

Zeitschrift: Mitteilungen aus Lebensmitteluntersuchungen und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène
Band: 92 (2001)
Heft: 3

Artikel: Expositionsabschätzungen : Hormonrückstände in Rind- und Kalbfleisch
Autor: Koch, Herbert
DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-981917>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 19.11.2024

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Expositionsabschätzungen: Hormonrückstände in Rind- und Kalbfleisch

Herbert Koch, Bundesamt für Veterinärwesen, Liebefeld-Bern

Eingegangen 15. März 2001, angenommen 17. April 2001

Einleitung

Die diametralen Haltungen insbesondere der USA und der EU bezüglich des Einsatzes von Stoffen mit hormoneller Wirkung für die Nutztierzucht sind bekannt und öfters Gegenstand gelegentlicher – auch politischer – Auseinandersetzungen. Beide Parteien berufen sich dabei auf verschiedentlich durchgeführte wissenschaftliche Untersuchungen. Leider ist jedoch zu sagen, dass bis jetzt keine dieser Studien harte Fakten und direkte Beweise für die Unbedenklichkeit oder für klare Risiken beim Einsatz der fraglichen Substanzen geliefert hat. Vor allem eine quantitative Risikoabschätzung ist bis jetzt nicht gelungen.

In der folgenden Übersicht soll der gegenwärtige Stand der Problematik etwas detaillierter aufgezeigt werden, und zwar sollen insbesondere jene sechs Stoffe mit hormoneller Wirkung in den Mittelpunkt gestellt werden, die in den USA, Kanada und auch anderen Ländern bei der Nutztieraufzucht als Wachstumsförderer eingesetzt werden dürfen. Gleichzeitig sollen auch Resultate von Hormon-Rückstandsuntersuchungen, die im Bundesamt für Veterinärwesen in den Jahren 1999 und 2000 durchgeführt wurden, vorgestellt werden.

Die Substanzen

Die Sexualhormone können nach verschiedenen Kriterien (bezogen z.B. auf chemische Struktur, Wirkungsweise, Vorkommen) klassifiziert werden. Eine der gängigen Klassifizierungsmöglichkeiten ist jene, mit welcher die Stoffe mit hormoneller Wirkung in drei Gruppen eingeteilt werden: Steroidhormone, synthetische Hormone, xenobiotische Hormone.

Steroidhormone

Diese schliessen die Estrogene und Androgene ein. Sie kommen normalerweise in allen Wirbeltieren natürlich vor und leiten sich ab vom Cyclopentanoperhydrophenanthren-Gerüst. Zu den Steroidhormonen gehören Estradiol, Testosteron und Progesteron (Abb. 1).

