

## **Forschungsbericht**

**Nr. 131**

Untersuchungen zum Eintrag von Antibiotika  
und natürlichen endokrinen Disruptoren  
nach Gülleausbringung  
in Gewässer Nordrhein-Westfalens

Verfasser:

Dr. Thorsten Christian (Bearbeiter)

PD Dr. Rudolf J. Schneider (Betreuer)

Prof. Dr. Heiner E. Goldbach (Projektleiter)

**Institut für Pflanzenernährung**

**Herausgeber:** Lehr- und Forschungsschwerpunkt „Umweltverträgliche und Standortgerechte Landwirtschaft“, Landwirtschaftliche Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Endenicher Allee 15, 53115 Bonn  
Tel.: 0228 – 73 2285; Fax.: 0228 – 73 1776  
www.usl.uni-bonn.de

Forschungsvorhaben im Auftrag des Ministeriums für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen  
Bonn, August 2005

ISSN 1610-2460

**Projektleitung:** Prof. Dr. Heiner E. Goldbach  
PD Dr. Rudolf J. Schneider

**Projektbearbeiter:** Dr. rer. nat. Thorsten Christian

Institut für Pflanzenernährung  
Karlrobert-Kreiten-Str. 13  
53115 Bonn

**Zitervorschlag:**

CHRISTIAN, T., SCHNEIDER, R.J. UND H. E. GOLDBACH (2005): Untersuchungen zum Eintrag von Antibiotika und natürlichen endokrinen Disruptoren nach Gülleausbringung in Gewässer Nordrhein-Westfalens. Landwirtschaftliche Fakultät der Universität Bonn, Schriftenreihe des Lehr- und Forschungsschwerpunktes USL, Nr. 131, 138 Seiten.

# Inhaltsverzeichnis

## 1. Einleitung

1.1	Problemstellung/Wissensstand	
1.1.1	Problemstellung .....	1
1.1.2	Wissensstand.....	2
1.1.2.1	Antibiotika in der Anwendung.....	2
1.1.2.1.1	Allgemeines.....	2
1.1.2.1.2	Anwendungsfelder .....	3
1.1.2.2	Resistenzproblematik .....	8
1.1.2.2.1	Ausmaß und Bedeutung von Resistenz.....	8
1.1.2.2.2	Auslösung von Resistenzen.....	9
1.1.2.3	Einsatzmengen .....	11
1.1.2.3.1	Therapeutische Mengen von Human- arzneimitteln.....	11
1.1.2.3.2	Therapeutische und leistungsfördernde Dosen in der Veterinäranwendung.....	13
1.1.2.4	Verkaufs- und Absatzmengen.....	15
1.1.2.5	Eintrag von Humanpharmaka .....	20
1.1.2.6	Eintrag von Veterinärpharmaka und Leistungs- förderern.....	21
1.1.2.7	Hydrogeologische und künstliche Mechanismen des Eintrags .....	22
1.1.2.8	Abschätzung der Umweltkonzentrationen .....	23
1.1.2.8.1	Humanarzneimittel .....	23
1.1.2.8.2	Veterinärpharmaka .....	25
1.2	Zielsetzung.....	26

## 2. Material und Methoden

2.1	Material.....	28
2.2	Methoden .....	29
2.2.1	HPLC-UV-Verfahren .....	29
2.2.1.1	Bestimmung von Sulfonamiden.....	29
2.2.1.2	Bestimmung von $\beta$ -Lactamantibiotika.....	29
2.2.1.3	Bestimmung von Tetracyclinen und Fluorochinolonen...	30

2.2.2	HPLC-MS/MS-Verfahren.....	31
2.2.3	Festphasenextraktion .....	33
2.2.4	Standard-ELISA-Testverfahren.....	35
2.2.4.1	Testdurchführung für Sulfadimidin (vet.) bzw. Sulfamethoxazol (hum.) .....	35
2.2.4.2	Quantifizierung .....	35
2.2.4.3	ELISA-Tests für endokrine Disruptoren (Hormone) .....	36
2.2.5	Extraktion von Boden und Gülle .....	36
2.2.6	Abbauversuche in Böden.....	37

### 3. **Ergebnisse und Diskussion**

3.1	Abbauversuche und Stabilität von Antibiotika in Böden .....	40
3.1.1	Vergleich der Extraktionsbedingungen .....	40
3.1.2	Einfluß der Bodenart.....	41
3.1.3	Substanzspezifische Unterschiede .....	44
3.1.4	Einfluss der Sterilisation.....	44
3.1.5	Konzentrationsabhängigkeit der Extraktion .....	45
3.2	Boden- und Gülleproben aus Praxisbetrieben in NRW .....	47
3.2.1	Proben aus Ostwestfalen.....	47
3.2.2	Gülleproben vom Niederrhein und Rhein-Sieg-Kreis .....	49
3.2.3	Gülle- und Bodenproben aus dem Erftkreis und Rhein-Sieg-Kreis .....	50
3.3	Messung von Kläranlagenwässern.....	52
3.3.1	Messung von Kläranlagenzulaufproben auf Sulfa- methoxazol (hum.) per ELISA .....	52
3.3.2	Messung von Abwasserproben mittels LC-MS/MS.....	53
3.4	Oberflächenwasser.....	55
3.4.1	Substanzscreening.....	55
3.4.2	Umweltrelevante Substanzen.....	65
3.4.3	Gewässerscreening .....	67
3.4.4	Tageszeitliche Untersuchungen .....	73
3.4.5	Monatszeitreihen.....	76
3.4.6	Bedeutung der Konzentrationen und Frachten für die Umwelt.....	116

### 4. **Zusammenfassung** ..... 123

<b>5.</b>	<b>Schlussfolgerungen für die Umsetzung der Ergebnisse in die Praxis .....</b>	<b>125</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>127</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>132</b>
<b>8.</b>	<b>Konsequenzen für evtl. weitere Forschungsaktivitäten.....</b>	<b>133</b>
<b>9.</b>	<b>Mitteilung über evtl. schützenswerte Nutzungsrechte.....</b>	<b>134</b>
<b>10.</b>	<b>Liste über Veröffentlichungen .....</b>	<b>134</b>
<b>11.</b>	<b>Liste über Vorträge.....</b>	<b>135</b>
<b>12.</b>	<b>Liste über Pressemitteilungen.....</b>	<b>135</b>
<b>13.</b>	<b>Liste über Posterpräsentationen, Vorführungen und Demonstrationen.....</b>	<b>135</b>
<b>14.</b>	<b>Kurzfassung.....</b>	<b>137</b>

## **1. Einleitung**

### **1.1 Problemstellung/Wissensstand**

#### **1.1.1 Problemstellung**

Die Gefährdung der Wasservorräte ist eines der zentralen Probleme beim Eintrag von persistenten Chemikalien in die Umwelt. Eine Stoffgruppe, welche dabei bis in die späten 1990er Jahre nur geringe Beachtung fand, sind die antimikrobiellen Wirkstoffe. Diese werden in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin eingesetzt. In der Vergangenheit spielten antimikrobielle Wirkstoffe in Deutschland, wie gegenwärtig noch in vielen anderen Ländern, eine Rolle als Futtermittelzusatzstoffe in der Tiermast.

Es ist bekannt, dass wenigstens einige der Wirkstoffe im menschlichen bzw. tierischen Organismus nicht abgebaut werden, sondern in der originären Form oder auch zum Teil metabolisiert über Urin und Faeces ausgeschieden werden. Sie gelange daher in die Gülle bzw. ins Siedlungsabwasser.

Gülle stellt einen wichtigen Wirtschaftsdünger dar. Gülleausbringung auf landwirtschaftliche Nutzflächen ist daher eine gängige Praxis, stellt aber einen Eintragspfad für Wirkstoffrückstände in die Umwelt, hier besonders in die oberste Bodenschicht, dar. Von Pflanzenschutzmittelrückständen ist bekannt, dass sie aus dem Boden in Oberflächengewässer gelangen können. Inwieweit Persistenz und Transportverhalten der antimikrobiellen Wirkstoffe einen Eintrag in Oberflächengewässer ermöglichen war zu Beginn dieser Studie noch unklar.

Weiterhin war zu bedenken, daß ein ungenügender Abbau der im Abwasser enthaltenen Wirkstoffe in den Kläranlagen ebenfalls zu einem Eintrag in die Vorfluter und damit in die Oberflächengewässer führen kann.

Die Anwesenheit antimikrobiell wirksamer Stoffe in der aquatischen Umwelt birgt jedoch im Vergleich zu Xenobiotika wie Pflanzenschutzmittel noch eine weitere potentielle Gefahr: es stellt sich nämlich die Frage, ob Antibiotikarückstände in der Umwelt dazu beitragen, Resistenzen zu induzieren, oder die Verbreitung von resistenten Bakterien befördern. Weitere Gesichtspunkte bezüglich mancher Antibiotika sind ihr allergisches Potential, sowie gegebenenfalls eine ökotoxische Wirkung.

## 1.1.2 Wissensstand

### 1.1.2.1 Antibiotika in der Anwendung

#### 1.1.2.1.1 Allgemeines

Der amerikanische Mikrobiologe Selman Abraham Waksman prägte Anfang der 40er Jahre des 20. Jahrhunderts den dem Griechischen entlehnten Begriff „Antibiotika“ [anti = gegen, entgegen und biotikos = zum Leben gehörig], in seiner ursprünglichen Bedeutung, für solche Stoffe, die niedermolekulare Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen sind und die in geringen Konzentrationen andere Mikroorganismen in ihrem Wachstum hemmen oder sie abtöten [1-3]. Dabei handelt es sich im eigentlichen Sinne um Stoffe mit Molekülmassen von weniger als 2000 g/mol und nicht um Enzyme, Toxine oder um komplexe Proteine. Mit der Entdeckung einer anderen antibiotisch wirkenden Substanzklasse, nämlich der der Peptidantibiotika (z.B. Bacitracin, Vancomycin, Cyclosporin A), wurde die Definition insofern erweitert, dass nunmehr auch solche Stoffe mit einbezogen wurden, die deutlich größere Molekülmassen aufweisen [4, 5]. Auch die Beschränkung auf Stoffe rein mikrobiologischen Ursprungs hat im heutigen Sprachgebrauch nicht mehr Bestand, womit nun biosynthetisch, semisynthetisch und vollsynthetisch (z.B. die eigentlichen Chemotherapeutika) hergestellte Substanzen ebenfalls als Antibiotika bezeichnet werden können [6]. Daher soll auch in diesem Bericht der Begriff nicht in seiner strengsten Auslegung benutzt werden.

Es wird geschätzt, daß insgesamt mehr als 8000 verschiedene Antibiotika mikrobiellen Ursprungs existieren [1]. Allerdings ist eine Vielzahl lediglich abgeleitet aus Stammstrukturen mit verschiedenartigen Funktionsmechanismen. Zusätzlich gibt es neben diesen, aus Bakterien und Pilzen gewonnenen Antibiotika bzw. deren Derivaten, noch eine Vielzahl (nach Schätzungen 3000), die aus Flechten, Algen, tierischen Organismen und vor allem Pflanzen stammen. Die wichtigsten Produzenten mikrobieller Antibiotika sind *Actinomyceten* (65 % der Gesamtzahl), vor allem *Streptomyceten*. Daneben sind 13 % von den in Eubakterien, hier v.a. *Bacillus*-Arten (zumeist Peptidantibiotika) vorkommenden Strukturen abgeleitet. 22 % sind von Strukturen aus Pilzen entlehnt.

Obwohl diese Vielzahl von Stoffen bekannt ist, sie alle antibiotisch wirken und somit auch ein potenzieller Einsatz als Arzneimittel denkbar ist, dazu noch jedes Jahr ein paar Hundert weitere Substanzen neu hinzukommen, sind es trotzdem nur wenig mehr als einhundert, die tatsächlich insgesamt in der Medizin zum Einsatz kommen.

#### 1.1.2.1.2 Anwendungsfelder

Die Anwendung von Antibiotika ist in verschiedensten Bereichen möglich und üblich. Dabei ist mit Sicherheit, allein von den Verschreibungszahlen und den Umsatzmengen gesehen, die humantherapeutische und humanprophylaktische Anwendung an erster Stelle und als wichtigstes Einsatzgebiet zu sehen [7, 8]. Neben dieser Anwendung beim Menschen ist auch der veterinärmedizinische Bereich inklusive der Futtermittel von großer Bedeutung [5, 9-11]. Dabei ist eine Unterscheidung zwischen der Anwendung im Bereich der Groß- und Nutztiere zwecks Nahrungsmittelproduktion und dem des Heim- und Kleintierbereiches zu treffen. Als drittes Gebiet der Nutzung von Antibiotika ist die Anwendung in einem weiteren Bereich der Landwirtschaft, nämlich dem des Obstbaus, von Bedeutung [12-14]. Auf die sonstige Anwendung im Bereich von Zellkulturen im medizinisch/diagnostischen Bereich soll hier nur hingewiesen werden, da durch diese ebenfalls nicht zu vernachlässigende Mengen an Antibiotika verwendet werden, diese aber aufgrund der speziellen Handhabung in mikrobiologischen Labors für die hier bearbeitete Themenstellung keine Bedeutung haben. Dies betrifft auch die Verwendung zur Konservierung von Nahrungsmitteln, z.B. von Natamycin oder Nisin [15].

##### *a) Humananwendung*

Das mengenmäßig größte Einsatzgebiet von Antibiotika ist die therapeutische Behandlung von Infektionen beim Menschen. Dazu zählen sowohl systemische als auch lokale Infektionen. Daher sind Antibiotika bei verschiedensten Indikationen häufig die Mittel der Wahl. Gemäß der Roten Liste (Arzneimittelverzeichnis für Deutschland) [16] werden Antibiotika sowohl bei allgemeinen Infektionen, als auch zur Therapie bestimmter Infektionsherde eingesetzt, so dass sie sich nicht nur in der Arzneimittel-Hauptgruppe der Antibiotika finden lassen, sondern auch unter den Hauptgruppen der Antimykotika, der Antitussiva/Expektorantia, der Gynäkologika, der Magen-Darm-Mittel, der Mund- und Rachentherapeutika, der Ophthalmika, der Otologika, der Rhinologika, der Urologika, der Wundbehandlungsmittel und der Zytostatika. Neben dieser Anwendung zur direkten Bekämpfung von Infektionen, gibt es auch die umstrittene prophylaktische Anwendung, z.B. bei der Verschreibung im Falle einer Bronchitis, die in mehr als 90 % der Fälle durch Viren verursacht ist, gegen die Antibiotika nicht wirken, wodurch aber einer Infektion des geschwächten Körpers durch Bakterien vorgebeugt werden soll [17]. Dazu werden üblicherweise die gleichen Präparate verwendet, die auch zur therapeutischen Behandlung zum Einsatz kommen.

Die bedeutendste Substanzklasse der Antiinfektiva stellen die  $\beta$ -Lactamantibiotika dar, zu denen sowohl die Penicilline, als auch die Aminopenicilline gehören, und die mit einer Ge-



samtverordnungszahl von 109,0 Mio. DDD<sup>1</sup> im Jahr 2002 deutschlandweit am häufigsten verschrieben wurden (siehe Tab. 1). Davon entfielen 72,1 Mio. DDD auf die Aminopenicilline, hauptsächlich Amoxicillin, und 36,9 Mio. DDD auf die klassischen Penicilline, vorwiegend Phenoxymethylpenicillin (PCV). Mit 63,1 Mio. DDD stellen die Tetracycline, mit 90 % Anteil allein von Doxycyclin, die nächstwichtigste Klasse vor den Makroliden inkl. Clindamycin (CLI) mit 55,6 Mio. DDD (Roxythromycin 19,9 Mio. DDD, Clarithromycin 11,8 Mio. DDD, Erythromycin 9,0 Mio. DDD) dar. Etwa gleichhäufige Verschreibungen verzeichnen die Klassen der Fluorochinolone mit dem bekanntesten Vertreter Ciprofloxacin, der Sulfonamide mit dem Kombinationswirkstoff Cotrimoxazol<sup>®</sup> (Sulfamethoxazol (SMX) + Trimethoprim (TRI) 5:1), und der Cephalosporine, z.B. Cefaclor; alle Klassen etwa 25 - 30 Millionen DDD [17].

Insgesamt gab es im Jahr 2002 in der Indikationsgruppe der Antibiotika und Chemotherapeutika 42,2 Mio. Verordnungen, was gegenüber dem Vorjahr einen Rückgang um 0,8 % bedeutet. Um diese Zahl der Gesamtverordnungen mit der Gesamtzahl der Verordnungen in Tagesdosen zu vergleichen, muss sie sowohl mit der Anzahl der mittleren Anwendungsdauer, als auch mit der durchschnittlichen täglichen Dosis multipliziert werden.

Der Großteil der Antibiotika wird vor allem bei allgemeinen Infektionen oral appliziert, wodurch eine Verteilung der Substanzen im Körper, nach der Aufnahme im Magen-Darm-Trakt, gewährleistet wird. Auch die parenterale Aufnahme führt dazu, dass die Stoffe im Körper weiter verbreitet werden. Bei manchen Indikationen, wie z.B. lokalen Infektionen ist jedoch eine dritte Darreichungsform angebracht, bei der die Antibiotika direkt an der betroffenen Stelle angewendet werden. Häufig ist dies bei den Gynäkologika und den Ophthalmika der Fall; dazu können die Antibiotika äußerlich als Tropfen oder dermal als Salben und Cremes aufgetragen werden.

Ein weiterer wichtiger und häufiger Einsatzbereich, bei dem die Wirkstoffe vor allem topisch, also auf der Haut angewendet werden, ist der als Dermatika und als Stoffe zur Wundbehandlung. Insgesamt zählen die Dermatika zu den verordnungstärksten Arzneimitteln in Deutschland, wovon die Gruppe der Aknemittel etwa 8 % der Verordnungen in Tagesdosen ausmacht (gesamt 794 Mio. DDD, Aknemittel 63 Mio. DDD) und die der Antiinfektiva 9 % (73 Mio. DDD).

---

<sup>1</sup> DDD = defined daily dose, durchschnittliche Tagesdosis auf Basis von Werten des WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology

**Tabelle 1: Antibiotika-Klassen, sowie Häufigkeiten der Verschreibung und DDD der Hauptvertreter**

<b>Substanzklasse Hauptvertreter</b>	<b>Verordnungen 2002 - [Mio. DDD]</b>	<b>Änderung zu 2001 - gesamt [%]</b>	<b>DDD [g/Tag; orale Applikation]</b>
Penicilline	36,9	- 4,0	
PCV	32,8	- 4,0	2
Aminopenicilline	72,1	+ 5,4	
Amoxicillin	66,2	+ 5,5	1
Tetracycline	63,1	- 0,8	
Doxycyclin	58,6	- 0,8	0,1
Makrolide inkl. CLI	55,6	- 2,6	
Roxithromycin	19,9	- 6,9	0,3
Fluorochinolone	27,1	+ 19,2	
Ciprofloxacin	6,9	- 4,2	1
Sulfonamide	25,2	- 6,3	
SMX + TRI	24,5	- 5,8	2 bzw. 0,4
Cephalosporine	27,7	+ 4,3	
Cefaclor	8,3	+ 17,5	1
<b>gesamt</b>	<b>307,7</b>		

Neben der Anwendung von Fusidinsäure und Gentamicin, welche auch in Ophthalmika häufig eingesetzt werden und der Verwendung von Neomycin, Bacitracin und Sulfadiazin (6,9 Mio. DDD) in antiinfektiven Dermatika, sind auch das Tetracyclin Doxycyclin als intern anzuwendendes orales Aknemittel zu nennen [18], aber vor allem das Makrolid Erythromycin und das Lincosamid Clindamycin als topische externe Aknemittel. Allein in der Verwendung als Einzelpräparat wird Erythromycin mit 9,8 Mio. DDD zur Aknetherapie verschrieben. Dazu kommen noch 8,1 Mio. DDD, in denen es als Kombinationspräparat vorliegt. Im Vergleich dazu beträgt die Verschreibungsmenge von erythromycinhaltigen Präparaten (orale Aufnahme) zur allgemeinen Behandlung von Infektionen lediglich 9,0 Mio. DDD. Die Aknebehandlung ist im Unterschied zu der Behandlung von „normalen“ Infektionen mit einer etwas längeren Therapiedauer verbunden. Dauert eine reine Infektionsbehandlung im Normalfall etwa 3-10 Tage, so kann die Dauer der Aknebehandlung mit topischen Antibiotika mit durchschnittlich 4 - 6 Wochen angesetzt werden.

## *b) Veterinäranwendung*

Die Verwendung von Antibiotika im Veterinärbereich lässt sich in zwei große Einsatzgebiete einteilen, nämlich in Therapie und Prophylaxe zur Behandlung von Infektionskrankheiten als Hauptanwendungsgebiet und in den Einsatz zur Leistungsförderung in der landwirtschaftlichen Produktion [5, 6].

Innerhalb des Gebietes der Therapie/Prophylaxe lässt sich eine feinere Unterteilung vornehmen. Hier ist zum einen die Verschreibung im Heim- und Kleintierbereich zu sehen, in dem die prophylaktische Anwendung eher untergeordneten Rang hat, und es statt dessen v.a. um die therapeutische Behandlung von Infektionen geht [19]. Der mengenmäßig größere Bedarf ergibt sich aus der Behandlung von Groß- und Nutztieren in der landwirtschaftlichen Tierhaltung. Therapeutisch werden verschiedenste Arten von bakteriellen Infektionen, z.B. des Atmungstraktes, des Magen-Darm-Traktes, der Harnwege und Geschlechtsorgane, sowie Euter- und Gebärmutterentzündungen, Gelenkentzündungen, Haut- und Wundinfektionen, aber auch bakterielle Sekundärerkrankungen bei Virusinfektionen behandelt [20]. Dazu werden die gleichen Antibiotikaklassen verwendet, die auch in der Humanmedizin eingesetzt werden. Mitunter sind es sogar genau die gleichen Wirkstoffe. Bei manchen gibt es allerdings eine strikte Trennung, entweder zulassungsbedingt, oder aber in der Marktpräsenz. So wird bei den Fluorchinolonen in der Veterinärmedizin Enrofloxacin eingesetzt, das nicht im Humanbereich angewendet wird, dort jedoch Ciprofloxacin, welches nicht zu den Veterinärpharmaka zählt [21]. Gleiches gilt auch im Bereich der Sulfonamide, bei denen Sulfadimidin (vet.) als Pendant Sulfamethoxazol (hum.) gegenübergestellt ist. Sowohl im Heim- und Kleintierbereich, als auch bei den Groß- und Nutztieren gibt es von den Substanzen her keinen Unterschied, es werden die gleichen Wirkstoffe eingesetzt [20].

Der prophylaktische Einsatz wird vorgenommen, um eine bekannte Gefahr für die Gesundheit der Tiere zu vermeiden. Dies ist dann der Fall, wenn einzelne Tiere schon erkrankt sind und die Krankheit droht, auch andere Tiere zu befallen, beispielsweise bei Darminfektionen bei Hühnern, oder bei der Einnistung von Ferkeln aus unterschiedlichen Beständen [5]. Dabei werden ebenfalls die üblichen therapeutischen Antibiotika verwendet. Die Applikation erfolgt häufig aus praktischen Gründen als Zumischung über das Futter oder das Trinkwasser, bei lokalen Infektionen aber auch durch topisches Auftragen auf die betroffene Stelle. Die Injektion des Mittels ist eine weitere Möglichkeit.

Bei der Anwendung zur Leistungsförderung werden die Stoffe ausschließlich dem Futter beigemischt. Sie dienen dazu, die Futtermittelverwertung zu verbessern. Dazu werden sie in subtherapeutischen (nutritiven) Dosen eingesetzt, die nicht ausreichen, um Keime abzutöten, sondern

dazu dienen, das Keimspektrum im Verdauungstrakt zu verschieben, sodann den Stoffwechsel der gewünschten Keime etwas zu dämpfen und so ein günstigeres Keimmilieu zu schaffen [10]. Diese Beeinflussung der Darmflora soll dazu führen, dass weniger Eiweiß-Abbauprodukte gebildet werden, die den Stoffwechsel der Tiere belasten könnten und weiterhin, daß die Nährstoffkonkurrenz zwischen Darmbakterien und Wirtsorganismus gemindert wird. Außerdem findet eine reduzierte Ausscheidung von mikrobiell gebildeten Enzymen und dadurch eine verminderte Bildung von Ammoniak statt [22, 23]. Durch diese Effekte kann eine höhere Nährstoffverfügbarkeit und eine bessere Nährstoffdurchlässigkeit der Darmwand erzielt werden, wodurch die Futtermittelverwertung verbessert wird, die Tiere schneller wachsen und mehr Fleisch ansetzen.

Was die Antibiotika angeht, die zum Zweck der Leistungsförderung eingesetzt werden, so besteht nach einer Übereinkunft innerhalb der EU der Grundsatz, dass hierfür keine Stoffe zugelassen werden, die in der Humanmedizin zum Einsatz kommen [6]. Es gibt also eine strikte Trennung zwischen den Einzelwirkstoffen zur Therapie und den Futtermittelzusatzstoffen. Allerdings besteht dieser Grundsatz nur für die einzelnen Stoffe, nicht aber für die eingesetzten Antibiotikaklassen, so dass für die verschiedenen Anwendungsbereiche Antibiotika der gleichen Klassen sehr wohl angewendet werden dürfen.

Aktuell sind zum Zweck der Leistungsförderung noch vier Substanzen zugelassen [24], nachdem in den letzten Jahren mehr und mehr Stoffe verboten wurden (seit 1997 Verbot von sieben Stoffen) [7]. Doch auch die Anwendung dieser letzten vier Stoffe soll entsprechend einem Vorschlag der Europäischen Kommission aus Anfang 2003 bis Januar 2006 eingestellt werden [25]. Gemäß einer Entscheidung der EU-Agrarminister wurde dieses komplette Verbot jedoch soweit aufgelockert, dass das leistungsfördernde Avilamycin auch über 2005 hinaus noch weiter in der Trutenmast verwendet werden darf [26]. Zur Zeit besteht die Zulassung zur Leistungsförderung daneben auch für Ferkel, Schweine und Masthühner.

Ebenfalls in den Bereich der Veterinäranwendung von Antibiotika fällt die Fischzucht, die aber in Deutschland eher untergeordnete und regionale Bedeutung hat. Werden in Aquakulturen Antibiotika eingesetzt, so heißt das, dass die Stoffe direkt in das Wasser gegeben werden, wodurch alle Tiere gleichzeitig behandelt werden [27].

### c) Anwendung im Pflanzenschutz

Auch im Obstbau kann bzw. konnte der Einsatz von Antibiotika erfolgen. Besonders beim Kernobst (insb. Apfelanbau) gibt es eine bakteriell bedingte Pflanzenkrankheit, den Feuerbrand, durch den Triebe, Zweige und Blätter vertrocknen und wie verbrannt aussehen. Zusätzlich gibt es Triebdeformationen und die Abscheidung eines Sekretes, das über die Verbreitung durch Vögel, auch andere Zweige und Bäume infizieren kann [12]. Dringt der Erreger (*Erwinia amylovora*) bis in den Stamm vor, bedeutet dies das Absterben des Baumes. Da auch tiefes Ausschneiden betroffener Pflanzenteile oder die Rodung von Plantagen die Krankheit nicht ausreichend eindämmen, und das vermehrte Auftreten manche Obstbauern in ihrer Existenz bedroht, ist man in der Vergangenheit dazu übergegangen, Streptomycin zur Bekämpfung einzusetzen [13]. Ursprünglich bestand zwar die Maxime, dass Antibiotika, die in der Humanmedizin eingesetzt werden (so auch Streptomycin), nicht bei Pflanzenkrankheiten verwendet werden sollten, aber aufgrund der großen Probleme erfolgte ab 1994 die Zulassung als Ausnahmeregelung. Ab März 2000 wurde dann die generelle Zulassung erteilt. Da aber die Untersuchung von Honigen Rückstandsgehalte über der festgesetzten Höchstmenge von 20 µg/kg erbrachte, da anscheinend auch Anteile des Wirkstoffes in die Obstblüte gelangen, ruhte die Zulassung seit Beginn 2001 [14]. Derzeit wird der Wirkstoff nur in genehmigungspflichtigen Ausnahmefällen zu Versuchszwecken angewendet, in denen das Rückstandsverhalten in Honigen geklärt werden soll [28]. Eine routinemäßige Behandlung mit diesem Pflanzenschutzmittel in einer Befallssituation ist somit momentan nicht möglich.

#### 1.1.2.2 Resistenzproblematik

##### 1.1.2.2.1 Ausmaß und Bedeutung von Resistenz

Das größte Problem, das sich in Verbindung mit der Anwendung von Antibiotika ergeben kann, und weshalb ihre Verabreichung mitunter kritisch betrachtet wird, liegt darin, dass Bakterien als Zielorganismen des Antibiotika-Einsatzes in der Lage sind, sofern sie nicht abgetötet werden, Mechanismen zu entwickeln, die zu einer erhöhten Toleranz und zu Resistenzen führen können. Sind Mikroorganismen dann im Besitz bestimmter Resistenzgene, so kann dies dazu führen, dass manche Antibiotika nicht mehr in der Lage sind, im Anwendungsorganismus gewisse Infektionen wirksam zu bekämpfen. Durch das Phänomen der Kreuzresistenz ist es außerdem möglich, dass Bakterien nicht nur gegen ein bestimmtes Antibiotikum resistent sind, sondern auch noch gegen andere strukturverwandte Substanzen. Ein weiteres Problem liegt darin, dass im Genom von Bakterien nicht nur Resistenzen gegen eine bestimmte

Antibiotikaklasse codiert sein können, sondern auch gegen Substanzen verschiedener Klassen (Multiresistenzen). Mitunter kann es sogar vorkommen, dass durch erworbene Multiresistenzen scheinbar kein Antibiotikum mehr zu wirken vermag.

Untersuchungen zeigten, dass manche Stämme besonders häufig Mehrfachresistenzen tragen. So zeigten in einer Studie *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme eine durchschnittliche Anzahl von 6 Resistenzen. Es wurden auch schon Enterokokken-Stämme isoliert, die bis zu 14 verschiedene Resistenzen aufwiesen [5]. Solche Bakterien waren zum Teil nur noch sensibel gegen das Reserveantibiotikum Vancomycin, welches nur in Fällen eingesetzt wird, wo sämtliche andere Antibiotika versagen. Allerdings wurden auch schon Erreger gefunden, die sogar gegen dieses Antibiotikum resistent sind, z.B. Enterokokken (VRE)<sup>2</sup> [29]. Hier wird gelegentlich vermutet, dass die Bildung von Resistenzen gegen Vancomycin, durch die Anwendung von Avoparcin, welches früher als Leistungsförderer angewandt wurde, ausgelöst werden könnte, weshalb Avoparcin in der EU als Leistungsförderer verboten wurde.

Allerdings ist es auch möglich, dass Bakterien die erworbenen Resistenzen wieder verlieren (wenn der Stamm gewisse Zeit der Substanz nicht mehr ausgesetzt ist) und dadurch wieder sensibel werden [30, 31].

#### 1.1.2.2.2 Auslösung von Resistenzen

Die Auslösung von Resistenz ist ein Vorgang, der sowohl von der Konzentration der Antibiotika, als auch von der Dauer der Einwirkung abhängig ist [6, 32, 33]. Bei den üblicherweise eingesetzten Konzentrationen, ist durchaus auch mit der Induktion von Resistenzen zu rechnen, sofern diese Konzentrationen nicht gerade bakterizid wirken. Besonders die Anwendung in subtherapeutischer (sei es irrtümlich oder beabsichtigt) Dosierung steht im Verdacht, die Ausbildung von Resistenzen zu unterstützen. Allerdings muss unterschieden werden zwischen der Entwicklung von Resistenzen (z.B. durch Mutationen der Plasmide) und der Verbreitung und Weitergabe. Steht die Entwicklung direkt in Abhängigkeit von der Anwesenheit von Antibiotika, so kann die Weitergabe durch Transduktion, Transformation und Konjugation auch ohne deren Präsenz stattfinden, da es hier nur um die Verbreitung oder den Austausch von genetischem Material geht, welches die erforderliche Information schon enthält [34].

Durch Untersuchungen klinischer Isolate (siehe auch 2.2) konnte gezeigt werden, dass die üblicherweise in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzten Konzentrationen (therapeutisch, prophylaktisch, oder als Leistungsförderer in subtherapeutischen und nutritiven Dosen) zur Resistenzentwicklung führen können [6, 7, 35]. Allerdings stellt sich die Frage, welche

---

<sup>2</sup> VRE: Vancomycin resistente Enterokokken

Konzentrationen denn mindestens erforderlich sind, um eine Resistenz auszulösen. Denn auch wenn gewisse Konzentrationen nicht gerade bakteriostatisch oder bakterizid wirken und eine Wachstumshemmung nicht direkt deutlich sichtbar wird, so kann es dennoch sein, dass allein die Anwesenheit der Stoffe dazu führt, dass Bakterien manche Prozesse umstellen. Die Anwendung in subtherapeutischer Konzentration hat zwar keine abtötende Wirkung, aber es entsteht dennoch eine gewisse Beeinflussung und Hemmung, da ja z.B. eine gewisse Anzahl von Bindungsstellen oder Zielmechanismen in den Bakterien besetzt wird und dadurch auf das Leben der Bakterien ein Einfluss ausgeübt wird.

Dies geschieht in den Fällen und ab den Konzentrationen, durch die das mikrobiologische Gleichgewicht eines Biotops (z.B. Schleimhäute, Darm, Haut) gestört wird. Werden durch die Anwesenheit bestimmter Konzentrationen sensible Bakterien in ihrem Wachstum behindert, so können hingegen resistente Mutanten Wachstumsvorteile erlangen. Dazu sind normalerweise Konzentrationen nötig, die über dem Bereich der minimalen Hemmkonzentration liegen, also im niedrigen mg/L Bereich (bei manchen Spezies liegt dieser sogar nur bei 10 - 30 µg/L [36]). Es gibt aber auch Mechanismen, die bei Konzentrationen darunter ausgelöst werden, z.B. regulatorische Prozesse, wie die Erhöhung der Produktion von Substanzen, damit Zellvorgänge weiter ablaufen können, oder Produktion von Enzymen zur Ausschleusung von Störstoffen aus der Zelle, so dass vorübergehend eine erhöhte Toleranz gegenüber Antibiotika besteht. Solche regulatorischen Prozesse stellen aber keine eigentliche Resistenz dar, die durch Gentransfer weitergegeben werden kann. Während diese Mechanismen zum Schutz der Bakterienzelle schon bei niedrigen Konzentrationen anzutreffen sind, die im µg/L-Bereich liegen, sind zur Induktion von Resistenzen also Konzentrationen nötig, die gewöhnlich im mg/L-Bereich liegen, in Ausnahmefällen (je nach Medium und Bakterienart) auch etwas darunter

Neben dieser „erzwungenen“ Resistenz kann es allerdings auch zu natürlichen Resistenzen kommen, also ohne den Selektionsdruck, den Antibiotika ausüben. Wie bereits gesagt, handelt es sich bei den Resistenzen oft um Mutationen der Gene. Diese können in Bakterienzellen durchaus auch spontan auftreten, was mit einer Wahrscheinlichkeit von  $10^{-6}$  bis  $10^{-10}$  geschieht [37, 38]. Im Normalfall sind diese Mutanten dem Wildtyp unterlegen, doch wenn Antibiotika auftreten, haben sie einen entscheidenden Vorteil.

### 1.1.2.3 Einsatzmengen

#### 1.1.2.3.1 Therapeutische Dosen von Humanarzneimitteln

Die MHK<sup>3</sup> der meisten Antibiotika zur *Einteilung* in sensitive und resistente Keime liegen für die Hemmung von sensiblen Keimen meist im Bereich von wenigen mg/L. Da dies aber nur eine Schwelle zur Abgrenzung ist, kann es sein, dass die tatsächliche MHK einzelner Keime noch deutlich darunter liegt, dass sie also schon in geringeren Konzentrationen abgetötet werden. Dies hängt aber sowohl von den Keimen, als auch entscheidend von den Antibiotika ab. Um sicherzustellen, dass eine hemmende Wirkung auch tatsächlich auftritt, muss die Konzentration, der die Bakterien ausgesetzt werden, mindestens so hoch wie die aktuelle MHK sein, besser deutlich darüber und über eine gewisse Dauer. Das heißt also, dass eine Konzentration bei systemischer Anwendung im Körper etwa 5 - 20 mg/L betragen sollte (oft wird daher eine Spitzenkonzentration des Serum- oder Gewebespiegels von einem Mehrfachen – sogar das 10 - 20fache der MHK<sub>90</sub> des Erregers angestrebt und erreicht [39-42]<sup>4</sup>). Damit diese Konzentrationen während der Therapie auch über einen gewissen Zeitraum im Körper vorliegen und der Talspiegel nicht oder nur selten unter die Wirkungsschwelle absinkt, ist es nötig, dass manche Präparate mehrmals täglich eingenommen werden [43, 44]. Grund dafür ist die unterschiedliche Halbwertszeit der Substanzen im Körper [44-46], die je nachdem 1 Stunde, aber auch 70 - 100 Stunden betragen kann (siehe Tab. 2). Um für Präparate der gleichen therapeutischen Gruppe eine gleiche Wirkungsstärke zu erreichen (auch unter Berücksichtigung des Abbaus), bedürfen manche schwächer wirksame einer höheren Dosierung, als andere. Daraus ergeben sich die Unterschiede in den DDD. Zwischen verschiedenen therapeutischen Gruppen (z.B. Behandlung von Infektionen versus Aknetherapie) ist die Wirkungsstärke jedoch nicht zu vergleichen, da unterschiedliche Indikationen behandelt werden sollen. Auch ist eine Vergleichbarkeit zwischen topischer, oraler und parenteraler Applikation nur schwer möglich.

---

<sup>3</sup>

gemäß DIN 58940

<sup>4</sup> MHK<sub>90</sub>

Minimale Hemmkonzentration, bei der 90 % der isolierten Erreger in ihrem Wachstum gehemmt werden, 10 % brauchen nicht mithilfe dieser Konzentration gehemmt zu werden



**Tabelle 2: Halbwertszeiten, Applikationshäufigkeit, und errechnete tägliche Dosen verschiedener Antibiotika bei oraler Applikation**

Antibiotikum	Halbwertszeit	Applikation [mg]	tägl. Dosis <sup>5</sup> [mg]	DDD [mg] <sup>6</sup>
Amoxicillin	1-2 h	2-4	1500-3000	1000
Azithromycin	> 14 h	2 à 600 pro Woche	-	300
Cefaloclor	~2 h	3 x 500	1500	1000
Cefixim	~2 h	1 x 400	400	400
Ciprofloxacin	3-4 h	2 x 125 bis 2 x 500	1000	1000
Clarithromycin	2-5 h	2 x 250	500	500
Clindamycin	2-3 h	4 x	600-1800	1200
Doxycyclin	<b>10-20 h</b>	1 x 200	200	100
Erythromycin	< 2,5 h	2-4 x	1500-2000	1000
Flucloxacillin	<b>1-2 h</b>	3 x 2 à 500	3000	2000
Levofloxacin	7-8 h	1 x 250 bis 1-2 x 500	500-1000	500
Moxifloxacin	> 10 h	1 x 400	400	400
Sulfamethoxazol	10 h	2 x 800	1600	2000
Teicoplanin	<b>70-100 h</b>	1 x 400	400	400
Trimethoprim	10 h	2 x 160	320	400
Vancomycin	6-8 h	4 x 250	1000	2000

Nimmt man eine Standardtagesdosis von 1000 mg an, so ergibt sich direkt nach Applikation, unter der Annahme, dass ein Erwachsener 50 kg flüssigkeitshaltiges Gewebe hat (also annähernd 50 L), eine Gewebekonzentration von 20 mg/L. Sinkt diese bedingt durch eine Abnahme während des Tages bis zur nächsten Applikation um 50 - 75 %, so resultiert ein Tal Spiegel von 5 - 10 mg/L, der ausreichen soll, um eine Hemmung weiterhin zu gewährleisten. Bezogen auf das Körpergewicht liegen die durchschnittlichen täglichen Dosen je nach Wirkungsstärke der Substanz zwischen 5 und 50 mg/kg Körpergewicht. In schweren Infektionsfällen kann diese Konzentration auch auf 100 mg/kg KGW/d angehoben werden (z.B. bei Flucloxacillin von curasan, INNO PHARMA, ASTRAPIN [16]).

<sup>5</sup> tägl. Dosis

aus der Applikation berechnet

<sup>6</sup> DDD

gemäß ATC/DDD Index des WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology

Schwieriger abzuschätzen sind die Konzentrationen, die bei lokaler Applikation auftreten. Da aber das Auftragen der Salben, Cremes oder Tropfen nur auf kleine Flächen erfolgt und keine weitere Verteilung geschieht, sind hier die DDD deutlich niedriger als bei oraler oder parenteraler Anwendung.

#### 1.1.2.3.2 Therapeutische und leistungsfördernde Dosen in der Veterinär Anwendung

Die Hemmkonzentrationen, die zur Bekämpfung von Keimen erforderlich sind, sind weitestgehend unabhängig vom Wirtsorganismus [6]. Folglich sollten auch die Serum- und Gewebekonzentrationen der Antibiotika zur **therapeutischen Behandlung** im Tier ähnlich der beim Menschen sein. Dosierungen von Tierarzneimittel-Präparaten werden gewöhnlich direkt in mg/kg KGW angegeben, so dass die Gabe auf jedes Tier individuell nach der Größe abgestimmt werden muss. Eine andere übliche Dosierungsart erfolgt über die Einmischung ins Futter oder in das Trinkwasser, so dass die Konzentrationen darin auf die Futter- bzw. Trinkwasser-Aufnahme des Tieres abgestimmt werden muss [20].

Die Mengen pro kg KGW sind vergleichbar mit der Anwendung beim Menschen. Sie liegen zwischen 2,5 mg/kg KGW/d für Enrofloxacin, 10 - 40 mg/kg KGW/d für Ampicillin, 20 mg/kg KGW/d für Chlortetracyclin und 50 - 100 mg/kg KGW/d für Sulfadimidin. Um zu verhindern, dass ein gewisser Talspiegel unterschritten wird, ist es in Abhängigkeit von der Halbwertszeit im Tierkörper erforderlich, manche Präparate mehrmals am Tag zu verabreichen. Nimmt das Tier die Wirkstoffe selbständig über das Futter auf, so braucht nicht damit gerechnet zu werden, dass die Konzentrationen einen Sollwert unterschreiten.

In der **Leistungsförderung** werden die Wirkstoffe nur direkt mit dem Futter aufgenommen. Da sie auf die Darmflora leicht hemmende Effekte haben sollen, bzw. deren Zusammensetzung in einen gewünschten Bereich verschieben sollen, sind die eingesetzten Mengen deutlich niedriger als in der therapeutischen und prophylaktischen Anwendung [5, 7, 10, 20]. Dadurch, dass es andere Wirkstoffe sind, sind die Dosen jedoch nicht direkt vergleichbar. Zur Einmischung in das Futter, oder auch in direkter fertiger Mischung bestehen für die vier erlaubten Wirkstoffe Mindest- und Höchstgehalte, die eingehalten werden müssen und die einen leistungsfördernden Wirkungsbereich einschließen (siehe Tab. 3) [47].

