

Aus dem
**Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz
und Veterinärmedizin**

eingereicht über den
Fachbereich Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin

**Pharmakokinetik und Rückstandsverhalten von
Clenbuterol bei Milchmastkälbern**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
INA SCHMÄDICKE
Tierärztin aus Potsdam
Berlin 1999

Journal-Nr. 2291
Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan des Fachbereiches: Univ.-Prof. Dr. Klaus Hartung
Erster Gutachter: PD Dr. Rudi Scherkl
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Dr. Reinhard Kroker

Tag der Promotion: 26. November 1999

*Meinen Eltern
und
Joachim*

INHALT

	SEITE
TABELLENVERZEICHNIS	9
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	12
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	16
1 EINLEITUNG	17
2 LITERATURÜBERSICHT	19
2.1 Clenbuterol.....	19
2.2 Geschichtliches.....	20
2.3 Wirkungsmechanismus von β -Agonisten.....	22
2.3.1 Signalaufnahme und -übertragung.....	22
2.3.2 Regulation der Signalübertragung.....	23
2.3.3 Typen von adrenergen Rezeptoren.....	25
2.3.3.1 α -Rezeptoren.....	25
2.3.3.2 β -Rezeptoren.....	25
2.3.4 Biologische Wirkung von β -Agonisten.....	28
2.4 Anwendungsgebiete.....	34
2.4.1 Therapeutische Anwendung.....	34
2.4.2 Verbesserung der Mastleistung und der Schlachtkörperqualität.....	35
2.4.3 Unerwünschte Wirkungen.....	38
2.5 Gesetzliche Grundlagen für die Anwendung von β_2 -Agonisten.....	39
2.6 Rückstandsüberwachung.....	41
2.7 Missbrauch von Clenbuterol.....	43
2.8 Rückstandsverhalten von Clenbuterol.....	46
2.8.1 Clenbuterolkonzentrationen während einer Behandlung.....	47
2.8.2 Clenbuterolkonzentrationen nach einer Behandlung.....	48
2.9 Pharmakokinetik.....	53
2.9.1 Vorbemerkungen.....	53
2.9.2 Pharmakokinetische Grundbegriffe und Modelle.....	53
2.9.3 Bioverfügbarkeit.....	58

	SEITE
2.9.4 Grundsätze für die Planung von Versuchen zur Pharmakokinetik mit Einzeldosierung.....	59
2.9.5 Pharmakokinetik von Clenbuterol.....	60
2.9.6 Biotransformation/Metabolismus.....	62
2.10 Rückstandsnachweisverfahren.....	65
3 MATERIAL UND METHODEN.....	69
3.1 Tiere.....	69
3.2 Haltung und Fütterung.....	69
3.3 Versuchsansätze.....	70
3.3.1 Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit von Clenbuterol.....	70
3.3.1.1 Versuchsplan.....	70
3.3.1.2 Probenahme.....	71
3.3.2 Rückstandsverhalten von Clenbuterol.....	73
3.3.2.1 Versuchsplan.....	73
3.3.2.2 Dosierung und Applikation.....	75
3.3.2.3 Probenahme, Probenaufbereitung und Probenlagerung.....	75
3.4 Analytik von Clenbuterol.....	79
3.4.1 Analysen mittels ELISA.....	79
3.4.1.1 Material/Chemikalien/Lösungen.....	79
3.4.1.2 Geräte.....	80
3.4.1.3 Geräte-Software.....	81
3.4.1.4 Probenextraktion.....	81
3.4.1.5 Probenscreening.....	83
3.4.2 Analysen mittels GC-MS.....	87
3.4.2.1 Material/Chemikalien/Lösungen.....	87
3.4.2.2 Geräte.....	88
3.4.2.3 Geräte-Software.....	88
3.4.2.4 Probenvorbereitung.....	88
3.4.2.5 Derivatisierung.....	89
3.4.2.6 GC-MS Messung.....	89
3.4.2.7 Auswertung.....	89
3.4.3 Statistik.....	92