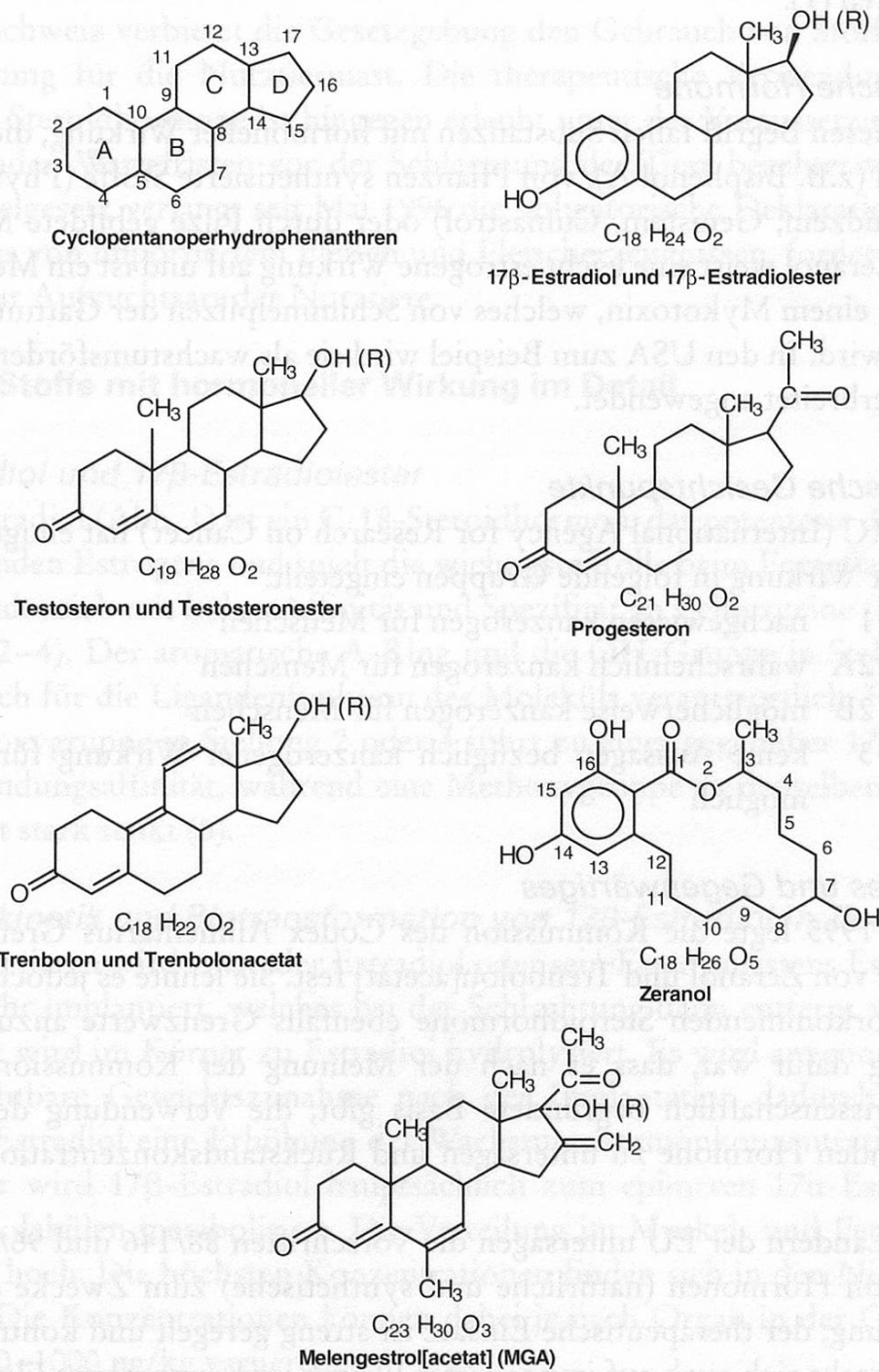


Abbildung 1 Grundgerüst Cyclopentanoperhydrophenanthren und chemische Strukturen der Hormone

Synthetische Hormone

Darunter fallen zum Beispiel Diethylstilbestrol (DES), Hexestrol, Melengestrol[acetat] (MGA) und Trenbolon[acetat] (TBA), ein synthetisches Steroidhormon, welches natürlicherweise nicht vorkommt. Von diesen synthetischen Substanzen sind allerdings DES und Hexestrol als Stilbenderivate zu Fütterungszwecken nicht mehr zugelassen. Der Einsatz von DES wurde in den USA 1979 untersagt, nachdem klare Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung dieser Substanz gefunden worden waren (1).

Xenobiotische Hormone

Unter diesen Begriff fallen Substanzen mit hormoneller Wirkung, die Industriechemikalien (z.B. Bisphenol A), von Pflanzen synthetisierte Stoffe (Phytoestrogene wie z.B. Daidzein, Genistein, Cumastrol) oder durch Pilze gebildete Mykotoxine umfassen. Zeranol weist eine leicht estrogene Wirkung auf und ist ein Metabolit von Zearalenon, einem Mykotoxin, welches von Schimmelpilzen der Gattung *Fusarium* produziert wird. In den USA zum Beispiel wird sie als wachstumsfördernder Wirkstoff sehr verbreitet angewendet.

Toxikologische Gesichtspunkte

Die IARC (International Agency for Research on Cancer) hat einige Stoffe mit hormoneller Wirkung in folgende Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1 nachgewiesen kanzerogen für Menschen
- Gruppe 2A wahrscheinlich kanzerogen für Menschen
- Gruppe 2B möglicherweise kanzerogen für Menschen
- Gruppe 3 keine Aussagen bezüglich kanzerogener Wirkung für Menschen möglich

Historisches und Gegenwärtiges

Im Juli 1995 legte die Kommission des Codex Alimentarius Grenzwerte für Rückstände von Zeranol und Trenbolon[acetat] fest. Sie lehnte es jedoch ab, für die natürlich vorkommenden Steroidhormone ebenfalls Grenzwerte anzugeben. Die Begründung dafür war, dass es nach der Meinung der Kommission keine genügende, wissenschaftlich begründete Basis gibt, die Verwendung der natürlich vorkommenden Hormone zu untersagen und Rückstandskonzentrationen festzusetzen.

In den Ländern der EU untersagen die Vorschriften 88/146 und 96/22 die Verwendung von Hormonen (natürliche und synthetische) zum Zwecke der Wachstumsförderung; der therapeutische Einsatz ist streng geregelt und kontrolliert. Das Verbot erstreckt sich auch auf importiertes Fleisch und importierte Fleischerzeugnisse. Sämtliche Länder der EU, der grösste Teil der europäischen Ostländer, Brasilien und Argentinien untersagen den Gebrauch von Hormonen als Masthilfsmittel für die Nutztierzucht.

In den USA und in Kanada werden die sechs Hormone 17β -Estradiol, Progesteron, Testosteron, Trenbolon[acetat], Zeranol und Melengestrolacetat seit etwa 30 Jahren als Wachstumshilfsmittel für Kälber, Rinder und etwas weniger für Schafe eingesetzt. Melengestrolacetat wird als Futterzusatzstoff verwendet, die fünf anderen Substanzen dienen als aktive Inhaltsstoffe in Ohrenimplantaten. Die amerikanische FDA (Food and Drug Administration) versichert, dass bei korrekter Verwendung dieser Wirkstoffe für den Konsumenten, der behandeltes Fleisch verzehrt, keine Gefahr bestehe.

In der Schweiz verbietet die Gesetzgebung den Gebrauch von Stoffen mit anaboler Wirkung für die Nutztiermast. Die therapeutische Verwendung der drei natürlichen Steroidhormone ist hingegen erlaubt unter der Voraussetzung, dass die entsprechenden Wartefristen vor der Schlachtung der Tiere beachtet werden. Das Lebensmittelgesetz verlangt seit Mai 1996 die obligatorische Deklaration des Herkunftslandes von importiertem Fleisch und Fleischerzeugnissen, fordert aber keine Angaben zur Aufzuchtart der Nutztiere.

Die sechs Stoffe mit hormoneller Wirkung im Detail

17 β -Estradiol und 17 β -Estradiolester

17β -Estradiol (Abb. 1) ist ein C-18-Steroidhormon, das potenteste der natürlich vorkommenden Estrogene und spielt die wichtigste Rolle beim Fortpflanzungsprozess. Es bindet sich mit hoher Affinität und Spezifität an Zellproteine (Estrogenrezeptoren) (2–4). Der aromatische A-Ring und die OH-Gruppe in Stellung 3 sind hauptsächlich für die Ligandenfunktion des Moleküls verantwortlich. Eine zusätzliche Hydroxygruppe in Stellung 2 oder 4 führt zu einer gegenüber 17β -Estradiol höheren Bindungsaffinität, während eine Methoxygruppe an denselben Stellungen die Affinität stark senkt (5).

