzen, Atemnot, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen	gehäuftes Auftreten	gering

B = Bakterien, V = Viren, T = Toxine

Anlage 2: Vergleich ausgewählter B-Detektionssysteme (nach [MSA])

Company	MSA	Idaho Technologies	Response Biomedical Corp.	Idaho Technologies	Research International	MesoSystems/ Tetracore
Product	BIOSENSOR 2200R	RAZOR	RAMP	RAPID	RAPTOR	Biocapture/BTA™-Test
Technology	Immunoassay based (patent pending)	Real-time Fluorescent detection	Lateral flow immuno-assay/immunochem.	PCR	Optical waveguide/ immunochemical	Bioaerosol collect./ immunochromatogr.
Weight	3,18 kg	4,13 kg	2,27 kg	22,68 kg	6,35 kg	3,40 kg
Battery life	8 hours/50 tests	25 hours/5 tests	25 hours	AC only, not battery powered	8 hours	1 hour
Test time	5 minutes	12 samples in 30 min/ 50 min total time	15 minutes	2 min startup and 32 samples in 25 min	15 min startup and 15 min test	30 minutes
Standalone operation	yes	yes	yes	no, computer required	yes	yes
Operating cond.	5°C to 40°C	0°C to 40°C	2°C to 24°C	-10°C to 45°C	1°C to 35°C	4°C to 41°C
Shelf life	1 year at room temp.	6 month at room temp.	1 year at room temp.	6 month at room temp.	30 days at room temp., 3 month at 4°C	1 year at room temp.
Controls	yes, positive & neg.	yes	no	yes	no	no
Non-destructive test	yes	yes	no	yes	no	no
False positive rate	1 in 1 Mio.	not published	not published	not published	20.000 in 1 Mio.	20.000 in 1 Mio.
Anthrax	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Ricin	yes	no	yes	no	yes	yes
Botulism	yes*	yes	yes	no	yes	yes
SEB (Staph.)	yes	no	no	yes	yes	yes
Plaque	yes*	yes	no	yes	no	no
Multiplexed testing	yes	yes	no	yes	yes	no
RFID capable	yes	no	yes	no	no	no
IP67 certification	yes	not published	not published	not published	not published	not published

*) currently being tested

Anlage 3: Übersicht über auf dem Markt befindliche biologische Detektoren (unter Verwendung von: [EMANUAL, FRUCHEY 2007], [GUIDE 2007], [LIM ET AL. 2005], [HERMANN 2009] u. a.)

Name (Manufacturer)	PCR	Immuno-assay	other Methods	Mobility
ABCDS-Sentry Automated Bioaerosol Collection and Detection System (Constellation Technology)		x		Standoff
ABI 2720 (Applied Biosystems)	x			Lab, Mobile Lab
ABI 9700 (Applied Biosystems)	x			Lab
ABI 9800 (Applied Biosystems)	x			Mobile Lab
ABI PRISM 7000 PCR (Applied Biosystems)	x			Lab
ABI PRISM 7300 PCR (Applied Biosystems)	x			Lab
ABI PRISM 7500 PCR (Applied Biosystems)	x			Lab
ABI PRISM 7500 PCR Fast (Applied Biosystems)	x			Lab
ABI PRISM 7900 HT / Thermal Cyclers (Applied Biosystems)	x			Lab
ABI Prism 9800 (Applied Biosystems)				Lab, Mobile Lab
ABI StepOne (Applied Biosystems)	x			Lab, Mobile Lab
ABICAP (SENOVA, Vertrieb: DiaVita)		x		Field Use
ACA-ABS		x		Lab, Mobile Lab
AD 200 Absorbance Detector (Beckman Coulter)		x		Lab, Mobile Lab
AD 340 Absorbance Detector (Beckman Coulter)		x		Lab, Mobile Lab
Advnt BADD™ Biowarfare Agent Detection Devices (ADVNT Biotechnologies)		x		Field Use
Advnt ProStrips (Vertrieb Dräger als Bio-Agent Test) (ADVNT Biotechnologies)		x		Field Use
Affymetrix GeneChip (AFFYMETRIX, Inc.)			Molecular/DNA Microarray	Fixed
AflaCup Test Kit ELISA (International Diagnostics Systems)		x		Mobile Lab, Field Use
Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies)	x	x	Gas chromatography	Lab, Fixed
Agilent 6850 / Agilent 6850 Series II Network GC (Agilent Technologies)				Lab, Fixed
AgPath-ID™ One-Step RT-PCR Kit (Ambion)	x			Lab, Field Use
AirSentinel (MesoSystems)			Non-specific biological particle detector	Fixed
Alexa Biosensors dotLab (Alexa Biosensors)		x		Mobile Lab
Alexeter Defender TSR (Alexeter Technologies)		x		Handheld

Anlage 3: Übersicht über auf dem Markt befindliche biologische Detektoren, Fortsetzung 1
(unter Verwendung von: [EMANUAL, FRUCHEY 2007], [GUIDE 2007], [LIM ET AL. 2005],
[HERMANN 2009] u. a.)