3.4.4	Ermittlung pharmakokinetischer Parameter.....	93
		SEITE
4	ERGEBNISSE.....	96
4.1	Nachweis- und Bestimmungsgrenzen der verwendeten Methoden.....	96
4.1.1	ELISA.....	96
4.1.2	GC-MS.....	96
4.2	Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit von Clenbuterol.....	97
4.2.1	t_{\max} und C_{\max}	97
4.2.2	Ermittlung der Auswaschzeiten.....	98
4.2.3	Intravenöse Applikation.....	100
4.2.4	Orale Applikation.....	105
4.2.5	Bioverfügbarkeit.....	110
4.2.6	Vergleich von ELISA- und GC-MS- Ergebnissen.....	112
4.2.7	Urin-Ergebnisse.....	113
4.3	Rückstandsverhalten von Clenbuterol.....	115
4.3.1	Plasmaergebnisse.....	115
4.3.2	Clenbuterolrückstände in verschiedenen Geweben.....	118
4.3.2.1	Ergebnisse der Vorversuche.....	118
4.3.2.2	Clenbuterolrückstände in Leber, Muskel, Niere, Retina/ Uvea, Galle und zum Vergleich auch in Plasma.....	119
4.3.2.3	Darstellung der Einzelergebnisse von Leber, Muskel und Niere in Bezug zu Höchstmengen bzw. Beurteilungswerten.....	125
4.4	Prüfung eines theoretisch entwickelten Modells zur Kontrolle des Clenbuteroleinsatzes auf dem Schlachthof.....	127
4.5	Zusätzliche Informationen.....	130
4.5.1	Allgemeinbefinden der Tiere während der Versuche.....	130
4.5.2	Begleitende Blutserumuntersuchungen.....	131
4.5.3	Körpergewicht der Tiere.....	134

TABELLENVERZEICHNIS

	Seite
<i>Tabelle 1</i>	Pharmakologische Wirkungen einzelner β -Agonisten..... 21
<i>Tabelle 2</i>	Verteilung der β_1 - und β_2 - adrenergen Rezeptoren entsprechend ihrem Vorkommen in verschiedenen Organen und Zellen.....27
<i>Tabelle 3</i>	Wirkungen von β -adrenergen Agonisten über die hauptsächlich in dem jeweiligen Organ oder Gewebe vorkommenden Rezeptoren..... 28
<i>Tabelle 4</i>	Wirkung von β -Agonisten auf die Futtermittelverwertung und auf verschiedene Schlachtparameter (Angaben in %)..... 36
<i>Tabelle 5</i>	Clenbuterolergebnisse der in Deutschland nach Rückstandskontrollplan von 1993-1997 durchgeführten Rückstandsuntersuchungen.....42
<i>Tabelle 6</i>	Clenbuterolergebnisse der im Jahr 1994 europaweit entnommenen Leberproben von Rindern (Untersuchung des belgischen Verbraucherverbandes „Test-Achats“) sowie Untersuchungen der Leberproben von Rindern nach Rückstandskontrollplan des jeweiligen Mitgliedslandes von 1994..... 43
<i>Tabelle 7</i>	Clenbuterolgehalte [ng/g] an verschiedenen Tagen während der Behandlungen..... 47
<i>Tabelle 8</i>	Rückstände von Clenbuterol (Cl.) in verschiedenen Geweben nach unterschiedlichen Dosisgaben.....49
<i>Tabelle 9</i>	Quantitative Verteilung der Radioaktivität von ^{14}C markiertem Clenbuterol..... 63
<i>Tabelle 10</i>	Übersicht über Veröffentlichungen der letzten Jahre im Hinblick auf analytische Methoden zum Nachweis von β_2 -Agonisten.....67
<i>Tabelle 11</i>	Zeitplan für die Entnahme der Blut- und Urinproben vor und nach einer Einmalapplikation [h].....72
<i>Tabelle 12</i>	Versuchsplan.....74
<i>Tabelle 13</i>	Ergebnisse der Untersuchung unbelasteter Kontrollmatrices und Berechnung der Nachweisgrenze des verwendeten ELISAs..... 96
<i>Tabelle 14</i>	Darstellung der gemessenen t_{max} [h]-Werte aller Tiere und aller Dosen nach oraler Applikation..... 97
<i>Tabelle 15</i>	Darstellung der gemessenen C_{max} [ng/ml]-Werte aller Tiere und aller Dosen nach oraler Applikation..... 97

