

Behördeninspektionen nach GCP, GMP und Pharmakovigilanz-Regularien bei pharmazeutischen Unternehmen und sonstigen Einrichtungen

Teil 1: Die Regularien in einer Übersicht

Dr. med. Claus Kori-Lindner¹, Prof. Dr. Barbara Sickmüller²
und Dr. med. Reinhild Eberhardt³

KoLi – Med.-Wiss.-Service¹, München, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)², Berlin, und Dr. Eberhardt · Clinical Research³, München

Inspektionen werden veranlasst und durchgeführt von der EMEA, den Bundesoberbehörden (BOB) und/oder zuständigen Länderbehörden. Ziel der Inspektionen sind der Schutz der Patienten durch Überprüfen der Regeleinhaltung der Guten Klinischen Praxis (GCP), Guten Herstellungspraxis (GMP), Pharmakovigilanz (PhV) oder der Übereinstimmung mit Angaben der Antragsunterlagen. Inspektionen dienen der Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle durch Überprüfen des Qualitätsmanagementsystem des Sponsors oder der zu inspizierenden Einrichtung.

Die Publikation soll in einem ersten Teil einen zusammenfassenden Überblick über die vielfältigen Regularien im Bereich GCP, GMP und PhV geben. GLP unterliegt dem Regelungsbereich der Chemikaliengesetzgebung und wird an dieser Stelle nur ergän-

zend behandelt. In einem zweiten Teil der Publikation (folgende Ausgabe) werden Art und Durchführung der Behördeninspektionen mit ihren Findings dargestellt.

1. Einführung

Eine Inspektion ist die offiziell von einer zuständigen Behörde durchgeführte Überprüfung von Einrichtungen, Aufzeichnungen, Qualitätssicherungssystemen, allen sonstigen Ressourcen, bei klinischen Prüfungen auch in Prüfstelle(n), Einrichtungen des Sponsors und/oder einer CRO und/oder sonstigen Einrichtungen, die nach dem Dafürhalten der zuständigen Behörde inspiziert werden sollen (nach EG-Richtlinie 2001/20/EG Art. 2).

Audits und Selbstinspektionen sind demnach keine Inspektionen im offiziellen Sinn: Sie stellen aber wichtige interne Qualitätssicherungsmaßnahmen dar.

GCP ist gemäß Richtlinie 2001/20/EG Art. 1 (2) zur klinischen Prüfung ein Katalog international anerkannter ethischer und wissenschaftlicher Qualitätsanforderungen für die Planung, Durchführung, Aufzeichnung, Berichterstattung von klinischen Prüfungen mit dem Ziel die Rechte, Sicherheit, Wohlergehen und Schutz der Studienteilnehmer sowie Glaubwürdigkeit der Ergebnisse zu gewährleisten und die Einhaltung nationaler Rechtsvorschriften sicherzustellen. In Art. 15 „Überprüfung der Übereinstimmung mit der Guten Klinischen Praxis und der Guten Herstellungspraxis“ wird festgelegt, dass zur Überprüfung die Mitgliedstaaten Inspektoren benennen und Inspektionen durchgeführt werden. Das Vorgehen ist im Detail u. a. in Leitlinien beschrieben.

Die **Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis** für Humanarzneimittel und für zur

Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate sind in der Richtlinie 2003/94/EG festgelegt. In Art. 3 „Inspektionen“ gewährleisten die Mitgliedstaaten durch Inspektionen, dass die Hersteller die Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis beachten. Dabei werden spezifische EU-Guidelines für Inspektionen und den Informationsaustausch berücksichtigt.

Die **Pharmacovigilance (PhV)-Inspektionen** sind ausführlich dargestellt in der Guidance on Pharmacovigilance Inspections in EudraLex Vol. 9A (Teil 1, Kapitel 2.4). Mit Umsetzung der Richtlinie 2001/83/EG „zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel“ mit Titel IX „Pharmakovigilanz“ und Titel XI „Überwachung und Sanktionen“ wurde u. a. auch die Rechtsgrundlage für die Durchführung von Pharmakovigilanz-Inspektionen im AMG-Bereich geschaffen.