Name (Manufacturer)	PCR	Immuno- assay	other Methods	Mobility
Alexeter Guardian Reader (Alexeter Technologies)		x		Mobile Lab, Field Use
Ambri ICS™ Biosensor (AMBRI)			Biosensor	Fixed
ANP NIDS® Nano-Intelligent Detection System (ANP Technologies, Inc.)		x		Handheld
ANP Rapid Response Hand Held Assay (RRHHA) (ANP Technologies, Inc.)		x		Handheld
Anthrigen (Collaborative Genetics)		x		Lab, Mobile Lab
APDS (LLNL)	x	x		Lab
API TOF Mass Spectrometer (Analytica of Branford)			Mass spectroscopy	Fixed
APPROVE-B (Zeneris)	x	x		Lab, Mobile Lab
APSYS (Bruker Daltonik)	x		PCR and Microarray	Lab, Mobile Lab
ASAP II (Research International)			various	Lab
Assurance® EHEC EIA (BioControl Systems, Inc.)		x		Handheld
ATOFMS Aerosol TOF Mass Spectrom (TSI Incorporated)			Mass spectroscopy	Fixed
Autotrack, Continuous Flow ATP Detector (Biotrace International, Ltd.)			ATP Bioluminescence	Mobile Lab
BADD (Sigma-Aldrich Fine Chemicals)		x		Lab, Mobile Lab, Field Use
BARC Bead Array Counter (Naval Research Laboratory)		x		Handheld
BAWS Biological Aerosol Warning (Lockheed Martin)			Fluorescence	Standoff, Fixed
BAX System (Dupont Qualicon)	x			Fixed
Bayer Quantiplex System 340 (Bayer Diagnostics)			Molecular/Branched DNA	Fixed
BD FACSCaliber (BD Biosciences Immunocytometry Systems)			Flow cytometry/ Fluorescence	Fixed
BD FACSCount (337858) (BD Biosciences Immunocytometry Systems)		x		Fixed
BDS2 (Echo Technologies, Inc.)			Optical Sensor	Mobile Lab, Field Use
Beacon Aflatoxin Plate Kit (Beacon Analytical Systems, Inc.)		x		Mobile Lab, Field Use
Bio-Alloy Smart Material Sensor (IatroQuest Corporation)		x		Mobile Lab, Field Use
BioBadge® 100 (ICx Technologies, Inc.)			Non-specific biological particle detector	Handheld
BioCapture® 650 (ICx Technologies, Inc.)			Non-specific biological particle detector	Handheld

Anlage 3: Übersicht über auf dem Markt befindliche biologische Detektoren, Fortsetzung 2
(unter Verwendung von: [EMANUAL, FRUCHEY 2007], [GUIDE 2007], [LIM ET AL. 2005],
[HERMANN 2009] u. a.)

Name (Manufacturer)	PCR	Immuno- assay	other Methods	Mobility
BioCheck™ Powder Screening Test Kit (20/20 Gene Systems Inc.)		x		Handheld
Biocore 2000 / 3000 (Biacore)			Ligand/Surface Plasmon Resonance (SPR)	Fixed
BIODET-400 Lab. Instr. (Ciencia Inc.)		x		Lab
BIODET-400 Hand-held (Ciencia Inc.)		x		Handheld
Bio Detector (BD) (Smiths Detection Danbury)		x		Lab, Mobile Lab
BioFlash® (Innovative Biosensors, Inc.)		x	Antikörper auf B-Zellen	Lab, Mobile Lab
Biological Agent Sensor (EOO, Inc.)			Lidar	Sensor for UAV
Biological Alarm Monitor MAB (Proengin USA)			Flame Spectrophotometry	Mobile Lab
Biological Integrated Detection System X-BIDS (US Army Soldiers and Biological Chemical Command APG)			various	Mobile Lab
BioMAPP (BAE Systems)	x	x		Lab, Mobile Lab
Bio-Reveal ATP Detection System / SYSTEMSURE PLUS luminometer (Bio-Reveal)			ATP Technology	Handheld
Bio Smoke Detector (LLNL)	x		Physical/Flow cytometry	Fixed
BioSniffer (BvB Consult) (wird nach [PETTER 2008] nicht mehr produziert)			ATP Technology	Mobile Lab, Field Use
Biosniffer Continuous Monitoring Detector for Biowarfare Agents (Akers Bioscience, Inc.)			Non-specific biological particle detector / photometry	Fixed
Biotoxin (in Entwicklung) (Sandia National Laboratories)			Detects toxins in blood	Handheld
BioVeris BV Detection System (BioVeris Corporation)		x		Lab
BioVeris M1M Analyzer (BioVeris Corporation)	x			Mobile Lab
BioVeris M1R (BioVeris Corporation)		x		Lab
BioVeris M384 (BioVeris Corporation)		x		Fixed
BioVigilant (BioVigilant Systems, Inc.)			Partical detector, Fluorescence	Standoff, Lab
Biowaffen-Schnelltests (MiproLab)				Lab, Mobile Lab, Field Use
BSM-2000 (Universal Detection Technology – UDTT)			spectrometric/ Luminescence	
CANARY Bioaerosol Sensor (MIT Lincoln Laboratory / Innovative Biosensors, Inc.)		x	B cell based	Lab

Anlage 3: Übersicht über auf dem Markt befindliche biologische Detektoren, Fortsetzung 3
(unter Verwendung von: [EMANUAL, FRUCHEY 2007], [GUIDE 2007], [LIM ET AL. 2005],
[HERMANN 2009] u. a.)

Name (Manufacturer)	PCR	Immuno- assay	other Methods	Mobility
CANARY Biosensor (MIT Lincoln Laboratory / Innovative Biosensors, Inc.)		x	B cell based	Lab
Capillary Electrophoresis System GPA 100 (GROTON Biosystems)			Optical detection	Fixed
Cellex Rapid Flu Test (Cellex)			Enzymatic, Chemi- luminescence	Handheld
Cellex Rapid Flu Test – Autom. (Cellex)			Enzymatic	Lab
Cepheid GX1 Integrated Thermocycler (Cepheid)	x			Lab, Mobile Lab
ChemImage EAGLE (ChemImage)			Raman spectroscopy	Lab, Mobile Lab
ChemImage FALCON II (ChemImage)			Raman spectroscopy	Lab
ChemImage Handheld Raman Imager (ChemImage)			Raman spectroscopy	Handheld
ChemImage RBI Robot (ChemImage)			Raman spectroscopy	Mounted onto unmanned ground vehicles (UGV)
ChemSensing Colorimeter Sensor (ChemSensing, Inc.)			Colorimetric	Lab, Mobile Lab, Field Use
Chimera System (Thermo Hybaid)	x			Lab
Clear Lake Medical- Automated Disposable (Clear Lake Medical Foundation Inc.)	x	x		Mobile Lab
Clear Lake Medical CD-M (Clear Lake Medical Foundation Inc.)			Imaging system	Mobile Lab
CBMS Chemical-Biological Mass Spectrometer (Oak Ridge National Lab, Bruker)			Mass spectroscopy	Lab, Mobile Lab
CombiMatrix Biothreat Detection System (CombiMatrix)			Microarray	Mobile Lab
Compact, Quantum Dots Based Biosensor (The Aerospace Corporation)		x		Mobile Lab, Field Use
Coriolis® / Coriolis®MS / Coriolis®FR (Bertin Technologies)			Bio-aerosol sampler	Standoff, Field-Use
DELFLIA (Perkin-Elmer)		x		Lab, Mobile Lab
DNA Engine Thermal Cycler / Opticon™ (MJ Research, Inc.)	x			Fixed
Dräger Bio-Agent Test (siehe auch Advnt ProStrips) (Dräger Safety)		x		Field Use
DTX 800 Multimode Detector (Beckman Coulter)		x		Lab, Mobile Lab
DTX 880 Multimode Detector (Beckman Coulter)		x		Lab, Mobile Lab
Dycor CFLAPS (Dycor)			Non-specific biological particle detector	Standoff