**Tabelle 3: Zieltierarten und Grenzwerte für antimikrobielle Leistungsförderer in Alleinfuttermitteln**

Wirkstoff		Tierart	Mindestgehalt [mg/kg]	Höchstgehalt [mg/kg]
E 717	Avilamycin	Ferkel	20	40
		Mastschweine	10	20
		Masthühner	2,5	10
E 712	Flavophospholipol	Kaninchen	2	4
		Legehennen	2	5
		Trut-, Masthühner	1	10
		Ferkel	10	25
		Schweine	1	20
		Kälber	6	16
		Mastrinder	2	10
E 714	Monensin	Mastrinder	10	40
E 716	Salinomycin-Natrium	Ferkel	30	60
		Mastschweine	15	30

Im Vergleich dazu liegen die Dotierungen von Futtermitteln mit therapeutischen Antibiotika deutlich höher, z.B. wird Erythromycin mit 100 mg/kg Futtermittel an Zuchtsauen und Ferkel verabreicht, Chlortetracyclin mit bis zu 600 mg/kg Futtermittel an Schweine und mit 400 mg/kg an Geflügel, Sulfadimidin sogar mit bis zu 2000 mg/kg Futtermittel an Schweine und Kälber. Die prophylaktisch eingesetzten Mengen betragen davon etwa die Hälfte [20].

Die zur Leistungsförderung eingesetzten Stoffe werden, verallgemeinert gesagt, nur in Konzentrationen eingesetzt, die ein Zehntel und weniger der therapeutischen Dosen betragen. Folglich liegen auch die Serum- und Gewebekonzentrationen in dieser Größenordnung unter der therapeutischen Dosis und damit in einem Bereich, der gerade an der Hemmschwelle für die Bekämpfung von Bakterien liegt. Bei Monensin für Mastrinder muss sogar besonders darauf geachtet werden, dass die eingesetzten Mengen nicht zu hohe Gehalte im Tier ergeben. Gemäß einer EU-Kommissions-Mitteilung [47] muss die Gebrauchsanweisung folgenden Hinweis enthalten: "Die Menge an Monensin-Natrium in der Tagesration darf für 100 kg Körpergewicht 140 mg nicht überschreiten". Daraus ergibt sich eine theoretische Konzentration im Serum oder Gewebe von etwa 2 mg/L, also ähnlich der MHK-Schwelle mancher Antibiotika für sensible Keime (siehe 1.1.2.3.1).

#### 1.1.2.4 Verkaufs- und Absatzmengen

Insgesamt, als Summe aller Anwendungen bei Menschen und Tieren, wurden 1997 in der EU (inkl. Schweiz) 12.752 t Antibiotika verbraucht. Davon wurden 7.659 t für die Humananwendung und 5.093 t im Veterinärbereich angewendet. Zum therapeutischen und prophylaktischen Einsatz kamen hiervon 3.494 t, zur Leistungsförderung 1.599 t. Im Jahr 1999 nahm die Gesamtmenge (bezogen auf 1997) um knapp 4 % zu, während die Menge an Leistungsförderern um 50 % abnahm [8]. Therapeutische und prophylaktische Zwecke bei Mensch und Tier ließen den Antibiotikaabsatz um jeweils etwa 11 % ansteigen (siehe Tab. 4).

**Tabelle 4: Einsatzmengen von Antibiotika in der EU (inkl. Schweiz)**

<b>Einsatz</b>	<b>1997</b>	<b>1999</b>	<b>Differenz</b>
Gesamtmenge	12.752 t	13.216 t	+ 3,6 %
Humananwendung	7.659 t	8.528 t	+ 11,4 %
Veterinäranwendung	5.093 t	4.688 t	- 8,0 %
- therapeut./prophylakt.	3.494 t	3.902 t	+ 11,7 %
- Leistungsförderung	1.599 t	786 t	- 50,8 %

Grund für den starken Rückgang bei den Leistungsförderern ist wahrscheinlich, dass zwischen 1997 und 1999 allein fünf Substanzen für diesen Zweck verboten worden sind [24, 48], nämlich Avoparcin, Zink-Bacitracin, Virginiamycin, Tylosin und Spiramycin. Mit dem Verbot von Carbadox und Olanquinox 1999 dürfte der Bereich der Leistungsförderung seitdem noch stärker zurückgegangen sein. Das ab 2006 geltende Verbot aller Leistungsförderer bis auf Avilamycin wird ein Übriges tun, dass dieser Bereich weiter abnimmt.

Für Deutschland gibt es keine genauen Angaben was die Gesamtabatzmenge betrifft, oder auch die Menge an verbrauchten Veterinärantibiotika. Speziell zu letzterem gibt es nur grobe Abschätzungen oder regionale Erhebungen, die aber nicht unbedingt repräsentativ für das gesamte Bundesgebiet sind, da die Landwirtschaft regional sehr unterschiedlich ausgerichtet ist [10, 49-52]. Als Trend war in solchen Untersuchungen und Befragungen jedoch feststellbar, dass in der Veterinäranwendung der beobachteten Regionen in Deutschland vor allem

Tetracycline mit über 50 % den Hauptteil ausmachten (siehe auch [53]). Daneben wurden knapp 20 % Sulfonamide eingesetzt und danach folgten erst Aminoglycoside und andere<sup>7</sup>.

*a) Absatz von Antibiotika im Humanbereich*

Antibiotika zur Humananwendung wurden 1998 in Deutschland gemäß einer Erhebung mit 412 t verschrieben. 103 t davon wurden in Kliniken und Krankenhäusern verwendet, der Rest nach Verschreibung durch niedergelassene Ärzte [11]. Dabei wurde festgestellt, dass der Verbrauch innerhalb der letzten Jahre stetig leicht anstieg. Nach einer anderen Abschätzung für das Jahr 1995 wurden in Deutschland beispielsweise 25-128 t Amoxicillin im Humanbereich verwendet, 140 t Penicillin V, 16-76 t Sulfamethoxazol, 3-15 t Trimethoprim, 4-20 t Erythromycin, 8-16 t Doxycyclin [54]. Neuere Zahlen bieten das Institut für Medizinische Statistik und das Umweltbundesamt, die den Humanbereich genau auftrennen zwischen Hospital und Apotheke (siehe Tab. 5) [55].

**Tabelle 5: Verkaufsmengen einiger absatzstarker Antibiotika aus der Humananwendung in 1998 und 2001 [kg/a]**

Substanz	1998		2001		1998	2001
	Klinik	Apotheke	Klinik	Apotheke	Gesamt	Gesamt
Amoxicillin	13068,0	92282,7	12574,2	102809,8	105350,6	115384,0
Ampicillin	11734,1	2613,6	<b>11487,2</b>	<b>1932,1</b>	14347,7	13419,3
Ciprofloxacin	4423,1	8421,9	5588,5	12384,8	12845,1	17973,3
Clindamycin	2021,3	8142,4	3062,5	13018,3	<b>10163,7</b>	<b>16080,8</b>
Doxycyclin	369,7	13109,7	<b>304,6</b>	<b>12039,6</b>	13479,5	12344,2
Erythromycin	1586,1	25456,3	1279,0	17920,0	<b>27042,3</b>	<b>19199,0</b>
Penicillin V	1530,7	88452,2	<b>1360,0</b>	<b>81163,3</b>	89982,9	82523,3
Sulfamethoxazol	7297,6	51066,2	6539,2	47061,1	58363,9	53600,3
Trimethoprim	1531,5	10964,5	1369,0	10057,6	12496,0	11426,6
Vancomycin	716,7	60,4	<b>986,9</b>	<b>61,5</b>	777,1	1048,4

<sup>7</sup> Tierarzneimittelmenge: Gemäß einer Schätzung der FEDESA - Fédération Européenne de la Santé des Animaux (Europäischer Verband für Tiergesundheit) aus dem Jahr 1998 wurden in Deutschland zwischen Juli 1997 und Juni 1998 insgesamt 500 t Antiinfektiva im Veterinärbereich angewandt.

Anhand der Tabelle kann man deutlich sehen, dass es große Unterschiede in der Verschreibungspraxis gibt: Manche werden deutlich häufiger von niedergelassenen Ärzten verordnet, wohingegen andere fast nur im Klinikbereich zum Einsatz kommen (z.B. Vancomycin, welches als Reserveantibiotikum gilt). Auch zwischen verschiedenen Jahren kann es zu Veränderungen kommen. Der Trend bei den Makroliden und Lincosamiden (weniger Erythromycin, dafür mehr Clindamycin) hat sich auch im folgenden Jahr weiter fortgesetzt [17]. Gründe dafür sind häufig das Erscheinen eines Generikapräparates auf dem Markt, die Neueinführung von anderen Wirkstoffen oder aber eine veränderte Resistenzsituation. Was die Gesamtzahlen betrifft, so machen alleine die hier aufgelisteten 10 Substanzen eine Verkaufsmenge (in 2001) von über 340 t aus. Davon wurden im Schnitt 15 % über die Krankenhäuser abgesetzt. Diese Zahl setzt sich allerdings sehr unterschiedlich zusammen: Bei Ampicillin betrug der Anteil der Hospitäler 86 %, bei Vancomycin sogar mehr als 94 %. Im Gegensatz dazu geschah der Absatz von Doxycyclin und Penicillin V mit jeweils mehr als 97 % fast ausschließlich über die Apotheken.

Um zu aktuellen Zahlen zu gelangen, ist es nötig, die Anzahl der gesamten verordneten Dosen eines Wirkstoffes innerhalb des gewünschten Jahres zu kennen, was anhand des aktuellen Arzneiverordnungsreportes [17] bedingt möglich ist. Erschwert wird dies allerdings durch den Umstand, dass die Wirkstoffe in verschiedensten Indikationsgruppen verwendet werden, und eine Vielzahl von Präparaten betrachtet werden muss. Hat man die Gesamtzahl der verordneten Tagesdosen, so kann man durch Verrechnen mit den DDD (Werte der WHO sind öffentlich zugänglich [56], es können DDD auch anhand der Applikationen der versch. Medikamente abgeschätzt werden) für den jeweiligen Wirkstoff eine verordnete Gesamtmenge pro Jahr erhalten. Beispielhaft sei dies hier für zwei Substanzen getan, wobei es sich zum einen um solche Präparate handelt, die nicht dermal appliziert werden, sondern ausschließlich oral oder parenteral (bei Salben, Cremes und Gelen ist die Angabe einer DDD sehr schwierig, da mit diesen topischen Mitteln, je nach Aussehen der Infektion unterschiedlich große Flächen behandelt werden). Ergänzend sei aber auch für topisch aufgetragene Antiaknemittel am Beispiel von Präparaten des Erythromycins eine solche Berechnung versucht.

### Amoxicillin

Amoxicillin ist das mengenmäßig bedeutendste Einzelantibiotikum. Sortiert nach Anwendungsgebieten, also den Hauptgruppen der Arzneimittel, werden in Deutschland Amoxicillin-Präparate nur als generelle Antibiotika/Antiinfektiva (Hauptgruppe 10) verwendet. Daneben gibt es ein Präparat, das als Magen-Darm-Mittel (Hauptgruppe 60) angewandt wird. Innerhalb der HG 10 gab es 66,2 Mio. verordnete DDD mit Amoxicillin als alleinigem Wirkstoff, und 4,9 Mio. DDD als Kombinationspräparat mit Clavulansäure bzw. Flucloxacillin. Das Präparat der HG 60 wurde mit 1,1 Mio. DDD in 2002 verordnet. Bei den Einzelwirkstoffpräparaten

wird je nach Schwere der Infektion eine Tagesdosis von 1,5 - 3 g angestrebt (im Mittel also 2,25 g), bei den Kombinationsmedikamenten und dem Magen-Darm-Mittel eher 1,5 g. Bezogen auf diese DDD, wurden von Amoxicillin 2002 etwa 158 t verwendet. Bezieht man die Verschreibungen auf die DDD der WHO von 1000 mg, so sind es etwa 72 t, die verwendet wurden. Da bei Amoxicillin die Anwendungsdosis stark von der Infektionsart abhängt, ist eine genaue Aussage zur Gesamtanwendungsmenge nur sehr bedingt zu treffen. Sie wird wohl zwischen den beiden berechneten Werten liegen.

### Erythromycin

Erythromycin wird in verschiedenen Arzneimittelgruppen eingesetzt, so dass es eine Vielzahl von Medikamenten gibt, von denen allerdings einige recht selten verordnet werden, somit kaum Bedeutung haben und hier in der Berechnung nicht einbezogen werden. Betrachtet werden hier nur Medikamente, die unter die 3000 am häufigsten verordneten fallen. Die Haupteinsatzgebiete sind die „normale“ Bekämpfung von Infektionen (HG 10: Antiinfektiva) und die Behandlung von Akne (HG 32: Dermatika); daneben gibt es auch den Einsatz in Augensalben (HG 67: Ophthalmika) und in Hustenmitteln (HG 24: Antitussiva/Expektorantia).

Die Präparate der HG 10 werden, wie schon in Tab. 2 aufgeführt, mit täglichen Dosen von 1500 -2000 mg eingesetzt (WHO 1000 mg). In diese Indikation fielen Verschreibungen von 9,0 Mio. DDD, was eine Masse von 13,5 - 18 t (9 t, WHO) bedeutet. Die Anwendung im Fall der Aknebehandlung, ergab im Jahr 2002 sogar 9,8 Mio. DDD von Einzelpräparaten und 8,1 Mio. DDD von Kombinationspräparaten (mindestens, da ja verschreibungsschwache Medikamente nicht darin enthalten sind). Die Präparate (Einzel- und Kombinationen) sind meist auf Konzentrationen von 2 - 4 % Wirkstoff eingestellt. Einzelne Lösungen, Salben oder Gele enthalten auch nur 1 % des Wirkstoffes. Zumeist erfolgt die Anwendung zweimal täglich, morgens und abends, wobei die Mittel (dünn) auf die betroffenen Hautstellen aufgetragen werden. Am Anfang einer Behandlung, also in den ersten vier Wochen, kommt häufig die stärkere Konzentration zum Einsatz, die dann in der Fortführung durch die geringer konzentrierten Mittel ersetzt wird. Dabei kann sich die Anwendung oft über viele Wochen erstrecken, so dass auch Behandlungen von bis zu drei Monaten erreicht werden. In den verschiedenen Aknefällen, in denen solche Mittel verschrieben werden, gibt es zum einen Patienten, bei denen nur einzelne kleine Stellen behandelt werden, zum anderen aber auch Patienten, bei denen größere Partien des Gesichts, auch des Rücken und des Brustbereiches behandelt werden. Werden in ersterem Fall recht geringe Mengen der Lösungen benötigt (möglicherweise nur 0,5 mL oder g pro Tag), so kann es im anderen Fall durchaus zu Mengen von 1 - 2 mL täglich kommen.

Setzt man für die Abschätzung eines Gesamtaufkommens von dermal applizierten Erythromycin-haltigen Mitteln die mittlere tägliche Menge auf 1 mL bzw. g der Präparate, so ergibt

dies bei durchschnittlich 2%igen Lösungen eine mittlere tägliche Dosis von 20 mg (WHO-Werte existieren nicht). Insgesamt werden also bei 17,9 Mio. verordneten DDD nur 0,4 t Erythromycin durch topische Mittel im Humanbereich verbraucht. Verglichen mit den oral genommenen Mitteln nur ein Vierzigstel. Auch unter Verwendung einer möglicherweise höheren Einzeldosis von 1 g eines dermal applizierten Mittels, bei einer zweimaligen Auftragung pro Tag (also 2 g), so sind die sich daraus ergebenden 0,8 t doch vergleichsweise unbedeutend.

Der Einsatz in der HG 67 erfolgt nur durch ein einziges Mittel, von welchem aber 3,8 Mio. DDD verordnet wurden. Bei diesem Augenpräparat erfolgt die Anwendung als Salbe (Konzentration = 5 mg/g) oder als Tropfen (5 mg/mL) mehrmals täglich (alle 2- 3 Stunden 1 - 2 Tropfen<sup>8</sup>), wobei insgesamt schätzungsweise 5 - 10 mg Erythromycin pro Tag verwendet werden. Die so angewendete Gesamtmenge dieses Ophthalmikums dürfte also 0,04 t im Jahr nicht übersteigen und wird somit nur einen vernachlässigbaren Anteil am gesamten Erythromycin-Aufkommen haben. Berücksichtigt man die einzelnen Anwendungsgebiete, so ergibt sich ein Gesamt-Jahresverbrauch 2002 in Deutschland von 14 - 19 t.

Die hier vorgestellte Abschätzung bzw. Hochrechnung wurde in der gleichen Weise für weitere Antibiotika in der Humananwendung durchgeführt und führte zu den Absatzmengen 2002 der Tabelle 6.

**Tabelle 6: Jahresverwendungsmengen einiger Humanantibiotika (Eigene Hochrechnung)**

<b>Substanz</b>	<b>Arzneimittel-HG</b>	<b>Jahresmenge in 2002</b>
Amoxicillin	10, 66	72-158 Tsd. kg
Ciprofloxacin	10, 67	7 Tsd. kg
Clindamycin	10, 32, 46, 88	7-8 Tsd. kg
Erythromycin	10, 24, 32, 67	14-19 Tsd. kg
Phenoxymethylpenicillin	10	68 Tsd. kg
Sulfamethoxazol	10	40-50 Tsd. kg
Trimethoprim	10	9-11 Tsd. kg

<sup>8</sup> Tropfen als übliche Tropfengröße werden 0,1 mL angenommen; 8-10 Anwendungen à 1-2 Tropfen pro Tag ergeben folglich 0,8 bis 2,0 mL



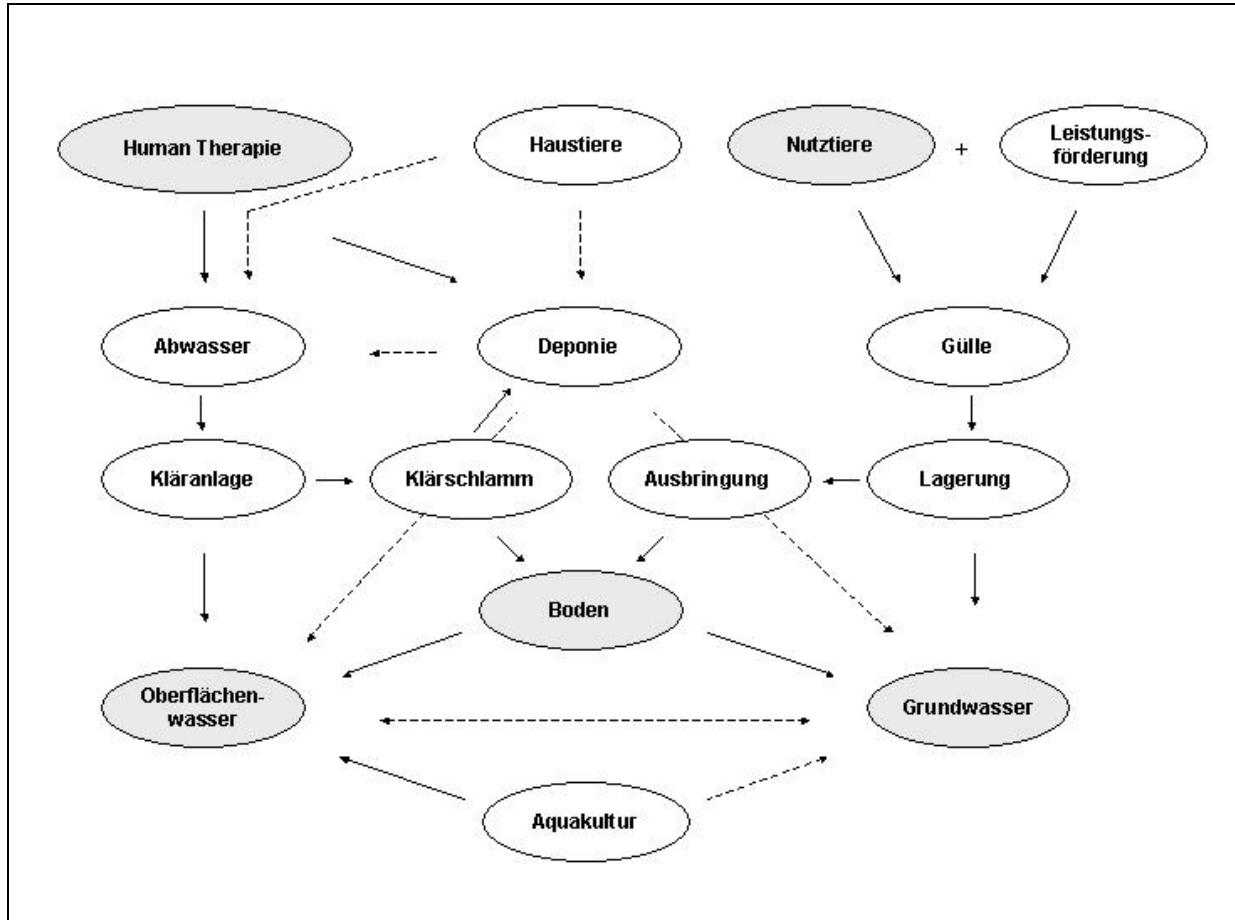
### 1.1.2.5 Eintrag von Humanpharmaka

Nach der oralen oder parenteralen Verabreichung von Antibiotika unterliegen diese dem körpereigenen Metabolismus, durch den die Substanzen je nach chemischer Eigenschaft mehr oder weniger gut ab- bzw. umgebaut werden. Dies kann dazu führen, dass manche Substanzen zu 85 % metabolisiert werden und nur 15 % der Ursprungssubstanz in Urin oder Faeces zu finden sind (z.B. bei Sulfamethoxazol) [57], wohingegen andere zu 10 - 20 % in Form von Metaboliten vorliegen und in der Hauptsache in unveränderter Form aus dem Körper gelangen (z.B. Amoxicillin, Doxycyclin) [58]. Die Rückstände, die in den Ausscheidungen enthalten sind, gelangen dann üblicherweise in das kommunale Kanalnetz. Topisch applizierte Mittel unterliegen nur sehr bedingt einem körpereigenen Metabolismus, da sie ja nicht in den Körper aufgenommen werden. Denkbar ist bei ihnen höchstens ein Abbau durch die Mikroflora der Haut, der aber geringer ausfallen dürfte, als wenn die Substanzen den spezialisierten metabolen Prozessen des Körpers unterworfen wird, die auf enzymatischer Spaltung, Glycosylierung, Acetylierung oder Hydrolyse beruhen [34, 57, 59]. Mit dem Abwaschen des Präparates von der Haut, was vor jeder erneuten Auftragung geschehen soll, tritt der Wirkstoff also ebenfalls in den Abwasserweg ein [60]. Die Behandlung des Abwassers (von Haushalten und Krankenhäusern) in Kläranlagen führt dazu, dass Wirkstoffe weiter abgebaut werden, wenn auch nicht komplett und je nach Substanz sehr unterschiedlich. Werden bei manchen tatsächlich hohe Abbauraten durch Veränderung des Moleküls erreicht, ist es möglich, dass andere nur durch Adsorption an Feststoffpartikel aus der Wasserphase entfernt werden (z.B. in hohem Maße Ciprofloxacin [61, 62]) und wieder andere nahezu unverändert bleiben. Mit den Kläranlagenabflüssen ist deshalb ein Eintrag in die Vorfluter und in die weiterleitenden Oberflächengewässer möglich. Aber auch im Klärschlamm enthaltene Antibiotikarreste können in die Umwelt gelangen, sofern der Klärschlamm auf landwirtschaftlich genutzte Flächen zu Düngezwecken ausgebracht und nicht verbrannt wird [63]. Gelangt der Klärschlamm auf Deponien, so ist es möglich, dass darüber ein Eintrag in Deponiesickerwässer<sup>9</sup> erfolgt oder über Leckagen direkt in Boden, Grundwasser oder Oberflächenwasser [55].

Die Entsorgung nicht verbrauchter Arzneimittelreste über das Abwasser (Toilette) oder über deponierten Hausmüll kann über die gleichen Prozesse ebenfalls zu einem Eintrag in die aquatische Umwelt führen.

---

<sup>9</sup> Deponiesickerwässer: diese gesammelten Wässer werden üblicherweise in Kläranlagen behandelt, bevor auch sie in Vorfluter geleitet werden



**Abbildung 1:** Eintragspfade von Antibiotika  
(grau hinterlegt sind die wichtigsten Anwendungen und die Umweltkompartimente)

#### 1.1.2.6 Eintrag von Veterinärpharmaka und Leistungsförderern

Nach der oralen Verabreichung unterliegen Tierarzneimittel (und Leistungsförderer) den gleichen Abbaumechanismen im Körper, wie dies beim Menschen der Fall ist. Einen weiteren anschließenden Schritt zur Eliminierung, wie die Abwasserbehandlung, gibt es hier indessen nicht. Die in den Ausscheidungen enthaltenen Rückstände gelangen bei Weidehaltung direkt auf den Boden und können durch Regen in tiefere Schichten gewaschen werden, wodurch sich die Substanzen weiter verlagern und sogar bis ins Grundwasser vordringen können. Möglich ist bei *Weidehaltung* und nicht erfolgter oder genügender Abspernung auch ein direkter Eintrag in Bäche oder Entwässerungsgräben. Bei *Stallhaltung* werden die Exkrememente als Gülle, Jauche, Dung oder Stallmist zunächst in Tanks oder anderen Behältnissen gelagert. Hierin kann mit der Zeit ein gewisser Abbau vonstatten gehen, der aber nicht zwangsläufig ist, zumal üblicherweise keine weitere Behandlung der Gülle geschieht. Bei manchen Sub-

stanzen (Sulfadimidin) konnte sogar gezeigt werden, dass vom Tierorganismus gebildete Konjugate während der Güllelagerung wieder in die Ursprungssubstanz umgewandelt werden können [59]. Die Einarbeitung von Stallmist oder die Ausbringung von Gülle führen zu den beschriebenen Einträgen in den Boden und nach Versickerung ins Grundwasser [64-67]. Ein Eintrag in Oberflächengewässer kann entweder direkt bei der Ausbringung mittels Streuteller (und zu geringem Abstand zum Gewässer) geschehen, auch durch Überfahren kleiner Ablaufgräben, oder aber durch Verwehung oder Oberflächenabfluss (besonders nach Starkregenereignissen). Aus dem Boden ist ein Eintrag in Fließgewässer auch später durch Zwischenabfluss möglich, wobei Makroporen eine bedeutende Rolle spielen. Von untergeordneter Rolle dürften die Einträge durch Abwaschen der Ausbringungsgeräte sein, oder Tropfverluste bei Fahrten zur betreffenden Fläche.

Der Einsatz von Antibiotika in Aquakulturen, bei dem die Stoffe direkt in das Wasser gegeben werden, bringt bei Überlaufsbecken einen stetigen direkten Eintrag in Oberflächengewässer oder aber, sofern ein Beckenwasseraustausch vorgenommen wird, eine Stoßbelastung [27].

Die Behandlung mit Antibiotika im Klein- und Haustierbereich kann ebenfalls zu einem Eintrag in die Umwelt führen, entweder über die Entsorgung belasteter Ausscheidungen über den Hausmüll und dessen Deponierung oder durch direkte Ausscheidungen auf Böden. Mit letzterem ist sogar ein Eintrag von Veterinärpharmaka in das Abwassernetz möglich, sofern mit einer Mischkanalisation<sup>10</sup> auch das Wasser von versiegelten Flächen zu Kläranlagen gelangt [68]. Durch Trennsysteme, in denen Niederschlagswasser direkt in ein Gewässer eingeleitet wird, ist ebenfalls ein Eintrag möglich.

#### 1.1.2.7 Hydrogeologische und künstliche Mechanismen des Eintrags

Ist ein Eintrag in Oberflächenwasser geschehen, so kann dadurch auch das Grundwasser belastet werden. Einerseits über die künstliche Grundwasseranreicherung in Rieselfeldern [69, 70], andererseits über die direkte Beziehung zwischen den Wasserarten durch Passage durch das Sediment (Infiltration). Der umgekehrte Weg ist ebenfalls möglich: liegt eine Belastung des Grundwassers vor, so kann mit Schwankungen des Grundwasserpegels auch ein Ausgleich/Austausch mit dem Oberflächenwasser geschehen [71, 72].

---

<sup>10</sup> Mischkanalisation      dabei fließen häusliches, gewerbliches und ggfls. industrielles Schmutzwasser zusammen mit dem Niederschlagswasser in einem gemeinsamen Kanal zur Kläranlage

### 1.1.2.8 Abschätzung der Umweltkonzentrationen

#### 1.1.2.8.1 Humanarzneimittel

Anhand der jährlichen Verbrauchsmengen, der durchschnittlichen Abwassermenge pro Kopf und Tag und der Bevölkerungszahl lassen sich Konzentrationen von Wirkstoffen im Abwasser größenordnungsmäßig vorausberechnen [55, 73-75]. Dadurch erhält man eine Zahl, die zwar einen Bundesdurchschnitt darstellt, die aber unter der Annahme erstanden ist, dass kein Abbau im menschlichen Körper stattgefunden hat. Unter zusätzlicher Verwendung der Metabolismusrate im Körper, die für jeden Stoff einzeln ermittelt werden muss, lässt sich ein genauerer Wert für das Abwasser vorhersagen. Verrechnet mit dem Abbau innerhalb der Kläranlage und dem Abwasseranteil innerhalb eines Fließgewässers, kann eine Vorhersage über die Konzentration im Oberflächenwasser getroffen werden. Allerdings wird dabei nicht berücksichtigt, dass bei manchen Stoffen auch eine Rückbildung des Ausgangsstoffes aus den Metaboliten erfolgen kann, oder dass ein weiterer Abbau auch innerhalb des Gewässers stattfinden kann. Man erhält durch die Berechnung mit Gleichung 1 den sog. PEC-Wert das ist der Wert für die vorhergesagte Konzentration im Kompartiment Abwasser.

**Gleichung 1: Formel zur Abschätzung der Umweltkonzentration von Stoffen im Kompartiment Abwasser**

$$PEC_{AW} [\mu\text{g/L}] = \frac{\text{Gesamtjahresverbrauch [kg/Jahr]} \times (100 - \text{Eliminierung [\%]}) \div 100 \times 10^9}{\text{Abwasser pro Einwohner} \times 365 [\text{d}] \times \text{Einwohner in D} \times \text{Verdünnung [L/d]}}$$

Als Abwassermenge werden 150 L pro Einwohner und Tag angenommen (siehe [55]). Die gesamte Bevölkerungszahl in Deutschland lag zum Dezember 2002 bei 82,5 Mio. Einwohnern [76]. Bei Abwasser wird ein Verdünnungsfaktor von 1 verwendet. Zur Berechnung von Oberflächenwasserkonzentrationen muss der PEC-Wert für Abwasser noch mit der Abbaurrate innerhalb der Kläranlage verrechnet werden und dem Anteil an Abwasser im Gewässer.

Anhand der abgeschätzten Jahresverwendungsmengen gemäß **Tabelle 6** und Literaturdaten bzgl. Metabolisierung [54, 57, 58, 75] ließen sich die Konzentrationen im Abwasser (Kläran-

lagenzulauf) berechnen. Unter Annahme einer durchschnittlich 50%igen Abbauleistung von Kläranlagen [61, 77-79] (für Ciprofloxacin und Trimethoprim lagen genauere Literaturdaten vor) und einem Anteil von etwa 10 % Abwasser in Oberflächengewässern, erhält man die PEC-Werte der Tabelle 7 für eine Reihe wichtiger Antibiotika.

**Tabelle 7: PEC-Werte einiger Humanantibiotika für Kläranlagenzuläufe, -abläufe und für Oberflächengewässer (Abwasseranteil 10 %)**

	Abbau-Körp. [%]	Abbau-KA [%]	PEC <sub>KA-Zu</sub> [µg/L]	PEC <sub>KA-Ab</sub> [ng/L]	PEC <sub>OW</sub> [ng/L]
Amoxicillin *	20	k.A.	12,8-28,0		
Ciprofloxacin	30	80	<b>1,1</b>	217	<b>22</b>
Clindamycin	70	50	<b>0,5-1,9</b>	232-266	<b>23-27</b>
Erythromycin	40	50	<b>1,9-2,5</b>	930-1262	<b>93-126</b>
Penicillin V *	60	k.A.	6,0		
Sulfamethoxazol	80	50	<b>1,8-2,2</b>	868-1107	<b>87-111</b>
Trimethoprim	20	25	<b>1,6-1,9</b>	399-487	<b>40-49</b>

\* Penicilline sind luftempfindlich und können leicht abgebaut werden; besonders Bakterien sind in der Lage den  $\beta$ -Lactamring zu öffnen [54, 80, 81]. In Untersuchungen von Kläranlagenzu- und abläufen konnten sie fast nie gefunden werden, da wahrscheinlich ein starker Abbau direkt nach der Körperpassage im häuslichen Abwasser stattfindet. Die angegebenen Werte für KA-Zuläufe dürften daher in Realproben nicht in dieser Höhe auftreten.

Bei der Berechnung der Antibiotika, die auch dermal angewendet werden, sind die Abbauraten im Körper auch für den topisch applizierten Anteil berücksichtigt worden, das dieser ohnehin deutlich weniger als 10 % der Masse ausmacht.

Die Konzentrationen (bundesweiter Jahresdurchschnitt), die sich also im Oberflächenwasser finden lassen, liegen somit im unteren ng/L-Bereich bis zu wenigen Hundert ng/L. Ist der Abwasseranteil in einem Oberflächengewässer höher, so wirkt sich dies entsprechend erhöhend auf den PEC<sub>OW</sub> aus. In Kläranlagenzuläufen liegen die Konzentrationen dagegen bei wenigen µg/L. Nicht berücksichtigt in den Berechnungen ist die Möglichkeit, dass sich Ursprungsubstanzen aus den Metaboliten wieder zurückbilden können.

### 1.1.2.8.2 Veterinärpharmaka

Genauere Daten über die Jahresverbrauchsmengen von Veterinärantibiotika sind für Deutschland nicht zu erhalten (siehe Kapitel 1.1.2.4). Abschätzungen der Umweltkonzentrationen können daher nicht über eine mittlere Gesamtverbrauchsmenge angestellt werden, sondern müssen ausgehend von der Behandlung des einzelnen Tieres geschehen. Wie in Kapitel 1.1.2.3.2 erwähnt, betragen die Mengen zur Infektionsbehandlung bei landwirtschaftlichen Nutztieren zwischen 20 - 40 (Ampicillin) und 50 (- 100, SDM) mg/kg KGW/d. Die Behandlung einer Zuchtsau mit 120 kg KGW oder einer Milchkuh mit ca. 500 kg KGW erfordert daher eine Absolutmenge von 2.400 bzw. 10.000 mg AMP pro Schwein/Kuh oder 6.000 bzw. 25.000 mg SDM. Bezogen auf eine Gesamtausscheidung von 40 kg pro Tag (20 kg Festmaterial + 20 l Flüssigkeitsausscheidung) und Kuh, ergeben sich daraus Konzentrationen von 250 mg/kg Ampicillin oder 625 mg/kg Sulfadimidin. In den Ausscheidungen von Schweinen ergeben sich (unter Berücksichtigung einer Aufnahme von 3 kg fester Nahrung und 10 l Trinkwasser, also etwa 12-13 kg Gesamtausscheidungen) Konzentrationen von 200 bzw. 500 mg/kg beim behandelten Tier [20]. Unter der Annahme, dass im Durchschnitt stets eines von 50 Tieren behandelt wird (oder nach Behandlung des Bestandes, dies auf Einzelbehandlung umgerechnet ein solches Verhältnis ergibt), wäre mit maximalen Konzentrationen von 10 mg SDM/kg in der Gülle zu rechnen (bei mehrmaliger Behandlung entsprechend mehr)<sup>11</sup>.

Häufig ist die Gülle jedoch durch Wasserzuflüsse aus der Stallreinigung noch weiter verdünnt, so dass ein Wert von 5 mg/L in der Gülle durchaus realistisch scheint.

Gülle wird üblicherweise in Mengen von 2 - 4 m<sup>3</sup>/ha als Dünger auf Böden ausgebracht [67, 82]. Geschieht dies einmal im Jahr, so kann dadurch ein Eintrag von 10 - 20 mg/m<sup>2</sup> erfolgen. Ohne weitere Verlagerung und bei einer nicht unüblichen Pflugtiefe von 30 cm [83, 84] bedeutet dies eine Kontamination von 300 L Boden, bei einer Bodendichte von  $\rho = 1,5 \text{ kg/L}$  also 450 kg, woraus sich Konzentrationen im  $\mu\text{g/kg}$  Bereich ergeben (20 - 40  $\mu\text{g/kg}$ ). Erfolgt keine Auswaschung und kein vollständiger Abbau der Substanzen, so ist darüber hinaus, bei weiterer Düngung mit kontaminierter Gülle, mit einer Akkumulation zu rechnen. In Bodenkrusten dürfte sich die Ausbringung von Gülle noch stärker auswirken, so dass lokal auch im Boden mg/L-Konzentrationen an Substanz erreicht werden können. Nicht zu vergessen sei auch der mögliche Eintrag durch Beweidung mit behandelten Tieren, wodurch u.U. (sofern erkrankte Tiere nicht im Stall bleiben) direkt hochbelastete Ausscheidungen auf den Boden gelangen.

Allerdings ist nach dem Eintrag, wie auch immer er erfolgt ist, eine Verringerung der Substanzen im Boden durch Abbau, Verlagerung oder Adsorption möglich. Die Abschätzung von

<sup>11</sup> SDM in Gülle

Die 10 mg/kg basieren darauf, dass kein Abbau stattgefunden hat. In Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass der Hauptmetabolit von SDM (N4-Acetylsulfadimidin) während der Güllelage wieder die Ausgangssubstanz zurückzubilden kann

Gehalten in Oberflächen- oder Grundwasser bedingt durch die Ausbringung von Gülle ist aufgrund der vielen Einflussfaktoren (Art der Substanz, geländespezifische Gegebenheiten, Ausbringungsart, Bodenart, Temperatur, etc.) kaum möglich. Es soll aber mit Hinweis auf Kap. 1.1.2.7 erwähnt werden, dass ein Eintrag von Veterinärpharmaka in Gewässer stattfinden kann und durchaus zu beträchtlichen Konzentrationen führen kann, die jedoch vorab nicht abgeschätzt werden können.

Zum Vorkommen von natürlichen endokrinen Disruptoren (endogenen Hormonen) in Gewässern war zum Zeitpunkt der Antragstellung noch wenig bekannt gewesen. Es stellte sich allerdings heraus, dass die Konzentrationen ausserordentlich niedrig sind und nur mit größtem Aufwand Proben analysiert werden können. Ergebnisse weisen oft ein hohes Maß an Unsicherheit auf, so dass Literaturdaten oft nicht verlässlich sind. Es war daher nicht klar, ob zu dieser Substanzklasse eigene gesicherte Daten erhoben werden könnten.

Zusammengefasst ist auf der Basis der verfügbaren Daten und der bisherigen in der Literatur zugänglichen Studien bei der Verwendung von Antibiotika im Human- und Veterinärbereich ein Eintrag von Rückständen und Metaboliten in die Umwelt nicht auszuschliessen. Auf der Basis einer qualifizierten Schätzung dürfte dieser im Oberflächenwasser Konzentrationen im ng/L-Bereich ergeben. In Gülle sind Konzentrationen im unteren mg/L-Bereich zu erwarten, in Kläranlagenzuläufen im unteren µg/L-Bereich, und in mit Gülle behandeltem Boden im Bereich einiger µg/kg.

## 1.2 Zielsetzung

Nachdem seit Ende der Neunziger Jahre vereinzelt über das Vorkommen von Arzneimitteln in der aquatischen Umwelt berichtet wurde [54, 64, 85-91] und dabei gelegentlich auch Rückstände mancher Antibiotika nachgewiesen wurden, sollte hier differenziert betrachtet werden, **wie ein Eintrag zustande kommt**, ob dieser primär aus dem **Humanbereich** stammt, oder ob auch die Anwendung in der **Veterinärmedizin und der Landwirtschaft** – zumindest teilweise – mitverantwortlich ist. Das Hauptaugenmerk war dabei auf das Kompartiment Wasser, speziell Oberflächenwasser zu richten, in das ein Eintrag aus beiden Anwendungsbereichen vorstellbar war. Durch Beprobung **vieler verschiedener Standorte innerhalb von Nordrhein-Westfalen** sollten regionale Unterschiede erkannt werden, die in Zeitreihenuntersuchungen weiter verfolgt werden sollten.

Zunächst war es dazu wichtig, in **Screeninguntersuchungen** zu ermitteln, ob eine Belastung vorliegt, und **welche Substanzen in welchen Konzentrationen** zu finden sind, um danach

genauer auf die **Unterschiede** zwischen verschiedenen Flussgebieten einzugehen und **Ursachen** für die gefundenen Eigenarten mancher Gebiete zu finden und ob diese Eigenschaften sich für alle Substanzen gleich auswirken. Wichtig war aber auch die Betrachtung der Entwicklung im Jahresverlauf, um zu ermitteln, ob neben eventuellen regionalen gewässerspezifischen Belastungs- und Gefährdungsschwerpunkten auch innerhalb des **Jahresverlaufs** kritische und ernst zu nehmende Gehalte an Rückständen auftreten können, die in vereinzelt Stichprobenuntersuchungen nicht zwangsläufig zu erkennen sind, die möglicherweise aber dennoch auftreten und ebenfalls ein **Risikopotential** für Umwelt oder Mensch haben könnten.

Um ein **Gesamtbild** des Eintrages von Antibiotika (und, falls gegeben und möglich, endokrinen Disruptoren) anzufertigen, sollte durch Untersuchungen von **Gülle und Böden** versucht werden, die Situation in der landwirtschaftlichen Praxis zu erfassen, um daran zu erkennen, wie Stoffflüsse verlaufen, ob es zu einer Reduzierung der Gehalte kommt, ob ein tatsächlicher Abbau stattfindet und ob es gegebenenfalls zu einer Gefährdung von Oberflächengewässern kommen kann.



## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Material**

#### **Probenmaterial**

##### **a) Bodenproben**

Zur Beprobung landwirtschaftlich genutzter Flächen werden mit einem Pflanzeisen im Abstand mehrerer Meter zueinander 3-4 Bodenstücke von ca. 8 cm Durchmesser und einer Tiefe von 0-15 cm ausgestanzt, in Gefrierbeutel oder Glasgefäße gefüllt und bei + 4 °C gelagert. Im Labor werden diese Unterproben zu einer Probe vereinigt und homogenisiert, indem eine Vermischung im Mörser geschieht.