2. Überwachungsbehörden

Der Vollzug von Bundesrecht (hier Arzneimittelrecht) ist vom Grundsatz her Angelegenheit der Länder (Grundgesetz – GG, Art. 83). In Angelegenheiten, in denen dem Bund die Gesetzgebung zusteht, können selbständige Bundesoberbehörden durch Bundesgesetz errichtet werden (GG, Art. 87, Abs. 3). Das Arzneimittelgesetz (AMG) verwendet

daher die Begriffe: „zuständige Behörde“ und meint damit die nach dem jeweiligen Landesrecht in jedem Bundesland bestimmte Behörde oder „zuständige Bundesoberbehörde“ (BOB) und meint damit nach § 77 AMG das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) und Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). Die Überwachungsbehörden der Länder sind für die Durchführung des Arzneimittelgesetzes bzw. des Tierseuchengesetzes (TierSG) zuständig, soweit nicht Aufgaben der Bundesbehörden berührt sind. Zu deren Aufgaben gehören u. a. die Durchführung von Betriebsbesichtigungen, sei es bei festgestellten Beanstandungen, im Rahmen der Erteilung einer Herstellungserlaubnis bzw. zur Festlegung der allgemeinen GMP-Konformität, zur Beurteilung der Einhaltung der rechtlichen Voraussetzungen bei der Durchführung einer klinischen Prüfung oder während eines Zulassungsverfahrens.

Das **Inspektorat** ist die für die Arzneimittelüberwachung zuständige Organisationseinheit einer Behörde, der die Zuständigkeit für Überwachungsmaßnahmen nach § 64 AMG bzw. § 17e TierSG übertragen wurde. Je nach Aufgabenstellung ist eine Differenzierung in

GMP-, GCP-, PhV-Inspektorat möglich. Das Inspektorat befasst sich insbes. mit der Beurteilung der GMP-, GCP-, PhV-Konformität. Weitere Aufgaben sind vor allem Probenahme(n) gemäß § 65 AMG bzw. § 73 Abs. 4 TierSG, sowie die Bearbeitung der daraus ggf. resultierenden Beanstandungen, die Überwachung von Apotheken (einschließlich der Überwachung der Durchführung des Apothekengesetzes), pharmazeutischen Unternehmen, CROs und Großhandelsbetrieben gemäß § 64 AMG bzw. § 17e TierSG.

2.1. Überwachungsbehörden – Zuständigkeiten

- Das BfArM ist zuständig für Arzneimittel und Medizinprodukte – außer für solche, für die das PEI zuständig ist (§ 77 AMG).
- Das PEI ist zuständig für Sera, Impfstoffe, Blutzubereitungen, Knochenmarkzubereitungen, Gewebezubereitungen, Allergene, Testsera, Testantigene, Gentransfer-Arzneimittel, somatische Zelltherapeutika, xenogene Zelltherapeutika und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile.
- Das BfR ist zuständig für Biologische Sicherheit, Lebensmittelsicherheit und gesundheitlichen Verbraucherschutz.
- Das BVL ist zuständig für Arzneimittel, die zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind.
- Die Überwachungsbehörden der Bundesländer bzw. in ihrem Auftrag die Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) sind zuständig für die regionale Arzneimittelüberwachung. Die ZLG fungiert als Koordinierungsstelle der Länder im Human- und Tierarzneimittelbereich.