Anlage 3: Übersicht über auf dem Markt befindliche biologische Detektoren, Fortsetzung 4
(unter Verwendung von: [EMANUAL, FRUCHEY 2007], [GUIDE 2007], [LIM ET AL. 2005],
[HERMANN 2009] u. a.)

Name (Manufacturer)	PCR	Immuno-assay	other Methods	Mobility
Dycor XMX (Dycor)			Non-specific biological particle detector	Standoff, Field Use
E. coli 0157 Visual Immunoassay (VIA) (TECRA International Pty Ltd.)		x		Lab, Mobile Lab, Field Use
EAI BioHAZ™ (EAI Corporation)		x	Non-specific test for DNA and protein	Handheld
ECBC STORM (Edgewood Chemical Biological Center)	x	x	Variouse	Lab, Mobile Lab
ECBC TAC-BIO (Edgewood Chemical Biological Center)			Non-specific biological particle detector	Standoff, Field Use
ElectraSense™ (CombiMatrix)			Microarray (ECD)	Lab
ENIGMA FL (Enigma Diagnostics)	x			Mobile Lab
ePaTOX (eBiochip Systems/Fraunhofer Institut für Siliziumtechnologie, Vertrieb: Bruker Daltonik)		x		Mobile Lab, Field Use
Eppendorf Mastercycler (Eppendorf)	x			Lab, Mobile Lab
FLAPS II/III Fluorescence Aerosol Particle Sizer (TSI Incorporated)			Non-specific biological particle detector/ Fluorescence	Standoff, Fixed
FLASAS Particle Size and Shape with Fluorescence (Biral)			Non-specific biological particle detector/ Fluorescence	Fixed
Gen-Probe Leader 450i (Gen-Probe)			Chemiluminescence	Lab, Fixed
GeneTAC Biochip System (Genomic Solutions)			Molecular/Protein Array	Fixed
HANAA Handheld Advanced Nucleic Acid Analyzer (LLNL)	x			Handheld
Handheld Fluor. Polar. Reader (OmniSite BioDiagnostics, Inc.)		x		Handheld
Handheld Fluor. Strip Reader (OmniSite BioDiagnostics, Inc.)		x		Handheld
HandyLab-EIMB (HandyLab Inc.)	x			Handheld
HHAs (DARPA)		x		Handheld
HiLight Array Detection System (Qiagen)			Molecular/Array-based	Fixed
HKDNA Human VDS AIV H5 Detection Kit (Hai Kang Life Corporation Limited)	x			Mobile Lab, Field Use
HKDNA LOAC (Hai Kang Life Corporation Limited)			Microarray	Lab, Mobile Lab, Field Use
HMB Portable Biohazard Detector (BioTech International, Inc.)			Non-specific biological particle detector	Handheld
HPLC Diode Array Detector 20/20 (GROTON Biosystems)			HPLC/ Diode array detector	Fixed

Anlage 3: Übersicht über auf dem Markt befindliche biologische Detektoren, Fortsetzung 5
(unter Verwendung von: [EMANUAL, FRUCHEY 2007], [GUIDE 2007], [LIM ET AL. 2005],
[HERMANN 2009] u. a.)

Name (Manufacturer)	PCR	Immuno- assay	other Methods	Mobility
HPLC Fluorescence Detector FD500 (GROTON Biosystems)			HPLC/spectroscopy	Fixed
IBI P-CAN (IBI)			B cell based	Lab
IBIS T5000™ Biosensor (IBIS / Bruker Daltonik)	x		PCR and Mass spectrometry	Lab
iCycler iQ™ / iCycler™ Thermocycler (Bio-Rad Laboratories)	x			Lab
Idaho Tech FilmArray™ System (Idaho Technology)	x		Microarray	Lab, Mobile Lab
Idaho Tech JBAIDS (Idaho Technology)	x			Lab, Mobile Lab
Idaho Tech R.A.P.I.D.® System (Idaho Technology)	x			Mobile Lab
Idaho Tech RAZOR® System (Idaho Technology)	x			Handheld
IDIS Infectious Disease Identif. System (Applied Biosystems)	x			Lab
IDS Integrated Detection System (Sceptor)	x			Lab
Immulite 2000 (DPC)		x		Lab
Invader Assay (The Third Wave)			Enzymatic	Lab, Mobile Lab, (Field Use)
Invitrogen LUX Light Upon Extension (Invitrogen)	x			Lab, Mobile Lab, (Field Use)
Invitrogen MAPP-DS (Invitrogen)			Resonance light scattering	Mobile Lab, Field Use
Invitrogen PathAlert	x			Mobile Lab, Field Use
Isothermal Sequencing and Cycling Primer (Nugen Technologies Inc.)			Microarray	Fixed
J-Series Modulator, Non-Dispersive InfRed (NDIR) (OPTRA, Inc.)			IR spectrometry	Standoff
JBPDS Joint Biological Point Detection System (General Dynamics Armament and Technical Products Developed for U.S. Army SBCCOM)		x	Fluorescence, various	Standoff
KT1030 HazCat Anthrax Screening Test Kit (Haztech Systems, Inc.)		x		Mobile Lab
KT1235 HazCat® WMD Kit (Haztech Systems, Inc.)		x		Mobile Lab
KT1040 HazCat® MicroCat/ WMD (Haztech Systems, Inc.)			Microscopy	Mobile Lab
KT1050 HazCat® Tier 4 System (Haztech Systems, Inc.)			Microscopy	Mobile Lab
Label-Free Exponential Signal-Amplification System LEXSAS (BCR Corporation)			Molecular/Branched DNA	Fixed
LD 400 Luminescence Detector (Beckman Coulter, Inc.)			Luminescence	Mobile Lab

Anlage 3: Übersicht über auf dem Markt befindliche biologische Detektoren, Fortsetzung 6
(unter Verwendung von: [EMANUAL, FRUCHEY 2007], [GUIDE 2007], [LIM ET AL. 2005],
[HERMANN 2009] u. a.)