##### **b) Gülleproben**

Gületanks und -behälter werden mithilfe einer großen Schöpfkelle gerührt und ca. 2 L aus einem Bereich von 50 cm unter der Oberfläche entnommen und in Weckgläser gefüllt. Alternativ erfolgt eine Probenahme in 2,5 L Braunglasflaschen nach pumpengesteuertem Durchmischen des Gületanks und des zugehörigen Leitungssystems am Auslassventil. Die Proben werden schnellstmöglich ins Labor transportiert und bis zur Messung bei + 4 °C gelagert.

##### **c) Wasserproben**

Zur Entnahme der Oberflächenwasserproben werden 2,5 L Braunglasflaschen mit Teflonseptum verwendet. Die Probenahme erfolgt möglichst in der Mitte des Gewässers. Dazu wird es bis zu einer Wassertiefe von 30 cm betreten und die Flasche nach mehrmaligem Ausspülen mit Wasser aus einer Tiefe von 30 cm befüllt (bei flacheren Gewässern am Grund). Um der Mitte des Gewässers so nah wie möglich zu kommen, wird ggfls. die Probe am Ende hineinragender Felsaufschüttungen entnommen, oder die Flasche von Brücken herabgelassen. Zulaufproben von Kläranlagenwässern werden vom Überstand des Absetzbeckens, Ablaufproben am Ablauf in die Vorfluter entnommen. Die Proben werden bis zur Aufbereitung bei + 4 °C gelagert.

## 2.2 Methoden

### 2.2.1 HPLC-UV Verfahren

#### 2.2.1.1 Bestimmung von Sulfonamiden

Sulfonamide sind UV-aktiv und können bei einer Wellenlänge von 265 nm detektiert werden. Die Trennung von drei Sulfonamiden (Sulfadimidin, Sulfadiazin, Sulfamethoxazol) und dem Sulfonamid Synergisten Trimethoprim erfolgt an einer C18-Säule (Spherisorb ODS II, 5,0  $\mu\text{m}$ , 250  $\times$  4 mm von Bischoff Chromatographie) mit einer Vorsäule des gleichen Materials bei 35 °C. Die Elution erfolgt isokratisch mit einem Eluenten aus Ammoniumacetat-Puffer (pH 4,6) : Acetonitril (75 : 25) bei einer Flussrate von 1,0 mL/min. Eine Trennung ist innerhalb von 17 min möglich, wobei die Wellenlänge zur besseren Detektion von Trimethoprim ab Minute 11 auf 240 nm geändert wird.

#### 2.2.1.2 Bestimmung von $\beta$ -Lactamantibiotika

Die Trennung der  $\beta$ -Lactamantibiotika Benzylpenicillin, Phenoxymethypenicillin und Amoxicillin erfolgt an der C18-Säule und Vorsäule Spherisorb ODS II, die auch für die Sulfonamide verwendet wird. Als Eluent wird Acetonitril:Essigsäure:Wasser (40:1:59) verwendet. Mit einer Flussrate von 1,0 mL/min können bei 35 °C Säulentemperatur die Substanzen getrennt und bei 230 nm innerhalb von 15 min detektiert werden.

Frisch in Methanol angesetzte Standards zeigen einen einzelnen Peak. Innerhalb von einer halben Stunde bei Raumtemperatur zeigt die Messung der gleichen Standardlösung zwei Peaks je Antibiotikum. Mit Zunahme der Standzeit der Lösungen werden die „neuen Peaks“ größer, die „alten“ kleiner, so dass nach wenigen Tagen von Penicillin V der Ursprungspeak nicht mehr zu quantifizieren ist<sup>12</sup> (Stammlösungen in Methanol, die bei 4 °C gelagert werden, sind wenige Tage stabil; daraus hergestellte Verdünnungen verändern sich aber bei RT innerhalb von Stunden). In Wasser angesetzte Standards zeigen auch nach einer Standzeit von Tagen nur einen Substanzpeak (zur Stabilität siehe auch [54, 80, 92]).

---

<sup>12</sup> Penicil.-Std. in MeOH Die Lagerung in Methanol ermöglicht die Bildung der Penicillin-Methylester nach Öffnung des  $\beta$ -Lactamringes. Nach einigen Tagen wurde aus der Substanz mit geschlossenem Ring fast vollständig die antibiotisch inaktive geöffnete Form gebildet.

### 2.2.1.3 Bestimmung von Tetracyclinen und Fluorochinolonen

Das Absorptionsmaximum der Tetracycline (hier: Oxytetracyclin, Tetracyclin, Chlortetracyclin, Doxycyclin) liegt bei 360 nm. Auch die Fluorochinolone (Ciprofloxacin, Enrofloxacin) absorbieren zum Teil bei dieser Wellenlänge, wodurch die beiden Gruppen gemeinsam betrachtet werden müssen. Eine isokratische Trennung ist an der C18-Säule (Micro 2 MZ-PBM 3,0  $\mu\text{m}$ , 250  $\times$  2,1 mm von MZ Analysetechnik) mit einer Vorsäule gleichen Typs bei 50 °C innerhalb von 45 Minuten möglich. Dabei beträgt die Flussrate des Eluenten (Methanol:Acetonitril:Oxalsäure-Puffer (0,003 M), 23:48:29<sup>13</sup>) 0,3 mL/min. Nach 26 min wird die Detektionswellenlänge von 360 nm auf 278 nm (Maximum der Fluorochinolone) gewechselt. Da die Eigenschaften der beiden Substanzgruppen bei der chromatographischen Trennung sehr ähnlich sind, ist für eine isokratische Bestimmung genau auf die Einhaltung der Zusammensetzung des Eluenten zu achten.

Mit den üblichen Verfahren zur Berechnung der Nachweis- und Bestimmungsgrenzen, die von Signal/Rausch Verhältnissen von 3:1 bzw. von 10:1 ausgehen, lassen sich die hier aufgeführten Substanzen ab folgenden Konzentrationen messen. Da die Software HP ChemStation nicht den Zahlenwert des Rauschens ausgibt, wird die Höhe des Rauschens direkt mit geringer konzentriert werdenden Standards verglichen und abgeschätzt, bei welcher Konzentration die Signalhöhe etwa das dreifache beträgt. Um ein ausreichendes Signal ( $S/N = 3$ ) zu erhalten, sind von den Penicillinen, Tetracyclinen und Fluorochinolonen ca. 5 ng an absoluter Menge erforderlich, bei den Sulfonamiden ca. 0,15 ng. Zur quantitativen Bestimmung ( $S/N = 10$ ) sind dies etwa 15 bzw. 0,5 ng. Werden 10  $\mu\text{L}$  injiziert, so müssen die Lösungen also 1,5 mg/L bzw. 0,05 mg/L mindestens enthalten. Allerdings beziehen sich diese Konzentrationen nur auf Standardlösungen, bzw. sehr saubere wässrige Extrakte. Werden Bodenextrakte oder Gülleverdünnungen analysiert, so kann es durch die hohen Matrixanteile, koeluierende Stoffe und erhöhtes Grundrauschen zu einer starken Beeinträchtigung der Messung kommen, durch die auch die Bestimmungsgrenzen in andere Bereiche verschoben werden. Zur Messung von matrixbelasteten Proben sollten daher Extrakte hergestellt werden, die relativ sauber sind.

---

<sup>13</sup> HPLC-Eluent

Da Volumenkontraktion andere Verhältnisse ergeben kann, wird zunächst der Oxalsäurepuffer vorgelegt, dann wird Methanol zugegeben und anschließend Acetonitril

### 2.2.2 HPLC-MS/MS Verfahren

Die Messung der Extrakte der Oberflächenwasserproben geschieht nach flüssigchromatographischer Trennung massenspektrometrisch (in Kooperation mit Dr. H. Färber, Institut für Hygiene und Öffentliche Gesundheit der Universität Bonn):

HPLC: 1100er Serie von Agilent Technologies  
 MS: API 2000 Tandem-MS von Applied Biosystems  
 Steuersoftware: ANALYST 1.1 von Applied Biosystems

**Tabelle 8: Elutions- und HPLC-Bedingungen**

Eluent	A: 0,1 % Ameisensäure in Wasser B: Acetonitril (0,1 % Ameisensäure)		
Gradient	0 min	100 % A	0 % B
	2 min	100 % A	0 % B
	30 min	5 % A	95 % B
	35 min	5 % A	95 % B
	36 min	100 % A	0 % B
	60 min	100 % A	0 % B
Flussrate	0,2 mL/min		
Säulentemperatur	30 °C		
Injektionsvolumen	10 µL		

Die Trennung erfolgt an einer SYNERGI™ Hydro-RP C 18 Säule, 4,0 µm, 150 × 2,0 mm von Phenomenex, wobei die Elution mit 100% des wässrigen Eluenten beginnt (siehe Tab. 8). Anschließend erfolgt die Ionisation durch Elektronenstoß im Positiv-Ionen Modus (ESI<sup>+</sup>). Die Identifikation geschieht über die protonierten Molekülionen (M+H<sup>+</sup>) und anhand von protonierten Tochterionen, die im multiple reaction mode (MRM) erhalten werden [81, 82, 93]. Die Substanz Erythromycin wird in diesem Detektionssystem als Dehydrato-Erythromycin detektiert (M-H<sub>2</sub>O+H)<sup>+</sup>.

Die Quantifizierung beim LC-MS/MS-Verfahren wurde über externe Kalibration vorgenommen. Dazu werden die signalintensivsten Massen (meist das protonierte Molekülion) herangezogen. Die Standards werden auf den Konzentrationsstufen 10, 50 und 100 µg/L in Wasser:Acetonitril (90:10) angesetzt. Als Stammlösung wird eine 10 ppm

Lösung aller 28 bzw. 9 Substanzen in Acetonitril verwendet, die bei  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$  mehrere Monate stabil ist, und aus der die Standardlösungen immer frisch verdünnt werden.

**Tabelle 9: MS-MS Parameter**

Substanz	Vorläuferion, Molekülion	Tochterion	Substanz	Vorläuferion, Molekülion	Tochterion
Amoxicillin	365,9	114,1	Azithromycin	375,3	83,2
Ampicillin	349,9	106,0	Clarithromycin	748,4	158,2
Benzylpenicillin	334,9	159,9	Clindamycin	425,0	126,3
Cloxacillin	436,0	160,0	Erythromycin *	716,4	158,2
Dicloxacillin	469,9	159,9	Roxythromycin	837,2	158,1
Flucloxacillin	453,9	159,9	Spiramycin	837,2	158,1
Methicillin	381,0	165,1	Tylosin	422,4	174,2
Mezlocillin	415,0	198,9	Vancomycin	725,4	143,9
Oxacillin	402,0	159,9	Ciprofloxacin	332,0	288,1
Nafcillin	415,0	198,9	Oflaxacin	362,0	318,1
PCV	350,9	160,1	Chlortetracyclin	479,0	443,9
Piperacillin	518,1	143,1	Doxycyclin	445,0	428,0
Trimethoprim	291,0	230,2	Oxytetracyclin	461,0	426,0
Sulfadimidin	279,0	186,1	Tetracyclin	445,0	410,2
Sulfamethoxazol	253,9	156,0			

\* Dehydrato-Erythromycin

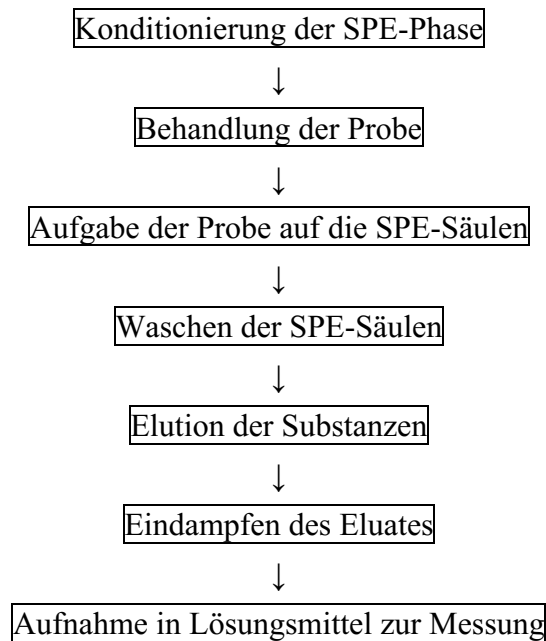
Diese 28 Substanzen wurden lediglich in den Proben untersucht, die zur Untersuchung des Substanzspektrums in der aquatischen Umwelt dienen. Nachdem erkannt werden konnte, welche Substanzen in Oberflächengewässern relevant sind, wurde das Spektrum auf neun Substanzen reduziert (siehe dazu später).

Prinzipiell ist es mit dieser Technik auch möglich, endokrine Disruptoren, wie das natürliche Hormon  $17\beta$ -Oestradiol zu bestimmen. Wie sich beim Literaturstudium jedoch herausstellte, sind die erforderlichen Nachweisgrenzen so niedrig, dass sich die Analysen nicht mit den Messungen der Antibiotika kombinieren liessen. Separat durchgeführt handelt es sich um ein sehr teures und aufwändiges Analyseverfahren und war bei der Beantragung des Vorhabens nicht mit eingeplant worden. Die Praxis zeigt überdies, dass auch viele in der Literatur beschriebenen Verfahren von erheblichen Messunsicherheiten begleitet sind. Daher war versucht worden, die Messungen mittels Immunoassays durchzuführen (s. Kapitel 2.2.4).

### 2.2.3 Festphasenextraktion

Um Proben wie Boden, Gülle oder Abwasser per HPLC-UV zu messen, müssen Extrakte hergestellt werden, die den Analyten möglichst vollständig enthalten, die aber einen deutlich reduzierten Matrixanteil aufweisen. Des Weiteren kann es mitunter erforderlich sein, Steigerungen der Gehalte zu erzielen, um niedrig konzentrierte Proben in den messbaren Bereich einzustellen. Eine weitere Voraussetzung zur Messung kann darin bestehen, dass Proben, die im Normalfall ein wässriges Milieu haben, vor der Messung erst in einer organischen Phase vorliegen müssen.

Da in Bodenproben, wie in Kapitel 1.1.8.2 abgeschätzt, Konzentrationen im  $\mu\text{g}/\text{kg}$ -Bereich zu erwarten sind, ist es hierbei erforderlich, einen Aufkonzentrierungsschritt vorzunehmen. In Gülleproben sind zwar Gehalte zu erwarten, die schon im messbaren Bereich liegen, aber aufgrund der komplexen Matrix ist auch hier ein weiterer Schritt des Clean-Ups notwendig. Mithilfe der Festphasenextraktion können diese Schritte gemeinsam durchgeführt werden.



**Abbildung 2: Ablauf der Arbeitsschritte zur Festphasenanreicherung**

Insgesamt wurde zunächst folgende Anreicherungsverfahren zur Bestimmung in Bodenextrakten und Gülleverdünnungen verwendet: 100 mL der Proben, nach Filtration, mit konz. Essigsäure auf pH 3 ansäuern, SPE-Säulen mit 200 mg LiChrolut EN füllen, mit Methanol waschen und mit bidest. Wasser konditionieren. Probe aufgeben, anschließend mit bidest. Wasser waschen (2 mL) und im Stickstoffstrom trocknen. Anschließend mit 4 mL

Methanol eluieren, am Rotationsverdampfer eintrocknen und in 0,5 mL Wasser:Acetonitril (90:10) oder in 0,5 mL Methanol aufnehmen.

Zur optimaleren Anpassung der Anreicherungsbedingungen an Oberflächenwasser und eine veränderte Substanzauswahl wurde die Methode weiter optimiert, so dass zur Vorbereitung von Oberflächenwasserproben zur LC-MS/MS Messung folgende Bedingungen verwendet werden:

**Tabelle 10: Arbeitsschritte zur Anreicherung von Oberflächenwasserproben**

<b>Schritt</b>	<b>Durchführung</b>
1. Filtration	Etwa 900 mL der Wasserprobe werden durch einen 0,45 µm Membranfilter mit oben aufliegendem Glasfaserfilter filtriert
2. Abmessen	Abwiegen einer Menge von 800,0 g der Wasserprobe in Weck-Gläser
3. Komplexierung	Zugabe von 1 mL einer K <sub>2</sub> EDTA-Lösung (200 mg/mL), entsprechend 200 mg
4. Ansäuerung	Zugabe von 2 mL konz. Essigsäure (~ pH 3)
5. Säulenmaterial	200 mg Strata X in 8 mL PP-Säulen
6. Waschen	2×2 mL Methanol
7. Konditionierung	3×2 mL bidest. Wasser
8. Aufgabe	Saugen durch die Säule mit < 5 mL/min
9. Waschen	Ausspülen der Gläser mit 10 ml + 5 mL bidest. Wasser, und jeweils Aufgabe auf die Säulen
10. Trocknen	Trocknen der Säulen im Stickstoffstrom, bis das Material pulvrig-locker ist
11. Elution	Elution mit 2×2 + 1×1 mL in Reagenzgläser
12. Eindampfen	Einengen der Eluate mit Stickstoff im Wasserbad bei 30 °C; wenn Rest ca. 1 mL, Abspülen der RG-Innenwand mit 1 mL MeOH und vollständiges Eintrocknen
13. Aufnahme	Aufnahme in 0,8 mL Wasser:MeCN (9:1)
14. Mikrofiltration	Aufziehen des aufgenommenen Eluates und Drücken durch 0,2 µm Spritzenfilter in Braunglasvial mit Teflonseptum
15. Aufbewahrung	Bis zur Messung werden die Extrakte bei 4 °C im Kühlschrank aufbewahrt

Zur Bestimmung der Wiederfindungsrate dieser Anreicherungs­methode wurde Leitungswasser mit neun Antibiotika auf den Konzentrationsstufen 5, 25, 50, 75 und 100 ng/L dotiert und in vierfach-Wiederholung entsprechend dieser Beschreibung angereichert. Die Konzentrationen decken dabei den Bereich der zu erwartenden Gehalte im Oberflächenwasser ab. Zur Bestimmung der Nachweis- und Bestimmungsgrenzen geschieht die Dotierung auf zehn Stufen zwischen 0,25 und 10 ng/L. Die Messung geschieht per HPLC-MS/MS, die Quantifizierung mittels externer Kalibriergeraden.

## **2.2.4 Standard-ELISA-Testverfahren**

### **2.2.4.1 Testdurchführung für Sulfadimidin (vet.) bzw. Sulfamethoxazol (hum.)**

Zunächst werden die Platten mit dem Antikörper beschichtet. Dazu wird das Serum in Coating-Puffer verdünnt und in die Kavitäten pipettiert (150 µL). Die Beschichtung erfolgt unter ständigem Schütteln über Nacht bei 20 °C. Als Verdünnungen werden bei Sulfadimidin 1:40.000 (Serum vor Verdünnung 3 min bei 14.000 U/min zentrifugieren), bei Sulfamethoxazol 1:20.000 verwendet. Die Platten werden gewaschen (3 × je Kavität mit 2 mL Waschpuffer) um nicht gebundene Antikörper zu entfernen. Nach dem Ausschlagen um letzte Tropfen des Puffers zu entfernen, werden die Standards und Proben aufgetragen (100 µL). Die Platte wird dann 10 min auf dem Schüttler vorinkubiert, bevor der Tracer (in der Verdünnung 1:10.000 in PBS-Puffer (bei SDM, vor der Verdünnung 3 min bei 14.000 U/min zentrifugieren), 1:10.000 auch bei SMX) mit ebenfalls 100 µL zugegeben wird. Anschließend werden die Platten 1 h (45 min SMX) bei Raumtemperatur unter konstantem Schütteln inkubiert. Danach erfolgt wieder ein Waschschritt. Nach erneutem Ausschlagen der Platten, werden 150 µL der frisch zubereiteten Substratlösung zugegeben und 45 min lang weiter geschüttelt, bis sich genügend Farbe entwickelt hat. Danach werden 50 µL der Stopp-Lösung zugegeben, geschüttelt und nach ca. 2 min die optische Dichte (als Differenzmessung von 450 nm minus 650 nm) bestimmt.

### **2.2.4.2 Quantifizierung**

Die Quantifizierung des ELISA erfolgt durch externe Kalibration. Dazu werden auf jeder Platte mit den Proben Standards der Konzentrationen 0,001 – 1000 µg/L aufgetragen. Werden die Messwerte der optischen Dichte (OD) gegen die logarithmisch skalierten Konzentrationen aufgetragen, so erhält man sigmoidale Kurven. Zur Auswertung dieser sigmoidalen Kurve kann die 4-Parameter-Gleichung von Rodbard [94] verwendet werden.



### 2.2.4.3 ELISA-Tests für endokrine Disruptoren (Hormone)

Es war geplant, umfangreiche Messungen mittels ELISA-Tests auf natürliche östrogene Hormone durchzuführen. Dies erforderte jedoch eine eigene Testentwicklung und -optimierung und wurde im Haus schliesslich im Rahmen eines eigenen Projektes durchgeführt.

### 2.2.5 Extraktion von Böden und Gülle

Zur Messung von Bodenproben (z.T. auch von Gülleproben) wird die beschleunigte Lösungsmittelextraktion (ASE) mit folgenden Bedingungen angewandt: Es werden ca. 10 g frischer Boden (oder bei 105 °C getrockneter Boden) bzw. ca. 7 g Gülle in 11 mL Edelstahlextraktionszellen gefüllt, die unten mit einem Glasfaserfilter und eingefüllter Hydromatrix ausgelegt sind. Auf die eingewogene Gülle wird weitere Hydromatrix zur Reduzierung des Totvolumens aufgeschichtet und die Zelle verschlossen. Die Extraktion der Proben wird mit einer ASE 200<sup>®</sup> von Dionex durchgeführt. Als Lösungsmittel wird ein Methanol-Wasser Gemisch (80:20) verwendet. Die Heat-Phase der Zellen beträgt 5 min bei 100 °C. Des weiteren wird ein Flush von 50 % eingestellt, so dass im Anschluss an die Extraktion die Zellen nochmals mit Extraktionsgemisch in einer Menge von 50 % des Zellvolumens durchgespült werden. Als Purgezeit, zum Durchblasen der Zelle mit Stickstoff nach der Extraktion und dem Spülschritt, werden 60 sek eingestellt. Die Zellen werden bei einem Druck von 140 bar 3 × 10 min extrahiert. Nach jedem Extraktionszyklus werden die Extrakte einer Probe in einem Auffanggläschen gemeinsam gesammelt. Im Anschluss an die ASE-Behandlung werden die Extrakte (ca. 8 mL) der Gülle im Messkolben auf 100 mL mit bidest. Wasser aufgefüllt, so dass in dieser Lösung die gesamte Antibiotikamenge der Proben enthalten ist. Zur Messung werden diese Vorverdünnungen 100fach weiter verdünnt und mittels ELISA analysiert oder alternativ nach Kap. 2.2.3 weiter aufgereinigt. Von den Extrakten des Bodens wird der Methanol-Anteil am Rotationsverdampfer bei 42 °C und 120 mbar entfernt und der wässrige Rest im 50 mL Messkolben mit bidest. Wasser aufgefüllt und vor der Messung durch 0,2 µm filtriert.

Alternativ zu der intensiven Extraktionsart, wird bei manchen Proben hauptsächlich die wässrige Phase beobachtet. Dazu werden 10 g der Gülle eingewogen, auf 100 g mit dest. Wasser ergänzt und für 5 min im Ultraschallbad behandelt. Nach Absetzen der festen Bestandteile wird der Überstand noch mal 100-1000fach verdünnt und per ELISA gemessen. Wird von Bodenproben lediglich die wasserlösliche Phase betrachtet, so werden 100 g des feuchten Bodens entnommen, mit 200 mL Wasser aufgeschlämmt und 5 min im Ultraschallbad behandelt. Danach werden davon 10 mL entnommen, auf 50 mL aufgefüllt und durch 0,2 µm filtriert.

### 2.2.6 Abbauversuche in Böden

Um die Stabilität verschiedener Antibiotika im Boden zu untersuchen, wurden drei Standardböden der Landwirtschaftlichen Untersuchungs- und Forschungsanstalt Braunschweig mit verschiedenen Konzentrationen von Antibiotika dotiert. Es handelte sich um Standardböden unterschiedlicher Art, Zusammensetzung und Kohlenstoffgehalte:

Boden 2.1	Sandboden	0,9	%	org. geb. Kohlenstoff
Boden 2.2	lehmiger Sand	2,3 ± 0,2	%	org. geb. Kohlenstoff
Boden 2.3	lehmiger Sand	1,2 ± 0,2	%	org. geb. Kohlenstoff

Zur Dotierung werden drei verschiedene Konzentrationsstufen verwendet, die den oberen möglichen Bereich eines Antibiotikaeintrags abdecken sollen. Daher werden die Böden so dotiert, dass Bodenkonzentrationen von etwa 200 µg/kg, 2 mg/kg und 20 mg/kg von jedem Antibiotikum (Sulfamethoxazol, Sulfadimidin, Sulfadiazin, Chlortetracyclin, Doxycyclin, Oxytetracyclin, Ciprofloxacin, Enrofloxacin, Benzylpenicillin und Phenoxymethylpenicillin) resultieren. Um einen möglichen Einfluss von Azid auf den Abbau zu erkennen und somit zu folgern, ob der Abbau primär mikrobiologisch erfolgt oder durch chemische oder physikalische Prozesse wird zusätzlich eine Variante dotiert, aus der eine Konzentration von 2 mg/kg resultiert, bei der aber eine Azidkonzentration von 0,1 % in der Bodenlösung vorliegt. Da Abbau und Stabilität von Antibiotika getestet werden sollte und nicht allein die Extraktionsoptimierung, wurden die Böden mit der Dotierungslösung 16 Stunden lang bei Raumtemperatur geschüttelt um eine vollkommene Homogenisierung von Bodenmatrix und Lösung zu gewährleisten. Außerdem wird bei diesem Ansatz ein wassergesättigter Boden, wie er nach Starkregen- oder Permantregenereignissen auftreten kann, simuliert. Nach dieser Vermischung wird der Boden langsam bei 35-40 °C innerhalb von sechs Tagen getrocknet, was zu gealterten Rückständen führen soll, die auch in Realbodenproben vorliegen (es sei denn, Bodenproben werden direkt nach Gülleausbringung genommen). Nebenbei hat dies den Vorteil, dass für die Extraktion ein getrockneter Boden vorliegt, so dass wirklich nur die Festphase extrahiert wird. Würde eine wässrige Phase zusätzlich vorliegen, kann es sein, dass nicht an Boden adsorbierte Antibiotika noch in der flüssigen Phase vorliegen und somit ebenfalls miterfasst werden, obwohl sie ja im eigentlichen Sinne nicht vom Boden extrahiert worden sind. Zur Extraktion wurden drei verschiedene Bedingungen gewählt. Da es sich um sehr verschiedene Böden handelt, kann es sein, dass eine Extraktionsvariante sich zwar gut für den einen Boden eignet, bei einem anderen hingegen aufgrund einer anderen Adsorptionsart der Stoffe nur dürftige Ergebnisse liefert. Daher sollte mit verschiedenen Bedingungen

untersucht werden, ob innerhalb eines Bodens z.B. mit unterschiedlicher Temperatur Stoffe auch unterschiedlich desorbiert werden.

#### Durchführung:

In 40 mL Glasgefäße mit Deckel werden von den trockenen Böden 12 g gefüllt. Diese werden mit 20 mL einer wässrigen Standardlösung dotiert, in der 2, 20 bzw. 200 µg der einzelnen Antibiotika<sup>14</sup> enthalten sind, bzw. 20 µg + 20 mg Natriumazid. Die Proben werden am Überkopf-Schüttler für 16 h bei 10 U/min inkubiert. Danach werden die Proben innerhalb von sechs Tagen bei 35-40 °C gealtert und vollständig getrocknet. Sie werden komplett in ASE-Extraktionszellen überführt und mit Methanol:Wasser (80:20) bei einem Druck von 140 bar, einem Spülvolumen von 50 % des Zellenvolumens und einer Purgezeit von 60 sek mit folgenden Extraktionstemperaturen und -zeiten extrahiert:

Methode 1:	40 °C	10 min	3 Zyklen
Methode 2:	40 °C	30 min	1 Zyklus
Methode 3:	100 °C	10 min	1 Zyklus

Anschließend wird der Methanolanteil der Extrakte am Rotationsverdampfer bei 41 °C und 120 mbar entfernt. Der wässrige Rückstand wird in einen 1 L Messkolben überführt, mit 1 mg Na<sub>2</sub>EDTA als Lösung versetzt und auf 1 L aufgefüllt. Die SPE wird an 200 mg LiChrolut<sup>®</sup> EN (gewaschen mit 3 × 2 mL Methanol, konditioniert mit 4 × 2 mL Wasser) durchgeführt. Die Säulen werden anschließend mit 2 mL Wasser gewaschen, unter N<sub>2</sub> getrocknet und mit 4 × 2 mL Methanol eluiert. Das Eluat wird eingedampft, in 1 mL Methanol aufgenommen und per HPLC-UV gemessen.

Die Wiederfindungsrate der beschriebenen Anreicherungs-methode war zuvor durch Dotierung von Oberflächenwasser (Rhein) mit Sulfonamiden auf den Stufen 1 und 10 µg/L (Tetracycline und Fluorochinolone jeweils 10, 100 µg/L, Penicilline 100, 1000 µg/L) bestimmt worden und ergab die in Fußnote 50 angegebenen Werte.

<sup>14</sup> Dotierung

In der Lösung liegt ein Antibiotikamix vor, in dem Chlortetracyclin, Doxycyclin, Oxytetracyclin, Tetracyclin, Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Sulfadimidin, Sulfadiazin und Sulfamethoxazol enthalten sind, von denen mit der SPE-Anreicherungs-methode aus wässriger Lösung die Tetracycline und Penicilline allerdings nur zu 10 % wiedergefunden werden können, EFL mit 53 %, CFL mit 33 % die Sulfonamide jedoch sehr gut mit 82 % (SDZ), 97 % (SDM), 98 % (SMX)

Mit diesem Verfahren waren Substanzen aus den Gruppen der Fluorochinolone, Tetracycline und Penicilline einerseits aufgrund der schlechten Wiederfindungsrate, aber auch wegen ihrer geringen Stabilität, oder ihrer starken Adsorption an Bodenpartikel nicht mehr in den Extrakten nachweisbar. In einigen Untersuchungen konnte betreffs der Tetracycline gezeigt werden, dass sie stark an Mineralien binden und sich aus dem Boden nur sehr schwer extrahieren lassen [13, 15, 126]. Die Sulfonamide konnten hingegen hier in jeder der dotierten Bodenproben wiedergefunden werden.

### **3. Ergebnisse und Diskussion**

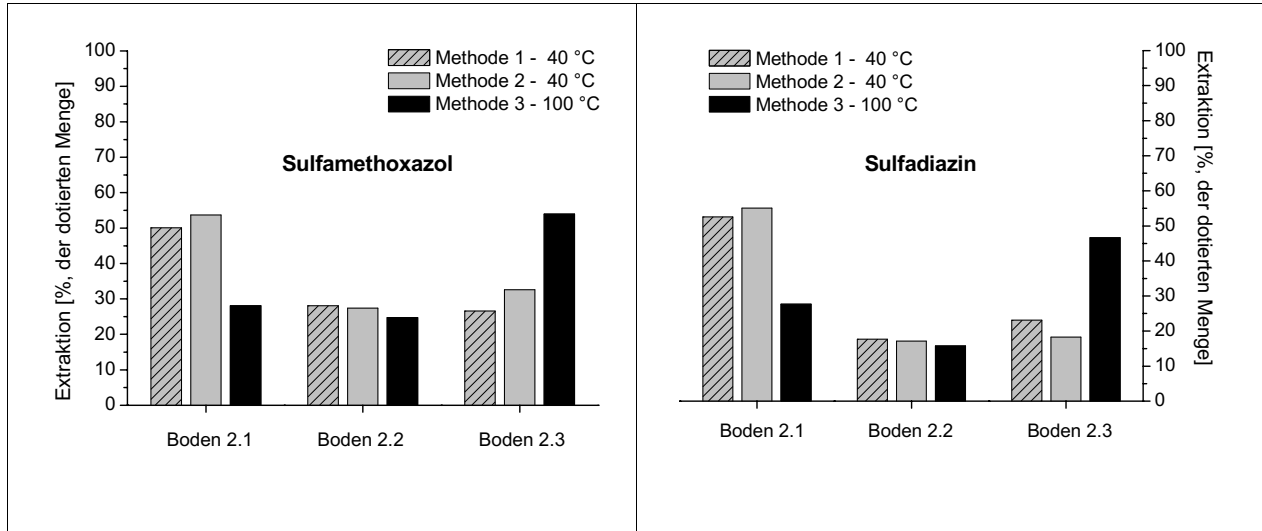
#### **3.1 Abbauversuche und Stabilität von Antibiotika in Böden**

Mit der Ausbringung von antibiotikahaltiger Gülle auf landwirtschaftlich genutzte Flächen ist ein Eintrag auf und in Böden verbunden [65, 67]. Liegen zu vermutende Konzentrationen in Gülle im mg/kg-Bereich, so werden die Gehalte in Böden zumeist deutlich geringer sein und eher im µg/kg-Bereich liegen. Höhere Konzentrationen sind kurz nach der Ausbringung in den obersten Schichten oder in Güllekrusten zu erwarten. Wie aber verhalten sich die Antibiotika im Boden? Liegen sie dort stark gebunden vor, werden sie abgebaut, ist eine Akkumulation möglich und in wie weit sind sie noch verfügbar, bzw. extrahierbar? Es konnten in diesen Stabilitätsversuchen lediglich die drei Sulfonamide immer wiedergefunden werden, nicht aber Tetracycline,  $\beta$ -Lactamantibiotika oder Fluorochinolone.

##### **3.1.1 Vergleich der Extraktionsbedingungen**

Die Methoden 1 und 2 (Extraktion bei 40 °C) (zur näheren Erläuterung siehe Kap. 2.2.5) liefern sehr ähnliche Ergebnisse. Es scheint daher keine Rolle zu spielen, ob während der ASE mehrere Zyklen vorgenommen werden, oder aber ein einziger mit längerer Zeit. Beide Methoden liefern etwa die gleichen Extraktionsausbeuten bei verschiedenen Böden und von den drei Sulfonamiden. Methode 3 (Extraktion bei 100 °C) unterscheidet sich zum Teil jedoch deutlich von den anderen. So lässt sich damit aus Boden 2.1 viel weniger extrahieren, als bei 40 °C, bei Boden 2.2 etwa gleich viel und bei Boden 2.3 deutlich mehr. Dies bezieht sich auf die Extraktion von allen drei Substanzen und bei allen Konzentrationsstufen (siehe Abb. 3).

Die Erklärung für die Gründe dieser sehr unterschiedlichen Ergebnisse bei verschiedenen Bodenarten ist spekulativ. Möglicherweise ist es einfach die unterschiedliche Bindungsart der Substanzen an die Bodenmatrix, die in dem einen Fall besser durch hohe Temperatur gelöst werden kann, im anderen eher durch niedrige Temperatur aber mit längerer Einwirkzeit des Lösungsmittelgemisches.

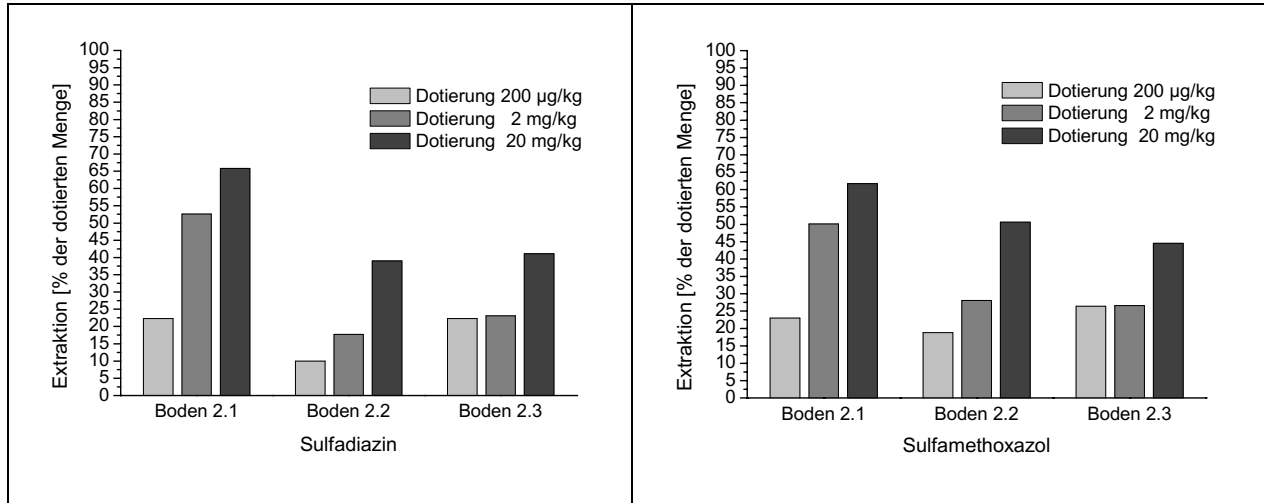


**Abbildung 3:** Einfluss der Extraktionstemperatur auf die Ausbeute, dargestellt sind die Raten bei der mittleren Konzentrationsstufe von 2 mg/kg Boden für Sulfamethoxazol und Sulfadiazin

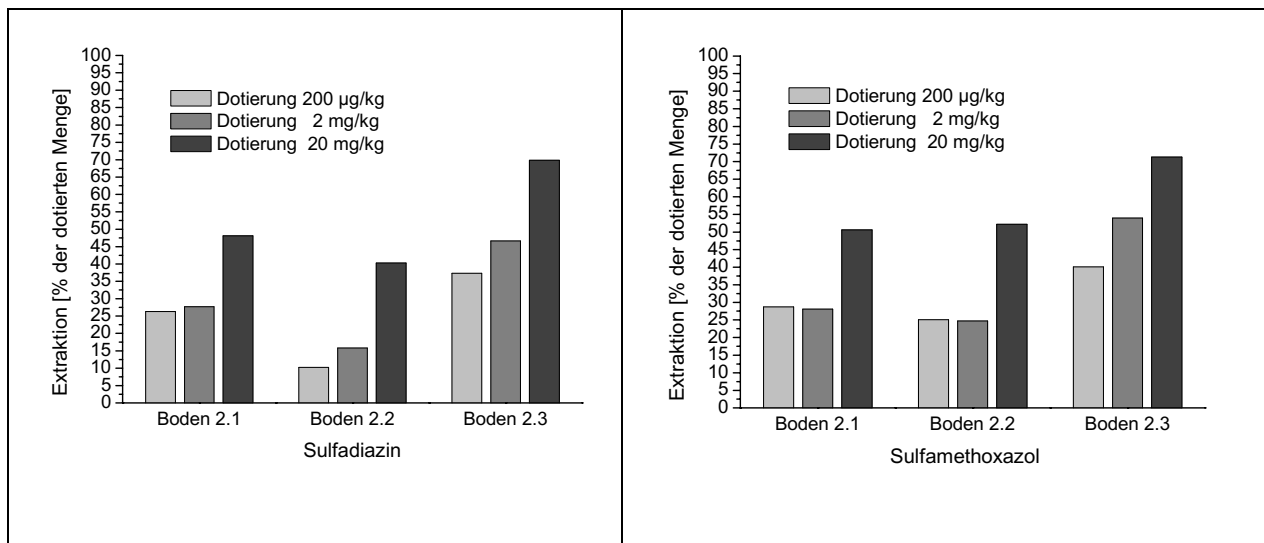
### 3.1.2 Einfluss der Bodenart

Der Einfluss des Bodens auf die Extraktionsfähigkeit ist sehr bedeutsam. Erschwert wird eine Aussage durch die nicht nur unterschiedlich hohen Ergebnisse der Extraktionen bei verschiedenen Temperaturen, sondern vielmehr durch die unterschiedliche Tendenz. Betrachtet man die Extraktionsausbeuten bei 40 °C (3 × 10<sup>-6</sup> bzw. 1 × 10<sup>-6</sup>), so erhält man bei dem Sandboden 2.1 die höchsten Ergebnisse. Aus dem lehmigen Sandboden 2.3 ist weniger zu extrahieren und aus Boden 2.2 nochmals weniger. Dieses Bild ist bei allen drei Sulfonamiden zu erkennen und tritt bei allen Konzentrationsstufen auf (siehe Abb. 4).

Betrachtet man dagegen die Ausbeuten bei der Extraktion mit 100 °C, so ergibt sich ein anderes Bild. Mit 100 °C werden die Sulfonamide von Boden 2.3 am besten extrahiert. Der Sandboden 2.1 ergibt etwas schlechtere Extraktionsausbeuten und Boden 2.2 liefert zumeist noch niedrigere Werte (siehe Abb. 5)



**Abbildung 4:** Einfluss des Bodens auf die Extraktionsausbeute, am Beispiel von Sulfadiazin und Sulfamethoxazol; dargestellt sind die Ausbeuten mit der Extraktionsmethode 1 (40 °C) auf verschiedenen Konzentrationsstufen



**Abbildung 5:** Einfluss des Bodens auf die Extraktionsausbeute, am Beispiel von Sulfadiazin und Sulfamethoxazol; dargestellt sind die Ausbeuten mit der Extraktionsmethode 3 (100 °C) auf verschiedenen Konzentrationsstufen

Übereinstimmend ist bei den verschiedenen Extraktionsmethoden, dass aus Boden 2.2 mit dem höchsten Gehalt an organischem Kohlenstoff am wenigstens zu extrahieren ist. Bezüglich des Sandbodens wäre zu erwarten gewesen, dass aus ihm die Stoffe (wie mit Methode 1 und 2 erfolgt) am besten zu extrahieren wären. Dies war bei 100 °C (1 × 10') jedoch nicht der Fall. Angenommen, die Substanzen liegen in dem Sandboden mit dem geringeren Anteil an organischer Kohlenstoffmasse nicht so stark gebunden vor, so wäre für deren Desorption nicht so sehr die Temperatur relevant, als eher die Dauer der Extraktion, die bei den Methoden 1 und 2 insgesamt 30 min beträgt. In einem lehmigen Sandboden, wie Boden 2.3, der einen etwas höheren Kohlenstoffanteil aufweist, wird hingegen die Bindung der Substanzen an Bodenpartikel eine andere und vermutlich stärkere sein. Um sie zu desorbieren reicht eine Temperatur von 40 °C nicht so sehr aus, wie eine von 100 °C. Entscheidender ist hier also nicht die Dauer der Einwirkung, sondern die Temperatur, um überhaupt eine Lösung der Bindung zu bewirken. Je nach Bodenart ist daher eine unterschiedliche Extraktionsweise erforderlich, um eine ähnliche Ausbeute zu erhalten<sup>15</sup>. Die Unterschiede zwischen den Böden 2.1 und 2.3 zeigen daher nicht unbedingt einen anderen Abbau der Substanzen als vielmehr die unterschiedliche Bindungsart, die je nach Verfahren besser oder schlechter gelöst werden kann. Da die maximale Extraktionsausbeute bei beiden etwa gleich war und ca. 70 % betrug, liegt hier wohl auch etwa die gleiche Abbaurate vor. Anders hingegen sieht es bei Boden 2.2 aus, aus dem die Extraktionsausbeute höchstens 50 % bei SMX, 40 % bei SDZ und 35 % bei SDM betrug und somit egal mit welchem Verfahren niedriger war, als bei den anderen Böden. Dass hier weder das eine, noch das andere Verfahren ähnliche Extraktionsausbeuten wie bei den anderen Böden erbringen kann, mag daran liegen, dass hier ein stärkerer Abbau der Substanzen erfolgt ist (entweder durch wirklichen Abbau, oder durch irreversible Adsorption). Mit einem höheren Kohlenstoffanteil von 2,3 % ist es auch wahrscheinlich, dass erstens eine erhöhte Mikroflora und zweitens ein anderes Bodengefüge vorliegt.