	Seite
<i>Tabelle 16</i>	Vergleich der theoretisch berechneten Auswaschphase mit den tatsächlich eingehaltenen Wartezeiten zwischen den einzelnen Versuchsabschnitten..... 99
<i>Tabelle 17</i>	Pharmakokinetische Parameter von Clenbuterol nach einmaliger intravenöser Dosis von 1 µg/kg..... 100
<i>Tabelle 18</i>	Pharmakokinetische Parameter von Clenbuterol nach einmaliger intravenöser Dosis von 2 µg/kg..... 101
<i>Tabelle 19</i>	Pharmakokinetische Parameter von Clenbuterol nach einmaliger intravenöser Dosis von 3 µg/kg..... 101
<i>Tabelle 20</i>	Clenbuterolgehalte im Plasma nach Einmalapplikation unterschiedlicher Dosen (ELISA-Ergebnisse: Leerwert korrigiert)..... 105
<i>Tabelle 21</i>	Pharmakokinetische Parameter von Clenbuterol nach einmaliger oraler Dosis von 2,5 µg/kg..... 106
<i>Tabelle 22</i>	Pharmakokinetische Parameter von Clenbuterol nach einmaliger oraler Dosis von 5 µg/kg..... 106
<i>Tabelle 23</i>	Pharmakokinetische Parameter von Clenbuterol nach einmaliger oraler Dosis von 10 µg/kg..... 106
<i>Tabelle 24</i>	Berechnung der Bioverfügbarkeit [f %] von Clenbuterol aus AUC, Cl_{tot} und Dosis..... 111
<i>Tabelle 25</i>	Clenbuterolgehalte im Urin nach Einmalapplikation unterschiedlicher Dosen (ELISA-Ergebnisse: Leerwert korrigiert)..... 113
<i>Tabelle 26</i>	Clenbuterolgehalte im Plasma [ng/ml] zu verschiedenen Probenahmezeiten nach der ersten Behandlung am Tag - gesamter Behandlungszeitraum - 116
<i>Tabelle 27</i>	Clenbuterolkonzentrationen [ng/g] in den Nieren von 22 Tieren..... 119
<i>Tabelle 28</i>	Clenbuterolnachweis in einzelnen Matrices an verschiedenen Tagen.. 124
<i>Tabelle 29</i>	Clenbuterolkonzentration (C) nach 0 Tagen Wartezeit und Halbwertszeiten ($t_{1/2}$) von Clenbuterol in den verschiedenen Matrices und Dosierungen..... 128
<i>Tabelle 30</i>	Clenbuterolkonzentration (C) [ng/ml] im Urin zu verschiedenen Zeiten nach der letzten Applikation..... 141
<i>Tabelle 31</i>	Clenbuterolgehalte von Kälbern im Plasma während der Behandlung mit einer therapeutischen Dosis von 2 x 0,8 µg/kg KG über 10 Tage.. 146

	Seite
<i>Tabelle 32</i>	Überblick über die Versuchsanordnungen der in den Abbildungen 65-67 dargestellten Ergebnisse verschiedener Autoren..... 153
 <u>ANHANG</u>	
<i>Tabelle I</i>	Tränke- und Fütterungsplan der Firma Bahlmann - Mengen für eine Ration - 194
<i>Tabelle II</i>	Clenbuterolkonzentrationen im Plasma [ng/ml] von 6 Tieren vor, während und nach Behandlung mit der therapeutischen Dosis (einschließlich MW, SD, MIN und MAX von 4 Tieren)..... 195
<i>Tabelle III</i>	Clenbuterolkonzentrationen im Plasma [ng/ml] von 5 Tieren vor, während und nach Behandlung mit der Mastdosis (einschließlich MW, SD, MIN und MAX)..... 196
<i>Tabelle IV</i>	Clenbuterolkonzentrationen im Plasma [ng/ml] von 3 Tieren vor, während und nach Behandlung mit der doppelten Mastdosis (einschließlich MW, SD, MIN und MAX)..... 197
<i>Tabelle V, Seite 1 bis 4</i>	Clenbuterolkonzentrationen in den verschiedenen Matrices (Intra-assayvariationen bei der Clenbuterolbestimmung mittels GC-MS)..... 198
<i>Tabelle VI</i>	Clenbuterolkonzentrationen in den verschiedenen Matrices (ELISA - Ergebnisse)..... 202
<i>Tabelle VII, Seite 1 und 2</i>	Körpergewichte der Kontrolltiere sowie deren Zunahmen in der Akklimatisationsphase (gekennzeichnet mit negativen Vorzeichen in der Spalte "Versuchstag") und während des restlichen Versuches... 203
<i>Tabelle VIII, Seite 1 und 2</i>	Körpergewichte sowie Zunahmen der Tiere in der Akklimatisationsphase (gekennzeichnet mit negativen Vorzeichen in der Spalte "Versuchstag"), in der Behandlungsphase und in der Postbehandlungsphase - therapeutische Dosis - 205
<i>Tabelle IX, Seite 1 und 2</i>	Körpergewichte sowie Zunahmen der Tiere in der Akklimatisationsphase (gekennzeichnet mit negativen Vorzeichen in der Spalte "Versuchstag"), in der Behandlungsphase und in der Postbehandlungsphase - Mastdosis - 207
<i>Tabelle X, Seite 1 und 2</i>	Körpergewichte sowie Zunahmen der Tiere in der Akklimatisationsphase (gekennzeichnet mit negativen Vorzeichen in der Spalte "Versuchstag"), in der Behandlungsphase und in der Postbehandlungsphase - doppelte Mastdosis - 209