Name (Manufacturer)	PCR	Immuno-assay	other Methods	Mobility
LightCycler™ PCR (Roche Applied Science)	x			Mobile Lab
LightTyper (Roche Applied Science)	x			Lab
LTQ Orbitrap XL (ThermoFisher Scientific)			Mass spectroscopy	Lab
Luminex xMAP/100 Analyzer System (Luminex Corporation)		x		Mobile Lab
Lunاسcan Biodetection System (Luna Innovation)		x	Optical Fiber with Fluorescence	Mobile Lab, Field Use
MAGIChip (John Hopkins University of Applied Physics Laboratory)	x	x	Microarray	Mobile Lab, Field Use
MALDI-ToF-MS (Kratos Analytical Inc.)			Mass spectroscopy	Fixed
MALDI-ToF-MS / BioProfiler (Bruker Daltonik)			Mass spectroscopy	Fixed
MAR-Magnetic Assay Reader (Quantum Design)		x	Mutual Induction	Mobile Lab, Field Use
MatriXarray (Roche Applied Science)	x			Lab
MICT™ On-Site System (MagnaBioSciences, LLC)		x	MICT = Magnetic ImmunoChromatographic Test	Mobile Lab, Field Use
minFlow Cytometer (Office of Naval Research)			Physical/Flow Cytometry	Fixed
MICROCYTE® Field Family MICROCYTE® Field MICROCYTE® Aqua (BioDETECT AS)			Non-specific biological particle detector	Mobile Lab
Microfluidic FRET Reader (OmniSite BioDiagnostics, Inc.)		x		Lab, Mobile Lab, Field Use
MicroLog™MicroStation™ (BIOLOG)				Lab
MIDI Sherlock Microbial Identification System (MIDI, Inc.)			Gas chromatography FAME-GC	Lab
MiniCycler Peltier Thermal Cycler / Peltier Thermal Cyclers PTC-100 Thermal Cycler / DNA Engine® Peltier Thermal Cycler / DNA Engine Dyad Thermal Cycler and DNA Engine Tetrad Cycler (MJ Research, Inc.)	x			Fixed
Mini-PCR Fluorescence Reader (OmniSite BioDiagnostics, Inc.)	x			for shuttle craft/ space station
MiniRam, MiniRam II, i-Raman (B&W Tek, Inc.)			Non-specific biological particle detector/Raman	Mobile Lab, Field Use
MiniTOF Linear TOF Mass Spectrometer (Comstock)			Mass spectroscopy	Fixed
Mini VIDAS (Biomeriux)		x		Mobile Lab
MIT Panther Autonomous Sensor (MIT)			B cell based	Lab
MIT Panther Cub (MIT)			B cell based	Lab, Mobile Lab

Anlage 3: Übersicht über auf dem Markt befindliche biologische Detektoren, Fortsetzung 7
(unter Verwendung von: [EMANUAL, FRUCHEY 2007], [GUIDE 2007], [LIM ET AL. 2005],
[HERMANN 2009] u. a.)

Name (Manufacturer)	PCR	Immuno-assay	other Methods	Mobility
MJ Research – The BaseStation® (MJ Research, Inc.)			Molecular Sequencers and Genotypers	Fixed
Mobile Molecular Lab. (MJ Research, Inc.)	x		Molecular Sequencers and Genotypers	Mobile Lab, Field Use
Morphix Chem Bio Detector (Morphix Technologies)			Non-specific biological particle detector	Lab, Mobile Lab
MPD-based BW Detector/P-chip/MPD/2004 (BioTraces, Inc.)		x		Handheld
MSD Cartridge Reader (Meso Scale Discoveries)		x	Electrochemiluminescence (ECL)	Mobile Lab, Field Use
MSD Sector Imager 6000 (Meso Scale Discoveries)		x	ECL	Lab
MSD Sector PR (Meso Scale Discoveries)		x	ECL	Lab
MultiPhoton Detection Portable (BioTraces, Inc.)		x		Mobile Lab, Field Use
MultiPhoton Detection Tabletop (BioTraces, Inc.)		x		Lab
Murex SUDS (Abbott Diagnostics)		x		Handheld
NanoChip® Molecular Biology Workstation (Nanogen)			Microarray	Lab
Nanosphere RuggID/ Nanosphere's Chip Assay (Nanosphere)	x	x		Mobile Lab
Northrop Grumman MCAD			Non-specific biological particle detector / FT-IR	Standoff, Fixed
NRL Array Biosensor (Naval Research Laboratory)		x		Mobile Lab, Field Use
NucliSens EasyQ System (Biomerius)	x			Fixed
On-Chip Amplification (Nanogen)			Molecular/Strand Displacement Amplif.	Fixed
Optical Immuno-assay (Thermobiostar)		x		Mobile Lab, Field Use
Opticon, DNA Engine (Bio-Rad Laboratories, Inc.)	x			Lab
OraQuick (Abbott Diagnostics)		x		Handheld
Palm-Cycler PCR (Corbett Research)	x			Lab
PathoID-Chip (in Entwicklung) (Nanoindent /Bioindent Technolog.)			Various / Lab-on-a-Chip-System	Mobile Lab, Field Use
Port. NanoChip Workstation	x		Microarray	Fixed
Prime Alert™ Biodetection System (GenPrime, Inc. / Scott Health & Safety)		x	Fluorescence	Field Use
Prime Alert™ Biodetection/ Threat Verification System, Model PAE002 (GenPrime, Inc.)		x		Handheld

Anlage 3: Übersicht über auf dem Markt befindliche biologische Detektoren, Fortsetzung 8
(unter Verwendung von: [EMANUAL, FRUCHEY 2007], [GUIDE 2007], [LIM ET AL. 2005],
[HERMANN 2009] u. a.)