Pharmakokinetik und Biotransformation von 17 β -Estradiol in Tieren

Bei Nutztieren wird entweder Estradiol oder sein Ester (meistens Estradiolbenzoat) ins Ohr implantiert, welches bei der Schlachtung dann entfernt wird. Estradiolbenzoat wird im Körper zu Estradiol hydrolysiert. Es wird angenommen, dass die beobachtbare Gewichtszunahme nach der Implantation dadurch verursacht wird, dass Estradiol eine Erhöhung der Wachstumshormonkonzentration bewirkt (4). Im Tier wird 17β -Estradiol hauptsächlich zum epimeren 17α -Estradiol und weiteren Molekülen metabolisiert. Die Verteilung im Muskel- und Fettgewebe ist etwa gleich hoch. Die höchsten Konzentrationen finden sich in den Nieren und in der Leber. Die Konzentrationen können dabei je nach Organ in der Größenordnung von 10–1000 ng/kg variieren.

Expositionsabschätzung für 17 β -Estradiol

Estrogene werden im menschlichen Körper oxidativ metabolisiert, und zwar an verschiedenen C-Atomen der Moleküle. Den grössten Anteil an Metaboliten im Serum und Urin bilden die in 2-Stellung hydroxylierten Derivate. Spezielle Erkenntnisse über Absorption und Elimination von Estrogenen nach Aufnahme über Fleisch und Fleischerzeugnisse liegen nicht vor. Auch über die Effekte, die Kochen, Braten oder weitere Behandlungsarten auf diese Rückstände haben können, ist nichts bekannt. Es existieren bis jetzt keine systematischen Untersuchungen darüber, welcher Prozentsatz der im Fleisch und Fleischerzeugnissen vorhandenen Estrogene beim Verzehr insgesamt aufgenommen wird.

1999 legte die JECFA (Joint Expert Committee on Food Additives, ein internationales wissenschaftliches Gremium, welches die Codex Alimentarius Kommission berät) (4) einen ADI-Wert (Acceptable daily intake) für 17 β -Estradiol von 0–50 ng/kg Körpergewicht/Tag fest. Die FDA legte Toleranzwerte für unbehandeltes verzehrfertiges Gewebe fest (Tabelle 1).

Tabelle 1

Von der FDA aufgestellte Toleranzwerte für 17 β -Estradiol

Gewebe	17 β -Estradiol (ng/kg)
Muskel	120
Leber	240
Niere	360
Fett	480

Basierend auf der Annahme, dass täglich 500 g Fleisch (300 g Muskel, 100 g Leber, 50 g Niere, 50 g Fett) verzehrt werden, ergäbe sich eine tägliche Aufnahme von 102 ng 17 β -Estradiol pro Person. Dieser Wert entspricht etwa 1–2% der geschätzten natürlichen Produktion von vorpubertären Kindern und wird gemeinhin als unbedenklich angesehen. Es muss jedoch gleichzeitig betont werden, dass diese Werte auf Schätzungen beruhen und manche Unsicherheiten vorhanden sind (6).

Kanzerogenität

Die Verabreichung von Substanzen mit estrogenen Wirkung an Menschen zu medizinischen Zwecken und zur oralen Kontrazeption muss aufgrund epidemiologischer Untersuchungen als Risikofaktor betrachtet werden, wobei das Risiko mit höheren Dosen und längeren Behandlungsperioden positiv korreliert (7, 8). Dabei werden vor allem Adenokarzinome und Fälle von Brustkrebs beobachtet (9, 10). Darum wurde 17 β -Estradiol von der IARC in die Gruppe 1 eingeteilt und damit als klar kanzerogen für Menschen charakterisiert. Demgegenüber gibt es keine direkten Beweise für irgendwelche negativen Konsequenzen durch Aufnahme von 17 β -Estradiolrückständen über Fleischverzehr. Es ist auch festzuhalten, dass keine

quantitative Risikoabschätzung bezüglich tatsächlicher Aufnahme dieser Rückstände gemacht werden kann.

Testosteron und Testosteronester

Testosteron (Abb. 1) ist ein C-19 Steroidhormon und als Substanz mit androgenen Eigenschaften für die Ausbildung der sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale verantwortlich. Androgene weisen starke anabole Wirkungen auf, welche zu erhöhter Proteinsynthese im Muskel- und Knochengewebe führt (11). 5 α -Reduktase reduziert Testosteron zu Dihydrotestosteron, ein Derivat, welches noch stärkere androgene Wirkung zeigt als das Ausgangsprodukt. Androgenrezeptoren sind sowohl im Gewebe männlicher wie weiblicher Tiere vorhanden. Der Ring A des Testosterongerüsts wird durch körpereigene Enzyme aromatisiert und damit Testosteron in Estradiol umgewandelt. Testosteron oder seine Esterverbindung Testosteronpropionat werden allein oder in Kombination mit anderen hormonell aktiven Substanzen verwendet, um die Zunahme des Körpergewichts von Nutztieren zu beschleunigen und deren Futterverwertung zu verbessern.

Pharmakokinetik und Biotransformation von Testosteron in Tieren

Testosteron oder der Propionsäureester werden dem Tier subkutan ins Ohr transplantiert, welches dann später bei der Schlachtung mitsamt eventuell noch vorhandenen Testosteronrückständen entfernt wird. Die Dosierung kann je nach Herstellerin des Implantats variieren, beträgt aber oft 200 mg pro Tier. Von aussen zugefügtes und endogen entstandenes Testosteron können nicht voneinander unterschieden werden. Über die spezifischen metabolischen Abbauege ist nichts Genaues bekannt. Das Molekül kann an verschiedenen C-Atomen hydroxyliert und dann im Urin in konjugierter Form ausgeschieden werden; in den Faeces wird es unverändert ausgeschieden. Wenn Kälber mit Implantaten von 200 mg Testosteron oder Testosteronpropionat behandelt werden, erhöhen sich die Testosteronkonzentrationen im Muskel-, Leber-, Nieren- und Fettgewebe.