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

	Seite
<i>Abbildung 1</i>	Wirkungsmechanismus von β -Agonisten in der Zelle.....22
<i>Abbildung 2</i>	Schematische Darstellung des Ein-Kompartiment-Modells nach extravasaler Applikation.....54
<i>Abbildung 3</i>	Schematische Darstellung des Zwei-Kompartiment-Modells nach intravenöser Injektion.....55
<i>Abbildung 4</i>	halblogarithmische Darstellung des Plasmaspiegelverlaufs in einem Ein-Kompartiment-Modell nach extravasaler Applikation von 10 μg Clenbuterol pro kg KG (Mittelwerte von 5 Tieren)..... 56
<i>Abbildung 5</i>	halblogarithmische Darstellung des Plasmaspiegelverlaufs in einem Zwei-Kompartiment-Modell nach intravenöser Applikation von 3 μg Clenbuterol pro kg KG (Mittelwerte von 6 Tieren).....57
<i>Abbildung 6</i>	Metabolitenmuster von Clenbuterol im Urin vom Hund..... 64
<i>Abbildung 7</i>	Aufbau des Auges (stark schematisiert)..... 78
<i>Abbildung 8</i>	ELISA-Eichkurve (unter Verwendung des „Clenbuterol“- Testkits von Biognost)..... 85
<i>Abbildung 9</i>	EI-Massenspektrum eines Clenbuterol-MBA-Standards..... 90
<i>Abbildung 10</i>	Totalionenchromatogramm einer clenbuterolfreien Leberprobe, der 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ d_6 -Clenbuterol als Interner Standard zugegeben wurden..... 91
<i>Abbildung 11</i>	Totalionenchromatogramm einer Leberprobe, welche 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Clenbuterol und 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ d_6 -Clenbuterol als Interner Standard enthielt..... 91
<i>Abbildung 12</i>	Einzelchromatogramme (Ionenspuren) der in Abbildung 14 beschriebenen Leberprobe, welche 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Clenbuterol und 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ d_6 -Clenbuterol als Interner Standard enthielt..... 92
<i>Abbildung 13</i>	Plasmaspiegelkurven nach einmaliger intravenöser Applikation 1 μg Clenbuterol pro kg KG -Darstellung der Einzelwerte (ELISA-Ergebnisse)..... 102
<i>Abbildung 14</i>	Plasmaspiegelkurven nach einmaliger intravenöser Applikation 2 μg Clenbuterol pro kg KG -Darstellung der Einzelwerte (ELISA-Ergebnisse)..... 103