Name (Manufacturer)	PCR	Immuno- assay	other Methods	Mobility
ProBio 12+ (OWR)	x	x		Mobile Lab, Field Use
PROFILE® 1 (Model 3560) (New Horizons Diagnostic Corp.)			ATP- Bioluminescence	Handheld
PROFILE-1 ATP Lumin. Sys. (Medtox Diagnostics, Inc.)			Luminescence	Handheld
PROFILE-II (Medtox Diagnostics, Inc.)		x		Handheld
QuickELISA <i>B. anthracis</i> -PA Kit (Immunetics Inc.)		x		Mobile Lab, Field Use
QTL Biosensor 2000/2200 (QTL Biodefense Technology / MSA)		x		Handheld
RapidPlex™ System (ICx Technologies)	x	x		Mobile Lab
RealArt™ PCR Kits (Artus)	x			
Research International BioHawk		x		Field Use
Research International RAPTOR (Research International)		x		Mobile Lab
Research International Analyte 2000 Biowarfare Detection/Analyte 2000 Fiber Optic Detection (Research Inter.)		x	Non-specific biological particle detector/ Fluoroimmunoassay	Mobile Lab
Response Biomedical RAMP (Response Biomedical Corp.)		x		Mobile Lab
RIDASCREEN® ELISA Test Kit (R-Biopharm AG)		x		Handheld
Roto-Gene Real Time DNA Amplifikation System / Roto- Gene 3000 4 Channal Multiplexing System (Corbett Research)	x			Fixed
Rotor-Gene DNA Amp. Sys. (Corbett Research)	x			Lab
RTM-3 (Richardson Technologies, Inc.)			Microscopy	Mobile Lab
SAIC BAND (SAIC)	x	x		Lab
Sapidyne KinExA 3000 (Sapidyne Instruments Inc.)		x		Lab
Sapidyne KinExA Bench Top (Sapidyne Instruments Inc.)		x		Lab, Mobile Lab
Sapidyne KinExA Field Portable (Sapidyne Instruments Inc.)		x		Handheld
Sapidyne KinExA In-Line (Sapidyne Instruments Inc.)		x	Fluorescence	Lab
Seeker CDU™ 220 (DetectaChem LLC)				Handheld
Signify DOA (Abbott Diagnostics)		x	Lateral Flow Immuno- chromatography	Handheld
Smart Cycler PCR (Cepheid)	x			Mobile Lab, Field Use

Anlage 3: Übersicht über auf dem Markt befindliche biologische Detektoren, Fortsetzung 9
(unter Verwendung von: [EMANUAL, FRUCHEY 2007], [GUIDE 2007], [LIM ET AL. 2005],
[HERMANN 2009] u. a.)

Name (Manufacturer)	PCR	Immuno- assay	other Methods	Mobility
SMART II Biothreat Detection Diagnostic Kits /SWIPE Collection Kits (New Horizons Diagnostics Corporation)		x		Field Use
Smiths Bio-Seeq (Smiths Detection Danbury)	x			Mobile Lab, Field Use
Smiths Bio-Seeq II (Smiths Detection Danbury)	x			Mobile Lab, Field Use
Smiths Bio-Seeq Plus (Smiths Detection Danbury)	x			Mobile Lab, Field Use
Smiths Bio-Seeq Mail Sentry System (Smiths Detection Danbury)	x			Standoff, Fixed
Smiths EPBD (Smiths Detection Danbury)		x		Lab
Smiths HazMatID (Smiths Detection Danbury)			Non-specific biological particle detector/FTIR	Mobile Lab, Field Use
Smiths IlluminatIR ML Package (Smiths Detection Danbury)			Non-specific biological particle detector/ Microscopy	Fixed, Vehicle Mounted
Smiths RespondeR RCI (Smiths Detection Danbury)			Non-specific biological particle detector/ Raman spectroscopy	Mobile Lab
Smiths SBS (Smiths Detection Danbury)			Non-specific biological particle detector	Standoff, Fixed
SPFC Single-Particle Fluorescent Counter (Office of Naval Research)			Fluorescence	Mobile Lab
Stratagene Mx3000P (Stratagene Inc.)	x			Lab
Stratagene Mx3005P (Stratagene Inc.)	x			Lab
Stratagene Mx4000 Multiplex PCR Sys. (Stratagene Inc.)	x			Lab
Swift-FM31-LWD Field Microscope (Swift Microscopy)			Microscopy	Mobile Lab
TECRA E. coli 0157 VIA (TECRA International Pty Ltd.)		x		Handheld
TECRA Staph. Entero. VIA (TECRA International Pty Ltd.)		x		Mobile Lab, Field Use
TECRA UNIQUE (TECRA International Pty Ltd.)		x		Mobile Lab, Field Use
TEEMmate™ (JEOL)			GCMS	Lab
Tetracore Bio Threat Alert ELISA (Tetracore, Inc.)		x		Mobile Lab, Field Use
Tetracore Bio Threat Alert Test Strips & Optical Reader (Tetracore Inc., Alexeter Technol.)		x		Field Use
Tetracore RedLine Alert™ Test		x		Field Use
Threshold System (Molecular Devices)	x			Lab, Mobile Lab

Anlage 3: Übersicht über auf dem Markt befindliche biologische Detektoren, Fortsetzung 10
 (unter Verwendung von: [EMANUAL, FRUCHEY 2007], [GUIDE 2007], [LIM ET AL. 2005],
 [HERMANN 2009] u. a.)