2.2. Aufgaben der Bundesoberbehörden

Zu den Aufgaben des Bundes im Vollzug arzneimittelrechtlicher Vorschriften und deren Kontrolle inkl. von Inspektionen gehören u. a. die

- Entscheidung über die Zulassung von Arzneimitteln inkl. der An-

Abkürzungen

AMGVwV	Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes (AMG)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BOB	Bundesoberbehörde (BfArM, PEI)
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
EMA	European Agency for Medicinal Products
GCP	Good Clinical Practice – Gute klinische Praxis
GLP	Good Laboratory Praxis – Gute Laborpraxis
GMP	Good Manufacturing Practice – Gute Herstellungspraxis
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PhV	Pharmakovigilanz
TierSG	Tierseuchengesetz
ZLG	Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten

ordnung von Auflagen und der Entscheidung über die Änderung sowie Aufhebung von Zulassungen (§§ 21 ff. AMG);

- staatliche Chargenprüfung bei Seren, Impfstoffen, Testallergenen (§ 32 AMG);
- Rückruf von Arzneimitteln, bei denen der begründete Verdacht besteht, dass sie nicht vertretbare schädliche Wirkungen haben (§ 69 Abs. 1 S. 3 AMG);
- Entscheidung über die Genehmigung zur Durchführung klinischer Prüfungen (§§ 40 bis 42a AMG).

2.3. Aufgaben der Länderbehörden

Zu den Aufgaben der Länder im Vollzug arzneimittelrechtlicher Vorschriften und deren Kontrolle insbes. der Inspektionen gehören u. a. die

- Überwachung der Hersteller durch regelmäßige Inspektionen (§ 64 AMG);
- Anordnung von Maßnahmen, z. B. Untersagen des Inverkehrbringens, Rückruf, Sicherstellung (§ 69 AMG);
- amtliche Entnahme und Untersuchung von Arzneimittelproben (§ 65 AMG);
- Überwachung klinischer Prüfungen (§ 64 AMG i. V. m. §§ 40 ff. AMG);
- Überwachung von Betrieben und Einrichtungen, die Tierarzneimittel erwerben oder anwenden (§ 64 AMG);
- Überwachung von Großhändlern (§ 64 AMG);
- regelmäßige Überwachung der öffentlichen Apotheken und der tierärztlichen Hausapotheken durch Besichtigungen (§ 64 AMG).

2.4. Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG)

Die ZLG ist die Koordinierungsstelle der Länder im Human- und Tierarzneimittelbereich. Sie dient der Arzneimittelüberwachung in Deutschland u. a. bzgl. Systemdarstellung, Qualitätssicherung in der Arzneimittelüberwachung und Arzneimitteluntersuchung und inter-

Tabelle 1

BOB (BfArM / PEI)	Länderbehörden (zuständige) / ZLG
<p>Prüfen / genehmigen eingereichte Unterlagen vor Studienbeginn</p> <p>inspizieren mit Schwerpunkt: Zulassung / Datensicherheit / Nebenwirkungsmeldungen</p>	<p>Überwachen (vorwiegend) laufende klinische Prüfungen auch nicht zulassungsbezogene Prüfungen</p> <p>inspizieren mit Schwerpunkt: Schutz der Probanden / Schutz der Patienten</p>

ationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Arzneimittelüberwachung zwischen den Mitgliedstaaten der EU, der EU und den Beitrittskandidaten der EU und Drittstaaten.

Im Fokus der Überwachung steht der „Schutz des Patienten“. In der Regel werden Inspektionen von aktuell laufenden klinischen Prüfungen bei Firmen und Prüfarzten durchgeführt. Die Schwerpunkte liegen u. a. in der Überprüfung der Genehmigungen bzw. Zustimmung durch die BOB bzw. Ethik-Kommission (EK), der Einverständniserklärungen, der Probandenversicherungen, Prüfpräparate und Laborkontrollen.

2.5. Verantwortlichkeiten der Bundesoberbehörden bzw. der Länderbehörden / ZLG

GCP-Inspektion nach § 40 Abs. 1 Satz 1 AMG i. V. m. § 15 Abs. 1 GCP-V werden im Rahmen der Überwachung laufender oder bereits abgeschlossener klinischer Prüfungen nach § 64 Abs. 1 AMG durch die zuständige Behörde (zumeist Länderbehörde) bzw. als GCP-Inspektionen im Zulassungsverfahren nach § 25 Abs. 5 Satz 2 AMG regelmäßig, risikoorientiert oder anlassbezogen durchgeführt. Eine Verwaltungsanweisung (VAW) mit entsprechender Anlage (Checkliste) ist noch in Vorbereitung (Tab. 1).