Expositionsabschätzung für Testosteron

Oral aufgenommenes Testosteron wird durch den Menschen leicht absorbiert, in der Leber leicht metabolisiert zu Androstandion, Androsteron und weiteren Derivaten. Diese Metaboliten werden anschliessend als Glucuronide und Sulfate ausgeschieden. Der ADI-Wert wurde von der JECFA (4) auf 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht/Tag festgelegt. Dieser Wert wird aber unter Hinweis auf mangelhafte Grundlagen und Studien angezweifelt. Die Toleranzwerte in unbehandeltem Gewebe von Stieren und Kälbern wurden von der FDA aufgestellt (Tabelle 2).

Tabelle 2

Von der FDA aufgestellte Toleranzwerte für Testosteron

Gewebe	Testosteron ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
Muskel	0,64
Leber	1,30
Niere	1,90
Fett	2,60

Basierend auf diesen Konzentrationen würde ein Verzehr von 500 g/Tag Rindfleisch (300 g Muskelfleisch, 100 g Leber, 50 g Niere, 50 g Fett) eine maximale Aufnahme von 0,6 $\mu\text{g}/\text{Person}/\text{Tag}$ Testosteron bedeuten. Die geschätzte maximale Aufnahme von Testosteron beim Verzehr von Fleisch von Tieren, die mit Testosteron behandelt wurden, beträgt aber 189 ng/Person/Tag, was also den von der FDA aufgestellten Toleranzwert zu nur 33 % ausschöpfen würde. Wenn man weiterhin bedenkt, dass die tägliche endogene Testosteronproduktion bei vorpubertären Mädchen auf 32 μg geschätzt wird, dann machen die genannten 189 ng nur einen Anteil von 1–2 % aus. Im Zusammenhang mit der Abschätzung der körpereigenen Testosteronproduktion sind aber einige Unsicherheitsfaktoren vorhanden, so dass die genannten Zahlen nur ganz vorsichtig gebraucht werden können.

Kanzerogenität

Durch die Verfütterung von Testosteron an Ratten können an diesen Tieren Prostatatumore erzeugt werden (12). Daten über Wirkungen beim Menschen sind dürftig: Wenn auch endogenes und von aussen zugeführtes Testosteron eine Rolle bei der Entstehung von Prostatakrebs spielen mag, kann keine schlüssige Risikoabschätzung bezüglich Einnahme von Testosteron durch behandeltes Fleisch vorgenommen werden, da entsprechende Untersuchungen fehlen und schwierig durchzuführen sind. Hinzu kommt, dass Testosteron im menschlichen Körper ebenfalls zu Estradiol metabolisiert werden kann, was die Sachlage nochmals komplizierter gestaltet. Die Substanz wurde durch die IARC evaluiert und bezüglich kanzerogener Wirkung in die Gruppe 2A (wahrscheinlich kanzerogen für Menschen) eingeteilt.

Progesteron

Progesteron (Abb. 1) oder Pregn-4-en-3,20-dion ist ein C-21 Steroidhormon und das potenteste Gestagen. Die hauptsächliche Funktion dieses Hormons besteht darin, dass es den Uterus zur Schwangerschaft vorbereitet und die Schwangerschaft in der Folge auch unterstützt.

Pharmakokinetik und Biotransformation von Progesteron in Tieren

Für Nutztiere wird Progesteron meistens kombiniert mit estrogenen Verbindungen verwendet, und zwar zur Beschleunigung der Gewichtszunahme und zur besseren Futtermittelverwertung. Die Substanz wird subkutan ins Ohr implantiert; dieses

wird später bei der Schlachtung entfernt. Meistens werden pro Tier 200 mg implantiert. Einmal verabreicht, kann das von aussen zugeführte Hormon nicht von endogen erzeugtem unterschieden werden. Der Metabolismus ist mit Hilfe von isotonenmarkiertem Progesteron und HPLC-Analytik (13) in verschiedenen Geweben untersucht worden. Es wurde eine ganze Anzahl von Metaboliten identifiziert: 5 α -Pregnan-3,20-dion, 20 β -Hydroxy-4-pregnen-3-on, 3 α -Hydroxy-5 β -pregnan-20-on, 3 α -Hydroxy-5 α -pregnan-20-on. Eine Zunahme der Progesteronkonzentration konnte nur im Fettgewebe nachgewiesen werden (Anstieg von 1,6 auf 8,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$), während sich Muskel-, Leber- und Nierengewebe behandelte und unbehandelte Tiere nicht unterscheiden.

Expositionsabschätzung für Progesteron

Im Menschen geht der oxidative Metabolismus hauptsächlich in der Leber vor sich (14). Die Absorption von zugeführtem Progesteron und die Metabolisierung verlaufen schnell. Der Genuss von Rindfleisch behandelte Tiere kann je nach Implantat zu einer Zufuhr an Progesteron von 64 bis 467 ng/Person/Tag führen. Im Jahre 1999 stellte die JECFA (4) einen ADI-Wert von 0–30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht/Tag auf. Die Toleranzwerte in unbehandeltem Gewebe von Stieren und Kälbern wurden von der FDA ermittelt (Tabelle 3).