Name (Manufacturer)	PCR	Immuno- assay	other Methods	Mobility
TIRF-EC Sensors (in Entwicklung) (TIRF Technologies)			Fluorescence Arrays TIRF-EC	Lab, Mobile Lab, Handheld
Transgenomic WAVE Sys. (Transgenomic)	x		Liquid chromatography	Lab
Transport Kit Portable FT-IR (Thermo Electron Corporation)			Non-specific	Mobile Lab
Triage Meter Tickets (Biosite Inc.)		x		Mobile Lab, Field Use
TSI BEAR (TSI Incorporated)			DNA Hybridization	Lab
UDTT Bioterrorism Detection Kits ; Test Strips, Test Kits (Universal Detection Technology)		x		Field Use
Uni-Lite NG (Biotrace International, Ltd.)			ATP Bioluminescence	Handheld
UPT Handheld Sensor		x		Handheld
UVAPS Ultra Violet Aerodynamic Particle Sizer (TSI Incorporated)			Non-specific biological particle detector	Fixed
Verigene ID (Nanosphere, Inc.)		x	Nanoparticle Probes	Mobile Lab, Field Use
Veritide Bacterial Spore Detector (Veritide)			Optical detection	Field Use
VeroTect (Biral)			Non-specific biological particle detector	Mobile Lab
VIDAS (Biomeriux)		x		Mobile Lab
VIP for EHEC (BioControl Systems, Inc.)		x		Field Use
Vitek (bioMerieux)				Lab
4WARN Sentry 3000 / 4WARN CB Systems V.2 or V.3: Real Time BA Detection (General Dynamics Canada)			Fluorescence	Standoff, Mobile Lab
ZeptoMARK and SensiChip (Zeptosens AG)			Microarray	Lab

Literaturverzeichnis

- [AOAC NEWS] AOAC News: Initiative Yields Effective Methods for Anthrax Detection; RAMP and MIDI, Inc., Methods Approved. Inside Laboratory Management. AOAC International, November/Dezember 2004
- [AVONDET ET AL.] Avondet, M.-A.; Hofmann, W.; Landolt, St.: Lateral Flow Assay. Labor Spiez. URL: <http://www.labor-spiez.ch> (Stand: 3/09)
- [BAKS 2007] Bundesakademie für Sicherheitspolitik: Studienkonferenz Biologische Bedrohungen, Berlin 2007. URL: <http://www.baks.bundeswehr.de> (Stand: 2/09)
- [BANNERT ET AL.2007] Bannert, N.; Biederbick, W.; Brockmann, S.; Busch, U.; Dorner, B.G.; Dorner, M.B.; Finke, E.J.; Grunow, R.; Jacob, D.; Nattermann, H.; Niederwöhrmeier, B.; Niedrig, M.; Pauli, G.; Sasse, J.: Diagnostik von Infektionserregern und Toxinen. Biologische Gefahren I. Handbuch zum Bevölkerungsschutz, Bonn 2007, S. 166-187
- [BBK 2007] Global denken – lokal handeln. Jahresbericht 2007, Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe
- [BMBF] Bundesministerium für Bildung und Forschung: Forschungsprogramm für die zivile Sicherheit. URL: <http://www.bmbf.de/de/11773.php> (Stand: 1/09)
- [BMBF 2007] Forschung für die zivile Sicherheit. Eine Bestandsaufnahme: Forschungslandschaft und Ansprechpartner. Bundesministerium für Bildung und Forschung. Bonn, Berlin 2007. URL: http://www.bmbf.de/pub/forschung_fuer_zivile_sicherheit_eine_bestandsaufnahme.pdf (3/09)
- [BMBF 2008] Forschung für die zivile Sicherheit. Detektion von Gefahrstoffen. Bonn, Berlin 2008. URL: http://www.bmbf.de/pub/Zivile_Sicherheit_Gefahrstoffe.pdf (Stand: 3/09)
- [BONIN 2008] Bonin, S.: Vergleich nationaler Biosicherheitskonzepte, Center for Security Studies (CSS), ETH Zürich, September 2008
- [BRANDL, BACHOFEN 2002] Brandl, H.; Bachofen, R.: Mögliche Überwachungssysteme für Anthrax-Sporen. Studie über Monitoring-Systeme im Bereich B-Terror im Kanton Zürich. Umweltpraxis Nr. 32, Dez. 2002, S. 19 ff.
- [BRAVATA ET AL. 2004] Bravata, D. M.; Sundaram, V.; McDonald, K. M.; Smith, W. M.; Szeto, H.; Schleinitz, M. D.; Owens, D. K.: Evaluating Detection and Diagnostic Decision Support Systems for Bioterrorism Response. Emerging Infectious Diseases. Vol. 10, No. 1, January 2004. URL: <http://www.cdc.gov/eid>
- [BROHS 2008] Brohs, F.: Feuerwehr Wien, 2008, persönliche Mitteilung
- [BvB-CONSULT] Fa. BvB-Consult GmbH Stuttgart. URL: http://bvb-consult.de/biosniffer_d.htm (Stand: 7/03)
- [BVS] Interdisziplinäres Expertennetzwerk Biologische Gefahrenlagen. URL: <http://www.bevoelkerungsschutz.de> (Stand: 1/09)