---

<sup>15</sup> ASE-Extraktion

um die Unterschiedlichkeit von Böden zu berücksichtigen und eine weitgehende Desorption zu gewährleisten, sollte sowohl eine hohe Extraktionstemperatur, als auch eine genügende Extraktionsdauer verwendet werden; daher wird bei Realproben eine Extraktion bei 100 °C mit 3 × 10' durchgeführt

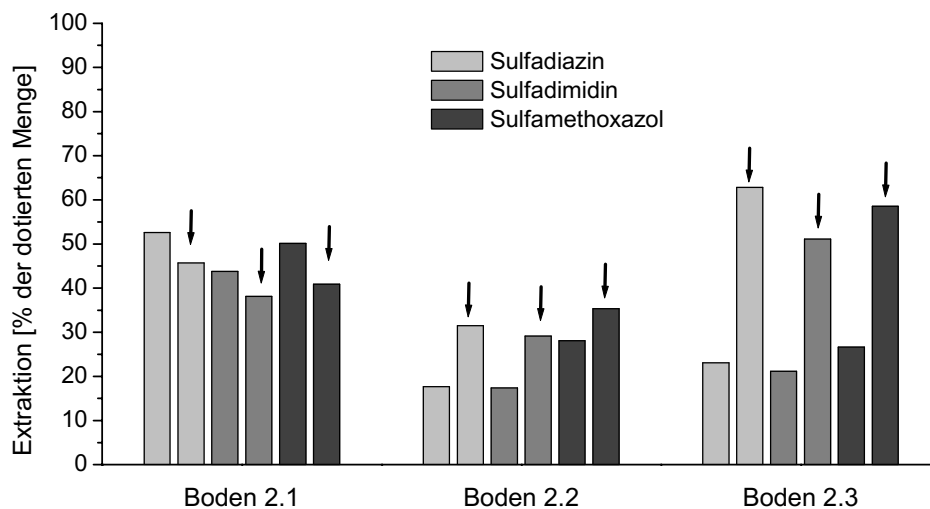


### 3.1.3 Substanzspezifische Unterschiede

Zwischen den Substanzen bestehen nur geringe strukturelle Unterschiede. Daher sind auch die Ausbeuten der drei Sulfonamide relativ ähnlich. In Boden 2.1 zeigen Sulfamethoxazol und Sulfadiazin sehr ähnliche Extraktionsraten, wohingegen die von Sulfadimidin etwa 10 % darunter bleiben. Auch in Boden 2.3 liegen die SDM-Werte meist etwas unter denen der anderen Sulfonamide. In Boden 2.2 verhalten sich SDZ und SDM sehr ähnlich, auch hier zeigt SMX wieder die höchsten Ausbeuten.

### 3.1.4 Einfluss der Sterilisation

Auf der mittleren Konzentrationsstufe wurde eine weitere Dotierung durchgeführt, die zusätzlich 0,1 % Natriumazid in der Bodenlösung enthält. Dadurch sollte das Mikroorganismen-Wachstum im Boden gehemmt werden. Sofern der Abbau der Substanzen hauptsächlich durch Bakterien geschehen sollte, würde man das mit dieser Variante erkennen, da dann die Wiederfindung der Substanzen höher wäre. Würde kein Unterschied erkennbar sein, so hieße das, dass kaum mikrobieller Abbau geschieht, und die Tatsache, dass nicht 100 % der Substanzen wiedergefunden werden, entweder durch irreversible Bindung an Bodenmatrix begründet ist, oder durch nicht-biologischen Abbau (Oxidation, Photabbau etc.).

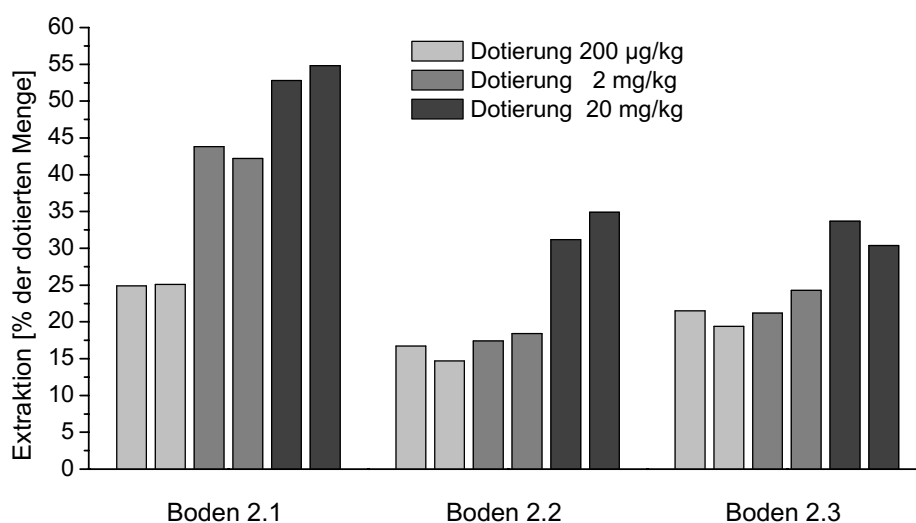


**Abbildung 6:** Einfluss von Azid auf die Extraktion von Böden. Dotierungsstufe 2 mg/kg. Extraktion mit Methode 1 (40 °C,  $3 \times 10^{-3}$ ); dargestellt sind nebeneinander die nicht-Azid-Variante und die Azidvariante (mit Pfeil markiert)

Man erkennt, dass in Boden 2.1 die Azidzugabe kaum eine Auswirkung auf die Gehalte hat. Da Boden 2.1 ein Sandboden mit relativ geringer Masse an organischem Kohlenstoff ist, wird hierin die mikrobiologische Aktivität sowieso schon geringer sein, als in den anderen Böden. In Boden 2.2 bewirkt die Azidzugabe erhöhte Extraktionsraten. Vor allem in Boden 2.3 ist der Effekt des Azids zu erkennen. Hier bewirkt die Zugabe, dass mehr als das Doppelte der Substanzen unmetabolisiert extrahiert werden kann. Der Abbau ist in Boden 2.3 also vor allem durch Mikroorganismen bedingt und kann durch die Sterilisierung weitgehend unterbunden werden, so dass statt 20-25 % der Substanzmenge nun 50-60 % extrahiert werden können. Der Rest ist entweder auf anderem Wege abgebaut oder fest an die Matrix gebunden.

### **3.1.5 Konzentrationsabhängigkeit der Extraktion**

In Abb. 4 und 5 erkennt man, dass umso mehr Antibiotika aus den Böden extrahierbar sind, je höher die Konzentration von ihnen war. Auf der kleinsten Konzentrationsstufe lässt sich am wenigsten wiederfinden, wohingegen auf der höchsten meist über 50 % der Menge erhalten werden kann. Dies kann zu einem Teil daran liegen, dass in den 12 g Boden eine gewisse Anzahl an Bindungsstellen vorliegt, durch die eine bestimmte Menge der Substanzen fest und nicht-desorbierbar gebunden werden können. Diese einheitliche Menge würde bei der kleinen Konzentrationsstufe einen viel größeren prozentualen Anteil ausmachen, als bei den höheren Stufen. Wahrscheinlicher ist aber in Anlehnung an den Einfluss der Sterilisation, dass durch die Antibiotika-Zugabe eine Hemmung des Bakterien-Wachstums eintritt, wodurch der Abbau gehemmt wird. Da in den Böden Konzentrationen von 0,2, 2 und 20 mg/kg von neun verschiedenen Antibiotika vorliegen, bzw. die Konzentration der Bodenlösungen 0,1, 1 und 10 mg/L betragen, ist damit bei der geringsten Stufe ein mikrobieller Abbau noch nicht unbedingt behindert. Bei der Stufe von 2 mg/kg, werden allerdings schon einige Organismen gehemmt, so dass auch die Substanzen weniger stark abgebaut werden können, als es bei ungehemmten Wachstum der Fall ist. Besonders aber bei der Stufe von 10 mg/L geschieht, unter Berücksichtigung, dass hier verschieden wirkende Substanzen dotiert wurden, eine ziemliche Reduzierung der verschiedensten Bakterien. Somit hat man bei dieser Stufe fast ausschließlich den chemischen Abbau, bzw. eine Verminderung der verfügbaren Substanzen durch Adsorption.



**Abbildung 7:** Einfluss der Dotierungsstufe auf die Extraktion von Sulfadimidin aus verschiedenen Böden; nebeneinander jeweils die Extraktionen bei 40 °C, mit  $3 \times 10'$  bzw.  $1 \times 30'$

Allerdings ist die hier verwendete höchste Konzentrationsstufe üblicherweise nicht in realen Bodenproben zu erwarten. Höchstens direkt nach erfolgter Ausbringung, in Güllekrusten oder in Ausscheidungen bei Freilandhaltung könnten solche Spitzenkonzentrationen zu erhalten sein. Daher ist es auch unwahrscheinlich, dass der Abbau von Antibiotika in Böden, durch ihre antibiotische Wirkung bedingt, stark gehemmt würde. In Realproben würde man eher mit einer moderaten Hemmung, wie bei der mittleren Konzentrationsstufe rechnen.

Insgesamt zeigt sich durch die Dotierungs- und Extraktionsexperimente, dass je nach Bodenart (auch Einfluss des Gehaltes an organischem Kohlenstoffgehalt) eine Extraktionsart sich besser oder schlechter eignet, da es zum einen eine Temperatur- und zum anderen eine Zeitabhängigkeit zu geben scheint. Eine Übertragbarkeit von Extraktions-WDF aus einem Boden auf einen anderen ist daher nur schwer möglich.

Die Unterschiede der Extrahierbarkeit bzw. des Abbaus zwischen den drei Substanzen der Sulfonamid-Gruppe sind eher gering. Absolut gesehen waren bis zu 70 % der zudotierten Menge an SDZ und SMX (58 % SDM) wieder extrahierbar. Azidzugabe bewirkt durch Hemmung mikrobiellen Wachstums eine Verringerung des Abbaus bei diesen Alterungsproben. Ebenso hat ein hoher Gehalt an Antibiotika einen hemmenden Effekt, so dass der Abbau verlangsamt wird und mehr an Substanz extrahiert werden kann.

## 3.2 Boden- und Gülleproben aus Praxisbetrieben in NRW

### 3.2.1 Proben aus Ostwestfalen

Von einem Sauenzuchtbetrieb im Kreis Höxter (Ostwestfalen) wurde im Januar 2002 eine Güllemischprobe gezogen. Des weiteren wurden von einer bewirtschafteten Fläche des Betriebes Bodenproben entnommen, auf der nach Aussage des Betreibers eine ebensolche Gülle im Mai des Vorjahres, also sieben bis acht Monate zuvor ausgebracht worden war, und seit dem nicht mehr. Auf dem Feld standen in der Zwischenzeit Gerste und anschließend Fabaceae; zum Probenahmezeitpunkt (01.2002) war Winterweizen gepflanzt.

Der Gülleextrakt wurde nach ASE-Extraktion per ELISA auf Sulfadimidin getestet. Dabei ergibt sich ein Gehalt von  $1,24 \pm 0,07$  mg/L.

Nach Auskunft des Züchters wird das Mittel Vetoprim<sup>®</sup> 24% zur Behandlung seiner Tiere bei Durchfallerkrankungen oder bei Darminfektionen eingesetzt. Dabei wird gemäß der Gebrauchsinformation [95] 1 mL der Lösung von 100 mg/mL je 10-15 kg Körpergewicht eingesetzt. Somit werden bei der therapeutischen Behandlung 6-10 mg/kg KG dieses Mittels täglich eingesetzt. Die Behandlung einer Zuchtsau von 120 kg erfordert also 720-1200 mg SDM pro Tag und Tier. Dies ergäbe eine Konzentration in den Ausscheidungen (ca. 12 kg insgesamt täglich) von 60-100 mg. Da aber im Tier ein gewisser Metabolismus stattfindet, wäre die wirkliche Konzentration geringer. Untersuchungen [59, 96, 97] zeigten jedoch, dass aus dem Hauptmetaboliten während der Lagerung wieder die Ausgangssubstanz zurückgebildet werden kann. Daher wird die Konzentration nicht wesentlich durch Abbau verringert sein; vielmehr durch einen Verdünnungseffekt durch nicht kontaminierte Gülle, bzw. durch Zugabe von Wasser, um die Ausscheidungen in dem Leitungssystem unter den Spaltenböden abfließen zu lassen bzw. sie pumpfähig zu machen. Zusammen mit dem Wasser, welches zur Reinigung der Ställe verwendet wird, beträgt die Verdünnung etwa 50-100 %, da schon die genuine Konsistenz einer Schweinegülle recht flüssig ist. Wenn nur eines von 50 Tieren täglich behandelt wird, so ergäbe sich durch die Verdünnung mit der Gülle der gesunden Tiere eine Konzentration im Gülletank von etwa 1 mg/kg. Häufig ist es aber so, dass durch Ansteckung gleichzeitig mehrere Tiere behandelt werden (also nicht nur eines von 50), so dass die Konzentrationen in einer Tagesmischgülle weit höher liegen können, zu Zeiten jedoch, in denen eine zu behandelnde Krankheit nicht auftritt, auch deutlich darunter oder Null liegen können. Somit ist die Annahme, dass immer 2 % der Tiere behandelt werden, im zeitlichen Mittel zu verstehen. Da die Gülle in den Betrieben aber über eine gewisse Zeitspanne bis zur Ausbringung gesammelt wird, findet sich hier auch die kalkulierte mittlere Konzentration wieder.

Eine höhere würde z.B. auftreten, wenn der Gülletank geleert worden ist und dann relativ viele Tiere behandelt werden.

Der ebenfalls nach erfolgter ASE-Extraktion untersuchte Boden, auf den eine Gülle der gleichen Herkunft sieben Monate zuvor zur Düngung ausgebracht worden war, hatte eine Trockenmasse von 75,0 % und eine Dichte (im feuchten Zustand) von  $1,74 \text{ g/cm}^3$ . Die Untersuchung auf Sulfadimidin ergab Gehalte im  $\mu\text{g/kg}$ -Bereich. Extrakte des feuchten Bodens enthielten  $14,0 \pm 0,3 \mu\text{g/kg}$  bezogen auf die Trockenmasse (ähnliche Werte fanden gemäß [98] auch Höper et al.), Extrakte des getrockneten Bodens  $16,8 \pm 0,8 \mu\text{g/kg}$ .

Diese Gehalte waren also noch sieben Monate nach der Ausbringung von Gülle in dem Boden extrahierbar. Berücksichtigt man zusätzlich einen Anteil, der zwar nicht abgebaut ist, der aber mit der Methode nicht extrahierbar ist, so befinden in dem Boden evtl. sogar noch höhere Gehalte. Übliche Mengen, die bei der Ausbringung von Gülle zu Düngezwecken verwendet werden, sind  $20\text{-}40 \text{ m}^3/\text{ha}$ , also  $2\text{-}4 \text{ L/m}^2$ . Die hier verwendete Gülle entstammte dem gleichen Betrieb und enthielt wahrscheinlich ebenfalls ähnliche Gehalte an SDM, wie sie in der aktuelleren Charge gefunden wurden, da sich die Verschreibungspraxis laut Auskunft des Betriebsinhabers im letzten Jahr nicht geändert hatte. Werden bis zu  $4 \text{ L/m}^2$  dieser Gülle ausgebracht, so sind dies bis zu 5 mg. Andere Studien, in denen mit Gülle behandelte Böden auf ihre Gehalte an Tetracyclinen untersucht worden sind, ergaben, dass Rückstände nur in den obersten 30 cm gefunden werden konnten. Eine Verlagerung in tiefere Schichten fand nicht statt [67]. Übertragen auf die Modellrechnung heißt das, wenn sich die 5 mg in den obersten 30 cm des Quadratmeters befinden, sie somit in 300 L Boden vorliegen. Bei einer Dichte von  $1,74 \text{ g/cm}^3$  lägen sie in ca. 500 kg feuchtem Boden vor, was einer Konzentration von etwa  $10 \mu\text{g/kg}$ , bzw.  $13 \mu\text{g/kg}$  Trockenboden entspricht. Allerdings werden Sulfonamide deutlich mobiler als Tetracycline angesehen, was anhand der  $K_{d,\text{Boden}}$ -Werte verglichen werden kann. Tetracycline gelten laut [72] als immobil, Sulfadimidin dagegen als stark mobil. Somit müsste sich SDM (unter Berücksichtigung, dass die ausgebrachte Gülle nicht deutlich mehr an SDM enthielt als aktuell) also eigentlich auch in tiefere Bodenschichten verlagern können und somit ein deutlich größeres Volumen als 300 L penetrieren, wodurch folglich geringere Konzentrationen in der untersuchten Bodenschicht resultieren müssten (oberste 0-15 cm, Pflugtiefe ist zu berücksichtigen). Dass nun dennoch ca.  $14\text{-}17 \mu\text{g/kg}$  gefunden werden können und in den sieben Monaten sicherlich ein gewisser Abbau stattgefunden hat, und nicht sämtliche Substanz extrahiert werden kann, deutet auf Folgendes hin: entweder die ausgebrachte Gülle enthielt im vorherigen Frühjahr deutlich höhere Gehalte, oder die Mobilität von SDM ist in diesem Boden nicht so stark, wie theoretisch angenommen, so dass SDM tatsächlich nur in der oberen Schicht verbleibt und kaum ausgewaschen wird, oder die Substanz ist relativ stabil, so dass auch Gehalte aus früheren Gülleausbringungen zu den gefundenen Konzentrationen beitragen und die Werte sich mit der Zeit erhöhen.

### 3.2.2 Gülleproben vom Niederrhein und Rhein-Sieg-Kreis

Im Mai 2002 wurden zwei Rindergülleproben, sowie eine weitere Schweinegülleprobe auf SDM untersucht. Eine der Rindergülleproben stammte von einem Betrieb vom Niederrhein. Die anderen zwei Güllen stammten vom Versuchsgut Frankenforst, wovon die Schweinegülle angegoren war. In diesen Güllen sollte die wasserlösliche Phase betrachtet werden, da diese sowieso den größten Teil der Gülle ausmacht und das betrachtete Sulfadimidin als leichter wassergängig einzustufen ist.

In den beiden Rindergülleproben ist kein SDM nachweisbar (BG des ELISA-Tests, bei 1/10 des C-Wertes = 0,15 mg/L, BG bei X-Wert des Blanks –  $3 \times SD = 0,31$  mg/L). Die Schweinegülle enthält  $1,04 \pm 0,22$  mg/L, also ähnlich viel, wie die Probe aus Ostwestfalen. Damit liegen die Gehalte ebenfalls in dem kalkulierten Bereich. Ähnliche Werte fanden Hamscher et al. [67] für Tetracyclin mit 4 mg/kg, Chlortetracyclin jedoch nur 0,1 mg/kg. Deutlich geringere Gehalte wurden für Tiamulin und Salinomycin in Schweinegülle von Schlüsener et al. [65] mit 0,04 bzw. 0,01 mg/kg gefunden, was aber auf die geringe Stabilität dieser Substanzen zurückzuführen ist, da 100fach höhere Werte erwartet worden waren, die somit wieder im gleichen Bereich, wie die SDM-Gehalte in den hier untersuchten Schweinegüllen anzusiedeln sind. Auch im BLAC-Untersuchungsprogramm [55] lagen die Gehalte an SDM in Schweinegülle bis zu 2,9 mg/L. Tetracyclin konnte hingegen sogar bis zu 45,3 mg/L gefunden werden, meist aber im einstelligen mg/L-Bereich.

**Tabelle 11: Gehalte von Sulfadimidin in verschiedenen Güllen und in damit beaufschlagtem Boden [mg/L bzw. µg/kg TS]**

Probenart	Herkunft	Sulfadimidin-Gehalt [mg/L]
Schweinegülle 1	Ostwestfalen	$1,24 \pm 0,07$
Schweinegülle	Frankenforst	$1,04 \pm 0,22$
Ringergülle	Frankenforst	n.n.
Ringergülle	Niederrhein	n.n.
Boden mit Gülle 1 behandelt	Ostwestfalen	$14,0 \pm 0,3$ µg/kg
		$16,8 \pm 0,8$ µg/kg

### 3.2.3 Gülle- und Bodenproben aus dem Erftkreis und Rhein-Sieg-Kreis

Im Januar 2003 wurden sechs verschiedene Güllearten (eine Rindergülle aus dem Erftkreis, alle anderen vom Versuchsgut Frankenforst) genommen und untersucht. Dies waren zwei reine Rindergüllen, zwei reine Schweinegüllen (eine davon frisch, mit den täglichen Ausscheidungen aus den Schweineställen, die andere schon etwas länger gelagert), eine Gülle, die aus einem Mix von Rinder-, Schweinegülle und Jauchewasser (Flüssigkeit, die von einem Jauche/Misthaufen abfließt) besteht, anteilig aber mehr Rindergülle enthält, sowie eine Probe, die aus dem reinen Jauchewasser besteht. Zusätzlich wurden drei Bodenproben genommen: eine im Erftkreis, von einer Fläche, auf der neun Monate zuvor eine Rindergülle der gleichen Herkunft und mit wahrscheinlich ähnlicher Zusammensetzung, wie die hier untersuchte Gülle ausgebracht worden ist. Nachdem die Ausbringung im März/April 2002 geschah, wurden Rüben angebaut, anschließend Weizen.

Direkt neben dem Versuchsgut wurde eine Fläche beprobt, auf der im Oktober 2002, also drei Monate vor der Probenahme eine Schweinegülle ausgebracht worden war. Auf dieser Fläche war auch in den Jahren zuvor immer nur Schweinegülle verwendet worden. Bepflanzt war dieses Feld vor der Ausbringung im Oktober mit Mais, zum Probenahmezeitpunkt stand Winterweizen darauf. Eine dritte Fläche befindet sich ebenfalls direkt neben dem Versuchsgut, wurde aber immer nur mit Rindergülle beaufschlagt, im Jahr 2002 drei Mal, davon das letzte Mal im Oktober. Auf dieser Fläche wurde nichts angebaut. Sie war nur mit Gras bewachsen.

Auch bei diesen Proben wurde nur die wässrige Phase betrachtet, bzw. die Stoffe, die sich per Ultraschall extrahieren lassen. Ergänzend wurden zur Bestätigung der Befunde die Gülleproben nach SPE-Aufreinigung per HPLC-UV bestimmt, die Bodenproben nach ASE-Extraktion und SPE-Verfahren per HPLC-UV gemessen.

Ausgehend von der Bestimmungsgrenze im ELISA-Verfahren von 0,093 µg/L, lassen sich in jeder der Verdünnungen der Gülleproben Gehalte an Sulfadimidin messen. Diese reichen (umgerechnet auf die unverdünnte Probe) von 0,22 mg/L für die Rindergülle aus dem Erftkreis, bis zu 18,7 mg/L für die frische Schweinegülle. Den zweithöchsten Gehalt weist die ältere Schweinegülle mit 0,76 mg/L auf. Die Bodenproben liefern hier zwar mitunter auch gewisse Messwerte, diese liegen jedoch im Bereich der Bestimmungsgrenze, so dass zwar gesagt werden kann, dass in dem Boden des Erftkreises, sowie in dem mit Rindergülle behandelten Frankenforster Boden SDM enthalten ist, eine genaue Angabe des Wertes aber schwierig ist, da die Quantifizierung in diesem Bereich mit einem gewissen Fehler behaftet ist.

**Tabelle 12: Gehalte von Sulfadimidin in verschiedenen Güllen und in damit beaufschlagtem Boden [mg/L bzw. µg/kg]**

Probenart	Herkunft	Sulfadimidin-Gehalt [mg/L]
1. Rindergülle	Erftkreis	0,22 ± 0,05
2. Rindergülle	Frankenforst	0,31 ± 0,09
3. Mischgülle	Frankenforst	0,36 ± 0,10
4. Jauchewasser	Frankenforst	0,25 ± 0,07
5. Schweinegülle (frisch)	Frankenforst	18,7 ± 3,6
6. Schweinegülle (alt)	Frankenforst	0,76 ± 0,15
Boden 1, beh. mit Gülle wie 1	Erftkreis	0,67 µg/kg bzw. 0,83 µg/kg TM <sup>16</sup>
Boden 2, beh. mit Gülle wie 6	Frankenforst	n.n.
Boden 3, beh. mit Gülle wie 2	Frankenforst	0,70 µg/kg bzw. 1,17 µg/kg TM

Die Auswertung der HPLC-Messung erfolgte halbquantitativ und ohne Berücksichtigung von Wiederfindungsraten, zumal sich die Proben in ihrer Herkunft, Art, Konsistenz, Bodentyp deutlich unterschieden. Von den gemessenen Proben, in denen anhand von Retentionszeitvergleichen ein Antibiotikum vermutet wird, wird ein Aliquot genommen und mit Standardlösung versetzt. Aus dem Vergleich kann die Konzentration abgeschätzt werden. Dadurch war es möglich, die per ELISA gefundenen SDM-Konzentrationen in ihren Bereichen zu bestätigen. Des weiteren konnte ein Gehalt an Amoxicillin in den beiden Schweinegülleproben erkannt werden. Nach dieser Abschätzung waren in der frischen Schweinegülle 3,7 mg/L und in der älteren 3,8 mg/L enthalten. Laut Auskunft der Leitung des Bereichs Sauenzucht, wird Amoxicillin in dem Betrieb häufig angewendet (z.B. als prophylaktische Gabe für Ferkel). Von anderen Antibiotika, die lt. Auskunft ebenfalls gelegentlich gegeben werden, konnte nur Enrofloxacin erkannt, aber nicht quantifiziert werden. Weitere, wie Phenoxymethylpenicillin oder Tetracyclin, konnten hingegen nicht gefunden werden.

Auch wenn die in den Böden gefundenen Gehalte im Extrakt zur HPLC-Messung nur bedingt quantifiziert werden können und sie bei der ELISA-Messung zwischen den Bestimmungsgrenzen liegen, so ist dennoch zu vermuten, dass die Größenordnung von 1 µg/kg passend ist. Wenn die Gehalte in den damals ausgebrachten Güllen ebenfalls im Bereich von 0,2-0,3 mg/L liegen, so kann in den Böden analog zur Abschätzung in Kap. 3.2.1 mit Gehalten im unteren µg/kg-Bereich gerechnet werden. Dass im Boden 2, auf den Schweinegülle ausgebracht wor-

<sup>16</sup>

Werte im Bereich der Bestimmungsgrenze; Trockenmasse der Böden, bestimmt durch Trocknung bei 105 °C bis zur Gewichtskonstanz, Boden 1 = 80,8 % Trockenmasse, Boden 2 = 78,6 % Trockenmasse, Boden 3 = 59,7 % Trockenmasse



den ist, die von den hier untersuchten GülLEN die höchsten Gehalte an SDM aufwies, keine Gehalte zu finden waren, kann einerseits daran liegen, dass in der letztmalig aufgebrauchten GülLE aufgrund einer möglicherweise nur selten erfolgten Anwendung nur sehr geringe Konzentrationen von SDM-Rückständen vorlagen. Andererseits kann es aber auch sein, dass die Bodenart dergestalt ist, dass entweder Sulfonamide nur sehr schlecht adsorbieren und daher leicht ausgewaschen werden können, oder aber durch Bodenmikroorganismen sehr leicht abgebaut werden können. Eine weitere Möglichkeit wäre, dass die Probenahme nicht repräsentativ war und nur Stellen erfasst worden sind, wo keine Rückstände vorlagen.

Gesamt betrachtet ist mit der Untersuchung verschiedener GülLEN und damit beaufschlagter Flächen gezeigt worden, dass die Modellrechnungen für die Konzentrationen in GülLE und in Boden bestätigt werden konnten. Es konnten sowohl Rückstände in den GülLEN im mg/L-Bereich, als auch in Böden im µg/kg-Bereich gefunden werden. Die höchsten Gehalte waren mit bis zu 18 mg/L in einer frischen SchweinegülLE gemessen worden, was darauf schließen lässt, dass wohl ein recht hoher Prozentsatz der Tiere aktuell mit einem SDM-haltigen Mittel behandelt worden war. Mit dem Nachweis von SDM in Böden, auch mehrere Monate nach der Ausbringung von GülLE, konnte gezeigt werden, dass Sulfonamide nicht so leicht auswaschbar sind, wie möglicherweise angenommen, vielmehr, dass sie auch über lange Zeit im Boden erhalten bleiben und sich die Konzentrationen mit der Zeit sogar erhöhen könnten. Des weiteren zeigte der Nachweis im Boden, dass der Eintragspfad über die GülLEausbringung nachverfolgt werden konnte, in Bezug auf die qualitative und die quantitative Aussage. Durch die Gehalte in den unterschiedlichen GülLEN konnte ferner die aktuelle Literatur bestätigt werden, in der verschiedene Antibiotika ebenfalls in einem weiten mg/L-Bereich beschrieben worden sind.

### **3.3 Messung von Kläranlagenwässern**

#### **3.3.1 Messung von Kläranlagenzulaufproben auf Sulfamethoxazol (hum.) per ELISA**

Von der Kläranlage Troisdorf mit ca. 70.000 angeschlossenen Einwohnern wurde eine Probe des Zulaufs im März 2004 gezogen. Nach Filtration durch einen Faltenfilter und anschließende Filtration durch 0,45 µm wird die Probe 50fach verdünnt, mit Standardlösung dotiert und per ELISA auf das Antibiotikum Sulfamethoxazol gemessen, welches ausschließlich Anwendung im Humanbereich findet.

In der Abwasserprobe liegen unter Berücksichtigung des Verdünnungsfaktors und der Wiederfindungsrate 1,2 µg/L an Sulfamethoxazol vor. Dies entspricht bei 70.000 angeschlossenen Einwohnern und 150 L Abwasseranteil/Person einer Fracht von ca. 13 g insgesamt pro Tag bzw. 0,18 mg/Person SMX. Den körpereigenen Abbau<sup>17</sup> und die DDD eingerechnet ergibt sich daraus ein Medikationsstatus von 1 Person pro 1800; oder eine Gesamtzahl von ca. 40 Personen, die im Einzugsbereich der Kläranlage Sulfamethoxazol-Präparate einnehmen<sup>18</sup>.

### 3.3.2 Messung von Abwasserproben mittels LC-MS/MS

Mit dem in Kap. 2.2.2 in Verbindung mit 2.2.3 beschriebenen Verfahren wurden Zulauf- und Ablaufproben einer Kläranlage auf neun verschiedene Antibiotika untersucht (zur Auswahl der Substanzen siehe Kap. 3.4.2). Bei der Kläranlage handelt es sich um eine sogenannte Pflanzenkläranlage in Troisdorf-Altenrath, an die ca. 150 Personen angeschlossen sind. Das Verfahren der Abwasserbehandlung in solchen Anlagen unterscheidet sich stark von dem in konventionellen Anlagen. Statt den üblichen verschiedenen Klärstufen, durchfließt das Abwasser hier lediglich verschiedene Absetzbecken, um eine Abtrennung des Feststoffanteils zu gewährleisten. Anschließend wird die Wasserphase auf ein Schilffeld verrieselt, in welchem durch Adsorption, Filtration und mikrobiellen Abbau eine Reinigung des Abwassers geschieht. Nach einer gewissen Zeit, die das Wasser benötigt, um die verschiedenen Bodenschichten zu passieren, wird das Perkolat abgepumpt und einem kleinen Bach als Vorfluter zugeführt. Ein Teil des geklärten Abwasser wird, zur Verdünnung des Zulaufwassers, diesem wieder zugeführt und gelangt so nochmals auf das Rieselfeld. Die Abbauleistung einer solchen Kläranlage hängt von den Außentemperaturen, von der Bodenbesiedlung, sowie von dem Zustand der Bepflanzung ab. Zum Zeitpunkt der Probenahme (August 2003) mit vollem Schilfbestand und hohen Temperaturen sollte die Klärleistung daher höher sein, als beispielsweise im Winter.

Durch die Zeit der Passage des Schilffeldes, sowie durch die teilweise Vermischung von Zulauf mit Ablauf sind Vergleiche zwischen diesen Proben nicht möglich. Es wurde eine Zulaufprobe, eine Ablaufprobe innerhalb der Anlage, sowie eine Ablaufprobe an der Ablaufstel-

---

<sup>17</sup>

Da keine Metaboliten von Sulfamethoxazol zur Verfügung standen, konnte nicht bestimmt werden, inwiefern Metaboliten wie N-4-Acetyl-SMX im ELISA-Test miterfasst werden. Daher kann es sein, dass in dem bestimmten Gehalt, die Abbauprodukte mitenthalten sind und somit der Medikationsstatus geringer ist.

<sup>18</sup>

Liegt eine Mischkanalisation vor, müssen Regenereignisse (lagen zum Probenahmezeitpunkt nicht vor) mitberücksichtigt werden, da dadurch die Konzentration des reinen häuslichen Abwassers verdünnt würde.

le zum Vorfluter untersucht. Dabei konnten drei der neun Antibiotika bestimmt werden. Es waren Clindamycin, Erythromycin (nur im Ablauf) und Sulfamethoxazol zu finden.

**Tabelle 13: Antibiotikakonzentrationen in der Pflanzenkläranlage Troisdorf-Altenrath im August 2003 [ng/L]**

Probe	Ort	CLI	ERY	SMX
Zulauf	in Absatzbecken	10		23
Ablauf	Becken in Anlage	44	9	50
Ablauf	Ablauf zum Vorfluter	54	10	40

Die Konzentrationen der gefundenen Substanzen liegen im zweistelligen ng/L-Bereich und damit weit unter den zu erwartenden Konzentrationen in Abwasser. Beim Zulauf spielt sicherlich die Tatsache mit, dass das verwendete Verfahren auf die Bestimmung von Antibiotika in Oberflächengewässern angelegt ist und die mitextrahierte Matrix zu starken Problemen bei der massenspektrometrischen Bestimmung durch Ionenunterdrückung führt, weshalb hier besonders wenig gefunden wird. Zum Teil trifft dies auch auf das Ablaufwasser zu. Zwar ist das Verfahren auf Oberflächenwasser abgestimmt, aber in Untersuchungen zuvor konnte gezeigt werden, dass auch in Wasser, welches hoch mit Abwasser belastet ist, die Ionenunterdrückung nicht stärker war, als in unbelastetem Wasser und nicht zu stärkeren Unterbestimmungen führte. Dennoch könnte das hier untersuchte Ablaufwasser einen Einfluss auf die MS-Messung haben, da es sich ja nicht um ein „normal“ geklärtes Wasser handelt, sondern um eine Art Filtrat von Zulauf.

Allerdings handelt es sich bei der Kläranlage hier um einen ganz besonderen Fall. Da tatsächlich nur 150 Leute angeschlossen sind, müsste direkt zu erkennen sein, ob ein Einwohner aktuell Antibiotika nimmt. Würde jemand z.B. Sulfamethoxazol zu Hause einnehmen, so wäre mit 1600 mg an Eintrag pro Tag zu rechnen (bzw. 300 mg nach körpereigenem Abbau), was eine Konzentration von 70 bzw. 14 µg/L ausmachen würde. Trotz einer Ionenunterdrückung würde ein solcher Gehalt im µg/L-Bereich zu erkennen sein. Über das Zustandekommen dieser deutlich geringeren Gehalte kann folglich nur spekuliert werden. Z.B. Einnahme von Medikamenten zu Hause, aber Ausscheidung vorwiegend am Arbeitsplatz; Besuch von Personen, die Antibiotika einnehmen; Zeitpunkt der Probenahme gerade zur Zeit nach der letzten Einnahme; Eintrag durch Vermischung von älterem belasteten Absatzschlamm mit frischem Zulauf. In Bezug auf die Substanzen ERY und CLI könnten die geringen Gehalte durch Anwendung der äußerst gering dosierten Augenheilmittel oder durch nur geringflächig aufgetragene Antiaknemittel herrühren, bei deren Anwendung nur wenige Milligramm pro Tag eingesetzt werden.

## 3.4 Oberflächenwasser

### 3.4.1 Substanzscreening

Zur Untersuchung von Oberflächengewässern sollte zunächst ermittelt werden, welche Antibiotikagruppen zu den umweltrelevanten gehören, d.h. welche nach Einnahme, Ausscheidung und Behandlung in Kläranlagen noch zu messbaren Gehalten in den Gewässern führen können. Anhand der Verbrauchsmengen, der Pharmakokinetik und der Kenntnis der Abbauprozesse ist zwar eine Voraussage der Umweltkonzentrationen durchaus möglich (siehe Kap. 1.1.2.8), jedoch können diese PEC nicht die Einzelsituation im Gewässer wiedergeben, sondern nur gemittelte Durchschnittskonzentrationen.

Mit einer Methode von Färber et al. [81, 82, 93] wurden Gewässerproben untersucht, die im Spätherbst, sowie im Frühjahr gezogen worden sind. Dabei handelte es sich vorwiegend um Proben aus dem Großraum Köln-Bonn, die sowohl größere Ströme und Flüsse, wie Rhein, Sieg, Wupper, und mittelgroße, wie Dhünn, Erft, Bröl, als auch kleine Bäche miterfassten. Die Proben waren so gewählt, dass durch sie einerseits Ballungsgebiete mit starker anthropogener Beeinflussung der Gewässer, und andererseits ländliche Gebiete mit hohem Anteil an Landwirtschaft abgedeckt wurden. So sollte anhand der gefundenen Substanzen erkannt werden, ob es zu einem Eintrag von Veterinärpharmaka aus der üblichen landwirtschaftlichen Praxis der Gülleausbringung in Oberflächengewässer kommen kann. Entsprechend sollte erkannt werden, ob es in stark besiedelten Gebieten zu hohen Einträgen von Humanantibiotika kommt. Zunächst wurde daher das Hauptaugenmerk auf die verschiedenen Substanzen gelegt und die Konzentrationsspanne, in der sie auftreten.

Mit einer Anzahl von 29 Stoffen deckt die Methode einen Großteil der auf dem Markt befindlichen Substanzen ab. Sie enthält Penicilline, Aminopenicilline, Makrolide, Lincosamide, Glycopeptide, Sulfonamide, Fluorochinolone und Tetracycline (siehe Tab. 14). Wie bereits erwähnt, konnten endokrine Disruptoren (z.B. die endogenen östrogenen Hormone) bei diesen Untersuchungen nicht – wie geplant – miterfaßt werden, da dies eigene Analysendurchgänge und eine äußerst aufwändige Probenvorbereitung bedarf. Messungen mittels Immunoassays wurden später am Institut im Rahmen einer anderen Studie durchgeführt, standen aber bei Abschluss dieses Vorhabens noch nicht bewertet zur Verfügung.

**Tabelle 14: Substanzen, die in der Methode von Färber et al. erfasst werden**

<b><math>\beta</math>-Lactam-Antibiotika</b>	<b>Makrolide u. Verwandte</b>	<b>Sulfonamide u. Synergisten</b>	<b>Fluorochinolone</b>	<b>Tetracycline</b>
Amoxicillin	Azithromycin	Sulfadimidin	Ciprofloxacin	Chlortetracyclin
Ampicillin	Clarithromycin	Sulfamethoxazol	Ofloxacin	Doxycyclin
Benzylpenicillin	Clindamycin	Trimethoprim		Oxytetracyclin
Cloxacillin	Erythromycin			Tetracyclin
Dicloxacillin	Roxythromycin			
Flucloxacillin	Spiramycin			
Methicillin	Tylosin			
Mezlocillin	Vancomycin			
Nafcillin				
Oxacillin				
Piperacillin				
Phenoxymethylpenicillin				

Die Gewässer, die in diesem Screening übersichtsweise untersucht wurden, entstammten aus dem Rhein-Sieg-Kreis, Erftkreis, Stadt Bonn, Stadt Köln, Kreis Euskirchen, Stadt Leverkusen, sowie aus den Kreisen Kleve, Höxter und Paderborn.

Es zeigte sich, dass in jedem der Gewässer Antibiotika-Rückstände nachgewiesen werden konnten, wenn auch die Konzentrationen oftmals nahe der Bestimmungsgrenze liegen. Es gibt also kein vollkommen unbelastetes Gewässer unter den hier untersuchten, wenn auch der Belastungszustand sehr stark von Gewässer zu Gewässer differiert. Antibiotika zählen also zu den Substanzen, die sehr weit in der aquatischen Umwelt verbreitet sind.

Zwischen den verschiedenen Antibiotikagruppen sind sehr große Unterschiede zu sehen. Manche werden so gut wie nie detektiert, wohingegen andere in nahezu jeder Probe zu finden sind:

*a) Penicilline, Aminopenicilline*

Von den zwölf Substanzen dieser Gruppe konnten in den 40 Screening-Proben nur fünf verschiedene gefunden werden; Amoxicillin (4 von 40 Proben; bis 6 ng/L), Ampicillin (1 Probe; 26 ng/L), Flucloxacillin (1 Probe; 7 ng/L), Mezlocillin (1 Probe; 5 ng/L), Piperacillin (6 Proben; 48 ng/L). Von diesen gefundenen waren gleichzeitig höchstens drei verschiedene in einer Probe zu finden (Wupper). Die Tatsache, dass die Konzentrationen nur sehr gering sind, und nur sieben der vierzig Gewässerproben Rückstände von  $\beta$ -Lactamantibiotika aufweisen, bestätigt die Aussage in Kap. 2.2.6, dass diese Substanzen in Abwässern sehr leicht abbaubar sind und, so sie denn überhaupt die Kläranlage als intakte Substanz mit dem Abwasser-Zulauf

noch erreichen, hier soweit behandelt werden, dass in den Kläranlagenabläufen, sowie den Vorflutern kaum mehr etwas von ihnen zu finden ist. Grund ist die beschriebene leichte Hydrolysierbarkeit, die auch schon in den Standards erkennbar ist, die aber besonders unter dem Einfluss von  $\beta$ -Lactamasen von Mikroorganismen erfolgen kann. Speziell in Abwasser und in den Belebungsbecken von Kläranlagen liegen solch hohe Keimzahlen vor, dass in den Abläufen kaum mehr intakte Muttersubstanzen von Penicillinen zu finden sind, wie auch in der Literatur gesehen werden kann [54, 80, 99]. Wenn dennoch gewisse Gehalte, wenn auch nur geringe, in den Gewässern zu finden sind, so liegt das zum einen daran, dass die Einsatzmengen von Amoxicillin die höchsten aller Antibiotika in Deutschland sind, dass auch bei hohen Abbauraten Einträge in Gewässer geschehen können, zum anderen aber daran, dass sie, wie Flucloxacillin zu den penicillinasefesten  $\beta$ -Lactamantibiotika gehören und daher schwerer abgebaut werden. Insgesamt gesehen, bleiben die Penicilline in ihrer Bedeutung in der aquatischen Umwelt hinter anderen Substanzen deutlich zurück, obwohl dies nicht ihrer Bedeutung in der Therapie, als weitaus am stärksten verschriebene Gruppe, gerecht wird. Anders sieht es hier sicher aus, wenn Metaboliten betrachtet würden, vor allem die geöffnete Ringform oder Ester der Substanzen, sofern das Aminopenicillansäuregrundgerüst (auch die geöffnete Form) im Kläranlagenprozess nicht noch weiter abgebaut wird. Da es sich aber bei diesem Grundgerüst um eine Form eines Dipeptids handelt [100], ist es wahrscheinlich, dass auch ein weiterer Abbau noch vonstatten gehen wird.