	Seite
Abbildung 15	Plasmaspiegelkurven nach einmaliger intravenöser Applikation 3 µg Clenbuterol pro kg KG -Darstellung der Einzelwerte (ELISA-Ergebnisse)..... 104
Abbildung 16	Plasmaspiegelkurve nach einmaliger oraler Applikation von 2,5 µg Clenbuterol pro kg KG -Darstellung der Einzelwerte (ELISA-Ergebnisse)..... 107
Abbildung 17	Plasmaspiegelkurve nach einmaliger oraler Applikation von 5 µg Clenbuterol pro kg KG -Darstellung der Einzelwerte (ELISA-Ergebnisse)..... 108
Abbildung 18	Plasmaspiegelkurve nach einmaliger oraler Applikation von 10 µg Clenbuterol pro kg KG -Darstellung der Einzelwerte (ELISA-Ergebnisse)..... 109
Abbildung 19	Vergleich der ELISA- mit den GC-MS- Ergebnissen von Plasma..... 112
Abbildung 20	Verlauf der Clenbuterolkonzentration im Urin nach einmaliger intravenöser Applikation verschiedener Dosen..... 114
Abbildung 21	Verlauf der Clenbuterolkonzentration im Urin nach einmaliger oraler Applikation verschiedener Dosen..... 114
Abbildungen 22-24	Abnahme der Clenbuterolkonzentration im Plasma nach Abschluss der letzten Behandlung (MW und SD) Abbildung 22 therapeutische Dosis.....117 Abbildung 23 Mastdosis.....117 Abbildung 24 doppelte Mastdosis..... 117
Abbildungen 25-31	Abnahme der Clenbuterolkonzentration in verschiedenen Matrices nach Abschluss der letzten Behandlung mit unterschiedlichen Dosen (MW und SD) Abbildung 25 Leber (ELISA - Ergebnisse)..... 120 Abbildung 26 Leber (GC-MS - Ergebnisse)..... 120 Abbildung 27 Muskel (ELISA - Ergebnisse)..... 120 Abbildung 28 Muskel (GC-MS - Ergebnisse)..... 120 Abbildung 29 Niere (GC-MS - Ergebnisse)..... 121 Abbildung 30 Retina/ Uvea (GC-MS - Ergebnisse)..... 121 Abbildung 31 Galle (GC-MS - Ergebnisse)..... 122
Abbildungen 32-34	Abnahme von Clenbuterol in den untersuchten Organen [ng/g] und Körperflüssigkeiten [ng/ml] nach verschiedenen Dosisgaben und zu unterschiedlichen Wartezeiten nach der letzten Dosis Abbildung 32 therapeutische Dosis.....123 Abbildung 33 Mastdosis.....123 Abbildung 34 doppelte Mastdosis..... 123

	Seite
<i>Abbildung 35</i>	Clenbuterolgehalte in der Leber - Einzelergebnisse..... 126
<i>Abbildung 36</i>	Clenbuterolgehalte in der Niere - Einzelergebnisse..... 126
<i>Abbildung 37</i>	Clenbuterolgehalte im Muskel - Einzelergebnisse..... 126
<i>Abbildung 38</i>	Darstellung der aus Retina und Leber gebildeten Quotienten aller Tiere und aller Dosen unter Verwendung der GC-MS-Ergebnisse..... 129
<i>Abbildungen 39-51</i>	Darstellung verschiedener Blutserumparameter
<i>Abbildung 39</i>	Kreatinin..... 132
<i>Abbildung 40</i>	Harnstoff..... 132
<i>Abbildung 41</i>	GLDH..... 132
<i>Abbildung 42</i>	AST..... 132
<i>Abbildung 43</i>	Gamma-GT..... 132
<i>Abbildung 44</i>	Bilirubin..... 132
<i>Abbildung 45</i>	Gesamt-Eiweiß..... 133
<i>Abbildung 46</i>	Albumine..... 133
<i>Abbildung 47</i>	Cholesterin..... 133
<i>Abbildung 48</i>	Triglyceride..... 133
<i>Abbildung 49</i>	Freies Glycerin..... 133
<i>Abbildung 50</i>	Blutzucker..... 133
<i>Abbildung 51</i>	Insulin..... 133
<i>Abbildung 52</i>	Körpergewichtszunahmen vom Beginn der Behandlung bis zum Versuchsende - Darstellung der Mittelwerte..... 134
<i>Abbildung 53</i>	Plasmaverlaufskurven von 14 Tieren, die mit 3 verschiedenen Dosen behandelt wurden (Einzelwerte) 144
<i>Abbildung 54</i>	Plasmaverlaufskurven von 14 Tieren, die mit 3 verschiedenen Dosen behandelt wurden (MW und SD)..... 145
<i>Abbildung 55</i>	Clenbuterolkonzentrationen im Urin während einer Applikation von verschiedenen Dosen..... 148
<i>Abbildung 56</i>	Clenbuterolgehalte in Lebern zu verschiedenen Zeiten nach der letzten Dosis, Einzelergebnisse verschiedener Autoren..... 152
<i>Abbildung 57</i>	Clenbuterolgehalte im Muskel zu verschiedenen Zeiten nach der letzten Dosis, Einzelergebnisse verschiedener Autoren..... 152