Tabelle 3
Von der FDA aufgestellte Toleranzwerte für Progesteron

Gewebe	Progesteron ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
Muskel	3
Leber	6
Niere	9
Fett	12

Geht man von diesen Konzentrationen aus, würde ein Verzehr von 500 g Rindfleisch (300 g Muskelfleisch, 100 g Leber, 50 g Niere, 50 g Fett) eine Aufnahme von 2,6 $\mu\text{g}/\text{Person}/\text{Tag}$ bedeuten. Dieser Wert entspricht 1–2 % der geschätzten täglichen endogenen Progesteronsynthese von 150 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ von vorpubertären Knaben. Die tägliche Progesteronproduktion von erwachsenen Männern wird auf etwa 416 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ geschätzt. Allerdings sind auch in diesem Falle die Unsicherheitsfaktoren relativ gross.

Kanzerogenität

Der Beweis, dass über das Fleisch von behandelten Tieren aufgenommenes Progesteron kanzerogen wirkt, steht aus. Da jedoch Labortierversuche zeigen, dass zugeführtes Progesteron zu erhöhter Krebsinzidenz dieser Tiere führt, ist Progesteron von der IARC in die Gruppe 2B aufgenommen und als möglicherweise kanzerogen für Menschen erklärt worden. Eine quantitative Risikoabschätzung bezüg-

lich Aufnahme von Progesteron durch Verzehr von Fleisch behandelter Tiere ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich, da auch hier entsprechende Untersuchungen fehlen.

Trenbolon (TBOH) und Trenbolonacetat (TBA)

Trenbolon (Abb. 1) oder der Acetatester (TBA) ist ein synthetisches Steroid mit starken anabolen Eigenschaften und etwa 8- bis 10-mal wirksamer als Testosteron. TBA wird allein oder in Kombination mit 17β -Estradiol im Ohr des Tieres implantiert und bewirkt eine Gewichtssteigerung und bessere Futterverwertung.

Pharmakokinetik und Biotransformation von Trenbolon in Tieren

TBA wird, wie andere Stoffe mit hormoneller Wirkung, dem Nutztier ins Ohr implantiert, welches bei der späteren Schlachtung mit möglicherweise noch vorhandenen Wirkstoffrückständen entfernt wird. Die Dosierung von TBA variiert je nach Implantat zwischen 40 und 300 mg pro einzelnes Tier. TBA wird im Körper des Tieres schnell zum aktiven TBOH hydrolysiert. Das 17α -Epimere tritt dabei hauptsächlich in der Leber auf, wohingegen das 17β -Epimere vorwiegend im Muskelgewebe vorkommt. Die weitere Metabolisierung führt zu konjugierten Derivaten, vornehmlich zu Glucuroniden mit Glucuronsäure.

Expositionsabschätzung für Trenbolon

Über den Metabolismus von Trenbolon im Menschen ist nur wenig bekannt, da entsprechende Abklärungen nicht durchgeführt worden sind. In einer Studie wurde die Ausscheidung von Trenbolon nach Aufnahme und die Bildung von Metaboliten untersucht (15). 1988 stellte die JECFA einen ADI-Wert von $0,01 \mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht/Tag auf (entspricht $0,7 \mu\text{g}$ für eine Person mit 70 kg Körpergewicht) und empfahl eine Rückstandskonzentration von höchstens $1,4 \mu\text{g}/\text{kg}$ Rindfleisch für TBOH. Die FDA setzte dann Toleranzwerte für TBA in ungekochtem Rindfleisch (Tabelle 4).

Tabelle 4
Von der FDA aufgestellte Toleranzwerte für TBA

Gewebe	TBA ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
Muskel	50
Leber	100
Niere	150
Fett	200

Bei einer hypothetischen Verzehrsmenge von 500 g Fleisch (300 g Muskelfleisch, 100 g Leber, 50 g Niere, 50 g Fett) würde die aufgenommene Menge $43 \mu\text{g}/\text{Person}/\text{Tag}$ betragen, ein Wert, der den von der JECFA vorgeschlagenen um ein Vielfaches übersteigt.

Kanzerogenität

Eine 2-jährige Studie an männlichen und weiblichen Ratten ergab keine definitiven Resultate bezüglich kanzerogener Wirkung von 17 β -Trenbolon (16). Für Menschen sind gegenwärtig keine Daten erhältlich. Es ist deshalb eine Risikoabschätzung für Konsumenten von Fleisch, welches geringe Mengen an Trenbolon enthält, nicht möglich.

Zeranol

Zeranol (α -Zearalanol) (Abb. 1) ist ein natürlich vorkommendes Derivat des Mykotoxins Zearalenon und eine Substanz mit estrogenen und anabolen Eigenschaften. Sie wird den Nutztieren über Ohrenimplantate zugeführt.

Pharmakokinetik und Biotransformation von Zeranol in Tieren

Zeranol wird im Tier hauptsächlich zu Zearalenon und Taleranol (epimeres β -Zearalanol) metabolisiert (17). Aufgrund einzelner experimenteller Versuche konnte festgestellt werden, dass Leber und Nieren behandelter und anschliessend geschlachteter Tiere die höchsten Konzentrationen aufwiesen. Aber auch im Muskelgewebe waren Zeranol und Metaboliten nachweisbar. Es ist wahrscheinlich, dass auch unbehandelte Nutztiere bestimmte Konzentrationen von Zeranol aufweisen, da sie diese hormonell aktiven Stoffe über Futter aufnehmen können. Genaue Untersuchungen zu dieser Fragestellung existieren allerdings nicht. Die JECFA (4) legte einen ADI-Wert von 0–0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht/Tag fest, was für eine 70 kg schwere Person eine Tagesdosis von 35 mg bedeuten würde. Die FDA setzte folgende Toleranzwerte für Zeranol fest (Tabelle 5).