#### *b) Tetracycline*

Noch seltener als die Penicilline waren in den Screeningproben die vier Tetracycline zu finden. Von ihnen war lediglich in einer Probe (Rotbach im Erftkreis) Tetracyclin mit 13 ng/L zu finden. Nachdem auch in den Untersuchungen mit dotiertem Boden, in dem, trotz hoher Dotierungen (Konz. im Boden 20 mg/kg) nach einer gewissen Dauer der Alterung, keinerlei Tetracycline mehr gefunden werden konnten, ist es nicht überraschend, dass auch in den Gewässern Tetracyclinrückstände äußerst selten auftreten. Es ist bekannt, dass die Stoffe dieser Gruppe gut an zweiwertige Kationen wie Calcium oder Magnesium binden können und mit diesen stabile Komplexe formen [54, 67, 101, 102]. Somit ist es wahrscheinlich dass Tetracycline, wenn sie im Abwasser enthalten sind, an Feststoffmatrix adsorbieren und somit eine Reduzierung der Gehalte in der Wasserphase eintritt. Fortgesetzt wird dieser Prozess im Kläranlagenprozess, sowie in den Vorflutern und weiterführenden Gewässern durch Adsorption der Tetracycline an Sedimentschichten [102]. Liegen sie im Sediment gebunden vor, so ist es zwar möglich, dass sie durch das darüber liegende Wasser wieder herausgewaschen können, aber gemäß ihren  $K_{d, \text{Boden}}$ - bzw. ihren  $K_{OW}$ -Werten [101] liegen sie doch lieber in der Festphase vor. In den Oberflächengewässern ist daher nur noch ein Bruchteil zu finden. Auch in anderen Studien konnten in Oberflächengewässern (14 Proben) und in Kläranlagenabflüssen

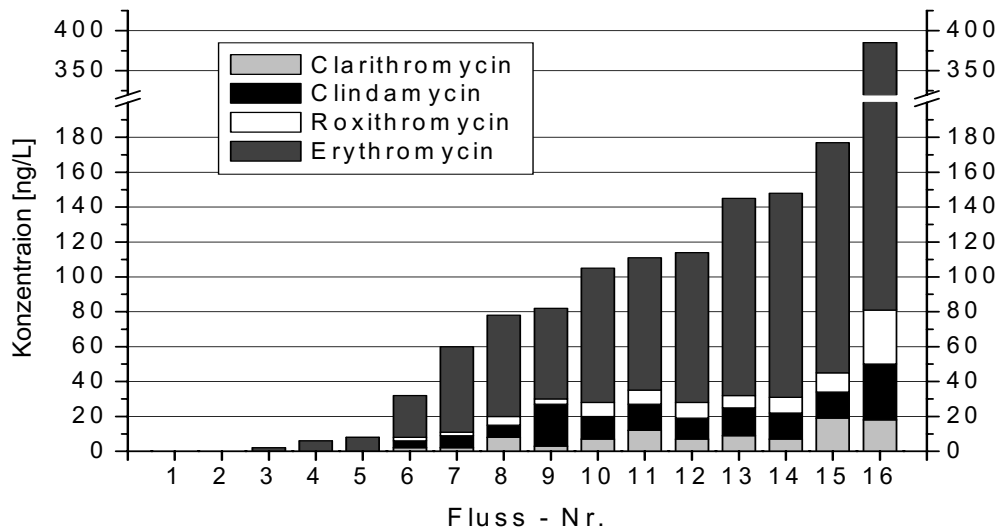
(5 Proben) keine Gehalte gefunden werden (BG = 50 ng/L) [54]. Mit der verbesserten Methode, die hier vorlag, konnte bei einer BG von 10 ng/L immerhin einmal Tetracyclin in vierzig Proben gefunden werden.

#### *c) Fluorochinolone*

Ciprofloxacin und Ofloxacin konnten gelegentlich, jedoch nur in niedrigen Konzentrationen, in den Proben gefunden werden. Auch hierbei lagen die Konzentrationen im unteren ng/L-Bereich. Ofloxacin konnte in sechs Proben bis 20 ng/L, Ciprofloxacin in zwei Proben, bis 9 ng/L gemessen werden. Die Fluorochinolone können, wie die Tetracycline, gut an Feststoffmatrix sorbieren und gelten beispielsweise in Boden als immobil. In Kläranlagenabläufen in Deutschland wurden Höchstgehalte von 190 ng/L OFL bzw. 144 ng/L CFL gefunden [55] was deutlich unter den Gehalten anderer Antibiotika wie Sulfonamide oder Makrolide liegt, die bis zu Gehalten von wenigen µg/L nachweisbar waren. In schweizerischen Kläranlagenabläufen wurden Gehalte von CFL in Höhe von 250-405 ng/L gemessen [78]. In Oberflächengewässern zeigten diese anderen Untersuchungen aber ähnliche Gehalte, wie sie hier gemessen wurden, nämlich zwischen 5 und 20 ng/L [79]. In weiteren Untersuchungen in Deutschland zu dem Vorkommen von Fluorochinolonen in Abwässern von Alexy et al. [61] konnten allerdings bilanzierte Werte in Zuläufen und Gehalte in Abläufen für CFL analytisch nicht bestätigt werden. Obwohl 25 ng/L bilanziert worden waren, lagen die Konzentrationen in der Wasserphase unter der Nachweisgrenze. Hingegen im Belebtschlamm und im Überschussschlamm konnte CFL im zweistelligen µg/kg-Bereich nachgewiesen werden, was für die starke Sorptionsfähigkeit von Vertretern dieser Substanzklasse spricht. Ofloxacin konnte z.T. auch im Zulauf (bis 220 ng/L), sowie im Ablauf (bis 75 ng/L) und ebenfalls in den Schlammarten gemessen werden. Ausgehend von den in Abläufen gefundenen Werten, liegen die hier in dieser Untersuchung gefundenen Gehalte von bis zu 20 ng/L in Oberflächengewässern im erwarteten Bereich, wenn man von einer weiteren Verdünnung des Abwassers des Faktors 10 ausgeht.

#### *d) Lincosamide und Makrolide*

Diese Gruppen wurden auf acht Vertreter untersucht. Relativ häufig konnten davon Clarithromycin (CLA), Clindamycin (CLI), Erythromycin (ERY) und Roxithromycin (ROX) gefunden werden. Sie waren in den meisten der Proben enthalten. Etwas seltener war Azithromycin zu finden (bis zu 13 ng/L), lediglich ein einziges Mal Tylosin mit 90 ng/L. Spiramycin (SPI, BG = 2 ng/L) und das Reserveantibiotikum Vancomycin (VAN, BG = 30 ng/L) waren in keiner der Proben nachweisbar. Allerdings sind auch die Einsatzmengen dieser Substanzen im Vergleich zu anderen Antibiotika äußerst gering (Jahr 2001, 300 kg für SPI, 1000 kg für VAN, zum Vergleich siehe Tab. 5).



- |                  |                  |                       |                |
|------------------|------------------|-----------------------|----------------|
| 1. Ahrenbach     | 5. Vilicher Bach | 9. Bröl               | 13. Neffelbach |
| 2. Bruchbach     | 6. Dhünn         | 10. Sieg              | 14. Agger      |
| 3. Strunder Bach | 7. Rotbach       | 11. Swistbach         | 15. Erft       |
| 4. Jungbach      | 8. Rhein         | 12. Siegl. Mühlgraben | 16. Wupper     |

**Abbildung 8:** Gehalte von Makroliden und Lincosamiden in Oberflächengewässern im Großraum Köln-Bonn [ng/L], Messung April 2002

Die Konzentrationen von CLI, CLA und ROX lagen zumeist zwischen 10 und 30 ng/L. Deutlich höhere Gehalte waren von Erythromycin mit bis zu 300 ng/L zu finden, meist über 50 ng/L. Von den insgesamt 40 Proben enthielten 35 messbare Gehalte an ERY, 29 an CLI, 27 an ROX, 26 an CLA.

Man erkennt in Abb. 8, dass in nahezu jeder Probe Rückstände dieser Wirkstoffgruppe anzutreffen sind und die Summe der Gehalte an diesen vier Substanzen alleine schon 100 ng/L häufig übersteigt. Mit Jahresaufwandmengen im Humanbereich von nahezu 10.000 kg (bei ERY mehr) [[55], eigene Berechnungen, Tab. 6] werden diese Substanzen zwar in geringerem Maße angewandt, als manche  $\beta$ -Lactamantibiotika oder Sulfonamide aber auch noch relativ häufig. Sind sie dazu noch schwach abbaubar, gut wasserlöslich oder können Kläranlagenprozesse leicht ungestört überstehen, so ist der Eintrag und der Nachweis in Oberflächengewässern leicht nachvollziehbar. In Untersuchungen von Kläranlagenwässern zeigte sich, dass diese Stoffe in einem weiten Konzentrationsbereich vorkommen. So lagen nach [61] die Konzentrationen von ROX in Zuläufen zwischen 26 und 130 ng/L, in Abläufen zwischen 53 und 83 ng/L. Die Gehalte von CLA und CLI lagen in einem ähnlichen Bereich, ERY jedoch in Zuläufen sogar 120-550 ng/L, in Abläufen 71-400 ng/L. Auch hier war also das Bild erkennbar, dass ERY in höheren Gehalten, als die anderen Substanzen vorkommt. Auch in der



Schweiz sind nach [103] die Makrolide in Abwasser in Gehalten von bis zu 330 ng/L (CLA), bzw. 31 ng/L (ROX) und 200 ng/L (ERY) zu finden. Im anschließenden Oberflächenwasser liegen die Gehalte zumeist deutlich darunter, wenn auch in Deutschland in einem Großuntersuchungsprogramm bis zu 460 ng/L an ERY und max. 60 ng/L ROX gefunden werden konnten [55]. In frühen Untersuchungen von Hirsch et al. [54] wurde ERY sogar bis 1,7 µg/L, CLA bis 0,26 µg/L und ROX bis 0,56 µg/L in Oberflächenwasser nachgewiesen. Die Mediane liegen allerdings weit niedriger.

Verglichen mit den PEC Werten für Oberflächenwasser, können die bilanzierten Werte gut analytisch bestätigt werden. Als PEC war für ERY etwa 100 ng/L, für CLI ca. 25 ng/L (siehe Tab. 7) berechnet worden; also Konzentrationen, die in einigen der Gewässer auch tatsächlich so vorgefunden wurden.

Zu dem Befund von Tylosin, welches in einer einzigen Probe nachgewiesen werden konnte, ist zu sagen, dass Tylosin ein reines Veterinärantibiotikum darstellt. Es wird nicht im Humanbereich verwendet, weshalb es auch in Kläranlagenwässern bisher nicht gefunden werden konnte. Im Rotbach (Erftkreis) lag der Gehalt im Dezember 2001 bei 91 ng/L. Bis 1999 war Tylosin ein zugelassener Leistungsförderer. Seitdem ist seine Verwendung auf die Therapie und Prophylaxe bei Tieren beschränkt. Der Nachweis dieser Substanz zeigt eindeutig, dass es zu einem Eintrag von Veterinärantibiotika in Oberflächengewässer tatsächlich kommen kann. Dieser Eintrag kann bezogen auf Tylosin aufgrund dieses Einzelbefundes aber nur als gering eingestuft werden.

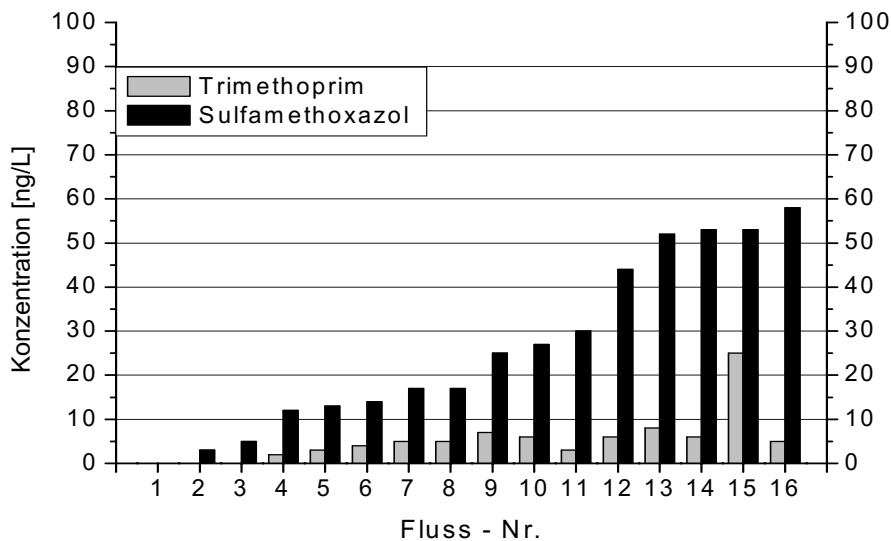
#### *e) Sulfonamide und Trimethoprim*

Die häufig in der Humanmedizin eingesetzten Antibiotika Sulfamethoxazol und Trimethoprim waren ebenso, wie Erythromycin und andere Makrolide in den meisten der Proben zu finden. Von vierzig Proben wiesen 34 Rückstände an SMX und 30 an TRI auf. Die Konzentrationen von SMX reichten dabei von Werten nahe der Bestimmungsgrenze (2 ng/L) bis zu 98 ng/L, oftmals 40-60 ng/L; von Trimethoprim lagen sie meist um 10 ng/L, bis zu 71 ng/L. Dabei war festzustellen, dass die beiden Substanzen zumeist in den selben Proben gleichzeitig auftreten. Verglichen mit den PEC-Werten in Oberflächenwasser bestätigen diese Ergebnisse recht gut die Berechnungen, die SMX in Konzentrationen von etwa 100 ng/L und TRI von etwa 45 ng/L sahen, wenn auch die Konzentrationen leicht darunter lagen. Dass diese Substanzen auch in den Gewässern fast immer zusammen auftauchen, liegt daran, dass sie auch in den pharmazeutischen Mitteln zur Humanbehandlung immer zusammen eingesetzt werden<sup>19</sup>. Vergleichbare Studien wiesen SMX und TRI im Oberflächenwasser bis zu 480 ng/L (Median 30 ng/L) bzw. bis zu 200 ng/L nach [54]. Im Blac-Programm waren diese Stoff-

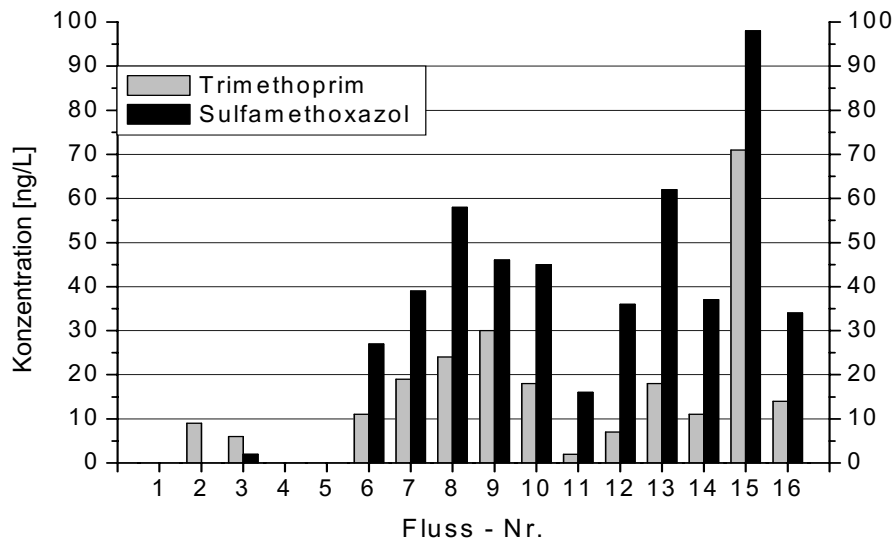
<sup>19</sup>

Trimethoprim wird z.T. auch alleine oder in Kombination mit anderen Sulfonamiden eingesetzt, wobei die Aufwandmengen dieser Mittel allerdings im Vergleich zur Formulierung „Cotrimoxazol<sup>®</sup>“ zu vernachlässigen sind

fe bis 377 ng/L bzw. 170 ng/L in repräsentativen Oberflächenwässern nachweisbar. Sie gelten als gut mobil und haben nur geringe Sorptionsaffinität an Bodenpartikel [101]. Daher wurden auch in Kläranlagenwässern oft hohe Konzentrationen gefunden, die als Median 390 ng/L SMX und 65 ng/L TRI im Zulauf (max. 9,0 µg/L bzw. 0,4 µg/L) und 330 ng/L SMX und 100 ng/L TRI im Ablauf (max. 4,7 µg/L bzw. 1,5 µg/L) betragen. Nach [61] wurden Gehalte an SMX im Zulauf von 220-660 ng/L (TRI 110-330 ng/L) und im Ablauf von 170-370 ng/L SMX ( TRI 3-38 ng/L) gefunden. Man erkennt also, dass die Konzentrationen von Sulfamethoxazol nahezu immer höher liegen als die von Trimethoprim. Trotz der unterschiedlichen Abbauraten im Körper und im Kläranlagenprozess kann das Verhältnis, welches in den Arzneimitteln vorliegt (SMX:TRI, 5:1), in der Tendenz auch noch in den Oberflächenengewässern erkannt werden (siehe Abb. 9). Berechnungen dazu stellte auch eine Studie zur Grundwasserbelastung in Baden-Württemberg an [104], die ein solches Verhältnis ebenfalls in den Oberflächenengewässern, nicht aber mehr im Grundwasser feststellten, da TRI wohl aufgrund seines unterschiedlichen Sorptionsverhaltens dort nicht mehr ankommt. Die Gehalte in den Gewässern wurden in der gleichen Größe wie hier im Großraum Köln-Bonn bestimmt (SMX 25-163 ng/L, TRI 7-24 ng/L).



**Abbildung 9a:** Darstellung des Verhältnisses von Sulfamethoxazol zu Trimethoprim in Oberflächenengewässern im Großraum Köln-Bonn, Konzentrationen [ng/L] im November 2001



- |                  |                  |                       |                |
|------------------|------------------|-----------------------|----------------|
| 1. Jungbach      | 5. Vilicher Bach | 9. Agger              | 13. Erft       |
| 2. Strunder Bach | 6. Dhünn         | 10. Siegl. Mühlgraben | 14. Swist      |
| 3. Ahrenbach     | 7. Sieg          | 11. Rotbach           | 15. Wupper     |
| 4. Bruchbach     | 8. Bröl          | 12. Rhein             | 16. Neffelbach |

**Abbildung 9b:** Darstellung des Verhältnisses von Sulfamethoxazol zu Trimethoprim in Oberflächengewässern im Großraum Köln-Bonn, Konzentrationen [ng/L] im April 2002

Sulfadimidin wird in Deutschland ausschließlich als reines Veterinärantibiotikum verwendet. Sollten Gehalte davon in Oberflächengewässern zu finden sein, so ist dies eine Bestätigung für den Eintrag von Veterinärpharmaka und somit, als wahrscheinlichste Ursache, für einen Eintrag aus der Landwirtschaft. Denkbar und in Kap. 1.2.6 angesprochen ist zwar auch ein Eintrag von Veterinärpharmaka aus dem Klein- und Haustierbereich in Abwässer und damit über den Pfad der Kläranlagen möglich (durch Abschwemmung von Ausscheidungen von versiegelten Flächen in die Kanalisation oder durch die Anwendungspraktiken in Tierpraxen), doch dürfte dieser in der Bedeutung eher hinter einem möglichen Eintrag aus der Landwirtschaft, mit den Verfahren der Gülleausbringung und der Mobilität von Substanzen nach Regenereignissen, zurückstehen.

Von den vierzig Proben konnten in sechs Rückstände von Sulfadimidin nachgewiesen werden. Diese liegen im unteren ng/L-Bereich nahe der Bestimmungsgrenze, bis zu 7 ng/L. Nachdem also Sulfadimidin-Rückstände sowohl in Gülle- als auch in Bodenproben nachgewiesen werden konnten, ist nun bewiesen, dass solche Stoffe auch die Oberflächengewässer erreichen können. Auch im Blac-Programm wurden SDM-Gehalte in Gewässern gefunden. In repräsentativen Gewässern lagen die Gehalte als 90 Perzentil bei 5 ng/L, also in der gleichen Höhe, wie die der hier beschriebenen Untersuchungen. Als Maximalwert wurde 145 ng/L

gefunden. Allerdings waren in Proben von Oberflächengewässern mit einem hohen Anteil an kommunalem Abwasser keinerlei Gehalte zu finden, was dafür spricht, dass Gehalte, so sie denn auftreten, nicht über den Abwasserpfad, sondern über den Pfad der Landwirtschaft eingetragen werden. Gleichwohl wurden auch in manchen Abwasserproben schon SDM-Gehalte gefunden.

In den sechs Gewässern von den selbst untersuchten 40 Proben, die SDM-Rückstände enthalten, sind zwar ebenfalls Humanantibiotika enthalten, was also darauf hindeutet, dass sie durch kommunale Abwässer beeinflusst sind, jedoch sind dies nicht gerade Gewässer, die die höchsten Human-Antibiotikagehalte aufweisen, sondern nur durchschnittliche Gehalte haben. Außerdem kann auch bei anthropogen beeinflussten Gewässern zusätzlich, bedingt durch die Einzugsgebiete der Fließgewässer, durchaus ein Einfluss von landwirtschaftlich geprägten Regionen ausgehen.

#### *f) Diversität der Flüsse*

Betrachtet man die verschiedenen Flüsse, so zeigt sich zunächst ein recht uneinheitliches Bild. Die Flüsse, welche die größte Auswahl an Substanzen enthalten, bzw. die höchsten Konzentrationen der Stoffe aufweisen, sind sowohl relativ große Flüsse, als auch kleine unscheinbare Bäche. Der Fluss mit der den meisten verschiedenen Substanzen der 29 untersuchten Antibiotika war die Wupper mit bis zu 11 Stoffen. Aber auch im Rhein waren bis zu neun der Substanzen zu finden. Demgegenüber zeigte ein kleiner Bach (Rotterbach) im Rhein-Sieg-Kreis ebenfalls Gehalte von 11 verschiedenen Antibiotika. Und auch ein relativ schmaler Bach, wie der Neffelbach wies acht Substanzen in z.T. vergleichsweise hohen Konzentrationen auf.

Ebenfalls acht der 29 Stoffe waren in Agger und Erft nachweisbar. Von der Höhe der Gehalte gesehen, zeigen sich Wupper, Erft, Agger, aber auch Rotbach, Neffelbach, Wörmkebach und Rotterbach als besonders belastet. Bei einem Fluss wie der Wupper ist dies nicht verwunderlich, wo sie doch als stark anthropogen beeinflusst gilt und zeitweise Abwasseranteile von 40 % aufweist. Als Summe der 29 Antibiotika ist hier eine Konzentration im April von über 600 ng/L vorhanden. Die Summenkonzentration in der Erft beträgt im gleichen Monat mehr als 250 ng/L, in der Agger mehr als 220 ng/L, aber auch in den kleinen Gewässern wie Rotterbach mehr als 400 ng/L, Wörmkebach 160 ng/L, Neffelbach 190 ng/L. Grund für die hohen Gehalte beispielsweise im Rotterbach ist eine Kläranlage, die nahe der Probenahmestelle die geklärten Abwässer einleitet. In kleinen Gewässern hat ein solcher Eintrag einen stärkeren Einfluss auf die Konzentrationen als ein ebensolcher Eintrag in einem größeren Fluss bewirken würde. Es lässt sich also nicht pauschal sagen, dass größere Gewässer stärker belastet sind, als kleinere, da immer der Einzelfall betrachtet werden muss. Wenn nun also ein wasserreicherer Fluss, wie die Erft oder die Wupper höhere Konzentrationen aufweist, so ist dies

bedingt durch einen entsprechend hohen Zufluss aus Kläranlagen. Dass die Gehalte im Rhein, verglichen damit geringer liegen, hat letztlich mit dem Verdünnungseffekt zu tun.

**Tabelle 15: Antibiotika-Gehalte in ausgewählten Oberflächengewässern in Ostwestfalen, Niederrhein (Jan. 2002) u. Großraum Köln-Bonn (Apr. 2002) [ng/L]**

	Ampicillin	Flucloxacillin	Piperacillin	Azithromycin	Clarithromycin	Clindamycin	Erythromycin	Roxithromycin	Trimethoprim	Sulfadimidin	Sulfamethoxazol	Ciprofloxacin	Ofloxacin
Boker-Heide-Kanal					4	3	65	4			4		
Emmer				1	2	5	49	6		7	19		
Nethe					4	3	46	5	4	3	34		
Pader					1		4						
Weser				3	8	6	89	10	12	3	35		5
Wörmkebach				1			135	12	3		12		
Niers							4						
Rotterbach		7	48	2	37	24	190	14	8		52	9	20
Agger				1	7	15	117	9	30	2	46		
Erfte				4	19	15	132	11	18		62		5
Rhein					8	7	58	5	7		36		
Neffelbach					9	16	113	7	14		34		
Wupper	26	10		13	18	32	304	31	71		98		4

### 3.4.2 Umweltrelevante Substanzen

In den Untersuchungen zum Substanzscreening konnte festgestellt werden, dass von den 29 betrachteten Substanzen nicht alle relevant in Bezug auf ihr Verhalten und ihre Verbreitung in der Umwelt sind. So waren Penicilline und Tetracycline nur sehr selten und in Konzentrationen nahe der Bestimmungsgrenze zu finden. Auch von den Makroliden konnten ein paar Substanzen nicht in den Gewässern nachgewiesen werden.

Somit sollte für ein umfangreiches Gewässerscreening, sowie für die Untersuchung in Zeitreihen, eine Auswahl an Substanzen getroffen werden, in der zum einen die umweltrelevanten Stoffe enthalten sind, also Stoffe, die von der Verschreibungszahl recht bedeutsam sind und gleichzeitig durch ihre höhere Stabilität und ihre geringe Sorptionsfähigkeit nur moderat am Eintrag in die Oberflächengewässer behindert werden und in nachweisbaren Konzentrationen dort vorliegen. Zum anderen sollte die Auswahl Stoffe berücksichtigen, an deren Auftreten direkt erkannt werden kann, ob ein Eintrag aus dem kommunalen Abwasser erfolgt ist und somit diese Stoffe aus der Humananwendung stammen bzw. ob der Eintrag aus der Veterinär-anwendung und damit wahrscheinlich aus der Landwirtschaft erfolgt ist.

In der gefundenen Auswahl geschah eine Reduzierung der Anzahl von 29 Stoffen auf neun. Darin waren Fluorochinolone, Makrolide (und Lincosamide), Sulfonamide und  $\beta$ -Lactamantibiotika enthalten. Es wurde versucht, in den verschiedenen Antibiotikaklassen Substanzpaare zu finden, deren Vertreter entweder alleinig nur in der Veterinär- oder der Humanmedizin angewendet werden. Dies sind die Paare Ciprofloxacin-Enrofloxacin, Sulfadimidin-Sulfamethoxazol, Tylosin-Clindamycin/Erythromycin<sup>20</sup>. Zusätzlich wurde noch Trimethoprim als Synergist untersucht, welches in beiden Bereichen zur Anwendung kommt, aber vor allem in Kombination mit Sulfamethoxazol Bedeutung hat. Als Vertreter der Penicilline wurde Phenoxymethylpenicillin betrachtet, welches zwar im Substanzscreening zuvor noch nicht gefunden werden konnte, welches aber sehr hohe Anwendungsmengen hat und zumindest im Kläranlagenzulauf hohe PEC-Werte aufweist. Da auch PCV ausschließlich im Humanbereich angewendet wird, könnte an dessen Auftreten ein Eintrag aus häuslichen Abwässern weiter bestätigt werden<sup>21</sup>. Zwar sind auch Ampicillin und vor allem Amoxicillin (häufigstes Antibiotikum) wichtige Vertreter der  $\beta$ -Lactamantibiotika, weil sie aber gleichermaßen im Veterinärbereich häufig eingesetzt werden, könnte aus ihren Befunden nicht auf einen bestimmten Eintragspfad geschlossen werden. Betreffend die Makrolide, wäre ein sol-

<sup>20</sup>

als eigentliches Pendant zu dem Makrolid Tylosin kann statt dem verwandtschaftlich weniger ähnlichen Lincosamid Clindamycin auch das Makrolid Erythromycin betrachtet werden, welches zwar v.a. im Humanbereich, aber nicht ausschließlich dort angewendet wird

cher Eintrag anhand von Azithromycin, Clarithromycin und Roxithromycin nachzuverfolgen, da sie ausschließlich im Humanbereich angewendet werden. Als Vertreter dieser Gruppe wurde aber Erythromycin betrachtet, von welchem es zwar auch Präparate für die veterinärmedizinische Anwendung gibt, welches aber vor allem im Humanbereich angewendet wird und dabei wesentlich häufiger, als die anderen Makrolide. Insgesamt werden Makrolide in der Veterinärmedizin in Deutschland nur sehr selten angewendet. Gemäß Thiele-Bruhn [52] waren das in verschiedenen Regionen Deutschlands höchstens 1 % der Gesamtveterinärantibiotika. Davon hat allerdings Tylosin eine bedeutend stärkere Verbreitung als Erythromycin. Eine Erhebung im Land Brandenburg zur Verwendung von Tierarzneimitteln zeigte 1998/1999, dass innerhalb eines Jahres etwa 6600 kg an Antibiotika im gesamten Bundesland verbraucht wurden. Davon entfielen 80 kg (1,2 %) auf Tylosinpräparate. Andere Makrolide, wie Erythromycin und Spiramycin wurden hingegen überhaupt nicht verwendet [50]. Erhebungen in anderen Regionen [52, 105] zeigten ebenfalls, dass Tylosin das vorherrschende Makrolid im Veterinärbereich ist, dass Erythromycin kaum verwendet wird und es somit vor allem als Humanantibiotikum betrachtet werden kann.

Die Methode zur Analyse dieser neun Substanzen wurde zum umfangreichen Gewässerscreening und zur Analyse der Gewässer in Zeitreihen verwendet. Da mit der großen vorgesehenen Probenzahl ein hoher personeller, materieller und v.a. finanzieller Aufwand zur Probenaufbereitung und Messung verbunden ist, sollte auf Mehrfachbestimmungen verzichtet werden. Um dennoch einen Anhaltspunkt der Streuungen der Gehalte zu bekommen, sollte ersatzweise eine Gewässerprobe in Vierfachbestimmung untersucht werden. Dafür wurden gleichzeitig vier Proben eines relativ stark belasteten Gewässers genommen und aufgearbeitet. Es handelte sich dabei um die Erft, deren kommunaler Abwasseranteil gem. [164] etwa 20 % im Jahresdurchschnitt beträgt.

In den vier Proben sind von neun Stoffen jeweils vier nachweisbar: Clindamycin, Erythromycin, Sulfamethoxazol und Trimethoprim. Die Gehalte liegen im Bereich von 10-20 ng/L. Dabei werden trotz der geringen Konzentrationen relative Standardabweichungen von nur 8 - 17 Prozent erhalten (siehe Tab. 15).

<sup>21</sup> PCV

Phenoxymethylpenicillin ist gemäß VO 2377/90 auch zur Anwendung in Tieren gestattet, die zur Nahrungsmittelproduktion genutzt werden, jedoch existiert laut Lila Liste 2001 auf dem deutschen Markt kein Mittel dieses Wirkstoffs

**Tabelle 16: Konzentrationen, Mittelwerte, Standardabweichungen und relative Standardabweichungen von vier Antibiotika in einer anthropogen relativ stark belasteten Oberflächenwasserprobe (Erft), Probenahme und Messung März 2003**

	Clindamycin	Erythromycin	Sulfamethoxazol	Trimethoprim
Erft-Probe a [ng/L]	14,71	12,96	15,13	10,48
Erft-Probe b [ng/L]	14,71	15,56	17,88	13,47
Erft-Probe c [ng/L]	19,61	18,15	17,88	13,47
Erft-Probe d [ng/L]	19,61	12,96	16,51	11,98
Mittelwert [ng/L]	17,16	14,91	16,85	12,35
SD [ng/L]	2,83	2,48	1,32	1,43
<b>RSD [%]</b>	<b>16,49</b>	<b>16,67</b>	<b>7,81</b>	<b>11,59</b>

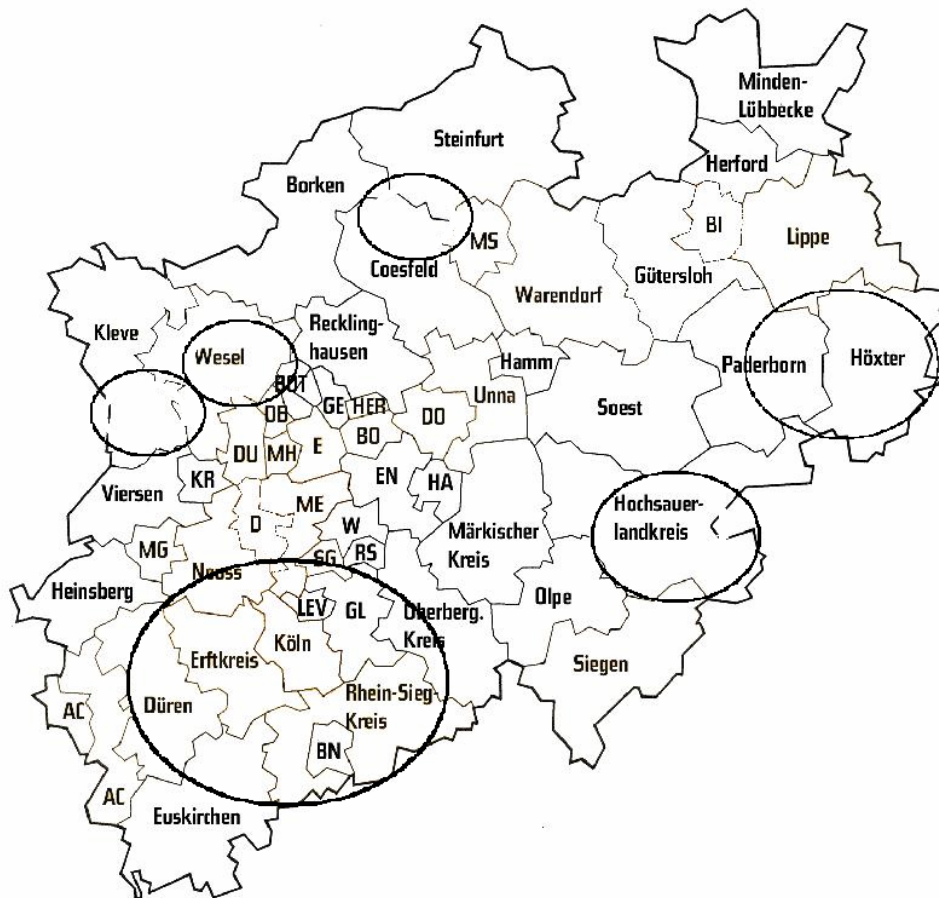
Da die relativen Standardabweichungen recht gering sind und also keine großen Streuungen auftreten, die die Ergebnisunsicherheit erhöhen würden, wurde bei weiteren Probemessungen auf Mehrfachbestimmungen zugunsten einer erhöhten Gesamtprobenanzahl verzichtet.

### 3.4.3 Gewässerscreening

Neben den bereits beschriebenen Proben aus dem Gebiet des Niederrheins, Ostwestfalens und dem Großraum Köln-Bonn, wurden weitere Proben aus Nordrhein-Westfalen untersucht, die aus dem Hochsauerlandkreis und den Kreisen Wesel und Steinfurt stammten (s. Abb. 10).

Mit der Auswahl dieser Gebiete sollten die kulturell-landschaftlichen Diversitäten des Landes abgedeckt werden. Um den Einfluss eines dichtbesiedelten Gebietes auf die Gehalte von Antibiotika in Oberflächengewässern zu erkennen, dienten vor allem Proben aus dem Großraum Köln-Bonn, besonders in direkter Nähe zu den Städten. Diesen gegenüber gestellt wurden Proben aus stark landwirtschaftlich geprägten Gegenden, wie aus den äußeren Bereichen des Großraumes Köln-Bonn, mit den Kreisen Düren und Erftkreis, vor allem aber aus dem Gebiet Ostwestfalens mit hohem Anteil an Intensivtierhaltungsbetrieben. Ebenfalls stark ländlich geprägt sind die Gebiete des Niederrheins und des Hochsauerlandes. Aus dem Kreis Steinfurt wurde eine Probe aus dem Frischhofsbachgebiet geholt, einem Landstrich, der durch intensiven Maisanbau geprägt ist und der mit einer Vielzahl von Entwässerungsgräben ausgestattet ist, die sich alle im Frischhofsbach vereinigen.





**Abbildung 10:** Darstellung der Kreiskarte mit den eingezeichneten Probenahmegebieten in Nordrhein-Westfalen. Mit Ovalen umgrenzt sind die Gebiete, in denen Proben von Oberflächengewässern genommen wurden

Dadurch sollten an beliebiger Stelle in dem Gebiet ausgetragene Stoffe durch Beprobung des Baches erkannt werden, was in einem anderen Forschungsprojekt zum Monitoring von Pflanzenschutzmitteln im Maisanbau ausgenutzt wurde<sup>22</sup>.

In den ländlichen Gebieten kommt es zumeist vor, dass Felder und Weideflächen direkt an die Gewässer grenzen, wodurch es möglich erscheinen sollte, dass besonders in diesen Bächen auch Veterinärantibiotika zu finden sind, sofern entweder die Tiere mit Antibiotika behandelt werden und ihre Ausscheidungen bei Freilandhaltung direkt auf die Weideflächen gelangen, bzw. sofern auf diesen Flächen kontaminierte Gülle ausgebracht wird und bei einem entspre-

<sup>22</sup>

Projekt im Auftrag des MUNLV-NRW (damals MURL-NRW) von 1994-1997: „Untersuchungen zum Rückstandsverhalten von Pflanzenschutzmitteln in den Böden des Einzugsgebietes des Frischhofsbaches oberhalb der Entnahmestelle zur Grundwasseranreicherung im Wasserwerk St. Arnold/Neuenkirchen, Kreis Steinfurt“

chenden Untergrund, einer bestimmten Ausbringungspraxis, besonderen Uferbereichen und entsprechenden Wetterverhältnissen günstige Bedingungen für einen Eintrag vorliegen.

Da besonders Starkregenereignisse dazu führen können, dass nach jüngst erfolgter Gülleausbringung eine oberflächliche Abschwemmung geschieht, oder eine Versickerung und Bodenpassage durch Makroporen erfolgt, oder durch starke Windverhältnisse während der Ausbringung mittels Streuteller eine Verwehung mit einem möglichen Eintrag in ein Gewässer verbunden sein kann, ist auch der Probenahmezeitpunkt bedeutsam für das Finden von Veterinärantibiotika. Nicht so sehr bedeutend sollte er bei dem Nachweis von Humanpharmaka sein, da durch Kläranlagen zumeist eine stetige Einleitung von geklärtem Abwasser erfolgt. Um also einen Eintrag der Landwirtschaft gezielt ausmachen zu können bedarf es besonderer Kenntnisse der Ausbringungszeiten<sup>23</sup>, der betroffenen Flächen, der Ausbringungsmengen und -art, und der Gehalte in den Gülle. Hat man diese umfangreichen Kenntnisse nicht, oder möchte anhand eines Screenings lediglich erkennen, wie die grundsätzliche Belastungssituation der Gewässer aussieht, so ist ein Eintrag von Veterinärpharmaka nur durch eine große Probenanzahl zu erkennen, wodurch die Wahrscheinlichkeit erhöht wird, den Moment einer Eintragungssituation auszumachen.

In den Proben des Substanzscreenings wurde erkannt, dass zwar Veterinärpharmaka zum Teil gefunden werden können, dass aber die Konzentrationen dabei meist (Sulfadimidin) im Bereich der Bestimmungsgrenze liegen. Es kann aber auch passieren, dass, wie im Fall des Tylosinfundes im Rotbach (90 ng/L), auch eine erhöhte Konzentration gefunden werden kann. In solchen Fällen bietet die Probenahme zu einem gewissen Zeitpunkt als Einzeltagesprobe die Möglichkeit, Eintragungsspitzen zufällig zu erkennen. Würde man Tagesmischproben nehmen, so würde dadurch die Gefahr bestehen, dass eine solche Spitze durch Verdünnungseffekte nicht mehr zu erkennen ist, bzw. die Konzentrationen sogar unterhalb der Nachweisgrenze liegen. Demgegenüber ist es bei Tageseinzelproben möglich, dass der Zeitpunkt einer Spitze gar nicht getroffen wird und es zu einem negativen Befund kommt.

Nachdem wir erkannt hatten, dass man nicht zwangsläufig sagen kann, dass große Gewässer mehr Antibiotikarückstände enthalten als kleine, kann man an den untersuchten Gewässern der verschiedensten Gebiete Nordrhein-Westfalens ebenfalls nicht zu verallgemeinerten Schlussfolgerungen bezüglich des Auftretens von Human- und Veterinärpharmaka kommen. Gebiete des starken landwirtschaftlichen Gepräges konnten hier nicht durch erhöhte Gehalte an Veterinärantibiotika charakterisiert werden. So zeigten die Proben Ostwestfalens, des Niederrheins und Hochsauerlandes von den Antibiotika Sulfadimidin, Enrofloxacin und Tylosin

---

<sup>23</sup> Ausbringungszeitraum Gemäß Düngeverordnung § 3 (4) darf zwischen dem 15. November und dem 15. Januar keine Gülle, Jauche oder Geflügelkot ausgebracht werden. Es können jedoch Ausnahmegenehmigungen erteilt werden, so dass auch in Wintermonaten es zu einem Eintrag durch frisch applizierte Gülle kommen kann

nur selten und nur geringe Gehalte. Die vier Proben des Hochsauerlandes (Frühjahr 2003), von denen es sich bei dreien um recht kleine Bäche handelt, wiesen keine Veterinärantibiotika auf. Die Ruhr (etwas größer) enthielt nur geringe Gehalte der Humanantibiotika Erythromycin und Sulfamethoxazol. Spuren von letzterem (1 ng/L) waren auch in der Neger zu finden. In der Probe des Frischhofsbachgebietes, welches Wasser eines nahezu ausschließlich landwirtschaftlich genutzten Gebietes einbezieht, waren keine Gehalte der neun Antibiotika nachzuweisen. Die Proben des Kreises Wesel (nördlich des Ruhrgebietes), enthielten trotz des ländlichen Gebietes nur Rückstände von Mitteln aus der Humananwendung, was bei dem künstlichen Gewässer des Wesel-Datteln-Kanales zu erwarten ist, bei einem Fluss wie der Issel jedoch nicht zwangsläufig. Aus dem Gebiet Ostwestfalens wurden sechs Proben untersucht, von denen drei messbare Gehalte am Veterinärantibiotikum Sulfadimidin enthielten (siehe Tab. 15). Tylosin war nicht zu finden (Enrofloxacin nicht untersucht). Ansonsten enthielten diese Gewässer Gehalte an Humanantibiotika, wie sie auch in anderen Gebieten des Landes vorkommen. Die Konzentrationen sind dabei ähnlich wie von manchem Gewässer im Raum Köln-Bonn. In der Probe der Niers (Niederrhein) war außer Gehalten von Erythromycin im unteren ng/L Bereich kein weiteres von 29 Antibiotika zu finden.