		Seite
<i>Abbildung 58</i>	Clenbuterolgehalte in Nieren zu verschiedenen Zeiten nach der letzten Dosis, Einzelergebnisse verschiedener Autoren.....	153
<i>Abbildung 59</i>	Clenbuterolkonzentration in pigmentierten Geweben des Auges zu verschiedenen Zeiten nach der letzten Dosis, Ergebnisse verschiedener Autoren.....	154
<u>ANHANG</u>		
<i>Abbildungen I-VI</i>	Plasmaverlaufskurven von 6 Tieren während und nach der Behandlung mit therapeutischer Dosis	
	<i>Abbildung I</i> OM 48.....	213
	<i>Abbildung II</i> OM 63.....	213
	<i>Abbildung III</i> OM 20.....	213
	<i>Abbildung IV</i> OM 28.....	213
	<i>Abbildung V</i> OM 29.....	213
	<i>Abbildung VI</i> OM 30.....	213
<i>Abbildungen VII-XI</i>	Plasmaverlaufskurven von 5 Tieren während und nach der Behandlung mit der Mastdosis	
	<i>Abbildung VII</i> OM 37.....	214
	<i>Abbildung VIII</i> OM 51.....	214
	<i>Abbildung IX</i> OM 52.....	214
	<i>Abbildung X</i> OM 53.....	214
	<i>Abbildung XI</i> OM 58.....	214
<i>Abbildungen XII-XIV</i>	Plasmaverlaufskurven von 3 Tieren während und nach der Behandlung mit der doppelten Mastdosis	
	<i>Abbildung XII</i> OM 93.....	215
	<i>Abbildung XIII</i> OM 94.....	215
	<i>Abbildung XIV</i> OM 95.....	215
<i>Abbildung XV</i>	Plasmaverlaufskurve eines Tieres (OM 64) während und nach der Behandlung mit der Dosis 2 x 10 µg/kg LG über 21 Tage.....	215

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
B	Bindung des Standards bzw. Analyten an den Antikörper
BG	Bestimmungsgrenze
BK	Bestandskontrolle (Kontrolle des Herkunftsbestandes)
cAMP	zyclisches Adenosinmonophosphat
DC	Dünnschichtchromatographie
EI	Elektronenstoßionisation
EIA	Enzymimmuntest
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EU	Europäische Union
FTIR	Infrarotspektrometrie
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GC	Gaschromatographie
GDP	Guanosindiphosphat
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
GMP	Guanosinmonophosphat
GTP	Guanosintriphosphat
h	Stunde
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HPTLC	Hochleistungsdünnschichtchromatographie
i.v.	intravenös
IAC	Imunoaffinitäts-Chromatographie
KG	Körpergewicht
LC	Flüssigkeitschromatographie
MAX	Maximum
ME	Median
min	Minute
MIN	Minimum
MRL	Maximale Rückstandshöchstmenge
MRT	mittlere Verweilzeit
MS	Massenspektrometrie
MW	Mittelwert
n	Anzahl von Proben oder Tieren
NG	Nachweisgrenze
Nr.	Nummer
O.D.	Optische Dichte
OM	Ohrmarke
p.o.	oral
PPi	Diphosphat
RIA	Radioimmuntest
s.	siehe
S/N	Signal/Grundrauschen
SD	Standardabweichung
Sek.	Sekunden
tert	tertiär
TLC	Dünnschichtchromatographie
VK	Variationskoeffizient

Danksagung

Diese Arbeit entstand im Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV), an dem ich als wissenschaftliche Angestellte das Fachgebiet „Zentralstelle zur Koordinierung und Erfassung von Rückstandskontrollen in Lebensmitteln tierischer Herkunft (ZERL)“ leite, in dem Zeitraum von September 1994 bis Oktober 1998.