- [DOBLHOFF] Doblhoff, O.: Biologische Agenzien und biologische Sicherheit. Unterlagen zur Vorlesung. Institut für Angewandte Mikrobiologie, Universität für Bodenkultur Wien. URL: <http://www.boku.ac.at/IAM/efb/doblhoff/biosafety.pdf> (Stand: 1/09)
- [DOMKE 2006] Domke, J.: „ABC-Einheiten“ im Katastrophenschutz – ist die Detektion biologischer Agenzien vor Ort bald möglich? 112 MAGAZIN 6/2006, S. 27 ff.
- [ELLERBROK 2009] Ellerbrok, H.: Robert Koch-Institut (RKI), Berlin, 2009, persönliche Mitteilung
- [EMANUEL, FRUCHEY 2007] Emanuel, P. A.; Fruchey, I. R.: Biological Detectors. Market Survey 2007 Edition. Edgewood Chemical Biological Center. URL: <http://www.edgewood.army.mi> (Stand: 2/09)
- [FOCK 2003] Fock, R.: Großschadenslagen durch biologische Agenzien. Bundesministerium des Inneren (Hrsg.): Leitfaden für die ärztliche Versorgung im Katastrophenfall. Berlin 2003, S. 346-360
- [FOCK 2004] Fock, R.: Außergewöhnliche biologische Gefahren. In: Biologische Gefahren. Beiträge zum Bevölkerungsschutz. Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe. Bonn 2004, S. 17-24
- [FOCK 2006] Fock, R.: Großschadenslagen durch biologische Agenzien: Überlegungen für ein bundeseinheitliches Managementkonzept. Robert Koch-Institut, Berlin. In: Katastrophenmedizin – Leitfaden für die ärztliche Versorgung im Katastrophenfall. Berlin 2006
- [FOCK 2007] Außergewöhnliche biologische Lagen. In: Biologische Gefahren I. Handbuch zum Bevölkerungsschutz, Bonn 2007, S. 26-39
- [GESSLER ET AL. 2007] Gessler, F.; Pagel-Wieder, S.; Avondet, M.-A.; Böhnel, H.: Evaluation of lateral flow assays for the detection of botulinum neurotoxin type A and their application in laboratory diagnosis of botulism. Diagnostic Microbiology & Infectious Disease Vol. 57, Issue 3, p. 243-249
- [GRABSKI, RICHTER, SELIGER 2003] Grabski, R.; Richter, S.; Seliger, U.: Reaktionsvermögen der nichtpolizeilichen Gefahrenabwehr auf terroristische Anschläge in Sachsen-Anhalt, Teil I: Situationsanalyse. Institut der Feuerwehr Sachsen-Anhalt, Heyrothsberge 2003, nicht veröffentlicht
- [GREENWOOD 1997] Greenwood, D. P.: A Relative Assessment of Putative Biological-Warfare Agents. Technical Report 1040. Lincoln Laboratory, Massachusetts Institute of Technology, 1997. In: [SCHNURPFEIL 2000]
- [Grunow et al. 2000] Grunow, R.; Splettstoesser, W.; McDonald, S.; Otterbein, C.; O'Brien, T.; Morgan, C.; Aldrich, J.; Hofer, E.; Finke, E.-J.; Meyer, H.: Detection of *Francisella tularensis* in Biological Specimens Using a capture Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, an Immunochromatographic Handheld Assay, and a PCR. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. Vol. 7, No. 1, Jan. 2000, p. 86-90

- [Guery 2005] Guery, M.: Risiko- und Verwundbarkeitsanalyse Bioterrorismus. Bulletin 2005 zur schweizerischen Sicherheitspolitik. Forschungsstelle für Sicherheitspolitik, Zürich 2005. URL: <http://www.isn.ethz.ch/crn> (Stand: 2/09)
- [GUIDE 2007] Fatah, A. A.; Arcilesi, R. D.; Chekol, T.; Lattin, Ch. H.; Sadik, O. A.; Aluoch, A.: Guide for the Selection of Biological Agent Equipment for Emergency First Responders, 2nd Edition, Guide 101-06. Preparedness Directorate Office of Grants and Training, U.S. Department of Homeland Security, March 2007
- [HERMANN 2009] Hermann, M.: Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe (BBK), Bonn, 2009, persönliche Mitteilung
- [HINTSCHE 2008] Hintsche, R.: Analytik Jena e-Biochip, 2008, persönliche Mitteilung
- [HOFFMANN 2007] Hoffmann, K.: Einsatzmöglichkeiten der Elektronenmikroskopie (EM) zum Virusnachweis in der veterinär- und Humanmedizin. LUA-Mitteilungen 3/2007, LUA Dresden
- [HÜLSEWEH, MARSCHALL 2005] Hülseweh, B.; Marschall, H.-J.: Schnelle simultane Detektion von B-relevanten Viren mit Hilfe Real-Time-Reverse-Transkriptions-Polymerase-Kettenreaktion (rt-RT-PCR). Einblicke 2005, S. 12. Wehrwissenschaftliche Institut für Schutztechnologien - ABC-Schutz
- [IVSS 1995] Sicherer Umgang mit biologischen Agenzien. Biotechnologie, Gentechnik. Teil 1 Grundlagen. Methoden, Anwendungen, Sicherheitsaspekte. Internationale Sektion für die Verhütung von Arbeitsunfällen und Berufserkrankungen in der chemischen Industrie der Internationalen Vereinigung für Soziale Sicherheit (IVSS), Heidelberg 1995
- [KING ET AL. 2003] King, D.; Luna, V.; Cannons, A.; Cattani, J.; Amuso, P.: Performance Assessment of Three Commercial Assays for Direct Detection of *Bacillus anthracis* Spores. Journal of Clinical Microbiology, Vol. 41, No. 7, July 2003, p. 3454-3455
- [KÖTTER 2007] Kötter, W.: Die Gefahr kommt auch aus den Hochsicherheitslabors. Experten beraten in Genf über die Stärkung des Biowaffen-Verbots. Biowaffen-Konferenz in Genf, 20. August 2007. URL: <http://www.uni-kassel.de/fb5/frieden/themen/Biowaffen/konferenz07.html> (Stand: 1/09)
- [LEMBECK, SPORS 2009] Lembeck, T.; Spors, J.: Feuerwehr Essen, 2009, persönliche Mitteilung
- [LEONHARDT 2006] Leonhardt, J.: Industriefeste IMS-Systeme für Industrie- und Umweltmonitoring im unteren ppb-Bereich. Institut für Umwelttechnologie GmbH Berlin. Vortrag auf der 3rd CONFERENCE OF ADVANCED SCIENCE zum Thema Sensorsysteme, 2006. URL: http://www.leibniz-institut.de/cms/pdf/Leonhardt-Industriefeste_ims_Systeme_im_unteren_ppb-Bereich.pdf (Stand: 3/09)
- [LIM ET AL. 2005] Lim, D. V.; Simpson, J. M.; Kearns, E. A.; Kramer, M. F.: Current and Developing Technologies for Monitoring Agents of Bioterrorism and Biowarfare. Clinical Microbiology Reviews, Oct. 2005, p.583-607. URL: <http://www.asm.org> (Stand: 2/09)