Vergleicht man die Gewässer aus den mehr agrarisch geprägten Regionen mit denen aus dem Raum Köln-Bonn, so sieht man, dass auch dort vorwiegend Humanantibiotika gefunden werden. Falls Veterinärantibiotika vorkommen, so liegen die Gehalte im einstelligen ng/L-Bereich. Aber auch in den Proben des dichtbesiedelten Köln-Bonner Raumes, sind gelegentlich Veterinärantibiotika zu finden. So wurden in der Wupper Gehalte an Enrofloxacin bis 9 ng/L gefunden werden. Aber auch in Sieg, Agger und Rhein konnten geringe Gehalte von ca. 4 ng/L nachgewiesen werden. Ebenso konnten Rückstände dieses Fluorochinolons im Strunder Bach und im Vilicher Bach bestimmt werden, die zwar ebenfalls im Großraum fließen, aber doch eher in den ländlicheren Randbereichen. Werden Gehalte in den größeren Gewässern in den Ballungsgebieten erkannt, so stammen die Einträge wahrscheinlich noch aus den Bereichen, in denen das Gewässer im ländlichen Gebiet fließt, bzw. aus seinen Zuflüssen. Auch Sulfadimidin konnte in den Flüssen des Köln-Bonner Raumes erkannt werden, wenn auch nur selten und ebenfalls in niedrigen Konzentrationen bis 8 ng/L (Vilicher Bach), aber auch in der Swist und im Jungbach bis 7 ng/L, sowie in weiteren Gewässern in noch geringeren Gehalten.

Anhand des Vorkommens von bestimmten Substanzen lassen sich die verschiedenen Regionen Nordrhein-Westfalens nicht klassifizieren. Das Spektrum der vorkommenden Antibiotika ist sowohl in ländlichen Gebieten, als auch in urbanen Regionen sehr vergleichbar. Es sind vor allem Humanantibiotika zu finden und nur gelegentlich Veterinärantibiotika. Letztere sind nicht einschränkend nur in bestimmten Regionen zu finden, sondern in verschiedensten Gewässern des Landes.

Erschwert wird eine Aussage über veterinärmedizinisch genutzte Fluorochinolone, da Ciprofloxacin ein Abbauprodukt von Enrofloxacin nach Abspaltung der Ethylgruppe ist [99]. Werden in einem Gewässer Gehalte an Ciprofloxacin gefunden, so kann es sein, dass diese ursprünglich aus einer Anwendung von EFL bei Tieren herrührt [106]. Zwar werden CFL-Gehalte, wie in Kap. 3.4.1 erwähnt, nur relativ selten gefunden, aber es ist durchaus möglich, besonders bei Proben, in denen messbare Konzentrationen von beiden Fluorochinolonen gleichzeitig gefunden werden, dass auch hierfür ein Eintrag aus der Landwirtschaft verantwortlich ist.

Als einziger Unterschied der Proben aus gering besiedelten Regionen zu den urbaneren Räumen, scheint ein geringerer Gesamtgehalt an Antibiotika zu sein. Dafür spricht, dass in einigen der Gewässer überhaupt keine messbaren Konzentrationen gefunden werden und in anderen nur sehr geringe Gesamtkonzentrationen (siehe Tab. 15). Allerdings gibt es auch in den Ballungsgebieten einzelne Gewässer, in denen fast nie Antibiotika gefunden werden oder nur sehr geringe Gehalte von ihnen. Auf der anderen Seite zeigen einzelne Gewässer des ländlichen Raumes dagegen sehr hohe Konzentrationen, wie anhand des Wörmkebaches und des Rotterbaches gezeigt werden konnte (siehe Tab. 15). Sowohl in Bezug auf die Gewässergröße, als auch in Bezug auf die Region sind allgemeine Aussagen daher nur sehr schwierig zu treffen. Vielmehr muss die Einzelsituation in einem Gewässer, mit dessen Einzugsgebiet und den Kläranlageneinleitungen betrachtet werden. Dies fanden auch Hirsch et al. [54], die Gewässer im hessischen Raum untersuchten. Ein kleiner Bach im ländlichen Raum zeigte dort die höchsten Konzentrationen, die sich in den nachfolgenden Gewässern aufgrund eines Verdünnungseffektes stetig erniedrigten. Die Ursache für die hohen Konzentrationen lag an dem hohen Anteil von kommunalem Abwasser in dem Bach.

In den eigenen Untersuchungen waren die höchstbelasteten Gewässer einerseits größere Flüsse, wie Wupper und Erft, im Großraum Köln-Bonn, die ebenfalls einen relativ hohen Abwasseranteil aufweisen, die aber auch große Teile ihrer Einzugsgebiete in landwirtschaftlich genutzten Gegenden haben. Andererseits zählten auch kleinere Bäche, wie die beiden erwähnten, die ausschließlich in ländlichen Regionen fließen, zu den höchstbelasteten. Geht man bei diesen Gewässern ins Detail, so erkennt man, dass die hohen Konzentrationen fast immer aufgrund des Eintrages von geklärtem Abwasser herrühren. Beim Rotterbach konnte eine nahe an der Probenahmestelle liegende Kläranlage als Ursache erkannt werden. Im Fall des Wörmkebaches, der fast nur durch landwirtschaftlich genutzte Flächen fließt, sind es zwei Kläranlagen (Lügde-Elbrinxen und Lügde-Rischenau) mit ca. 5000 angeschlossenen Einwohnern, woher die Einträge stammen.

**Tabelle 16: Gesamtkonzentrationen als Summe von neun Antibiotika in Gewässern verschiedener Regionen Nordrhein-Westfalens, Proben aus Ostwestfalen (+Niers, Rotterbach) April 2002, Region Niederrhein Januar 2003, Sauerland und Köln-Bonn Mai 2003 gemessen**

<b>Region</b>	<b>Gewässer</b>	<b>Konz. [ng/L]</b>	<b>Gewässer</b>	<b>Konz. [ng/L]</b>
<b>Köln-Bonn</b>	Agger	74	Rotbach	22
	Ahrenbach	6	Rotterbach*	261
	Bröl	79	Sieg	51
	Bruchbach	0	Siegl. Mühlgraben	74
	Dhünn	50	Strunder Bach	0
	Erfth	149	Swistbach	212
	Jungbach	12	Vilicher Bach	0
	Neffelbach	93	Wupper	264
	Rhein	28		
<b>Ostwestfalen</b>	Boker-Heide-Kanal*	78	Pader*	8
	Emmer*	75	Weser*	135
	Nethe*	85	Wörmkebach*	142
	Frischhofsbach	0		
<b>Hochsauerland</b>	Elpe	0	Ruhr	24
	Neger	1	Valme	0
<b>Niederrhein</b>	Issel	3	Wesel-Datteln-Kanal	46
	Niers*	4		

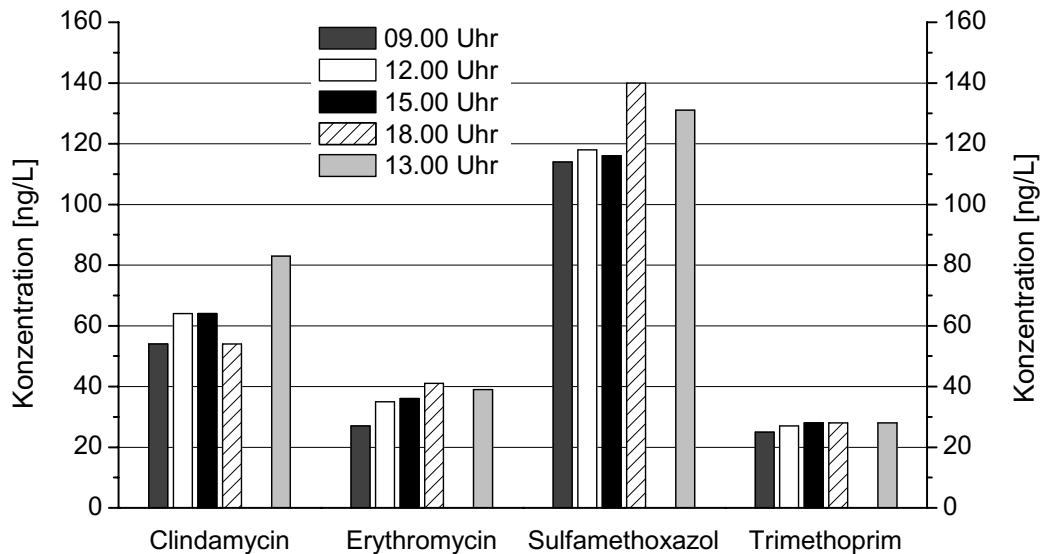
\* Summe ohne EFL

Zusätzlich zum Screening von Fließgewässern, wurde auch ein stehendes Gewässer beprobt. Es handelt sich dabei um den Rotter See bei Sieglar, der aus einer ehemaligen Kiesgrube entstanden ist. Im Sommer dient er in einem stark frequentierten Naherholungsgebiet als Badegewässer. Da er vor allem von Kindern und Jugendlichen genutzt wird, stand hier die Beantwortung der Frage im Vordergrund, ob dermal aufgetragene Antibiotika aus der Aknebehandlung nachgewiesen werden können, also besonders Clindamycin und Erythromycin. Dazu wurde er einmal im Dezember 2002 (ohne Badenutzung), sowie Anfang September (Sommer mit intensiver Badenutzung) und im November 2003 beprobt.

Ein Eintrag von Humanantibiotika und somit auch von Anti-Aknemitteln konnte weder im Winter noch im Sommer nachgewiesen werden. Topisch aufgebrauchte Antibiotika haben daher in diesem exponierten Stehgewässer keine Auswirkung auf die Gehalte. Das einzige Antibiotikum, welches gefunden werden konnte, war mit 4 ng/L Enrofloxacin im September<sup>24</sup>. Ein Eintrag davon ist möglicherweise durch umliegende Felder zu begründen. Der See selbst liegt vom Niveau deutlich unterhalb der Umgebung, weshalb entweder durch Versickerung nach Gülleausbringung Stoffe das Wasser erreichen können, oder aber durch den Einfluss von Grundwasser. Ist das Grundwasser unterhalb der Felder enrofloxacinhaltig, so kann es je nach Höhe des Grundwasserpegels zu einer Vermischung mit dem Oberflächenwasser und damit zu einer Kontamination kommen.

### 3.4.4 Tageszeitliche Untersuchungen

Wie im Kapitel zuvor erwähnt, kann der Zeitpunkt der Probenahme durchaus einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf die Ergebnisse haben. Dies sollte am Beispiel eines Flusses überprüft werden.



**Abbildung 11: Tagesgang der Antibiotikakonzentrationen in der Wupper bei Leverkusen-Rheindorf [ng/L]**

<sup>24</sup>

im Dezember und November war keines der neun Antibiotika nachweisbar

Die Wupper bei Rheindorf wurde dazu an einem Tag im Abstand von drei Stunden viermal beprobt (09.00 Uhr, 12.00 Uhr, 15.00 Uhr, 18.00 Uhr), sowie am folgenden Tag um 13.00 Uhr. In den Proben konnten jeweils vier der neun untersuchten Substanzen bestimmt werden (siehe Abb. 11).

Man erkennt, dass sich die Proben nicht besonders stark unterscheiden. Lediglich die 18 Uhr Probe bei Sulfamethoxazol weist erkennbar höhere Gehalte auf, als zu den anderen Tageszeiten. Den Unterschieden bei Clindamycin ist wegen der niedrigen Wiederfindungsrate nur geringes Gewicht beizumessen. Ein Trend ist innerhalb dieses Tages nicht zu erkennen, auch nicht im Vergleich mit der Probe, die einen Tag später gezogen wurde. Als Anhaltspunkt für die Ähnlichkeit zwischen den Proben kann die Standardabweichung betrachtet werden:

**Tabelle 16: Mittelwerte und Standardabweichungen der Tagesgangproben in der Wupper [ng/L]**

	Clindamycin	Erythromycin	Sulfamethoxazol	Trimethoprim
Mittelwert [ng/L]	63,80	35,60	123,80	27,20
SD [ng/L]	11,84	5,37	11,23	1,30
<b>RSD [%]</b>	<b>18,56</b>	<b>15,07</b>	<b>9,07</b>	<b>4,79</b>

Verglichen mit den Standardabweichungen aus der Vierfachbestimmung einer Probe (anhand der Erft, Tab. 15) haben hier die relativen Standardabweichungen in etwa die gleiche Größe. Somit unterscheiden sich diese Tagesgangproben in ihren Gehalten nicht mehr, als es die Mehrfachbestimmung einer einzelnen Probe tun würde.

Anhand dieser Probe ist also keine bestimmte Abhängigkeit der Gehalte im Tagesverlauf zu erkennen. Auch wenn keine Probe in den Nachtstunden gezogen wurde, so wäre auch dann wahrscheinlich kein anderes Ergebnis erhalten worden. Geht man davon aus, dass die Antibiotikaeinträge aus Kläranlagenabflüssen stammen, so werden die Gehalte im Gewässer durch die gesamten, im Einzugsgebiet vorhandenen, Kläranlagen bestimmt. Im Flussgebiet der Wupper sind dies zehn kommunale Abwasserbehandlungsanlagen mit knapp 800.000 angeschlossenen Einwohnern [107]. Da die Kläranlagen zumeist kontinuierliche Einleiter sind, hat man auch keine großen Schwankungen in den Gehalten. Aber auch wenn nicht alle von ihnen kontinuierlich die Abwässer der Wupper und den zum Flussgebiet gehörenden Gewässern zuführen, so tritt doch über die Gewässerslänge eine gewisse Nivellierung ein. Vor allem aber dauert es eine Zeit lang, bis das Wasser von dem oberen Wupperabschnitt bis zur Mündung in

den Rhein (Probenahmestelle) fließt, wodurch beispielsweise Nachteinleitungen aus Wuppertal auch erst innerhalb des nächsten Tages an der Mündung sind. Da die Kläranlagen über die gesamte Flusslänge verteilt sind, hat man folglich an der Mündung zu jeder Zeit ein Gemisch aus Abflüssen aus der Nacht und vom Tag<sup>25</sup>. Ein Einfluss der Tageszeit sollte also in einem solchen Gewässer kaum auszumachen sein. Lediglich bedingt durch starke Regenereignisse, durch die innerhalb von kurzer Zeit Veränderungen der Wasserabflussmengen der Flüsse zustande kommen können, ist auch innerhalb eines Tages mit gewissen Schwankungen der Gehalte bedingt durch den Verdünnungseffekt dem das Abwasser dann unterliegt, zu rechnen. Ein solches Ereignis lag an den beiden Tagen allerdings nicht vor (Pegelstände in Leverkusens-Opladen 55-58 cm). Daher waren die Konzentrationen annähernd gleich, und ein Einfluss der Tageszeit (zumal Schwankungen der Einleitungen in einem größeren Gewässer ja kaum auftreten dürften), nicht erkennbar.

Anders kann es direkt unterhalb von Kläranlageneinflüssen sein, sofern diese nicht kontinuierlich einleiten. Hier kann es innerhalb kürzester Zeit zu sehr großen Unterschieden kommen, was anhand des Vilicher Baches erkannt werden konnte. Nahe der Mündung in den Rhein wurde eine Probe bei sehr hohem Wasserstand genommen. Diese Pegelhöhe kam dadurch zustande, dass die Kläranlage Bonn-Beuel (ca. 70.000 angeschlossene Einwohner) gerade zu dem Zeitpunkt Abwasser in den Bach einließ. Hat man an der Probenahmestelle üblicherweise eine Wassertiefe von ca. 15 cm, so war sie bei der Einleitung auf 35-40 cm angestiegen. Dabei konnte man sehen, dass ein Wehr der Kläranlage geöffnet war, woraus das Wasser sich in den Bach ergoss. Zwei Stunden später wurde erneut eine Probe des Vilicher Baches entnommen. Zu der Zeit war das Wehr allerdings geschlossen und der Bach hatte die übliche Normalhöhe von etwa 15 cm.

In der Probe des Baches mit geschlossenem Wehr waren keine Rückstände der neun Antibiotika zu finden. Die Probe hingegen, die zwei Stunden zuvor entnommen wurde, enthielt außer Phenoxymethylpenicillin, alle der untersuchten Humanantibiotika, mit Gehalten von bis zu 55 ng/L (Sulfamethoxazol). Veterinärantibiotika waren darin nicht zu finden. Da das untersuchte Wasser zum größten Teil aus reinem kommunalen Abwasser bestand, ist dies auch nicht weiter verwunderlich. Es konnten des weiteren Ciprofloxacin mit 7 ng/L, Clindamycin

---

<sup>25</sup>

die Nachtabflüsse einer Kläranlage dürfen nicht gleichgesetzt werden mit dem Abwasser, das zur Nacht in den Haushalten anfällt, da die Behandlung in den Kläranlagen eine gewisse Zeit dauert, die je nach Typ sehr unterschiedlich ist. Je nach Größe der Behandlungsbecken tritt auch in den Kläranlagen selbst eine Vermischung von Abwässern verschiedener Tageszeiten ein.



mit 20 ng/L, Erythromycin mit 21 ng/L und Trimethoprim mit 30 ng/L nachgewiesen werden<sup>26</sup>.

Hier hat man also den Effekt, dass der Zeitpunkt der Probenahme bei nicht kontinuierlicher Einleitung von Abwässern bei manchen Gewässern durchaus einen großen Einfluss auf die Gehalte im Gewässer hat. Dabei können sich je nach Einleitungssituation die Konzentrationen im Gewässer von einer Minute zur nächsten hin schlagartig ändern (wie hier zu sehen, messbare Gehalte um 11 Uhr, um 13 Uhr hingegen keine Gehalte mehr zu finden). In solch kleinen Bächen mit nur einem bekannten Einleiter sieht man diesen Effekt besonders, zumal der Bach gewöhnlicher Weise sehr wenig Wasser führt und in Zeiten längerer Trockenheit sogar komplett versiegt, so dass dann durch eine Abwassereinleitung das spontan wieder vorhandene „Bachwasser“ aus reinem Abwasser besteht. Würde die Kläranlage kontinuierlich einleiten, so hätte man (abgesehen von Pegeländerungen durch Wetterereignisse) wahrscheinlich ebenso, wie in der Wupper nur geringe Schwankungen der Gehalte innerhalb eines Tages, da auch das Kläranlagenabwasser innerhalb eines Tages sich in den Gehalten nicht stark verändern wird (mögliche Gründe: Mischung oder Sammlung von Abwässern verschiedener Tageszeiten in der Kläranlage, Badgebetrieb, Verweil- und Behandlungsdauer in der Kläranlage). Bei Flüssen, in die mehrere Kläranlagen einleiten, oder die deutlich mehr Wasser führen sind die Unterschiede innerhalb eines Tages nicht so deutlich, da der Effekt der badgeweisen Einleitung einer einzelnen oder von wenigen Kläranlagen über den Flussverlauf hin und durch Einleitung aus mehreren kontinuierlich einleitenden Kläranlagen, sowie auch durch unterschiedliche Fließgeschwindigkeiten der zulaufenden Bäche und Flüsse etwas gemindert, bzw. möglicherweise sogar ausgeglichen wird.

### 3.4.5 Monatszeitreihen

Im Abstand von zwei Monaten wurden 16 Gewässer des Großraumes Köln-Bonn, die auch in den Untersuchungen zum Substanzscreening von November 2001 und April 2002 beprobt worden waren, über eine Zeit von mehr als einem Jahr untersucht. Der Beginn dieser Untersuchungen war im Dezember 2002. Ab Januar 2002 wurden die Proben dann im Abstand von

<sup>26</sup> Probenahme

hätte man an dem Tag eine integrierte Probe Tagesmischprobe untersucht, so wäre diese Einleitung nicht so deutlich zu sehen gewesen. Hier zeigte die Einzelprobenahme den Vorteil, dass eine Spitze der Gehalte gefunden werden konnte, die Probe mit einer weiteren Probe des gleichen Tag verglichen werden konnte und als Ursache eindeutig die kommunale Abwasserbehandlung der Kläranlage Bonn-Beuel ermittelt wurde.

zwei Monaten gezogen, so dass bis Januar 2003 insgesamt acht Probenahmetermine anstanden. Die Proben wurden auf die neun in Kap. 3.4.2 erwähnten Substanzen untersucht.

Allgemein wurde in den Proben wieder bereits früher gemachte Aussage bestätigt: Am häufigsten sind Substanzen aus der Humananwendung zu finden und nur selten solche aus dem Veterinärbereich. Am häufigsten treten Erythromycin, Sulfamethoxazol und Clindamycin in den Proben auf. Daneben aber nahezu genauso oft Trimethoprim. Die Substanzen Ciprofloxacin und Phenoxymethylpenicillin, die ebenfalls in der Humanmedizin angewendet werden, treten dagegen vereinzelt auf, bzw. letztere nur in zwei Proben im März. Veterinärantibiotika wie Enrofloxacin und Sulfadimidin konnten nur gelegentlich gefunden werden, Tylosin hingegen gar nicht. Die Konzentrationen der Veterinärantibiotika, sowie der selten auftretenden Humanantibiotika (CFL, PCV) lagen meist im einstelligen ng/L-Bereich. Höchste Konzentrationen waren von Sulfamethoxazol und Erythromycin zu finden, die mit bis zu 200 ng/L in den Proben vorhanden waren. Auch von Clindamycin waren solche Gehalte zu finden, sind aber aufgrund der sehr niedrigen Wiederfindungsrate mit einem gewissen Fehler behaftet. Trimethoprimgehalte lagen meist bei 10-20 ng/L, erreichten bis zu 50 ng/L, und waren folglich in einem deutlich niedrigeren Bereich als Sulfamethoxazol.

Auch in diesen Proben konnte gezeigt werden, dass die berechneten  $PEC_{OW}$  Werte gemäß Tab. 7 relativ gut in vielen Gewässern wiedergefunden werden konnten. Allerdings lagen die tatsächlichen Gehalte von Erythromycin und von Trimethoprim meist ein wenig niedriger als die kalkulierten. Die PEC-Werte von Ciprofloxacin, die mit 22 ng/L berechnet waren, lagen in den Realproben mit höchstens 17 ng/L und meistens etwa 10 ng/L ebenfalls niedriger<sup>27</sup>. Von den neun untersuchten Substanzen waren meistens in den Proben vier Stück (CLI, ERY, SMX und TRI) zu finden, manchmal auch fünf. In gewissen gering exponierten Gewässern waren z.T. gar keine Gehalte zu finden, oder aber nur geringe Gehalte von ein oder zwei Substanzen. Weniger die Anzahl der verschiedenen Substanzen, als vielmehr die Gehalte in den Oberflächengewässern unterschieden sich mitunter deutlich innerhalb der beobachteten Monate.

#### ***a) Variation in einzelnen Gewässern***

Aufgrund der Praktiken der Verschreibung von Antibiotika zur Bekämpfung von Infektionen aller Art, würde man einen gewissen Grundbedarf ständig im Jahr vermuten. Dabei geht es um saisonunabhängige Anwendungen, wie Infektionen der Haut, der Augen, der Ohren, sowie

<sup>27</sup>

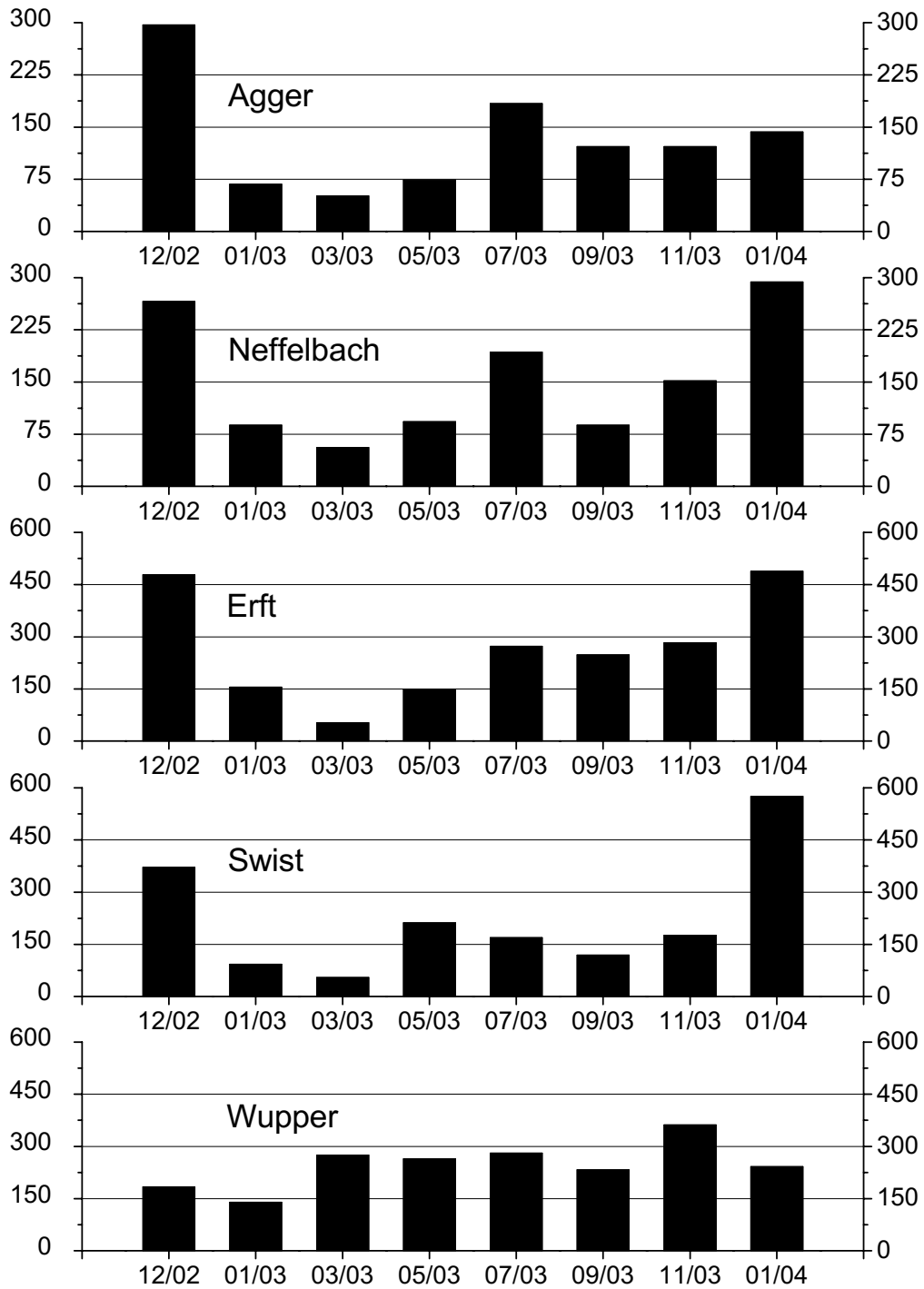
Es ist zu berücksichtigen, dass bei der MS-Messung eine gewisse Ionensuppression geschieht, weshalb geringere als die tatsächlichen Gehalte bestimmt werden. Diese Ionensuppression ist von der jeweiligen Probe abhängig, taucht aber z.T. in den vorher bestimmten Wiederfindungsraten auf, mit denen die Proben verrechnet werden.

Magen-Darm-Infektionen. Die Behandlung von Atemwegsinfektionen, der Luftwege und des Hals-Nasen-Ohren Bereiches wird zwar auch in gewissem Maße im gesamten Jahr durchgeführt, akute Belastungssituationen dieser Infektionsarten mit vielen Betroffenen treten aber vermehrt im Winterhalbjahr auf, weshalb auch besonders in den Monaten November bis März erhöhte Verschreibungsraten von Antibiotika erwartet werden dürften. Da häufig auch bei der Behandlung von Viruserkrankungen wie Grippe oder bei grippalen Infekten, zur Vermeidung einer zusätzlichen bakteriellen Infektion, prophylaktischer Weise Antibiotika gegeben werden, ist auch hierdurch vermehrt im Winter mit der Anwendung zu rechnen.

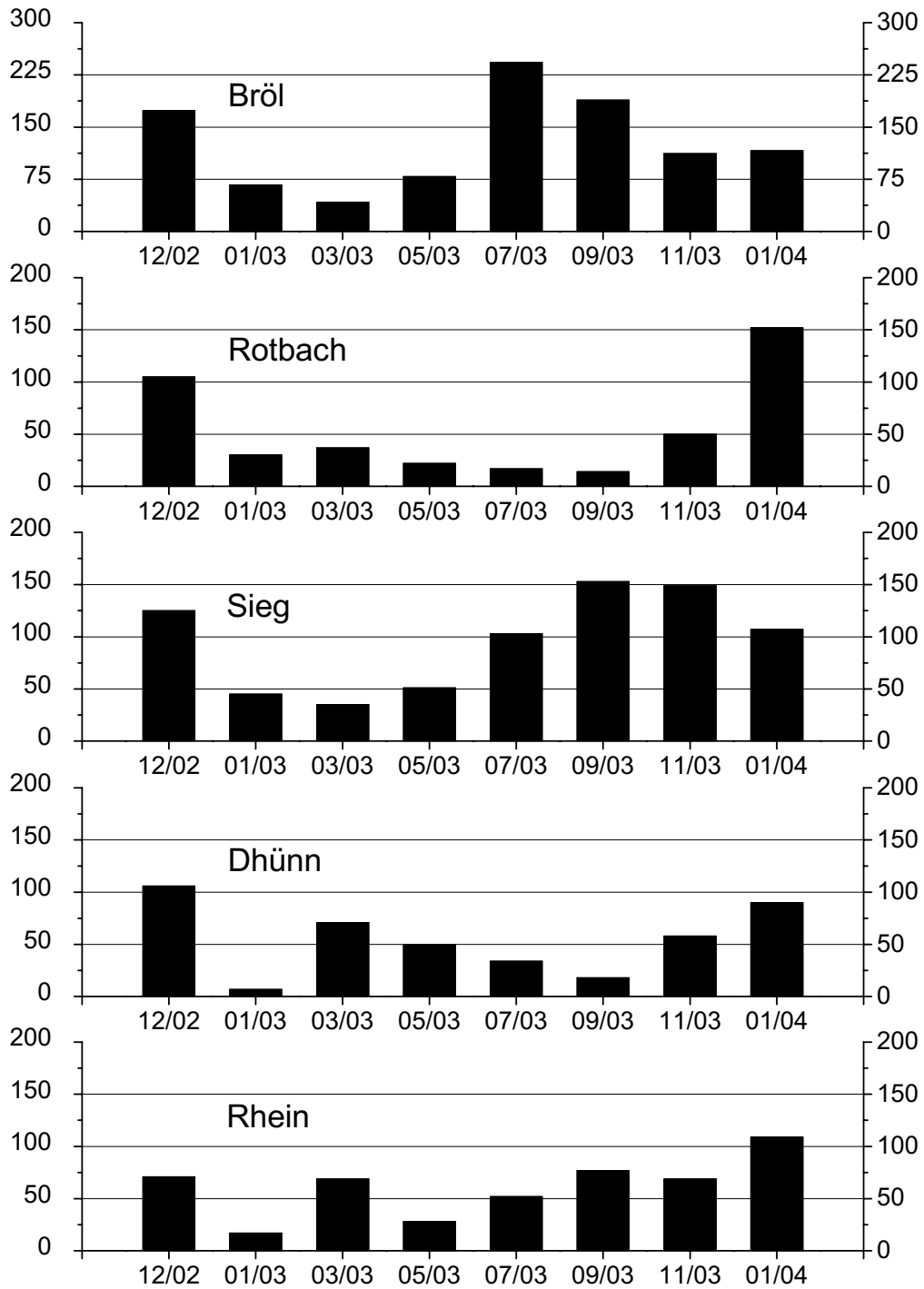
Folglich steht zu vermuten, dass es zwar einen Grundgehalt von Antibiotika im gesamten Jahr in den Flüssen gibt, dass aber besonders in den Herbst- und Wintermonaten mit einem erhöhten Eintrag zu rechnen ist, im Sommer hingegen aber nur geringe Gehalte zu finden sollten. Auch McArdell et al. [103] vermuteten und zeigten zum Teil, dass die variierenden Konzentrationen und Frachten in Kläranlagenabwässern und Oberflächengewässern mit den unterschiedlich hohen Verschreibungen im Sommer und Winter (doppelt so hoch, wie im Sommer) in Zusammenhang zu bringen sind.

In den hier untersuchten Gewässern resultierte ein unerwartetes Bild der Antibiotikagehalte innerhalb des Jahresverlaufs (siehe Abb. 12 und 13).

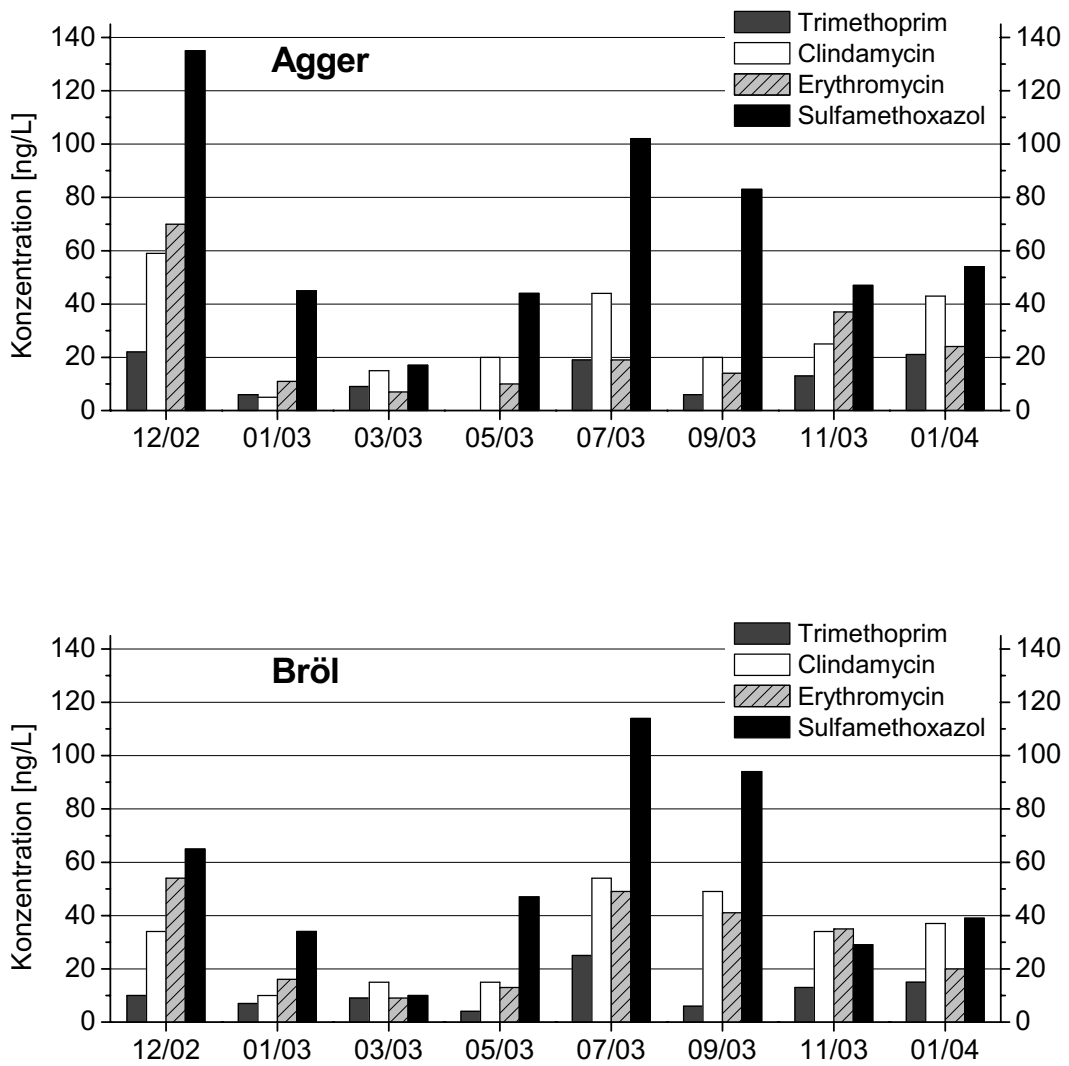
Viele der Proben zeigten im Dezember 2002 relativ hohe Summenkonzentrationen. Aber im gleichen Winter fiel die Konzentration der Stoffe dramatisch ab, so dass im Januar, also schon einen Monat später nur noch ein Bruchteil der Gehalte gefunden werden konnte. Die Konzentrationen im Januar und März 2002 waren in den meisten der Gewässer die geringsten, die überhaupt gemessen wurden. Unerwarteter Weise stiegen die Konzentrationen in vielen der Gewässer zum Sommer hin an und zeigten im Juli und im September höhere Konzentrationen, als in Januar und März.



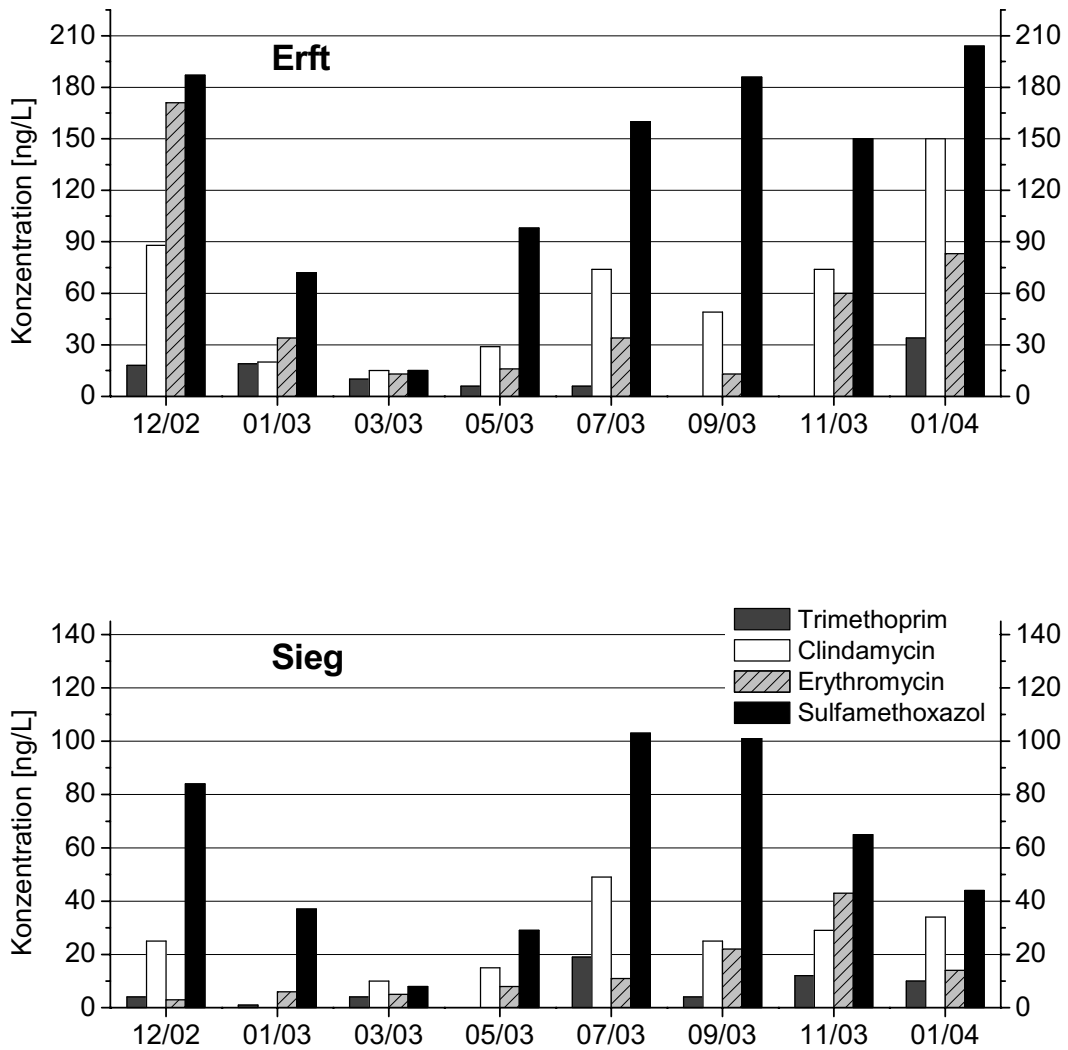
**Abbildung 12:** Summenkonzentration von neun Antibiotika in verschiedenen Oberflächengewässern [ng/L] auf der y-Achse, Entwicklung im Jahresverlauf zwischen Dezember 2002 und Januar 2004



**Abbildung 13:** Summenkonzentration von neun Antibiotika in verschiedenen Oberflächengewässern [ng/L] auf der y-Achse, Entwicklung im Jahresverlauf zwischen Dezember 2002 und Januar 2004



**Abbildung 14a:** Konzentration von Trimethoprim, Clindamycin, Erythromycin und Sulfamethoxazol im Jahresverlauf von Dezember 2002 bis Januar 2004 in Agger und Bröl [ng/L]



**Abbildung 14b: Konzentration von Trimethoprim, Clindamycin, Erythromycin und Sulfamethoxazol im Jahresverlauf von Dezember 2002 bis Januar 2004 in Erft und Sieg [ng/L]**

Wenn man davon ausgeht, dass eigentlich die Haupterkältungs- und Grippezeiten im Winter sind, und genau zu diesen Zeiten am meisten Antibiotika verschrieben werden, so stellt sich die Frage, warum in einem heißen Sommer 2003 höhere Antibiotikakonzentrationen resultieren, als im Winter zuvor. Des weiteren steht die Frage im Raum, warum die Konzentrationen von Dezember zum Januar und März hin so deutlich abfielen. Eigentlich sollte die Komposition des Abwassers in diesen Wintermonaten relativ ähnlich sein und somit auch der Eintrag

in die Gewässer. Dieses Bild war nicht nur an der Summe der Antibiotika insgesamt zu sehen, sondern auch anhand der Entwicklung der einzelnen Substanzen (siehe Abb. 14).

