

## 1 EINLEITUNG

Clenbuterol ist ein synthetisch hergestellter Abkömmling des körpereigenen Hormons Adrenalin. Chemisch leitet es sich vom Phenylethanolamin, dem Grundskelett einer Vielzahl von Stoffen mit sympathomimetischen Eigenschaften, ab. Clenbuterol wird seit langem als Therapeutikum in der Human- und Veterinärmedizin verwendet. Seit 1984 sind clenbuterolhaltige Tierarzneimittel in den meisten Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU) zugelassen.

Seit langem wird in der Fachliteratur beschrieben, dass eine in hohen, weit über der therapeutischen Dosis, liegenden Dosen durchgeführte Behandlung mit  $\beta_2$ -Agonisten bei Tieren zu einer Verminderung des Fettaufbaus bei erhöhtem Muskelzuwachs (Ricks et al., 1984; Coleman et al., 1986; Willams et al., 1987; Miller et al., 1986 und 1988; Schiavetta et al., 1990) und zu einer Verbesserung der Futtermittelverwertung (Hanrahan et al., 1987a und b) führt. Dieser, wegen seiner Wirkung als „Umverteiler“ der Nährstoffe im Kohlenhydrat-, Lipid- und Proteinstoffwechsel auch als „repartitioning effect“ bezeichnete Wirkungsmechanismus wird bei Clenbuterol allerdings erst mit Dosierungen erreicht, die ein vielfaches über der therapeutischen Dosis liegen (s. 2.4.2). Für die Fleischerzeuger sind die zu erwartenden reduzierten Futterkosten und die bessere Einstufung der Schlachtkörper infolge geringerer Fettanteile von besonderem Interesse. Die Verwendung von  $\beta$ -Agonisten als Wachstumsförderer wurde in der Europäischen Union generell abgelehnt, da zur Erreichung von Masteffekten so hohe Dosisgaben notwendig wären, dass sie zu einer erheblichen Akkumulation in den essbaren Geweben führen würden (Rinke, 1990; Elliott et al. 1993a und 1995).

Für die amtliche Überwachung war die Kontrolle des legalen Clenbuteroleinsatzes von Anfang an schwierig. Bei einem Nachweis von Clenbuterol in Rückstandskontrollproben konnte selten rechtlich einwandfrei geklärt werden, ob die gefundenen Rückstände auf eine legale therapeutische Anwendung oder auf eine illegale Anwendung zurückzuführen waren. Eine EU-weit einheitliche Regelung für die Einordnung von Clenbuterolrückständen fehlte. In Deutschland waren Beurteilungswerte für den Clenbuterolnachweis in Niere (1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) und Leber (1,8  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) bei Rind, Schaf und Pferd in der Anlage 1 der Fleischhygieneverordnung festgelegt. Für die Kontrolle des Clenbuteroleinsatzes im Erzeugerbetrieb gab es keine Bewertungsgrundlagen. Für die amtliche Überwachung bestand lediglich die Möglichkeit, Betriebsinspektionen auf der Grundlage des Arzneimittelgesetzes durchzuführen und die in der Verordnung über tierärztliche Hausapotheken geregelte Nachweispflicht der Tierärzte bei verschreibungspflichtigen Tierarzneimitteln zu kontrollieren. Die amtliche Rückstandskontrolle stützte sich hauptsächlich auf die Quantifizierung des Clenbuterolgehaltes im Urin und, bei Probenahmen auf dem Schlachthof, zusätzlich auch in

der Leber. Obwohl im Urin häufig und zum Teil auch in der Leber Clenbuterolrückstände zu finden waren, reichten die vorhandenen Beurteilungsgrundlagen zum Nachweis von Anwendungsverstößen oft nicht aus.

Das hohe Missbrauchspotential von Clenbuterol wird unter anderem dadurch deutlich, dass im europäischen Ausland (Spanien, Frankreich, Italien) in den vergangenen Jahren immer wieder Fälle von Intoxikationen bei Verbrauchern nach Verzehr von hoch mit Clenbuterol belasteten Lebern oder Fleisch aufgetreten sind (s. dazu 2.7).

Jahrelang wurde innerhalb der EU nach Möglichkeiten gesucht, die Anwendung von clenbuterolhaltigen Tierarzneimitteln bei lebensmittelliefernden Tieren wirksam zu kontrollieren. Für die Überwachung auf dem Schlachthof wurde auf der Grundlage der Verordnung (EWG) 2377/90 des Rates vorgeschlagen, Höchstmengen (Maximum Residue Limits - MRLs) für Rinder und Pferde in Leber und Niere von 0,5 µg/kg, im Muskel von 0,1 µg/kg und für Rinder in Milch von 0,05 µg/kg festzulegen (Summary report der EMEA, 1995). Für die Kontrolle im Erzeugerbetrieb wurde von der Firma Boehringer vorgeschlagen, Grenzwerte (sogenannte „cut-off“-Konzentrationswerte) festzulegen, mit deren Hilfe zwischen legaler therapeutischer und illegaler Anwendung von Clenbuterol zu Mastzwecken unterschieden werden könne (Quirke, 1994a). Quirke schlug „cut-off“ Werte von 2,0 ng/ml im Plasma und 20 ng/ml im Urin vor. Als zusätzliches Kriterium würde jeglicher Nachweis von Clenbuterol im Plasma nach 7 Tagen Wartezeit und im Urin nach 14 Tagen eine illegale Anwendung von Clenbuterol beweisen. Bisher liegt die Wartezeit von als Broncholytikum zugelassenen Präparaten für essbare Gewebe bei 28 Tagen. Innerhalb der Europäischen Union wurde außerdem auch ein totales Anwendungsverbot von Clenbuterol-Präparaten diskutiert. Inzwischen wurde durch die Richtlinie 96/22/EG des Rates vom 29. April 1996 ein weitgehendes Anwendungsverbot für β-Agonisten, auch zu therapeutischen Zwecken, erlassen (s. 2.5).

Obwohl bei der amtlichen Rückstandsüberwachung sowohl auf nationaler als auch auf EU-Ebene vor allem Clenbuterolrückstände bei Mastkälbern festgestellt wurden, ist wenig über die Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit von Clenbuterol bei mit Milchaustauscher gefütterten Mastkälbern bekannt. Die bislang verfügbaren Daten stammten vorrangig von Mastkälbern, die mit Rauhfutter und nicht mit dem in erster Linie von Großmältern eingesetzten Milchaustauschern gemästet wurden. Die vorliegende Arbeit soll dazu beitragen, weitere Erkenntnisse über die Pharmakokinetik, die Bioverfügbarkeit und das Rückstandsverhalten von Clenbuterol bei mit Milchaustauschern gefütterten Mastkälbern zu erhalten, um anhand dieser Erkenntnisse wissenschaftlich begründete Vorschläge zur Verbesserung der Überwachung des Clenbuteroleinsatzes sowohl im Erzeugerbetrieb als auch auf dem Schlachthof machen zu können.