- [MSA] BIOSENSOR 2200R Biological Agent Detector Competitive Comparison. URL: <http://media.msanet.com/na/usa/portableinstruments/toxicgasandoxygenindicators/Biosensor2200R/BIOSENSORsalesPres.ppt> (Stand: 3/09)
- [NIEDERWÖHR-MEIER 2005] Niederwöhrmeier, B.: Immunologischer Schnelldachweis von BW-Agenzien mit Mikropartikeln. Einblicke 2005, S. 14. Wehrwissenschaftliche Institut für Schutztechnologien - ABC-Schutz
- [NIEDERWÖHR-MEIER 2005/2] Niederwöhrmeier, B.: Immunchromatischer Nachweis von B-Kampfstoffen. Einblicke 2005, S. 18. Wehrwissenschaftliche Institut für Schutztechnologien - ABC-Schutz
- [NIEDERWÖHR-MEIER ET AL. 2007] Niederwöhrmeier, B.; Derakshani, N.; Uelpenich, G.; Finke, E. J.; König, M.: Probenahme und initiale Bewertung bei biologischen Lagen. In: Biologische Gefahren I. Handbuch zum Bevölkerungsschutz, Bonn 2007, S. 131-148
- [OWR] Arten biologischer Kampfstoffe. URL: http://www.owr.de/go/owr/de/home/knowledge/biological_warfare_agents.xhtml (Stand: 3/09)
- [PETTER 2008] Petter, F.: Feuerwehr Hamburg, 2008, persönliche Mitteilung
- [RKI 2008] RKI koordiniert interdisziplinäres Verbundprojekt aus dem Sicherheitsforschungsprogramm der Bundesregierung. Robert Koch-Institut 2008. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Biosicherheit/BiGRUDI__Info.html (Stand: 3/09)
- [RL EG 2000] Richtlinie 2000/54/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 18. September 2000 über den Schutz der Arbeitnehmer gegen Gefährdung durch biologische Arbeitsstoffe bei der Arbeit (Siebte Einzelrichtlinie im Sinne des Artikels 16, Absatz 1 der Richtlinie 89/391/EWG) vom 10. Oktober 2000
- [RUDOLPH 2007] Rudolph, R.: Vorgehensweise bei Verdacht auf Ausbringung einer biologischen Substanz aus Sicht der Feuerwehr. In: Biologische Gefahren I. Handbuch zum Bevölkerungsschutz, Bonn 2007, S. 121-130
- [SASSE ET AL. 2007] Sasse, J.; Brockmann, S.; Maidhof, H.; Uelpenich, G.; Derakshani, N.: Probenverpackung/-versand, Transport und rechtliche Voraussetzungen. In: Biologische Gefahren I. Handbuch zum Bevölkerungsschutz, Bonn 2007, S. 149-165
- [SCHIRK 2009] Schirk, O.: Dräger Safety AG & Co. KGaA, 2009, persönliche Mitteilung
- [SCHNURPFEIL 2000] Schnurpfeil, R.: Beiträge zum Themenbereich Gefahren, Gefahrstoffe und Beurteilung der ABC-Gefahrensituation SKK/PG9. URL: <http://www.abcgefahren.de/ausbildung/dateien/allg/schnurpfeil.pdf> (Stand: 2/09)
- [SCHULZ 2001] Schulz, S.: Biologische Waffen. Bevölkerungsschutz 1/2001, S. 25-30
- [SETH CARUS 1998] Seth Carus, W.: Working Paper Bioterrorism and Biocrimes. The Illicit Use of Biological Agents Since 1900. Center for Counterproliferation Research, National Defense University, Washington D. C., USA, 1998

- [SOHNS 2000/1] Sohns, T.: Schutz vor B-Waffen in den Händen von Terroristen, Teil 2. Europäische Sicherheit 6/2000, S. 43-45
- [SOHNS 2000/2] Sohns, T.: Schutz vor B-Waffen in den Händen von Terroristen, Teil 1. Europäische Sicherheit 5/2000, S. 27-29
- [SPORS] Spors, J. : Biologische Lagen, PP-Präsentation, Feuerwehr Essen, 2009, internes Arbeitsmaterial
- [TOMASO ET AL. 2007] Tomaso, H.; Thullier, P.; Seibold, E.; Guglielmo, V.; Buckendahl, A.; Rahalison, L.; Neubauer, H.; Scholz, H. C.; Splettstoesser, W. D.: Comparison of Hand-Held Test Kits, Immunofluorescence Microscopy, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, and Flow Cytometric Analysis for Rapid Presumptive Identification of *Yersinia pestis*. Journal of Clinical Microbiology, Vol. 45, No. 10, Oct. 2007, p. 3404-3407
- [U.S. HS 2006] Homeland Security Research Corporation: U.S. Bio-Detection Homeland Security Technology & Market Forecast – 2007-2012. Juni 2006 (Inhaltsverzeichnis unter: URL: http://www.mindbranch.com/catalog/print_product_page.jsp?code=R455-54)
- [VANDERBEEK 2007] Vanderbeek, R.: From a distance. CBRNeWORLD Summer 2007, p. 48-51. URL: <http://www.cbrneworld.com>
- [WARNER 2007] Warner, D.: Das Forschungsvorhaben „Biologische Task Force“. Brandschutz – Deutsche Feuerwehr-Zeitung 5/2007, S. 335-342
- [WHO 2005] World Health Organization: Frequently asked questions regarding the deliberate use of biological agents and chemical as weapons. URL: <http://who.int/csr/delibepidemics/faqbioagents/en/print.html> (Stand: 1/2009)
- [WILLIAMS] Williams, N. M.: Lidar Detection of Chemical and Biological Weapons. URL: <http://cndls.georgetown.edu/applications/postertool/index.cfm?fuseaction=poster.display&posterID=867> (Stand: 3/09)
- [WIRTZ, GOTTSCHALK, WEBER 2003] Wirtz, A.; Gottschalk, R.; Weber, H.-J.: Management biologischer Gefahrenlagen. Überlegungen zur notwendigen Infrastruktur in Ländern und Kommunen. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 11/2003
- [ZUNDER 2005] Zunder, S.: Die Bedrohung durch den Bioterrorismus und das Management „biologischer Gefahrenlagen“ in Deutschland. Diplomarbeit, Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg 2005