Tabelle 5
Von der FDA aufgestellte Toleranzwerte für Zeranol

Gewebe	Zeranol ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
Muskel	150
Leber	300
Niere	450
Fett	600

Unter der Annahme, dass eine Person täglich 500 g Fleisch verzehrt (300 g Muskelfleisch, 100 g Leber, 50 g Niere, 50 g Fett) würde dies bedeuten, dass diese Person 128 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ Zeranol aufnähme, ein Wert, der den gesetzten ADI beinahe um den Faktor 4 übersteigt.

Kanzerogenität

Auch hier sind keine Untersuchungen über ein eventuelles Risiko angestellt worden, welches mit dem Verzehr von Fleisch verbunden sein könnte, das Zeranolrückstände enthält. Diese Untersuchungen müssten erst noch gemacht werden.

Zusätzlich müsste mehr Klarheit darüber gewonnen werden, welche Metaboliten im Tier gebildet werden.

Melengestrol[acetat] (MGA)

MGA (Abb. 1) ist ein synthetisches, anabol wirkendes Steroidhormon und wird in der Nutztiermast unter anderem zur besseren Futtermittelverwertung und Brunstsynchronisation verwendet.

Pharmakokinetik und Biotransformation von MGA in Tieren

Metaboliten von MGA in Rindern wurden zwar gefunden, aber nicht im einzelnen identifiziert. Isotopenmarkiertes MGA wurde zu 87% in den Faeces, zu 13% im Urin ausgeschieden. Im Fettgewebe wurde zugeführtes MGA zu 86% unmetabolisiert wiedergefunden (18). Dies ist auch der Grund, weshalb für Rückstandsuntersuchungen für MGA meistens Fettgewebe verwendet wird.

Biotransformation von MGA im Menschen

MGA wird zu mehr als 20 verschiedenen Substanzen metabolisiert, aber teilweise auch unverändert ausgeschieden. Über die genauen Strukturen der Metaboliten ist nur wenig bekannt: In nur zwei Fällen, nämlich beim 2 α -Hydroxy- und beim 6-Hydroxymethylderivat gelang eine exakte Zuordnung (19).

Kanzerogenität

Die FDA hat einen Toleranzwert von 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ für Fettgewebe von mit MGA behandelten Tieren festgelegt. Es fehlen allerdings toxikologische Daten, so dass für den Konsumenten keine abschliessende, gesicherte Risikoabschätzung in Bezug auf Rückstände in Fleisch/Fleischerzeugnissen vorgenommen werden kann. Auch Daten über Metabolitenkonzentrationen in essbarem Gewebe sind keine verfügbar.

Analytik von Stoffen mit hormoneller Wirkung

Analytische Methoden zur Bestimmung von Hormonen/Hormonrückständen sind allgemein für folgende Bereiche erarbeitet worden:

- Pharmazeutische Produkte (Tabletten, Cremes usw.)
- Biologische Proben (Plasma, Urin, Gewebe usw.)
- Lebensmittel (Fleisch und Fleischerzeugnisse, Trinkwasser usw.)

Die Wahl einer entsprechenden analytischen Methode hängt primär von der Probenmatrix ab, in welcher die Substanz mit hormoneller Wirkung vorkommt. Diese Stoffe gehören zu verschiedenartigen Substanzgruppen mit verschiedenen chemisch-physikalischen Eigenschaften. Deshalb können Nachweismethoden und quantitative Bestimmung recht verschieden sein. Die Methoden reichen von sogenannten «biologischen» (gemeint sind meistens immunologische Test-Kits, die vor allem wegen der hohen Nachweisgrenzen und aufgrund falschpositiver Befunde oft

nur eine beschränkte Aussagekraft haben) bis zu komplizierten physikalisch-chemischen wie HPLC, GC, GC-MS, LC-MS, MS-MS, um nur die wichtigsten zu nennen. Den verschiedenen Nachweismethoden entsprechend ergeben sich die Nachweis- resp. Bestimmungsgrenzen, die vom ppm- bis zum ppt-Bereich und darunter variieren können. Bezüglich Aussagekraft und Konsequenzen von positiven Resultaten besteht ein wichtiger Unterschied zwischen natürlich vorkommenden und synthetisch hergestellten Substanzen, die im Tier normalerweise gar nicht vorkommen: Werden natürliche Hormone nachgewiesen, kann nicht mit Sicherheit auf eine Zugabe von aussen geschlossen werden, da diese ja endogen synthetisiert werden und deren Konzentration je nach Geschlecht und Alter der Tiere recht verschieden sein können. Einfacher gestaltet sich die Situation bei den synthetischen Stoffen: Ein positiver Nachweis zeigt eindeutig, dass die entsprechende Substanz verabreicht worden ist.

Resultate von Rückstandsuntersuchungen auf Stoffe mit hormoneller Wirkung im Bundesamt für Veterinärwesen

1999 wurde im Laufe der Debatte um Stoffe mit hormoneller Wirkung eine Art Multimethode ausgearbeitet, die mit GC-MS-MS und LC-MS-MS bei verhältnismässig geringem Aufwand bezüglich Probenaufarbeitung einen möglichst empfindlichen Nachweis im ppb- und sub-ppb-Bereich erlaubt. In einem Spezialprogramm wurde 1999 und 2000 in der Folge Rindfleisch aus den USA, Kanada, Neuseeland und Rind- und Kalbfleisch aus afrikanischer, südamerikanischer und europäischer Herkunft auf hormonell wirksame Substanzen untersucht.

