

6 ZUSAMMENFASSUNG

Mit dieser Arbeit soll ein Beitrag zur Verbesserung der Datengrundlage im Hinblick auf die Diskussion über Möglichkeiten einer Unterscheidung zwischen therapeutischem und illegalem Clenbuteroleinsatz geleistet werden. Außerdem werden die aus den Ergebnissen resultierenden Konsequenzen für die Rückstandsüberwachung diskutiert. Ein Teil der Arbeit befasst sich mit der Pharmakokinetik von Clenbuterol und dem optimalen Zeitpunkt für die Entnahme von Plasmaproben, ein anderer Teil beschäftigt sich mit dem Rückstandsverhalten von Clenbuterol während und nach der Behandlung von mit Milchaustauschern gefütterten Kälbern. Die Europäische Kommission hat die Versuche der vorliegenden Arbeit als Forschungsprojekt gefördert.

Pharmakokinetik von Clenbuterol

Die Pharmakokinetik von Clenbuterol wurde an sechs Kälbern untersucht, die Dosen von 1, 2 und 3 µg/kg KG intravenös und von 2,5, 5 und 10 µg/kg KG oral im „cross-over design“ erhielten.

Nach intravenöser Gabe folgte die Verteilung und Elimination von Clenbuterol im Plasma einem Zwei-Kompartiment-Modell. In den meisten Fällen verteilte es sich innerhalb der ersten Stunde mit Halbwertszeiten von 20-35 Minuten. Für die Clearance wurde ein Mittelwert von 1,07 l/kg/h (SD 0,75 l/kg/h) berechnet. Die Eliminationshalbwertszeiten für die terminale Phase lagen zwischen 2,9-5 Stunden.

Nach oraler Applikation konnte die Resorptions-, Verteilungs- und Eliminationsphase von Clenbuterol im Plasma am besten mit einem Ein-Kompartiment-Modell beschrieben werden. Clenbuterol wurde schnell resorbiert. Ein Anstieg wurde bereits nach 15 Minuten gemessen. Das Maximum wurde im Mittel nach 3,9 Stunden (SD 1,64 h) erreicht. Der günstigste Probenahmezeitpunkt liegt damit zwischen 3 und 5 Stunden nach einer Clenbuterolfütterung. Die Eliminationshalbwertszeiten lagen zwischen 3,4 und 19,5 Stunden.

Bei mit Milchaustauscher gefütterten Kälbern zeigte Clenbuterol mit 89 % (SD 17,4 %) eine gute orale Bioverfügbarkeit. Bei keinem der berechneten pharmakokinetischen Parameter konnte eine signifikante Dosisabhängigkeit festgestellt werden.

Clenbuterol wird zum größten Teil über den Urin eliminiert. Nach intravenöser Dosis wurde die maximale Urinkonzentration bei fast allen Tieren nach 0,5 bis 2,5 Stunden erreicht. Nach oraler Applikation lag sie zwischen 2,5 und 12 Stunden. Die maximalen Urinkonzentrationen waren ca. 65 bis 240fach höher als die maximalen Plasmakonzentrationen.

Rückstandsverhalten von Clenbuterol

Für die Versuche zum Rückstandsverhalten von Clenbuterol standen 68 Kälber zu Verfügung, von denen 32 Tiere die therapeutische Dosis von 2 x 0,8 µg/kg KG über 10,5 Tage, 24 Tiere die Mastdosis von 2 x 10 µg/kg KG über 21 Tage und 12 Tiere die doppelte Mastdosis von 10, 15 und 20 µg/kg KG (s. Versuchsplan in Tabelle 12) insgesamt über 21 Tage oral verabreicht bekamen. Die Tiere wurden anschließend nach verschiedenen Wartezeiten geschlachtet. Clenbuterol konnte in der Retina/Uvea über die gesamte Wartezeit (bis zu 35 Tagen) nachgewiesen werden. Die Konzentrationen lagen um das 20-50fache über denen von Leber und Niere. Bereits nach einer Wartezeit von 7 Tagen wurden in Muskel, Leber und Niere nach einer therapeutischen Dosis keine Gehalte mehr oberhalb der diskutierten MRLs (Leber, Niere: 0,5 ng/g und Muskel: 0,1 ng/g) gefunden. Im Muskel konnte nach 7 Tagen Wartezeit auch bei Verabreichung der einfachen und doppelten Mastdosis kein Clenbuterol mehr nachgewiesen werden. Aufgrund der bisher festgelegten Wartezeiten von 28 Tagen wäre außer in der Retina/Uvea in allen anderen untersuchten Matrices jeglicher Clenbuterolnachweis in Proben, die auf dem Schlachthof entnommen wurden, die Folge einer Nichteinhaltung der Wartezeit oder einer illegalen Behandlung.

Von 6 Tieren, welche die therapeutische Dosis, 5 Tieren, welche die Mast- und 3 Tieren, welche die doppelte Mastdosis erhielten, wurden zusätzlich Plasmaproben zu verschiedenen Zeiten vor, während und nach der Behandlungsphase entnommen und analysiert. Die Ergebnisse zeigen, dass der von Quirke (1994a) vorgeschlagene Grenzwert von 2 µg/kg, der eine Unterscheidung zwischen therapeutisch und illegal behandelten Tieren möglich machen sollte, deutlich zu hoch angesetzt war. Ein Großteil der Clenbuterolgehalte im Plasma von Tieren, die mit einer illegalen Dosis behandelt wurden, lag ebenfalls unterhalb dieses Grenzwertes. Eine eindeutige Trennung der Kälber, die eine therapeutische, von denen, die eine der höheren Dosen verabreicht bekamen, war auch bei Annahme eines niedrigeren Grenzwertes nicht möglich. Andere Matrices wie Kot, Urin und Haare waren ebenfalls nicht dazu geeignet, einen legalen Einsatz von Clenbuterol zu therapeutischen Zwecken bei landwirtschaftlichen Nutztieren zu überwachen.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass ein therapeutischer Einsatz von Clenbuterol weder im Tierproduktionsbetrieb noch auf dem Schlachthof wirksam zu kontrollieren ist. Das durch die Europäischen Kommission erlassene weitgehende Anwendungsverbot von Clenbuterol für Nutztiere kann daher eine wirksame Möglichkeit zur Bekämpfung des Clenbuterolmissbrauchs sein.