2.6. European Agency for Medicinal Products (EMA)

Die EMA als Überwachungsbehörde bei europäischen Zulassungen ist nach der Verordnung (EU) 726/2004 zuständig für zentral zugelassene Arzneimittel und in Abstimmung mit den Mitgliedstaaten für die Pharmacovigilanz. Informa-

tionen zu den EU-Inspektionen sind im Internet zu finden unter: <http://www.emea.eu.int/Inspections/index.html>. als „Activities of EMEA-Inspections Sector“ responsible for co-ordinating any GMP – Inspections, GCP – Inspections and GLP – Inspections. Auf dieser Website sind zu allen Teilbereichen spezielle SOPs zum jeweiligen Vorgehen zu finden.

2.7. Eine Drittlandinspektion ist eine Inspektion bei Personen, Betrieben, Einrichtungen nach GCP/GMP und/oder ICH GCP-Grundsätzen in Staaten außerhalb der EU und des EWR. Drittlandinspektionen können für den Bereich GMP gemäß § 72a AMG bzw. § 13b Tierimpfstoff-Verordnung auf Antrag eines Importeurs oder auf der Basis der Verordnung 2309/93 durch den CHMP bzw. CVMP der EMA veranlasst werden, Drittlandinspektionen für den Bereich GCP können auf der Basis der Verordnung (EG) 726/2004 durch den CHMP veranlasst werden.

3. Regularien – international / national

3.1. Richtlinie 2001/83/EG „Gemeinschaftskodex“

Nach Titel XI der Richtlinie 2001/83/EG (Art. 111–118) „Überwachung und Sanktionen“ überzeugt sich die zuständige Behörde durch wiederholte und erforderlichenfalls unangemeldete Inspektionen sowie gegebenenfalls durch die Durchführung von Stichprobenkontrollen davon, dass die gesetzlichen Vorschriften über Arzneimittel eingehalten werden. Diese Richtlinie ist in das AMG umgesetzt und findet dort ihren Niederschlag insbes. im 11. Abschnitt „Überwachung“ (§§ 64–69b AMG).

3.2. Richtlinie 2001/20/EG zur klinischen Prüfung

Nach der Richtlinie 2001/20/EG des EU-Parlamentes und Rates zur klinischen Prüfung, Art. 15 Abs. 1, zur „Überprüfung der Übereinstimmung mit GCP und GMP“ benennen die Mitgliedstaaten (MS) Inspektoren, die die Aufgabe haben, in den an einer klinischen Prüfung beteiligten Stellen Inspektionen durchzuführen, insbesondere: in den Prüfstellen, am Herstellungsort des Prüfpräparates, in allen an der Prüfung beteiligten Laboratorien und in den Einrichtungen des Sponsors bzw. der CRO. Für die Inspektion sorgt die zuständige Behörde des betreffenden MS, die die EMEA informiert. Die Inspektionen erfolgen im Namen der europäischen Gemeinschaft, und die Ergebnisse werden von anderen MS anerkannt.

Für die Koordinierung der Inspektionen ist die EMEA im Rahmen ihrer Befugnisse gemäß der VO (EG) Nr. 726/2004 zuständig. Die Mitgliedstaaten können hierbei andere Mitgliedstaaten um Unterstützung bitten.

3.3. Richtlinie 2005/28/EG zur Einhaltung der GCP („GCP-Richtlinie“)

Die Richtlinie 2005/28/EG der Kommission „Grundsätze und ausführliche Leitlinien der Guten Klinischen Praxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate sowie von Anforderungen für die Erteilung einer Genehmigung zur Herstellung oder Einfuhr solcher Produkte enthält bzgl. von Inspektionen u. a. die einschlägigen Kapitel 5. „Inspektoren“ und Kapitel 6. „Inspektionsverfahren“.