Prinzip des Prüfverfahrens*: Die homogenisierten Proben werden mit Glucuronidase-Protease-Lösung versetzt und 12 h bei 37° C inkubiert. Nach dem Entfetten mit Hexan werden die Extrakte durch Festphasenextraktion über eine C₁₈-Kartusche und anschliessend über eine NH₂-Kartusche gereinigt. Die Eluate werden eingeeengt und die phenolischen und unpolaren Substanzen durch Ausschütteln getrennt. Dann wird die unpolare Fraktion nochmals durch Festphasenextraktion gereinigt. Für die Detektion mit GC-MS wird jede Fraktion auf geeignete Weise derivatisiert. Die gaschromatographische Trennung geschieht mit Helium als Trägergas auf einer schwach polaren Kapillarsäule. Der MS-Nachweis der einzelnen Substanzen erfolgt als Kollisionsexperiment durch multiple reaction monitoring detection oder als single Quadrupolexperiment im Negativ-CI-Modus des Massenspektrometers.

Die Resultate sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Natürliche Hormone wurden nie in Mengen gefunden, die die üblichen physiologischen Konzentrationen überschritten.

Synthetische hormonell wirksame Substanzen wurden in einer bemerkenswert grossen Anzahl von Proben gefunden, allerdings in Konzentrationen, die weit unter

* Die Analysenmethode kann auf Anfrage beim Autor bezogen werden.

Tabelle 6

Resultate der Übersichtsuntersuchungen von Importproben der Jahre 1999/2000

Substanz	Probenzahl	Anzahl positive	max. Konzentration (ppb)	Nachweisgrenze (ppb)	Bestimmungsgrenze (ppb)	Herkunftsland
Zeranol, Taleranol	193	33 (17%)	0,1	0,001	0,01	Südafrika, Namibia, Brasilien
	125	10 (8%)	0,01			USA
Melengestrol	166	16 (10%)	0,1	0,01	0,1	Südafrika, Niederlande, Neuseeland
	139	52 (37%)	0,5			USA, Kanada
Trenbolon	106	4 (4%)	0,1	0,3	0,5	Südafrika
	125	6 (5%)	0,1			USA
Testosteron	21	*	–	0,05	0,1	USA
17 β -Estradiol	21	*	–	0,05	0,1	USA
Progesteron	21	*	–	0,05	0,1	USA
Diethylstilbestrol	59	0 (0%)	–	0,001	0,01	Brasilien
	107	2 (2%)	0,03			USA, Kanada
Hexestrol	59	1 (2%)	0,002	0,001	0,01	Brasilien
	107	0 (0%)	–			USA, Kanada

* nachgewiesen, im Bereich der natürlichen Gehalte

den von der FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) als unbedenklich erklärten Werten lagen. Es betraf dies vor allem Melengestrol und Zeranol, wobei die Anwesenheit dieser Substanzen in Proben aus den USA nicht erstaunte, da ihre Anwendung in den USA zugelassen ist.

In zwei Proben eines US-Schlachtbetriebes konnte Diethylstilbestrol nachgewiesen werden, ein Wirkstoff, für den auch in den USA eine Nulltoleranz gilt.

Schlussfolgerungen

- Die etwas über 1000 Importproben von Fleisch aus mehreren Ländern, die in den Jahren 1999 und 2000 auf Stoffe mit hormoneller Wirkung untersucht wurden, zeigen, dass in etwa 10 % der Fälle ein nicht natürlich vorkommendes Hormon nachgewiesen werden konnte. Diese Zahl mag relativ hoch erscheinen.

Doch muss zugleich betont werden, dass die gemessenen Konzentrationen meistens zwischen Nachweis- und Bestimmungsgrenze liegen und nur in wenigen Fällen die Bestimmungsgrenze – im 0,01 bis 0,05 ppb-Bereich liegend – übersteigen. Die ermittelten Konzentrationen sind also sehr tief und liegen am unteren Ende des analytisch gerade noch Möglichen.

- Es stellt sich die Frage, wie sich der Konsument/die Konsumentin angesichts dieser Situation verhalten kann. Die Beachtung der Deklaration des Herkunftslandes von Fleisch/Fleischerzeugnissen beinhaltet die Möglichkeit, nur solche Produkte zu berücksichtigen, die ohne den Einsatz von Wachstumshormonen erzeugt worden sind.
- Für die sechs diskutierten Hormone kann nach dem jetzigen Wissensstand ein Risiko für den Konsumenten bezüglich Rückständen in Fleisch/Fleischerzeugnissen nicht völlig ausgeschlossen, aber im allgemeinen doch als sehr klein angenommen werden.
- Im Falle des 17β -Estradiols gibt es eine Reihe von Hinweisen, die belegen, dass diese Substanz als kanzerogen angesehen werden muss, welche sowohl tumorinitiierend als auch tumorfördernd wirken kann. Die vorhandenen Daten erlauben jedoch keine quantitative Risikoabschätzung, insbesondere auch nicht, was Rückstände anbetrifft. Des weiteren ist hier auch zu bemerken, dass die endogene Produktion von 17β -Estradiol erwachsener Frauen und auch vorpubertärer Kinder um ein Vielfaches höher ist als die Mengen, die allenfalls über den Fleischverzehr aufgenommen werden können. Dieses endogene synthetisierte 17β -Estradiol muss als Beitrag zum Krebsrisiko angesehen werden. Dies gilt auch für Fleisch von unbehandelten Tieren, welches ebenfalls messbare Konzentrationen von Estradiol aufweist.
- Für die anderen fünf Hormone erlaubt der gegenwärtige Wissensstand keine quantitative Risikoabschätzung.
- Alle sechs vorgestellten Hormone können in vielfältiger Weise Körperfunktionen beeinflussen. Vorpupertäre Kinder stellen sehr wahrscheinlich jene Gruppe dar, die in bezug auf Hormonrückstände das grösste Risiko trägt. Aber auch hier ist dieses aufgrund fehlender Daten nicht quantifizierbar.