An dieser Stelle danke ich allen, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben. Dabei möchte ich mich zuerst für die hervorragenden Arbeitsmöglichkeiten in dem von Herrn Prof. Dr. Somogyi geleiteten Institut bedanken.

Herrn Privat-Dozent Dr. Rudi Scherkl danke ich herzlich für die Übernahme der Betreuung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Bernd Jülicher für die Überlassung des Themas, für die ständige Unterstützung bei der Durchführung der Versuche und für die kritische Durchsicht der Endfassung meiner Dissertation. Herrn Dr. Ayman Hashem möchte ich für die fachliche Betreuung und seine ständige Hilfsbereitschaft ganz besonders danken.

Allen Tierpflegern insbesondere Herrn Rolf Porstendorfer, Frau Bärbel Weiß, Frau Claudia Hörnicke, Frau Daniela Neubert und Herrn Peter Schmidt danke ich für ihren unermüdlichen Einsatz bei der Betreuung der Versuchskälber und für die Unterstützung bei der Versuchsdurchführung.

Weiterhin danke ich Frau Dr. Sabine Hahnau für die Einführung in die ELISA-Technik, für die fachliche Beratung und die fachkundige Durchsicht des Entwurfs meiner Dissertation. Herrn Dr. Thomas Gude und Herrn Christian Wolf danke ich für die Einführung in die GC/MS und für die fachliche Betreuung. Mein Dank gilt auch Frau Dr. Petra Gowik, für ihren Rat in statistischen Fragen. Frau Beate Matthes, Frau Angelika Hiller, Frau Annegret Neumärker und Frau Silke Rahn möchte ich für die gute Zusammenarbeit bei der praktischen Durchführung und Auswertung der Analysen und für ihre Zuverlässigkeit danken.

Danken möchte ich den bereits genannten Mitarbeitern sowie Herrn Volker Wesseling und Frau Kerstin Plamp, die mich bei der Schlachtung der Kälber unterstützt haben.

Herrn Dr. Große-Siestrup, Leiter des Versuchstierhauses des Universitätsklinikums Rudolf Virchow Standort Charlottenburg, gilt mein Dank für die Einführung in die Entnahmetechnik mittels eines Katheters.

Zuletzt danke ich der Europäischen Kommission für die großzügige finanzielle Unterstützung dieses Forschungsprojektes „Residue kinetics of clenbuterol in veal calf“.

Lebenslauf

Name	Ina Schmädicke
Geburtsdatum, -ort	10.03.1961, Potsdam
Eltern	Günter Schmädicke Bärbel Schmädicke, geb. Schulz
Familienstand	ledig
Schulbesuch	
1967 - 1977	Polytechnische Oberschule Potsdam
1979 - 1981	Abitur an der Volkshochschule Potsdam
Berufsausbildung	
1977 - 1979	Lehre als Biologielaborantin im Bezirksinstitut für Veterinärwesen Potsdam mit dem Abschluss als Biologielaborantin
Studium	
1982 - 1987	Studium der Veterinärmedizin an der Humboldt - Universität Berlin Diplomarbeit über die „Bedeutung der Adenylatcyclase bei Bakterien unter besonderer Berücksichtigung von Bordetella bronchiseptica“
1988	Approbation als Tierärztin
Berufliche Tätigkeit	
1979 - 1982	Tätigkeit als Biologielaborantin im Bezirksinstitut für Veterinärwesen Potsdam, Abteilung Mikrobiologie
1987 - 1988	Pflichtassistenz in folgenden Bereichen des Veterinärwesens: Schlachthof Eberswalde, Milchviehanlage Klosterfelde, Praxis für Klein- und Haustiere Berlin Marzahn und in der Versuchstierproduktion Schönwalde
1988 - 1990	wissenschaftliche Mitarbeiterin im Bereich Lebensmittelchemie des Instituts für tierärztliche Lebensmittelhygiene Dahlwitz/Hoppegarten
seit Januar 1991	wissenschaftliche Angestellte im Robert von Ostertag Institut des Bundesgesundheitsamtes bzw. im Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) in Berlin
seit Juni 1998 Erfassung	Leiterin des Fachgebietes „Zentralstelle zur Koordinierung und von Rückstandskontrollen in Lebensmitteln tierischer Herkunft“ im BgVV
Promotion	
30.08.1994- 26.11.1999	Betreuer: PD Dr. R. Scherkl