Nach Artikel 21 werden die Inspektoren von den Mitgliedstaaten ernannt, sind auf ihre Geheimhaltungspflicht auf vertrauliche Daten hinzuweisen und haben die entsprechenden Daten vertraulich zu behandeln.

Nach Artikel 23 können Inspektionen hinsichtlich der Guten Klinischen Praxis zu folgenden Gelegenheiten stattfinden: a) vor Beginn,

während und nach Abschluss der klinischen Prüfungen; b) als Teil des Verfahrens zur Prüfung von Anträgen auf Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen; c) nach Erteilung einer solchen Genehmigung.

Nach RL 2001/20/EG kann die EMEA unter bestimmten Voraussetzungen die Durchführung von Inspektionen anfordern und diese koordinieren. Inspektionen sind gemäß den Inspektionsanleitungen durchzuführen. Die Mitgliedstaaten tragen durch Erfahrungsaustausch und Schulung Sorge für eine Verbesserung und Harmonisierung der Inspektionsstandards.

3.4. Richtlinie 2003/94/EG zur Arzneimittelherstellung

Die Richtlinie zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate bezieht sich in ihrem Art. 3 „Inspektionen“ auf Artikel 111 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83/EG sowie auf Art. 15 Abs. 1 der RL 2001/20/EG, nach denen die Hersteller die Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis zu beachten hat. Zur Auslegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis berücksichtigen die Hersteller und die zuständigen Behörden die ausführlichen Leitlinien nach Art. 47 Abs. 2 der RL 2001/83/EG, die die Kommission im „Leitfaden für die Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel und Prüfpräparate“ veröffentlicht.

3.5. EudraLex Vol. 10 Clinical Trials

In Eudralex Vol. 10 „Medicinal products for human use in clinical trials (investigational medicinal products)“ befasst sich insbesondere das Kapitel IV „mit den ausführlichen Empfehlungen zu „Qualification of inspectors and inspection procedures for the Verification of Good Clinical Practice Compliance“.

3.6. EudraLex Vol. 9A Pharmacovigilance

In EudraLex Volume 9A – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use – Teil I werden unter 2.4 „Pharmacovigilance Inspections“, als Rahmenwerk für PhV-Inspektionen, spezielle und detaillierte Ausführungen und Vorgaben getroffen mit folgenden Kapiteln:

- Conduct of Inspections
- Targeted Inspections
- Pharmacovigilance System / Product-Specific Inspections
- Requesting and Reporting
- Inspections of Contractors and Licensing Partners
- Inspections in European Economic Area / in Third Countries
- Fees for Inspections Requested by the CHMP
- Procedures for Coordination of Pharmacovigilance Inspection for Centrally Authorised Products / for Pharmacovigilance Inspections
- Unannounced Inspections
- Inspection Reports
- Follow-up of Inspection Findings
- Sharing of inspection information and Regulatory Action

3.7. Arzneimittelgesetz (AMG)

Mit dem AMG wurden u. a. im 11. Abschnitt „Überwachung“ die genannten EG-Regularien in das deutsche Recht implementiert mit

- § 64 Durchführung der Überwachung
- § 65 Probenahme
- § 66 Duldungs- und Mitwirkungspflicht
- § 67 Allgemeine Anzeigepflicht
- § 67a Datenbankgestütztes Informationssystem
- § 68 Mitteilungs- und Unterrichtungspflichten
- § 69 Maßnahmen der zuständigen Behörden

Im Rahmen der Durchführung der Überwachung nach § 64 Abs. 3 AMG hat sich die zuständige Behörde davon zu überzeugen, dass die Vorschriften über den Verkehr mit Arzneimitteln, die Werbung auf dem Gebiete des Heilwesens und

das Apothekenwesen beachtet werden. Augenmerk wird besonders gelegt auf die regelmäßigen aktualisierten Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (PSURs), die auch eine wissenschaftliche Beurteilung des Nutzens und der Risiken des betreffenden Arzneimittels umfassen.