Dank

Der Autor möchte den Herren Dres. *A. Mooser*, *Th. Jemmi*, BVET und *J. Schlatter*, BAG herzlich danken für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Zusammenfassung

Hormonrückstände in Fleisch und Fleischerzeugnissen können durch den Einsatz von Stoffen mit hormoneller Wirkung und als natürlich vorkommende in der Nutztierzucht entstehen. Es werden die sechs am häufigsten verwendeten Substanzen vorgestellt. Eine Abschätzung der Risiken, die Hormonrückstände durch den menschlichen Verzehr darstellen, wird vorgenommen. Zugleich werden die Resultate

tate einer Übersichtsuntersuchung mit ca. 1000 analysierten Proben der Jahre 1999 und 2000 dargestellt.

Résumé

Des résidues d'hormones peuvent se former dans les viandes et les produits des viandes sous l'action d'hormones chez les animaux domestiques. Les six substances les plus fréquemment utilisés sont présentés. Une estimation des risques dû à la consommation des résidues d'hormones par les humains a été faite. En même temps, une vue d'ensemble des résultats d'environ 1000 échantillons analysés en 1999 et 2000 sont publiés.

Summary "Potential Risks for the Human Health by Residues of Hormones in Cattle and Calf Meat?"

Residues of hormones in meat and meat products can come into existence by the application of substances with hormonal activity to domestic cattle. The six most frequently used hormones are presented. A risk assessment for residues of hormones related to human consumption is made. The results of a survey study with about 1000 analysed samples for the years 1999 and 2000 are also published.

Key words

Residues of hormones, Meat, Toxicological risks, Analytical techniques, GC-MS

Literatur

- 1 *Herbst, A.L., Cole, P., Colton, T., Robboy, S.J. and Scully, R.E.:* Age-incidence and risk of diethylstilbestrol-related clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. *American J. Obstet. Gynecol.* **128**, 43–50 (1977).
- 2 JECFA – Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Residues of some veterinary drugs in animals and foods. Food and Nutrition Paper Nr. 41. FAO, Rome 1988.
- 3 JECFA – WHO Evaluation of certain veterinary drug residues in food. 32nd Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series 763, World Health Organization, Geneva 1988.
- 4 JECFA – Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 52nd meeting. Summary and Conclusions, Rome 2–11 February 1999.
- 5 *Jenster, G.:* Coactivators and corepressors as mediators of nuclear receptor function: An update. *Molec. Cell Endocrinol.* **43**, 1–7 (1998).
- 6 *Klein, K.O., Baron, J., Colli, M.J., McDonnell, D.P. and Cutler, G.B.:* Estrogen levels in childhood determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay. *J. Clin. Invest.* **94**, 2475–2480 (1994).
- 7 *Suiteri, P.K., Nisker, J.A. and Hammond, G.L.:* Hormonal basis of risk factors for breast and endometrial cancer. In: *Lacobelli, S., King, R.J.B., Lindner, H.R., Lippman, M.E. eds, Hormones and Cancer*, 499–505. Raven Press, New York 1980.
- 8 *Key, T.J.A. and Pike, M.C.:* The dose-effect relationship between "unopposed" estrogens and endometrial mitotic rate: Its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk. *Br. J. Cancer* **57**, 205–212 (1988).
- 9 *Bernstein, L.:* The epidemiology of breast cancer. *Women and Cancer* **1**, 7–13 (1998).

- 10 Feigelson, H.S. and Henderson, B.E.: Estrogens and breast cancer. *Carcinogenesis* 17, 2279–2284 (1996).
- 11 Chang, C., Saltzman, A., Yeh, S., Young, W., Keller, E., Lee, H.J., Wang, C. and Mizokami A.: Androgen receptor: an overview. *Crit. Rev. Eukaryotic Gene Expr.* 5, 97–125 (1995).
- 12 Noble, R.L.: The development of prostatic adenocarcinoma in rats followed prolonged sex hormone administration. *Cancer Res.* 37, 1929–1933 (1977).
- 13 Purdy, R.H., Durocher, C.K., Moor, P.H. and Rao, P.N.: Analysis of metabolites of progesterone in bovine liver, kidney, kidney fat, and milk by high performance liquid chromatography. *J. Steroid Biochem.* 13, 1307–1315 (1980).
- 14 Yamazaki, H. and Shimada, T.: Progesterone and testosterone hydroxylation by cytochromes P4502C19, 2C9, and 3A4 in human liver microsomes. *Arch. Biochem. Biophys.* 346, 161–169 (1997).
- 15 Spranger, B. and Metzler, M.: Disposition of 17 β -trenbolone in humans. *J. Chromatog.* 564, 485–492 (1991).
- 16 Schiffmann, D., Hieber, L., Schmuck, G., Pechan, R., Metzler, M. and Henschler, D.: Trenbolone induces micronucleus formation and neoplastic formation in Syrian hamster embryo fibroblasts but not in mouse C3H10T1/2 cells. *Arch. Toxicol.* 62, 49–53 (1988).
- 17 Migdalof, B.H.: Biotransformation of zeranol. I. Disposition and metabolism in the female rat, rabbit, dog, monkey and man. *Xenobiotica* 13, 209–221 (1983).
- 18 Krzeminski, L.F.: Fate of radioactive melengestrol acetate in the bovine. *J. Agric. Food Chem.* 29, 387–391 (1981).
- 19 Corper, M.D.: The metabolism of melengestrol acetate. *Biochem. J.* 104, 57–58 (1967).

Dr. Herbert Koch, Bundesamt für Veterinärwesen, Sektion Chemie, Schwarzenburgstrasse 161, CH-3003 Bern