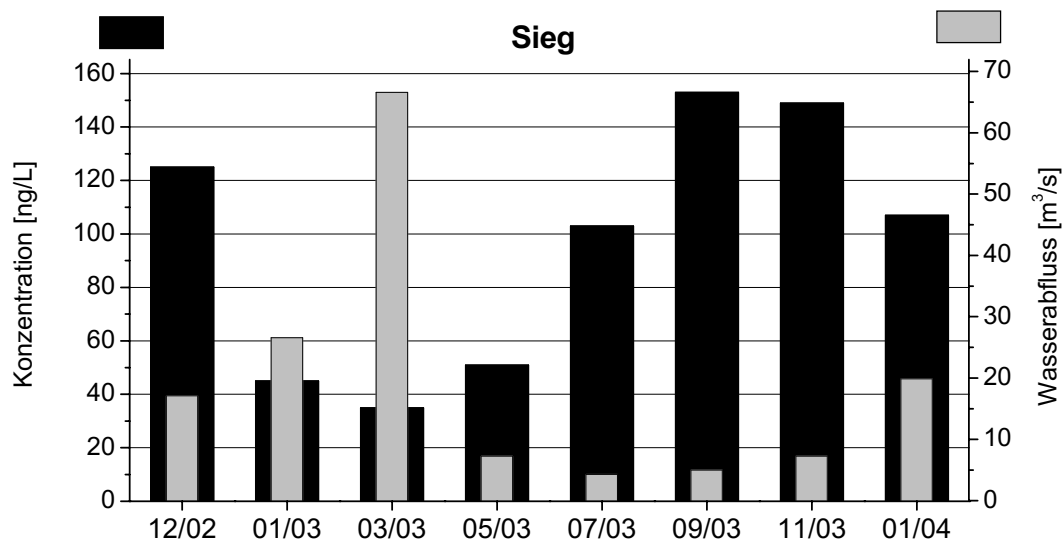
Grund für gesunkenen Konzentrationen innerhalb eines Monats von Dezember zum Januar war ein Hochwasserereignis Anfang Januar. Mitte Dezember lagen die Pegelstände noch in einem Normalbereich, wohingegen sie Anfang Januar ihre Höhepunkte erreichten. Die Probenahme im Januar erfolgte eine Woche nach den Höchstständen. War beispielsweise der Rheinpegel am 17. Dezember noch 3,50 m in Köln, so erreichte er am 04. Januar einen Stand von 9,60 m, sank aber bis zur Probenahme am 14.01 auf 4,60 m ab. Wird Abwasser mit Antibiotikagehalten in ein Gewässer eingeleitet, so hängt die resultierende Konzentration mit der absoluten Wassermenge des Fließgewässers zusammen. Führt ein Fluss nun die doppelte Menge an Wasser, so wird dadurch das Abwasser viel stärker verdünnt und die Konzentrationen der Antibiotika sinken. Da das Volumen des kommunalen Abwassers mit den Wasserverbrauchsgewohnheiten der Bevölkerung relativ konstant ist, erfolgt dadurch auch ein relativ konstanter Eintrag von Abwasser aus Kläranlagen in die Vorfluter. Nimmt man an, dass in den Wintermonaten Dezember und Januar die Zusammensetzung des Abwassers, d.h. die Konzentration an Antibiotika relativ ähnlich ist, so ist die Umweltkonzentration in den Bächen und Flüssen alleine von der Wasserabflussmenge abhängig. Im Monat März 2003 lag erneut die Situation vor, dass die Pegelstände deutlich höher als normal und ähnlich denen im Januar waren.

Zum Sommer 2004 trat eine besondere Situation ein. In vielen Flüssen waren sehr hohe Konzentrationen von Antibiotika zu finden, was spontan vermuten ließe, auch der Konsum und der Eintrag aus Kläranlagen sei höher, so sonderbar dies auch in einem heißen Sommer wäre. Grund war aber vielmehr eine lange Trockenperiode mit nur sehr selten auftretenden Regenereignissen. Dadurch sanken die Flusspegelstände sehr stark ab. Diese Entwicklung begann ab dem Frühjahr 2003 und hielt bis zum Spätsommer hin an, so dass in den Gewässern ab Mai Niedrigwasserstände zu sehen waren. Dies bewirkt, dass das Abwasser aus den Kläranlagen nicht mehr einem so starken Verdünnungseffekt unterliegt und somit die Konzentrationen von Antibiotika in den Flüssen aufgrund des höheren prozentualen Anteils von Abwasser ebenfalls höher werden.

Die Pegelstände stellen jedoch nur einen indirekten Hinweis auf die Situation in den Gewässern dar. Genauere Aussagen und Begründungen für die sehr unterschiedlichen Konzentrationen in den Gewässern im Jahresverlauf und den Einfluss von Trockenperioden oder Hochwasserereignissen sind erst durch die Gesamtabflussmengen der einzelnen Gewässer zu machen.



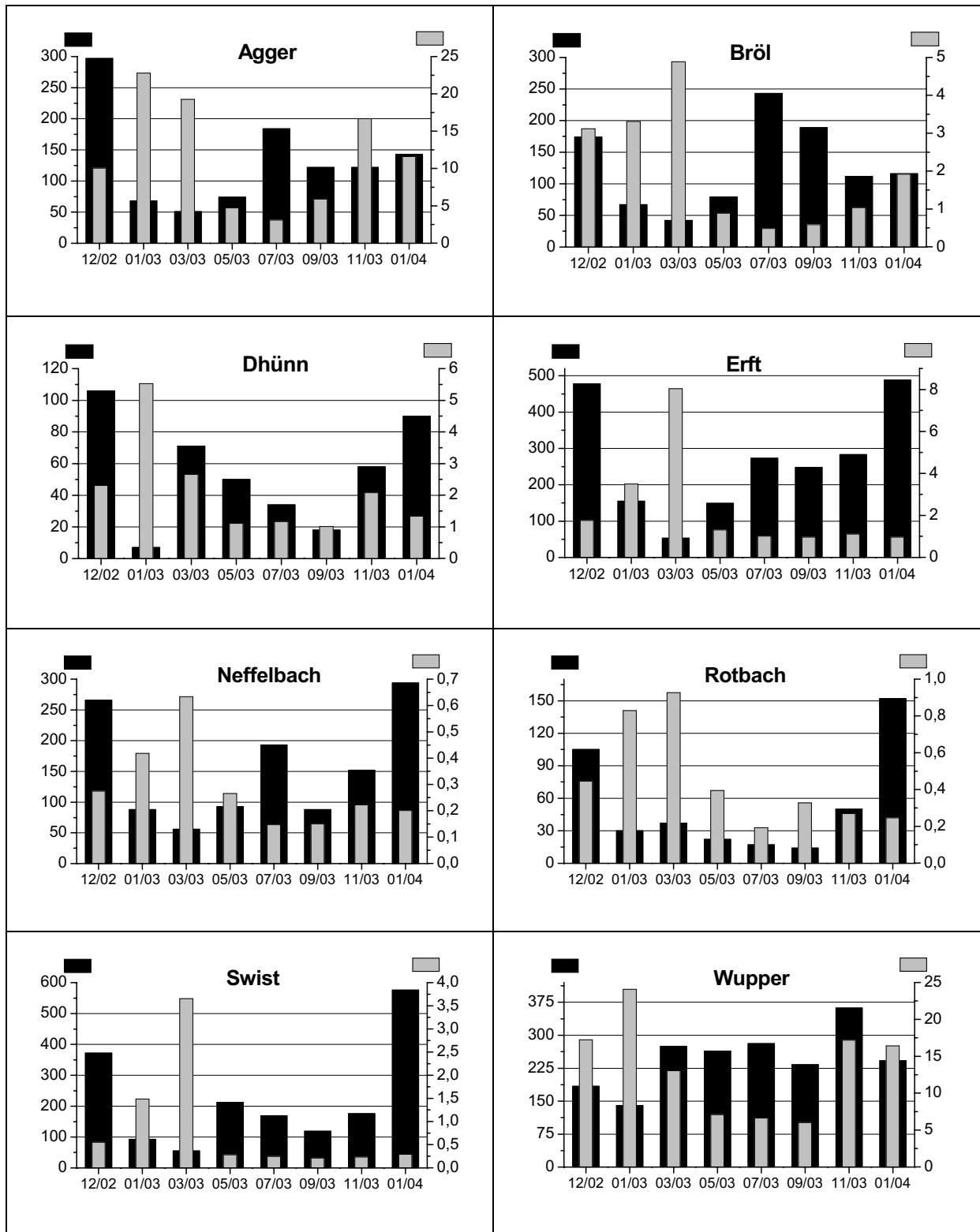
Von zehn der sechzehn untersuchten Bäche und Flüsse<sup>28</sup> konnten vom Landesumweltamt Köln (LUA Außenstelle Bonn) bzw. vom Wasser- und Schifffahrtsamt Köln die genauen Wasserabflussmengen zu den Probenahmezeitpunkten an den Pegelstandorten erhalten werden. Da die Probenahmeorte aber nicht genau am Pegelstandort liegen, mussten diese Abflussmengen erst darauf umgerechnet werden. Dies geschieht mithilfe der Flächen der Einzugsgebiete: Bei mehreren Pegelstandorten an einem Fluss wird der Pegelstandort berücksichtigt, der dem Probenahmeort am nächsten liegt. Der Wasserabfluss am Pegel wird durch die Einzugsgebietsfläche am Pegelstandort dividiert und mit der Einzugsgebietsfläche am Probenahmeort (lässt sich aus speziellen Karten oder Programmen einsehen) multipliziert. So kann zu jedem Zeitpunkt die genaue Wasserabflussmenge bestimmt werden. Trägt man die Entwicklung der Antibiotikakonzentrationen zusammen mit den Wasserabflussmengen auf, so erkennt man in fast allen Proben eine gegenläufige Entwicklung (siehe Abb. 15 und 16).



**Abbildung 15:** Korrelation von Antibiotikakonzentrationen in der Sieg (Summe von neun Antibiotika) [ng/L] mit Wasserabflussmengen [m<sup>3</sup>/s] im Jahresverlauf

<sup>28</sup>

Das LUA betreut die landeseigenen Gewässer und erhebt unter anderem zu jedem Zeitpunkt (mindestens in 15minütiger Auflösung) die Wasserabflussmengen der Flüsse an verschiedenen Pegelstandorten, so dass auch zu den Zeiten der Probenahme genaue Wasserabflussmengen von neun Flüssen erhalten werden konnten. Nicht vom LUA wird das Bundesgewässer Rhein betreut, von dem die Wasserabflussmengen jedoch vom Wasser- und Schifffahrtsamt in Köln erhalten werden können.



**Abbildung 16:** Korrelation von Antibiotikakonzentrationen (Summe von neun Antibiotika) [ng/L] mit Wasserabflussmengen [m<sup>3</sup>/s] im Jahresverlauf von acht Flüssen; die linke y-Achse gibt jeweils die Gesamtkonzentrationen an, an der rechten y-Achse sind die Wasserabflussmengen aufgetragen

Es ist erkennbar, dass zu Zeiten, an denen hohe Konzentrationen gemessen werden, die Abflusswerte sehr gering sind und dass bei niedrigen Konzentrationen besonders hohe Abflussmengen in den Flüssen vorliegen.

Man könnte zu der Schlussfolgerung kommen, dass die Konzentrationen in den Flüssen allein aufgrund der Schwankungen der Wasserabflussmengen in ihrer Höhe beeinflusst werden. Allerdings ist auch ein gewisser Einfluss der Verbrauchsunterschiede im Jahr auszumachen, wenn man sich z.B. die Gehalte im Januar 2004 ansieht. In einigen Gewässern waren die Summenkonzentrationen aus Januar 2004 die höchsten gemessenen, obwohl die Pegelstände und Wasserabflussmengen nicht geringer waren, als im Sommer zuvor. Außerdem ist in manchen Proben (Swist, Neffelbach, Rotbach, Dhünn, Erft) die Tendenz zu sehen, dass die Konzentrationen von September zum November und weiter zum Januar ansteigen, obwohl die Abflussmengen gleich geblieben, oder nur leicht gesunken sind. Dhünn, Agger und Wupper verzeichneten sogar Anstiege der Konzentrationen von September zum November, obwohl die Abflussmengen etwas gestiegen sind. Würde es sich um einen reinen Verdünnungseffekt eines annähernd konstanten Abwassers handeln, so dürften in diesen Fällen die Konzentrationen nicht ansteigen. Dass sie es dennoch tun, kann zwei Gründe haben:

- die Zusammensetzung des Abwasser ist nicht konstant innerhalb des Jahres und unterliegt gewissen Schwankungen, bedingt durch unterschiedliche Verschreibungszahlen von Antibiotika im Winter und im Sommer
- während der Wintermonate ist der Abbau der Antibiotika innerhalb der Kläranlage und die weitere Degradation in den Gewässern nicht so effektiv wie in wärmeren Monaten; dies könnte dazu führen, dass zwar möglicherweise das kommunale Kläranlagenzulaufwasser im September und im November die gleichen Gehalte an Antibiotikarückständen hat, aber im Spätherbst im Ablaufwasser höhere Konzentrationen als im wärmeren September vorliegen.

Wahrscheinlich ist aber, dass als Hauptgrund für die Unterschiede in den letzten Monaten des Jahres 2003 die Verschreibungssituation etwas anders war.

Insgesamt liegen drei Faktoren mit unterschiedlicher Gewichtung vor, die die Variationen der Konzentrationen in den Oberflächengewässern im Jahresverlauf beeinflussen. Dies sind die Wasserabflussmengen der Flüsse, der Verbrauch (bzw. die Verschreibungshäufigkeit) an Antibiotika, sowie der Abbau der Rückstände (sowohl in Kläranlagen, als auch in den Gewässern selbst). Von der Gewichtung her dürfte sich die Wasserabflussmenge am stärksten auswirken. Die Schwankungsbreite liegt in einem sehr weiten Bereich und kann innerhalb des Jahres einen Faktor von zehn betragen. Beispielsweise betrug die Wasserabflussmenge der Swist zum Probenahmezeitpunkt im September  $0,207 \text{ m}^3/\text{s}$  und im März zuvor bei der Probenahme  $3,653$

m<sup>3</sup>/s, also das 18fache davon. Ähnlich war das Ausmaß der Schwankung in der Sieg mit 4,294 m<sup>3</sup>/s im Juli und 66,606 m<sup>3</sup>/s im März (das 16fache)<sup>29</sup>. Meist liegen die Faktoren im Vergleich der Abflussmengen zu den Probenahmezeitpunkten im Bereich von 5-10, am geringsten in der Wupper und im Neffelbach mit etwa 4. Dies bedeutet aber immerhin, dass die 4 bis 18fache Menge an Wasser in den Flussbetten zu gewissen Zeiten fließen kann<sup>30</sup>.

Zusätzlich zu diesen großen Variabilitäten in den Wasserflüssen, gibt es die Schwankung der Verbrauchsmengen innerhalb des Jahres. Dabei gibt es einen Grundbedarf an Antibiotika, die zur Bekämpfung aller möglichen Arten von Infektionen verschrieben werden. Demgegenüber steht ein erhöhter Verbrauch vor allem in den Wintermonaten. Dieser erhöhte Verbrauch ist aber nicht konstant höher, oder auf einen bestimmten Punkt festzulegen. Hier kommt es auf die allgemeine Erkrankungssituation und die Infektions- bzw. Grippewellen an. In akuten Situationen dürften auch hier die Verschreibungszahlen ein Vielfaches der Verschreibungen in einem Sommer betragen.

Die unterschiedliche Abbaubarkeit der Stoffe innerhalb des Jahres dürfte sich geringer auswirken, als die Variation in den Verbrauchsmengen und den Wasserabflussmengen. Da der Abbau von Substanzen nicht nur auf mikrobiologischem Wege geschieht, auf den sich ein Temperaturunterschied auswirken würde, sondern auch auf Photodegradation, sowie die Adsorption an Feststoffe und Fällung, hat der Jahreszeitunterschied nur einen bedingten Einfluss auf die Abbaubarkeit.

Die Konzentrationen in den Oberflächengewässern stellen sich somit als Funktion des Verbrauchs (abhängig vom Erkrankungszustand der Bevölkerung) mit gewissem Basiswert und der Wasserabflussmenge (abhängig von Regenereignissen und Trockenperioden) dar.

Innerhalb gewisser Zeiten, wie hier gesehen in Dezember 2002, Januar und März 2003, ist die Konzentration in den Flüssen am stärksten durch die unterschiedlichen Abflussmengen beeinflusst, wenn man davon ausgehen darf, dass die Konzentrationen in den Abwässern im Winter in einem ähnlichen Bereich liegen (siehe folgende Unterkapitel). Dafür spricht auch, dass die Konzentrationen im Januar 2004 deutlich über den Konzentrationen von Januar 2003 lagen und gleichzeitig die Abflussmengen in ebensolchem Maße geringer waren, als ein Jahr zuvor

---

<sup>29</sup>

Diese Werte beziehen sich nur auf die Schwankungen zu den Probenahmezeitpunkten; innerhalb des Jahres liegen die Schwankungen aber noch höher: so war der niedrigste Abflusswert der Sieg (Pegel Eitorf) im Jahr 2003 2,07 m<sup>3</sup>/s und der Höchstwert des Abflusses 393 m<sup>3</sup>/s, also das fast zweihundertfache davon. Bei der Swist 0,168 m<sup>3</sup>/s bzw. 12,8 m<sup>3</sup>/s, Rotbach 0,075 bzw. 7,60 m<sup>3</sup>/s, Wupper 4,62 bzw. 116 m<sup>3</sup>/s.

<sup>30</sup>

die Schwankungen der Wasserabflüsse sind im dem Untersuchungszeitraum vor allem zwischen Winter/Frühjahr und Sommer zu erkennen gewesen; sie können aber je nach Wettersituation während des ganzen Jahres auftreten, so bei Gewitterereignissen mit Starkregen im Sommer, als auch bei Herbst- oder Frühjahrshochwasser, oder längeren Trockenperioden im Winter

(sogar der Faktor der Konzentrationsunterschiede und der Unterschiede der Abflussmengen ist nahezu gleich). Auch in den Sommermonaten (Mai, Juli und September) dürfte die Schwankung von der Verbrauchsseite eher geringer sein und die Konzentrationen eher durch die unterschiedlichen Pegelstände beeinflusst sein (je geringer die Wasserabflussmengen (Pegelstände), desto höher die Konzentrationen und umgekehrt: je höher die Wasserabflussmengen (Pegelstände), desto geringer die Konzentrationen). Sind bei gleichen Pegelständen allerdings große Unterschiede in den Konzentrationen festzustellen (z.B. von September 2003 bis Januar 2004), so dürfte dies vorwiegend durch die Verbrauchsseite begründet sein.

### ***b) Abwasseranteile in Oberflächengewässern***

Im Kapitel zuvor wurde verdeutlicht, dass die Konzentrationen in den Oberflächengewässern zu einem großen Anteil durch die Wasserabflussmengen bestimmt werden und somit durch den prozentualen Anteil von Abwasser in den Flüssen und Bächen. Zu Zeiten des Hochwassers war der Gehalte an Abwasser relativ niedrig, in der trockenen Sommerperiode hingegen vergleichsweise hoch.

Um den genauen Anteil zu den Probenahmeterminen zu bestimmen, ist es nötig einerseits die Abflussmengen der Gewässer zu haben und andererseits die Volumina der Abwassereinleitungen. Die Abflussdaten lagen durch die steten Erhebungen (vom LUA) an den Pegelstandorten zur Verfügung. Einleitungsmengen der kommunalen Kläranlagen zu erhalten ist jedoch nur sehr schwer möglich. Aufgrund der Bevölkerungszahlen innerhalb eines Einzugsgebietes ist jedoch eine Abschätzung der Abwassermengen durchaus möglich. Dazu muss nur bekannt sein, wie viele Einwohner an die jeweiligen Kläranlagen angeschlossen sind und in welche Gewässer diese Kläranlagen die Abwässer einleiten. Solche Zahlen sind aus dem Bericht über die „Entwicklung und den Stand der Abwasserbeseitigung in Nordrhein-Westfalen“ des MUNLV-NRW<sup>31</sup> [107] zu entnehmen. Im Schnitt verbraucht jeder Bundesbürger ca. 150 L Wasser pro Tag [55] (in manchen Erhebungen wird in Europa von einem Verbrauch von 200 L/d ausgegangen [73, 74]. So unterschiedlich dieses Wasser auch genutzt wird, so gelangt es doch (mit Ausnahme eines Anteils zur Bewässerung) in die Kanalisation und wird den Kläranlagen zugeführt. Dort behandelt, geschieht die Einleitung des gleichen Volumens in die Vorfluter und die Oberflächengewässer. Die Einleitung enthält zwar auch Regenwasser oder Wasser von versiegelten Flächen, sofern das System einer Mischkanalisation vorliegt, dennoch ist der Anteil des häuslichen Abwassers nahezu konstant mit 150 L. Daher kann errechnet werden, wie viel geklärtes Abwasser der anliegenden Einwohner pro Tag in die Gewässer gelangt.

---

<sup>31</sup> MUNLV-NRW

Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen

Durch Korrelation der gefundenen Konzentrationen mit dem Abwasseranteil kann einerseits möglicherweise dargestellt werden, wie die Entwicklung eines Gewässers im Jahresverlauf beeinflusst wird, und andererseits, ob die Unterschiede zwischen den verschiedenen Gewässern auch auf die unterschiedlichen Abwasseranteile zurückzuführen sind (Tab. 17).

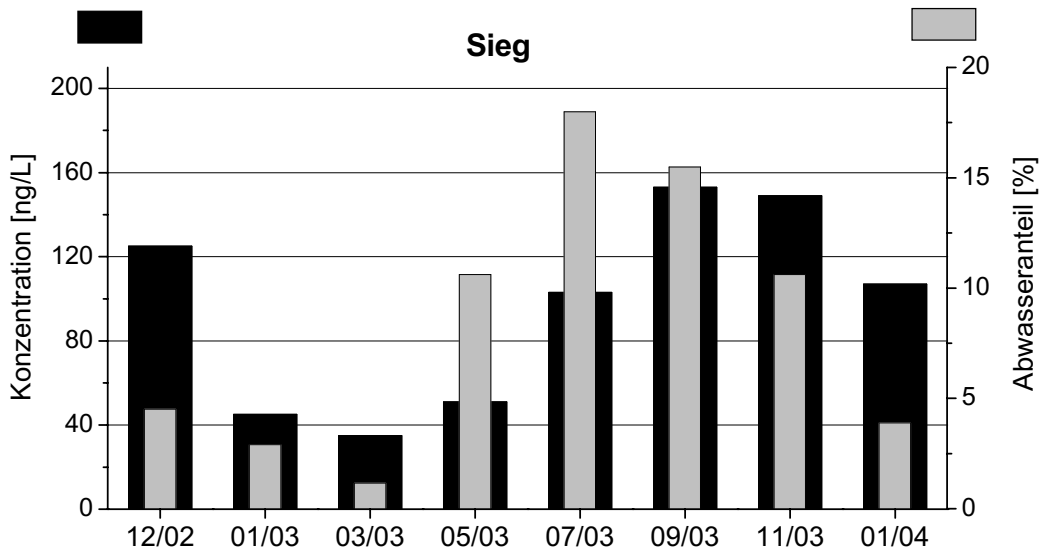
**Tabelle 17: Anteile von Abwasser zu den Probenahmezeitpunkten in Oberflächengewässern im Raum Köln-Bonn von Dezember 2001 bis Januar 2004**

Gewässer (Einwohner)*	12/02	01/03	03/03	05/03	07/03	09/03	11/03	01/04
Agger (273436)	5	2	3	10	15	8	3	4
Bröl ( 57051)	3	3	2	11	21	17	10	5
Dhünn ( 27546)	2,1	0,9	1,8	4,3	4,1	4,7	2,3	3,6
Erfst (231160)	23	12	5	31	40	42	36	42
Neffelbach ( 20243)	12	8	5	13	22	22	18	17
Rotbach ( 18618)	7	4	4	8	17	10	12	13
Sieg (445143)	5	3	1	11	18	16	11	4
Swist ( 85181)	27	10	4	53	60	71	64	51
Wupper (777853)	8	6	10	19	21	23	8	8

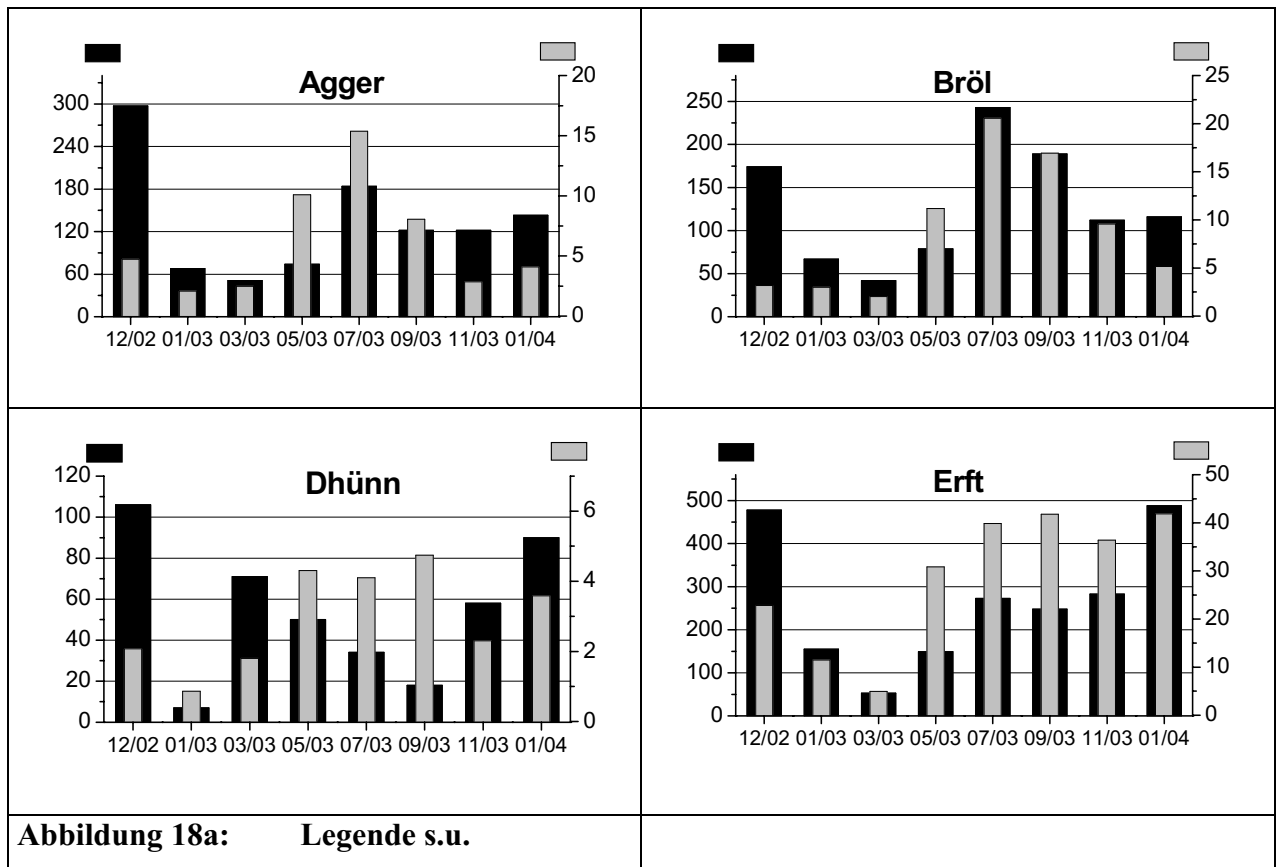
\* Einwohner, deren Abwasser vor der Probenahmestelle über die Kläranlagen in das jeweilige Gewässer eingeleitet wird

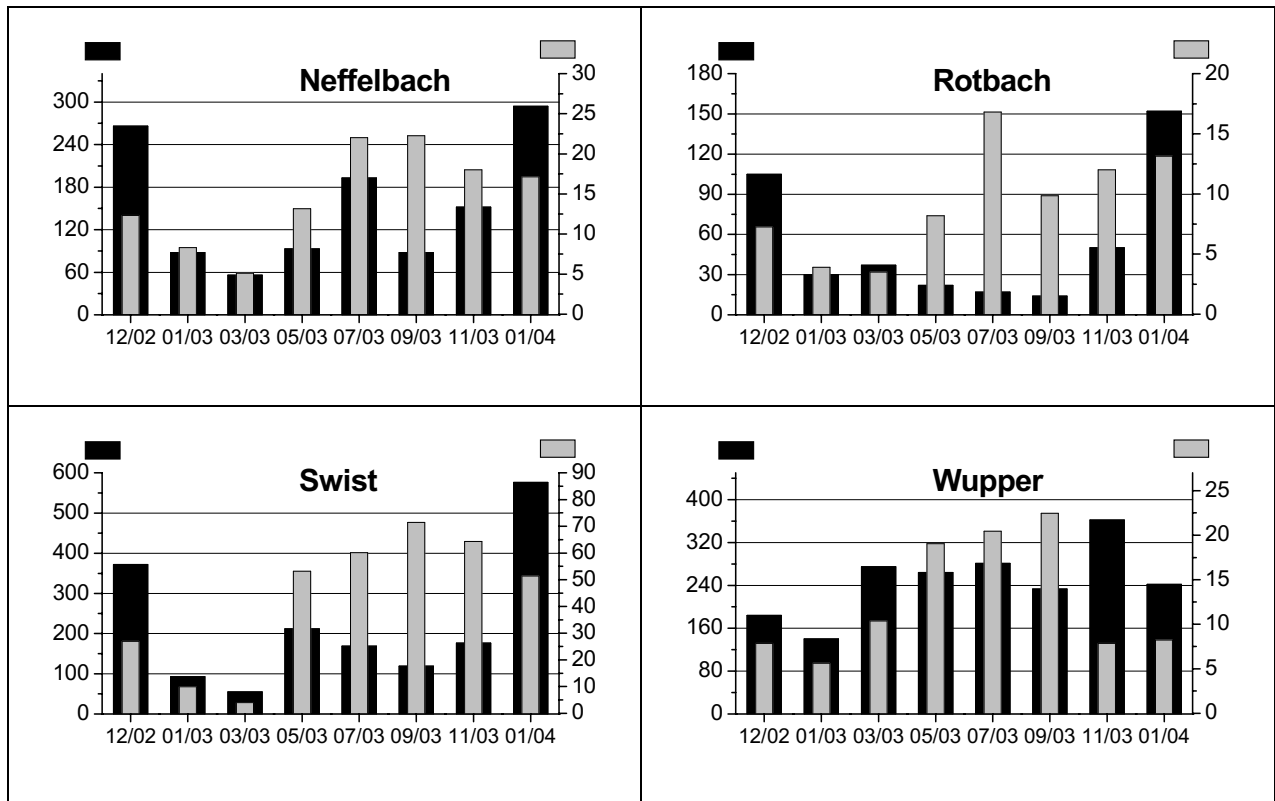
Man erkennt, dass die Abwasseranteile im Januar und März 2003 deutlich unter denen der anderen Monate liegen. Außerdem stechen besonders die Proben von Juli bis November heraus, in denen Gehalte von bis zu 70 Prozent erhalten werden. Von einem Verdünnungseffekt auf das Abwasser kann da kaum mehr gesprochen werden. Des Weiteren ist ersichtlich, warum manche Gewässer recht hohe Gehalte an Antibiotika enthalten und andere nur geringe Konzentrationen aufweisen (vergleiche Tab. 16 und Abb. 12 und 13). Die höchsten Gehalte wiesen Wupper, Erfst, Swist und Neffelbach (etwas weniger Bröl, Agger und Sieg) auf, also die Flüsse, die auch die höchsten prozentualen Anteile an Abwasser enthalten. Dhünn und Rotbach mit vergleichsweise geringen Summenkonzentrationen weisen auch geringere Abwasseranteile auf, als die anderen Flüsse.

Auch innerhalb einzelner Flüsse ist die Beeinflussung der Konzentrationen durch die Abwasseranteile erkennbar (siehe Abb. 17 und 18).



**Abbildung 17:** Korrelation der Summenkonzentrationen von neun Antibiotika in der Sieg [ng/L] mit dem Abwasseranteil [%] zum jeweiligen Probenahmezeitpunkt





**Abbildung 18b:** Korrelation von Antibiotikakonzentration (Summe von neun Antibiotika) [ng/L] mit Abwasseranteilen [%] im Jahresverlauf von acht Flüssen; die linke y-Achse gibt jeweils die Gesamtkonzentrationen an, an der rechten y-Achse sind die Abwasseranteile aufgetragen

Teilweise lässt sich sehr deutlich die Korrelation erkennen, die umgekehrt auch schon in der Darstellung der Abbildungen 15 und 16 zwischen den Gesamtkonzentrationen und dem Wasserabfluss zu erkennen war. Vor allem in den ersten fünf Probenentnahmen ist die Korrelation gut möglich. Die Entwicklung der Konzentrationen zwischen September 2003 und Januar 2004 ist nur in ein paar der Gewässer primär auf den Anteil an Abwasser zurückzuführen (Sieg, Agger, Bröl, z.T. Dhünn). In anderen Gewässern (Erft, Neffelbach, Swist, Wupper) zeigen die Konzentrationen in Bezug zum Abwasseranteil (zwischen Sept. 03 und Jan. 04) sogar mitunter gegenläufige Tendenzen. Dies liegt dann daran, dass die Antibiotikakonzentrationen in den Abwässern in diesen Monaten angestiegen sind. Wenn die Antibiotikakonzentrationen im Abwasser in einem stärkeren Maße sich erhöhen, als die Wasserabflussmengen steigen (bzw. die Abwasseranteile sinken), so erhält man auch höhere Konzentrationen in den Oberflächengewässern. Bedeutender in den resultierenden Konzentrationen ist dies noch, wenn die Abwasseranteile annähernd gleich bleiben, da die Wasserabflussmengen und Pegelstände gleich sind, und die Gehalte an Antibiotikarückständen im Abwasser sich erhöhen.



Dann hat man die Korrelation mit der Verbrauchsseite, nämlich indem sich die Konzentrationen in den Oberflächengewässern sich proportional zu den Gehalten im Abwasser zeigen.

Da der Effekt der Wasserabflussmengen als beeinflussender Faktor aber meist am höchsten ist, wird eine Veränderung der Konzentrationen im Abwasser oft kaschiert und ist nur in bestimmten Fällen sichtbar. Jedenfalls war im Versuchszeitraum vor allem die Korrelation mit den Abwasseranteilen gewichtiger und zumindest in den ersten fünf Probemonaten in fast allen Flüssen zu erkennen. Für viele Flussgebiete lässt sich daher folgern: je höher der Abwasseranteil in einem Gewässer, desto höher sind die Antibiotikakonzentrationen darin.

### ***c) Konzentrationen von Antibiotika in Kläranlagenabläufen***

Es wurde erkannt, dass der unterschiedliche Anteil an Abwasser in den Oberflächengewässern zu unterschiedlich hohen Konzentrationen innerhalb eines Flusses im Jahresverlauf führt. Des Weiteren zeigte sich, egal ob große oder kleine Flüsse und Bäche, dass der Abwasseranteil verantwortlich dafür ist, dass die Gewässer in ihren Antibiotikagehalten verschieden sind.

Dabei wurden Gewässer aus einem relativ großen Gebiet miteinander verglichen und in Beziehung zu dem Anteil an kommunal gebrauchtem Wasser gesetzt. Mit der hohen Korrelation tritt die Vermutung auf den Plan, dass sich auch die Abwässer an sich nicht besonders voneinander unterscheiden. Vielmehr, dass sie, egal ob aus dem Erftkreis, dem Rhein-Sieg-Kreis, dem Kreis Düren, den Städten Köln, Bonn oder Leverkusen stammend, sehr ähnliche Gehalte und Zusammensetzungen an Antibiotika aufweisen. Schon zuvor in Kap. 3.4.3 wurde erkannt, dass eine Unterscheidung der Gewässer nach der Herkunftsregion nicht möglich ist. Da auch in ländlichen Gegenden die üblichen Humanantibiotika vorherrschend waren, sollte auch das Abwasser der ländlichen und der urbanen Regionen von der selben Art sein.

Unter Zugrundelegung der Abwasseranteile in den Bächen und Flüssen lassen sich die theoretischen Abwasserkonzentrationen der Antibiotika ausrechnen (Tab. 18).

Entgegen der Erwartung sind die theoretischen Kläranlagenabläufe einander nicht alle so ähnlich. Besonders Agger, Dhünn und Wupper stechen mit höheren Gehalten manchmal etwas heraus. Relativ vergleichbar sind dagegen die Abwässer der Erft, des Neffelbaches, des Rotbaches, der Sieg und der Swist, wobei Abwasser in Rotbach und Swist im Sommer niedrigere Gehalte als die anderen Abflüsse aufweist.

**Tabelle 18: Theoretische Summenkonzentrationen von neun Antibiotika in Kläranlagenabwässern [ng/L], berechnet auf Grundlage der Abwasseranteile in den Gewässern zum Zeitpunkt der Probenahme**

<b>Gewässer</b>	<b>Dez. 2002</b>	<b>Januar 2003</b>	<b>März 2003</b>	<b>Mai 2003</b>
Agger	6282	3262	2070	733
Bröl	5471	2238	2070	706
Dhünn	5107	809	3943	1162
Erfth	2094	1351	1062	483
Neffelbach	2156	1060	1099	707
Rotbach	1450	769	1061	269
Sieg	2766	1549	3016	480
Swist	1381	935	1359	399
Wupper	2346	2494	2654	1385

	<b>Juli 2003</b>	<b>September 2003</b>	<b>November 2003</b>	<b>Januar 2004</b>
Agger	1196	1516	4280	3492
Bröl	1182	1116	1169	2247
Dhünn	829	380	2518	2512
Erfth	685	593	778	1165
Neffelbach	876	395	844	1716
Rotbach	101	142	417	1157
Sieg	572	988	1404	2750
Swist	281	167	274	1122
Wupper	1374	1037	4605	2942

Die Konzentrationen liegen in einem Bereich von 100 ng/L bis zu 6000 ng/L als Summe von neun Antibiotika, wobei die Gehalte mitunter zu mehr als der Hälfte von einer einzigen Substanz (meist Sulfamethoxazol) bestimmt werden (siehe Tab. 18).

Verglichen mit den in Tab. 7, Kap. 1.1.2.8.1 abgeschätzten PEC für Kläranlagenabläufe liegen die Gehalte etwa in dem erwarteten Bereich. Dass es dennoch zu gewissen Abweichungen kommt, liegt daran, dass zum einen die Annahme gemacht wurde, dass 150 L Abwasser pro Person täglich anfallen. Auf diesen Wert hin wurden die Konzentrationen berechnet. Würde allerdings in einem gewissen Gebiet eine höhere Menge an Abwasser anfallen, so ergäben sich dann in dem Abwasser geringere Konzentrationen. Zum anderen kommen Abweichungen besonders dadurch zustande, dass der Wert der  $PEC_{KA-Ab}$  auf der Gesamtjahresmenge an verschriebenen Antibiotika beruht. Jahreszeitliche Unterschiede sind in dem Wert nicht enthalten.

**Tabelle 19: Theoretische Konzentrationen von Sulfamethoxazol in Kläranlagenabwässern [ng/L], berechnet auf Grundlage der Abwasseranteile in den Gewässern zum Zeitpunkt der Probenahme**

<b>Gewässer</b>	<b>Dez. 2002</b>	<b>Januar 2003</b>	<b>März 2003</b>	<b>Mai 2003</b>
Agger	2855	2158	690	436
Bröl	2044	1136	493	420
Dhünn	2457	809	833	650
Erfth	819	627	301	318
Neffelbach	973	518	275	426
Rotbach	552	282	201	122
Sieg	1859	1274	689	273
Swist	572	362	346	171
Wupper	790	909	753	693

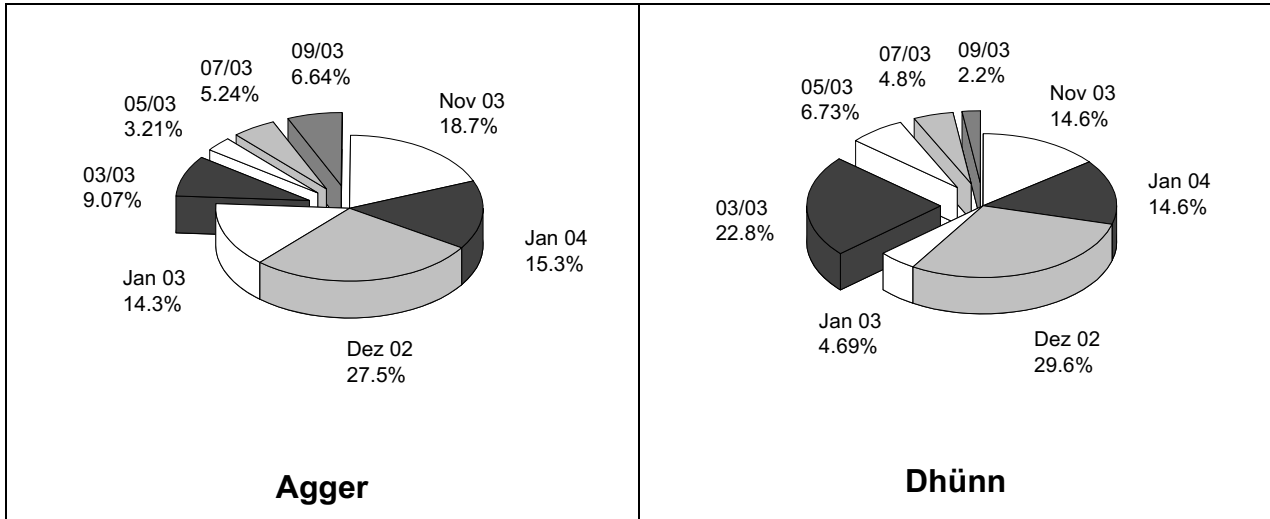
	<b>Juli 2003</b>	<b>September 2003</b>	<b>November 2003</b>	<b>Januar 2004</b>
Agger	663	1032	1649	1319
Bröl	555	555	303	755
Dhünn	780	380	912	698
Erfth	401	445	412	487
Neffelbach	526	234	572	893
Rotbach	83	142	92	320
Sieg	383	659	612	1131
Swist	128	98	126	391
Wupper	641	565	1972	888

In dem PEC-Wert wurde ebenfalls nicht berücksichtigt, dass ein Teil der verschriebenen Medikamente gar nicht tatsächlich eingenommen wird und somit nicht unbedingt in den Abwasserpfad gelangt, sondern über den Hausmüll entsorgt wird. Dieser Anteil ist jedoch kaum zu quantifizieren. Schätzungen gehen davon aus, dass nur bis zu 30 % der Medikamente nach Vorschrift des Arztes eingenommen werden [34]. Der Großteil wird entweder absichtlich nicht eingenommen oder in geringerer Dosierung, bzw. wird nach dem Feststellen einer vermeintlichen Besserung der gesundheitlichen Lage auf eigenes Ermessen hin von der Anwendungsmenge reduziert. Dazu kommt noch, dass zwar bestimmte Packungsgrößen verschrieben werden, diese aber nach der Anweisung des Arztes gar nicht komplett aufgebraucht werden müssen. In den Verschreibungszahlen gemäß Arzneiverordnungsreport werden jedoch nur die verschriebenen DDD aufgrund der kompletten Packungen erfasst. Plant man all diese Unwägbarkeiten in seine Vorhersage mit ein, so stellt man anhand der hier angegebenen theoretischen Abwasserkonzentrationen fest, dass die Werte gut übereinstimmen.