Die Duldungs- und Mitwirkungspflicht nach § 66 AMG legt fest, dass, wer der Überwachung unterliegt, verpflichtet ist, die Maßnahmen zu dulden und die in der Überwachung tätigen Personen bei der Erfüllung ihrer Aufgaben zu unterstützen, insbesondere ihnen auf Verlangen die Räume und Beförderungsmittel zu bezeichnen, Räume, Behälter und Behältnisse zu öffnen, Auskünfte zu erteilen und Entnahme der Proben zu ermöglichen.

Diese Verpflichtung besteht, auch im Hinblick auf Anfragen der zuständigen Bundesoberbehörde insbes. für die sachkundige Personen nach § 14, d. h. dem Leiter der Qualitätskontrolle, aber auch dem Leiter der Herstellung, dem Stufenplan- und dem Informationsbeauftragten sowie deren Vertreter.

3.8. Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes (AMGVwV)

Das AMGVwV nach § 64 AMG findet Anwendung zur Überwachung der Arzneimittelherstellung in Betrieben und Einrichtungen, die Stoffe zur Arzneimittelherstellung herstellen, prüfen, lagern, verpacken und in den Verkehr bringen. Das AMGVwV findet auch Anwendung auf die Überwachung der klinischen Prüfung, Durchführung von

Inspektionen nach GCP-V, Überwachung des Heilmittelwerbegesetzes und den Arzneimittelverkehr in Apotheken. Das AMGVwV enthält hierzu zwei sehr ausführliche eigene Paragraphen (§ 4 Inspektionen und § 5 Probenahme).

Inspektionen sind darnach die vor Ort durchgeführten Überprüfungen, Beurteilungen, Beobachtungen oder Besichtigungen zu unterschiedlichen Zwecken. Inspektionen dienen u. a. der

- Entscheidung über die Zulassung;
- staatlichen Chargenfreigabe;
- Feststellung, ob die Vorschriften über die Pharmakovigilanz eingehalten werden;
- Feststellung, ob die Vorschriften über den Verkehr mit Arzneimitteln und über das Apothekenwesen beachtet werden sowie das im Verkehr befindliche Werbematerial den Vorschriften über die Werbung auf dem Gebiet des Heilwesens entspricht;
- der Feststellung, ob die anerkannten Grundregeln für die Herstellung und die Sicherung ihrer Qualität für Arzneimittel oder Wirkstoffe eingehalten werden, die nicht in Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaft oder anderen Mitgliedstaaten des Europäischen Wirtschaftsraums hergestellt oder geprüft werden.
- Inspektionen werden entweder von der zuständigen Bundesoberbehörde oder der jeweiligen Landesbehörde durchgeführt.

Detaillierte Vorgaben insbesondere für die Behörden sind in § 4 und § 5 AMGVwV aufgeführt und haben Konsequenzen für die zu überwachenden Einrichtungen.

3.9. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-V)

Die Inspektionen bei klinischen Prüfungen werden nach § 15 GCP-V durchgeführt und umfassen Inspektionen im Rahmen der Überwachung laufender oder bereits abgeschlossener klinischer Prüfungen nach § 64 Abs. 1 AMG durch die zuständige Behörde im Namen der EG.

Inspektionen zur Überprüfung der Übereinstimmung mit den Angaben aus den (Studien-) Unterlagen nach § 7 (Antragstellung) oder § 10 (Nachträgliche Änderungen) oder mit den Zulassungsunterlagen nach § 22 Abs. 2 Nr. 3 AMG werden durch die zuständige Bundesoberbehörde durchgeführt.

Eine Zusammenstellung der Literatur folgt am Schluß von Teil II (nächste Ausgabe).

Korrespondenz:

Dr. med. Claus Kori-Lindner,
KoLi – Med.-Wiss.-Service,
Mettenstr. 11,
80638 München,
e-mail: kori-lindner@t-online.de