Sieht man die theoretischen Abwasserwerte an, so erkennt man, dass die Spitzengehalte ausschließlich in den Wintermonaten erhalten werden. Die Minimalkonzentrationen von bis zu

100 ng/L hingegen treten lediglich im Sommer in Erscheinung. Aber auch in den Sommermonaten gibt es große Abweichungen zwischen den verschiedenen Abwässern. Sind in manchen die Konzentrationen im Bereich bis 500 ng/L als Summe, so zeigen andere Gehalte von bis zu 1500 ng/L. Ebenso in Wintermonaten gibt es Differenzen, die das 4-5fache mancher Gehalte ausmachen (im November zwischen Swist und Wupper sogar das 16fache). Solche Unterschiede können zum Teil daher kommen, dass in manchen Gegenden das Abwasservolumen nicht 150 L beträgt, sondern deutlich mehr, so dass auch die wirkliche Abwasserkonzentration eine andere ist. Weitere Gründe für solche Differenzen werden im übernächsten Unterkapitel vorgestellt (Kap. 3.4.5 e). Eine Abhängigkeit der Gehalte von dem Einzugsgebiet ist auch hier nicht festzustellen, da auch Abwässer in gering besiedelten Gebieten ähnliche Gehalte wie in dichter besiedelten haben. Anhand des Abwassers sollte eine solche Feststellung auch gar nicht zu machen sein, da die Gehalte in einem Abwasser nicht durch die Siedlungsdichte, sondern nur durch das Volumen an verbrauchtem Wasser pro Person, die Verschreibungshäufigkeit und die Kläranlagenleistung beeinflusst werden.

Was aber an den Abwasserkonzentrationen sehr wohl festzustellen ist, ist der weitere wichtige Faktor, der neben den Wasserabflussmengen die Umweltkonzentrationen beeinflusst, nämlich die Verbrauchsseite mit den Verschreibungsmengen. In allen Gewässern ist zu sehen, dass die Konzentrationen im Abwasser im Winter relativ hoch sind, zum Sommer abfallen, in dessen Monaten dann die geringsten Werte ergeben und zum Herbst und Winter hin wieder ansteigen. Da der Faktor der Wasserabflussmengen hier herausgerechnet ist, wird die Verbrauchsseite endlich deutlich. Man erkennt also, dass es wirklich eine Abhängigkeit der Umweltgehalte von der Verschreibungshäufigkeit gibt und dass der Hauptteil der Verschreibung im Winterhalbjahr zu verzeichnen ist. Bisher waren solche Effekte verdeckt durch die starken Schwankungen der Pegelstände. Aber wie anhand der Zahlen ersichtlich, hat die saisonabhängige Verschreibung einen großen Einfluss auf die Abwasserkonzentrationen. Daher sind in den Monaten November, Dezember und Januar die höchsten theoretischen Konzentrationen zu finden. In den Sommermonaten werden die Gehalte eher durch den grundsätzlichen Basisbedarf an Antibiotika bestimmt und weniger durch die massenhafte Verschreibung zu Erkältungs- und Grippestoßzeiten, zu denen auch noch der März teilweise zählen kann. Daher resultieren in den Sommermonaten nur Gehalte, die die Hälfte oder zum Teil auch nur ein Zehntel der Wintergehalte betragen. Blickt man auf die Summe aus der Addition der Einzelkonzentrationen aus den acht Probemonaten, so wird schnell klar, dass die vier Proben aus den Wintermonaten (November, Dezember, Januar ( $2\times$ )) deutlich mehr als die Hälfte dieser Summe ausmachen, wie es bei einem steten gleichbleibenden Verbrauch ansonsten der Fall wäre. Vielmehr machen sie etwa zwei Drittel bis drei Viertel der Summe aus (Abb. 19).

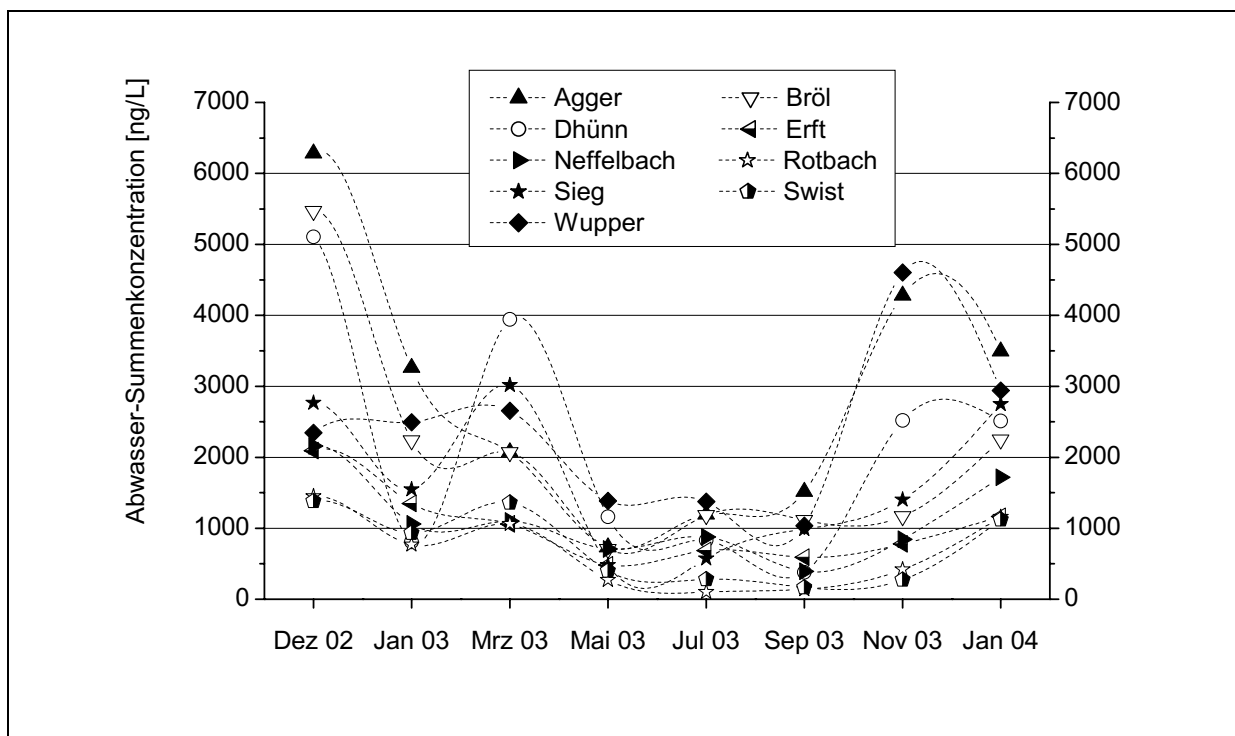


**Abbildung 19:** Addition der theoretischen Einzelkonzentrationen aus acht Probenmonaten (als Summe von neun Antibiotika); Darstellung der prozentualen Anteile der einzelnen Monate am Gesamtaufkommen [%] in der Agger und der Dhünn

Bei einer gleichbleibend hohen Konzentration von Antibiotika im Abwasser wäre der prozentuale Anteil eines einzelnen der acht Probenahmemonate am Gesamtaufkommen im Jahr 12,5 %. Allerdings beträgt der Anteil manchen Wintermonates durch eine stark erhöhte Antibiotikaanwendung deutlich mehr. So werden in der Dhünn von den gesamt kalkulierten Abwasserkonzentrationen allein 30 % durch einen einzigen Probenahmemonat (Dezember 2002) bestimmt und weitere 23 % durch den Monat März. In der Agger machen die Wintermonate einen noch größeren Anteil am Gesamtaufkommen aus. Hier liegt das Einzelaufkommen des Dezember 2002 bei etwa 28 %, des November bei 19 % und der Januarproben bei etwa 15 %. Des Weiteren erkennt man, dass auch im März zum Teil noch erhebliche Mengen an Antibiotika in die Gewässer eingetragen werden (auch wenn das an den Konzentrationen im Oberflächenwasser nicht direkt erkennbar war, sondern erst bei Herausrechnung der Wasserabflussmengen). Auch im März können durchaus noch große Erkältungswellen auftreten. Demgegenüber machen die Monate Mai bis September nur einen geringen Anteil am Gesamtaufkommen aus. Bei gleichbleibender Verteilung hätten sie bei den acht Probeterminen einen Anteil von knapp 37,5 % am Gesamtaufkommen. In Wirklichkeit machen sie hier aber nur ca. 15 % der Gesamtgehalte aus. Der Rest wird alleine durch die Proben des Winterhalbjahres bestimmt.

Die Feststellung, dass vor allem im Winterhalbjahr ein vermehrter Eintrag von Antibiotika in das Abwasser erfolgt, ist sowohl anhand der Gesamtkonzentrationen als Summe von neun Antibiotika zu machen (siehe Tab. 18), als auch an den Einzelkonzentrationen, wie am Beispiel des Sulfamethoxazols in Tab. 19 erkennbar ist. Ein ähnliches Bild liefern auch Clinda-

mycin und Erythromycin. Es wäre durchaus denkbar gewesen, dass manche Antibiotika innerhalb des gesamten Jahres eine nahezu gleichbleibende Eintragungssituation feststellen lassen. Und zwar wäre dies bei der Anwendung nicht saisonal bedingter Erkrankungen möglich, also z.B. zur Behandlung von Infektionen der Augen, Ohren, Gelenken, der Harnwege oder der Geschlechtsorgane, oder von äußerlichen Entzündungen. Die hier untersuchten Substanzen, die häufig in den Gewässern gefunden werden konnten, werden jedoch sowohl zur Bekämpfung von bakteriellen Infektionen aller Art eingesetzt, als auch zur Bekämpfung von Infektionen der Atemwege, des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches, der oberen und unteren Luftwege oder bei Lungenentzündungen, und somit bei Krankheiten, die häufiger im Winterhalbjahr auftreten. Diese jahreszeitliche Entwicklung lässt sich also folglich nicht nur bei der Summe der Antibiotika, sondern auch anhand der hier untersuchten einzelnen Substanzen beobachten. Sie ist ferner nicht nur in einzelnen Flussgebieten erkennbar, sondern in allen Oberflächengewässern, die anthropogen durch kommunale Abwässer beeinflusst sind (siehe Abb. 20).

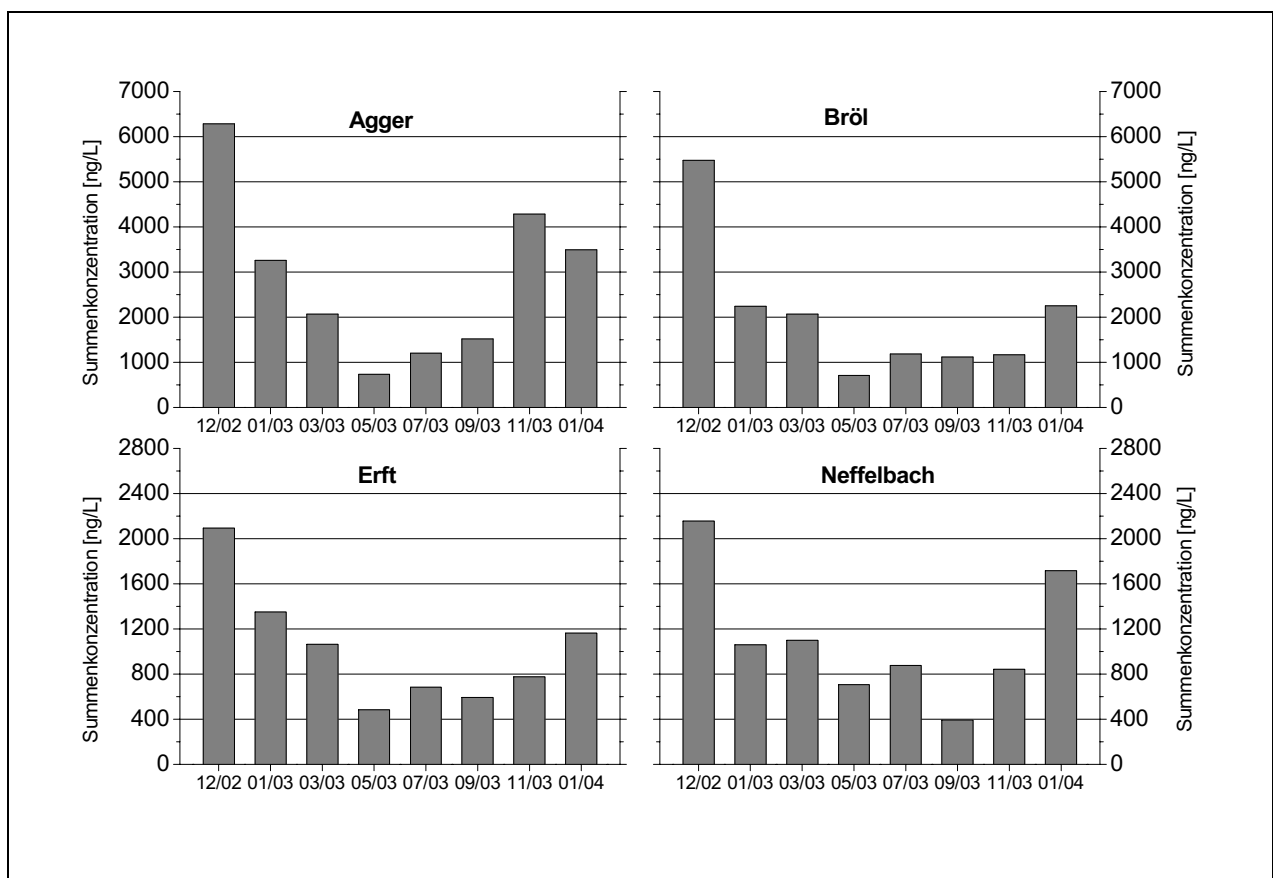


**Abbildung 20:** Variation der berechneten theoretischen Abwasserkonzentrationen, als Summe von neun Antibiotika [ng/L] in neun verschiedenen Flüssen Nordrhein-Westfalens innerhalb des Jahresverlaufes.

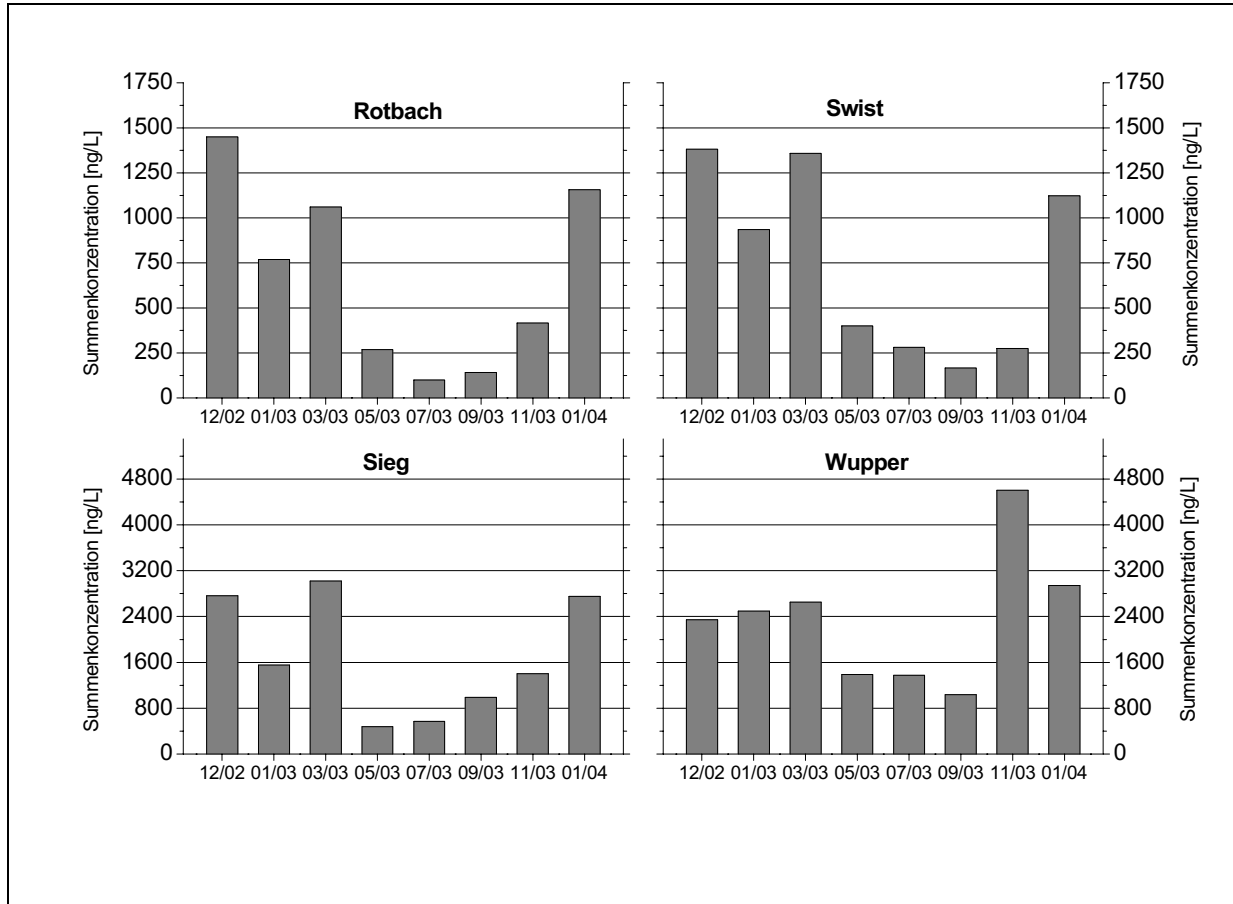
*Die gestrichelten Linien sollen den Verlauf der Konzentrationen in der Jahresentwicklung verdeutlichen, wohlwissend, dass eine direkte Verbindung der Datenpunkte von acht Probenahmeterminen nicht der guten wissenschaftlichen Praxis entspricht*

An Abb. 20 ist deutlich zu erkennen, wie ähnlich doch die Konzentrationen innerhalb der Sommermonate sind und, dass in vielen der Abwässer in den Flüssen und Bächen ein Anstieg der Konzentrationen zum November und zum Januar hin erfolgt, während die Konzentrationen vom Winter und Frühjahr zum Sommer kontinuierlich abfallen.

Es ist also kein einzelnes Phänomen, wenn die Konzentrationen in den Abwässern innerhalb des Jahres eine bestimmte Entwicklung zeigen, da die Tendenz in sämtlichen Gewässern, von denen Abflussmengen und Zahlen der anliegenden Einwohner vorliegen, auszumachen waren.



**Abbildung 21a:      Legende s.u.**



**Abbildung 21b:** Entwicklung der Summenkonzentrationen [ng/L] von neun Antibiotika in berechneten theoretischen Abwässern in den Einzugsgebieten von acht Einzelgewässern aus dem Großraum Köln-Bonn innerhalb der Zeit von Dezember 2002 bis Januar 2004

Auch in den Untersuchungen im Blac-Bericht wurde für manche Arzneimittel eine saisonabhängige Variation der Konzentrationen in Kläranlagenabläufen entdeckt [55]. Dabei handelte es sich zwar um Wirkstoffe aus Hustenmittel und Nasensprays und nicht um Antibiotika, aber ebenfalls Stoffe, die besonders in der Winterzeit zur Anwendung gelangen. Die höchsten Konzentrationen konnten in den Monaten November bis März gefunden werden, mit Spitzen im Januar und Februar. Zum Frühjahr und Sommer sanken die Konzentrationen ebenfalls deutlich ab und stiegen im nächsten November wieder an. Die Konzentrationen im Frühjahr wurden dabei neben der Behandlung von Erkältungen und Grippe auf die Anwendung bei Allergikern zurückgeführt, ein kleiner Anstieg im Sommer auf die Sommergrippe. Auch wenn hier in den Untersuchungen im Sommer kein Anstieg zu verzeichnen war, so konnten die gleichen Tendenzen jedoch sehr wohl auch anhand der Antibiotika erkannt werden, wobei darauf hingewiesen werden soll, dass in den Untersuchungen die Konzentrationen in den Oberflächengewässern bestimmt wurden, also nicht in der Matrix Abwasser (dazu siehe Kap.



3.3) selbst, und dass nur die intakten Ursprungssubstanzen nachgewiesen werden und nicht die Metaboliten (Ausnahme Erythromycin). Dennoch können, auch noch nach den Abbauschritten, denen die Stoffe im Körper und in der Kläranlage unterliegen, die Umweltzusammenhänge und die Verbrauchsgewohnheiten anhand der Umweltkonzentrationen sehr treffend erkannt werden.

**d) Ermittlung der Frachten in den Gewässern**

Bisher sind die jahreszeitlichen Unterschiede nur anhand der Kalkulationen in den berechneten theoretischen Abwässern in den Flussgebieten bestimmt worden. Dabei wurde die vorherige Annahme verwendet, dass die Abwasservolumina pro Person fix sind, bzw. in den verschiedenen Gebieten nicht sonderlich variieren. Um unabhängig von diesen Abwassermengen zu genaueren Aussagen bezüglich des verbrauchsabhängigen Auftretens von Antibiotika in der Umwelt zu kommen, können die Frachten auf Basis der Konzentrationen und der Wasserabflussmengen ausgerechnet werden. Dadurch kann man die innerhalb eines Tages mit einem Gewässer abfließenden Mengen an Antibiotika abschätzen und mit den Frachten an den anderen Probetagen vergleichen. Da die Bevölkerung in einem gewissen Gebiet innerhalb des Jahres nicht besonderen Veränderungen in Bezug auf die Einwohnerzahl unterliegen sollte, hat man eine von der Abwassermenge unabhängige Größe (Tab. 20).

**Tabelle 20: Tagesfrachten der Summe von neun Antibiotika [g] in neun Oberflächengewässern im Großraum Köln-Bonn in der Zeit von Dezember 2002 bis Januar 2004**

<b>Gewässer</b>	<b>Dez. 2002</b>	<b>Januar 2003</b>	<b>März 2003</b>	<b>Mai 2003</b>
Agger	257,75	133,82	84,94	30,08
Bröl	46,82	19,15	17,72	6,05
Dhünn	21,10	3,34	16,29	4,80
Erfst	72,07	49,54	39,03	17,09
Neffelbach	6,55	3,22	3,34	2,15
Rotbach	4,05	2,15	2,96	0,75
Sieg	184,70	103,45	201,42	32,08
Swist	17,65	11,95	17,36	5,09
Wupper	273,70	291,03	309,72	161,65
	<b>Juli 2003</b>	<b>September 2003</b>	<b>November 2003</b>	<b>Januar 2004</b>
Agger	49,09	62,21	175,61	143,28
Bröl	10,12	9,55	10,00	19,23
Dhünn	3,43	1,57	10,40	10,38
Erfst	23,80	21,49	29,95	45,16
Neffelbach	2,66	1,20	2,56	5,21
Rotbach	0,28	0,40	1,16	3,23
Sieg	38,22	65,97	93,73	183,59
Swist	3,59	2,13	3,50	14,33
Wupper	160,33	121,03	537,32	343,31

---

Auch anhand dieser Tagesfrachten lässt sich die Veränderung im Jahresverlauf gut ablesen. Die niedrigsten absoluten Gehalte an Antibiotika sind in den Monaten Mai, Juli und September zu sehen, die höchsten im Dezember 2002 (bzw. November 2003 in der Wupper). Deutlich wird die Disparität zwischen den Konzentrationen in den Gewässern und den tatsächlichen Frachten: Erstens in Bezug darauf, dass bedingt durch die Wasserstände in den Gewässern und die ungewöhnliche Trockenheit des Sommers 2003 sehr hohe Konzentrationen in den Sommermonaten gemessen wurden, die Frachten jedoch genau dann am niedrigsten waren, bzw. in den Monaten mit Hochwasser zwar sehr niedrige Konzentrationen in den Flüssen zu finden waren, aber die Frachten dennoch, da es Januar und März waren, sehr hoch lagen. Zweitens in Bezug auf die verschiedenen Flussgebiete, da Swist und Neffelbach zwar die höchsten Konzentrationen an Antibiotika aufwiesen, aber im Vergleich zu anderen Flüssen nur sehr geringe Frachten transportieren. Dagegen zeigt beispielsweise die Sieg nur moderate Konzentrationen, aber sehr hohe Frachten. Das heißt, dass zwar mitunter in kleinen Flüssen und Bächen sehr hohe Konzentrationen gemessen werden und sie zu den belastetsten gehören können, dass sie aber in Bezug auf das Gesamtvorkommen von Antibiotika in der Umwelt nur nachrangiger Ordnung sind.

Insgesamt verglichen, liegen die Frachten in den beobachteten Gewässern am Tag zwischen 280 mg (Rotbach im Juli) und dem zweitausendfachen davon mit 540 g (Wupper im November). Ansonsten können je nach Gewässergröße und Monat alle möglichen Massen pro Tag gefunden werden. So unterschiedlich die Frachten in Rotbach und Wupper auch sind, so sind die theoretischen Kläranlagenabwässer darin (siehe Tab. 18) nur äußerst moderat verschieden. Aufgrund des geringeren Anteiles von Abwasser im Rotbach resultieren daraus dann geringere Konzentrationen im Gewässer. Weisen bei geringen Konzentrationen die Flüsse und Bäche zusätzlich noch geringe Abflussmengen auf, so resultieren nur geringe Frachten. Die Abflussmengen liegen beim Rotbach an den Probeterminen zwischen 0,19 und 0,93 m<sup>3</sup>/s und bei der Wupper zwischen 6,0 und 24,1 m<sup>3</sup>/s. Die Frachten werden, zumal fast nur der Eintrag von Humanantibiotika durch die Kläranlagen erkannt werden kann, zunächst durch die Anzahl der Einwohner im Einzugsgebiet bestimmt. So leben im Einzugsgebiet des Rotbaches vor der Probenahmestelle 18.600 Personen, wohingegen in das Wasser der Wupper die Arzneimittelrückstände von immerhin 778.000 Personen (also mehr als vierzig Mal so viel) eingeleitet und weitertransportiert werden. Dass dennoch gewisse Unterschiede zwischen den Gewässern zustande kommen, die nicht alleine aufgrund der Einwohneranzahl begründet sind, und dazu führen, dass der Faktor der Bevölkerung (zwischen Rotbach und Wupper 40×) nicht auch genau im gleichen Maße in den Frachten wiedergefunden werden kann, liegt an weiteren Einflussfaktoren. Erkennbar war eine weitere Variable auch schon daran, dass sich die theoretischen Abwässer der Regionen unterschieden. Auch zwischen der Agger und

der Erft, die mit 273.000 bzw. 231.000 Einwohnern einen vergleichbaren Gesamteintrag von Humanantibiotika erwarten lassen dürften, bestehen in den real beobachteten Frachten durchaus gewisse Unterschiede. Komparable Frachten bei größenordnungsmäßig ähnlicher Anliegerzahl sind in den Flüssen Rotbach und Neffelbach enthalten, Erkennbar sowohl an der Gesamtfracht, als auch an den Frachten der einzelnen Antibiotika. Von den Einwohnerzahlen in den Gebieten müsste die Summe der Frachten aus Sieg und Agger (zusammen 719.000) ähnliche Werte ergeben wie die Frachten der Wupper. Größenordnungsmäßig kommt dies sowohl in der Summenfracht, als auch in den Einzelfrachten sogar hin (Tab. 21). Betrachtet man die Frachten an Erythromycin, so zeigen hierbei Erft und Agger ebenso wie bei der Summenfracht deutliche Unterschiede, die sich nicht mit der Bevölkerungszahl erklären lassen. Obwohl die Unterschiede in den Einwohnerzahlen zwischen Swist und Dhünn und zwischen Bröl und Dhünn vom Faktor her drei bzw. zwei betragen, so sind die Frachten in diesen Flussgebieten jedoch durchaus vergleichbar in der Summe und in der Einzelfracht.

**Tabelle 21: Tageseinzelfracht von Erythromycin [g] in neun Oberflächengewässern im Großraum Köln-Bonn in der Zeit von Dezember 2002 bis Januar 2004**

<b>Gewässer</b>	<b>Dez. 2002</b>	<b>Januar 2003</b>	<b>März 2003</b>	<b>Mai 2003</b>
Agger	60,75	21,65	11,66	4,07
Bröl	14,53	4,57	3,80	1,00
Dhünn	4,38	n.n.*	1,38	0,58
Erft	25,98	10,27	9,03	1,80
Neffelbach	1,69	0,80	0,93	0,14
Rotbach	1,08	1,00	1,68	0,10
Sieg	4,43	13,79	28,77	5,03
Swist	3,18	2,31	3,47	0,41
Wupper	72,89	60,28	75,46	24,49
	<b>Juli 2003</b>	<b>September 2003</b>	<b>November 2003</b>	<b>Januar 2004</b>
Agger	5,07	7,14	53,26	24,05
Bröl	2,04	2,07	3,13	3,32
Dhünn	0,30	n.n.*	5,92	2,31
Erft	2,96	1,08	5,72	6,87
Neffelbach	0,24	0,14	0,25	0,37
Rotbach	0,05	n.n.*	0,35	0,64
Sieg	3,71	9,49	27,05	24,02
Swist	0,17	0,07	0,58	1,52
Wupper	22,25	15,06	120,23	53,91

\* n.n. = nicht nachweisbar

Die Höhe der Frachten kann zwischen Sommer und Winter ganz beträchtlich schwanken, wobei es deutliche Unterschiede in der Schwankungsbreite der einzelnen Gewässer gibt. So betragen die jahreszeitlich bedingten Unterschiede in Agger, Wupper, Erft und Sieg nur das vier- bis fünffache (auch Neffelbach sechsfach) in der Summe. In anderen Gewässern hingegen sind die Unterschiede noch deutlicher, wie bei Swist und Bröl mit einer achtfach höheren Menge im Winter, bzw. in Dhünn und Rotbach mit dem 13-15fachen der Menge. Noch gravierender sind die Differenzen in der Einzelfracht von Erythromycin, wobei in manchen Monaten zum Teil Gehalte nahe der Bestimmungsgrenze oder darunter gemessen werden konnten und somit auch die Frachten entsprechend niedrig waren. Größeren Schwankungen in den Gehalten scheinen insgesamt die kleineren Gewässer zu unterliegen. In den größeren, die mit ihren Einzugsbereichen die Einleitungen von mehr als 200.000 Einwohnern beinhalten und die durch ihre Einzugsgebietsflächen Einleitungen aus vielen verschiedenen kleineren Zuflüssen bekommen, scheint es eher einen Ausgleich möglicherweise vorhandener Differenzen in den einleitenden Vorflutern zu geben. In den kleinen Gewässern hingegen kann bei einer Grippewelle der Unterschied im Verbrauchsverhalten und in den Einleitungen direkt an den Oberflächengewässern zu erkennen sein. Ist die Grippewelle vorüber, so ist in den Gewässern danach entsprechend weniger oder gar nichts mehr zu finden. Eine Rolle bei diesen Schwankungen spielt auch die Anwesenheit von Krankenhäusern an den Flussgebieten, durch die ein kontinuierlicher Eintrag von Antibiotika geschieht. Durch einen solchen Basiseintrag würde ein Gewässer nicht so gravierenden Änderungen unterliegen.

Von der absoluten Höhe der Frachten gesehen, haben die Flüsse mit mehr als 200.000 Anwohnern Gehalte an Erythromycin von 4-61 g/Tag (Agger) bzw. 1-26 g/Tag (Erft). Flüsse mit etwa 20-30.000 Anwohnern enthalten 0,1-1 g/Tag (Rotbach), 0,1-1,7 g/Tag (Neffelbach) und 0,3-5,9 g/Tag (Dhünn). Vergleicht man diese Gehalte mit Literaturwerten einer Studie aus der Schweiz über das Vorkommen von Makroliden in Gewässern [103], so sieht man, dass Erythromycin dort meist gar nicht gefunden werden konnte. In den Kläranlagenabwässern wurde nur in Kloten-Opfikon (26.000 Anlieger) ERY mit 1,7-2,9 g/Tag gemessen. In anderen Kläranlagen mit 275.000 bzw. 35.000 Anwohnern wurde es nicht gefunden, wohl aber Clarithromycin mit 26-58 g/Tag bzw. 0,8-2,4 g/Tag (in Kloten 1,2-2,7 g/Tag). In der Schweiz beträgt der durchschnittliche Konsum von Erythromycin nur ca. 24 mg/Person im Jahr, von Clarithromycin jedoch 254 mg/Person. In Deutschland wird Erythromycin mit einer Menge von 175-237 mg/Person im Jahr konsumiert. Daher sind die gefundenen Frachten von Clarithromycin in der Schweiz sehr vergleichbar mit den hier gefundenen Frachten von ERY. Besonders in Bezug auf die Anzahl der angeschlossenen Einwohner korrelieren die Zahlen aus der Schweiz und aus Nordrhein-Westfalen sehr gut. Die für die Schweiz ungewöhnlich hohen Frachten an ERY in Kloten waren bedingt durch den Flughafen und die internationalen

Fluggäste, in deren Heimatländern deutlich mehr ERY pro Person konsumiert wird, als in der Schweiz.

Im Blac-Bericht wurde die Feststellung gemacht, dass die Frachten der Arzneistoffe in Deutschlands Gewässern vergleichbar mit denen von Pflanzenschutzmitteln sind, da auch diese in den Flüssen in Konzentrationen im ng/L Bereich zu finden sind. Allerdings ist der Eintrag von Pflanzenschutzmitteln noch stärker saisonal abhängig. Hochgerechnet auf das gesamte Jahr, ergeben sich für die größeren Flüsse im Probenahmegebiet Jahresfrachten in einer Größenordnung von mehreren Kilogramm (siehe Tab. 22). Die Werte basieren dabei auf den Durchschnittskonzentrationen innerhalb der sechs Probemonate des Jahres 2003, verrechnet mit den durchschnittlichen Jahresabflussmengen<sup>32</sup>.

**Tabelle 22: Jahresfrachten von CLI, ERY, SMX und TRI in vier großen Flüssen im Großraum Köln-Bonn [kg]**

	<b>Agger</b>	<b>Erft</b>	<b>Sieg</b>	<b>Wupper</b>
Clindamycin	9,11	2,87	12,17	28,05
Erythromycin	6,92	1,87	11,55	22,02
Sulfamethoxazol	43,87	7,48	38,10	52,08
Trimethoprim	3,74	0,45	3,07	16,07

Die transportierten Mengen sind dabei proportional zur Anzahl der Bevölkerung im Einzugsgebiet, wenn es auch im Vergleich mancher Flüsse miteinander durchaus Abweichungen geben kann.

Nochmals auf die Tagesfrachten zurückkommend, lagen diese beispielsweise für ERY zwischen 100 mg und 120 g. Um sich diese Zahlen ein wenig genauer vorstellen zu können, sei darauf hingewiesen, dass die Einzeldosis in einer Tablette meist etwa 500 mg beträgt. Dementsprechend konnten unter Bedacht auf die Abbaubarkeit im Rotbach oder im Neffelbach im Juli 2003 abstrahiert ausgedrückt die Rückstände einer einzigen Tablette gefunden werden, oder aber die Rückstände aus wenigen dermalen Behandlungen. Folglich also nur aus der Behandlung eines Bruchteiles der Bevölkerung in dem Gebiet von etwa 20.000 Personen. Die Mengen in der Wupper von 15 bis 120 g pro Tag betrachtet, wären es insgesamt 30 bis 240

<sup>32</sup>

die mittlere Konzentration, der einzelnen Antibiotika, die hier verwendet wird, beruht lediglich auf Messungen aus sechs Probenahmetermen, ist daher nicht gleichbedeutend mit einer Durchschnittskonzentration, die auf kontinuierlichen Messungen beruhen würde, kann aber, da die Proben im zweimonatlichen Abstand gezogen wurden und außerdem verschiedenste hydrologische Zustände auftraten, als Anhaltspunkt für eine ungefähre Jahresmittelkonzentration dienen und für die Berechnung vergleichender Frachten herangezogen werden.

Tabletten, die als Rückstände noch vorhanden sind, also bei einem durchschnittlichen Abbau von 50 % innerhalb der Kläranlagenprozesse und 40 % im Körper ursprünglicherweise 100 bis 800 Tabletten. Mit einer dreimaligen Applikation von 500 mg pro Tag ergäbe dies 30 bzw. 270 DDD, die innerhalb eines Tages während der Behandlung von Patienten konsumiert werden. Bezogen auf die Gesamtbevölkerung von 778.000 anliegenden Einwohnern macht dies eine Medikation von 0,004 bzw. 0,035 % der Bevölkerung aus, also in dem einen Sommermonat von einer Person pro 23.000 und im Monat mit der höchsten Fracht von einer Person pro 2.900. Dies scheint zwar auf den ersten Blick eine recht geringe Rate zu sein, ist aber lediglich auf Präparate mit Erythromycin als Wirkstoff bezogen. Daher dürfte die Gesamtbehandlung der Bevölkerung mit Antibiotika wesentlich höher und häufiger ausfallen, da Erythromycin noch nicht einmal zu den am häufigsten verordneten Antibiotika gehört und Penicilline und Sulfonamide wesentlich öfter eingesetzt werden. Die Tagesfracht von Sulfamethoxazol in der Wupper betrug im September 2003 66 g und im November 2003 230 g. Den Abbau in Kläranlage und Körper zugerechnet, ständen damit auf der Konsumseite 660 bzw. 2300 g pro Tag<sup>33</sup>. Sulfamethoxazol wird in einer täglichen Dosis von 1600 mg angewendet. Die Anzahl der DDD wäre somit 400 bzw. 1400. Die prozentuale Medikation beträgt mit Cotrimoxazol<sup>®</sup> Präparaten dadurch 0,05 bzw. 0,2 %, oder anders ausgedrückt eine Person pro 2000 im September und pro 500 im November.

Um den Anteil der behandelten Bevölkerung in den einzelnen Regionen besser vergleichen zu können, kann einerseits die schon dargestellte Gegenüberstellung der verschiedenen berechneten theoretischen Abwässer dienen (siehe Kap. 3.4.5. c), andererseits aber genauer durch die Tagesfracht pro Einwohner verdeutlicht werden. Dadurch wird die Unsicherheit des tatsächlichen Abwasseranteils umgangen, da möglicherweise das Volumen an Abwasser, welches in den Gewässern enthalten ist, nicht zwangsläufig innerhalb des Jahresverlaufs identisch ist und außerdem auch in den verschiedenen Regionen nicht unbedingt genau gleich hoch ist. Jedenfalls ist es wahrscheinlich, dass die Anzahl der Bevölkerung im zeitlichen Verlauf eines Jahres in einer Region keinen großen Schwankungen unterliegt und zwischen den Regionen die Zahlen relativ konstant bleiben. Lediglich im Sommer kann es sein, dass die Bevölkerungszahl bedingt durch die Urlaubszeit leicht abnimmt und der Betrag der Fracht pro Einwohner eigentlich etwas höher ist (ein solcher Einfluss würde sich aber auch auf den Abwasseranteil niederschlagen, der dann niedriger als berechnet wäre). In den betrachteten Proben hat die Sommerurlaubszeit mit einer verringerten Bevölkerungszahl möglicherweise eine

---

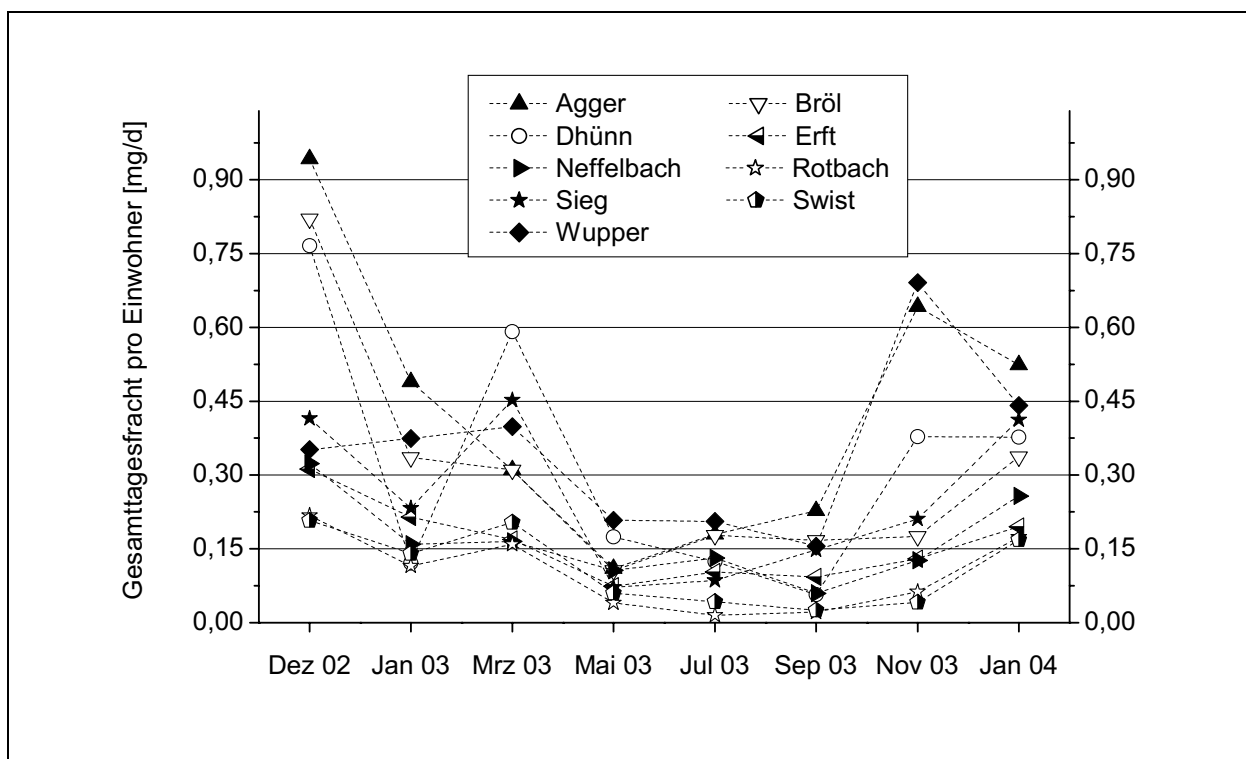
<sup>33</sup>

Es kann sein, dass sich aus dem Hauptmetaboliten N-4-Acetylsulfamethoxazol im Gewässer wieder die Ausgangssubstanz zurückbildet und somit die Zahl der hochgerechneten Konsumseite zu hoch angesetzt ist, da ein Abbau im Körper von 80 % eingerechnet wurde.

Auswirkung auf die Proben von September, die zur Zeit der Schulferien in Nordrhein-Westfalen gezogen wurden.

### e) Frachten pro Einwohner

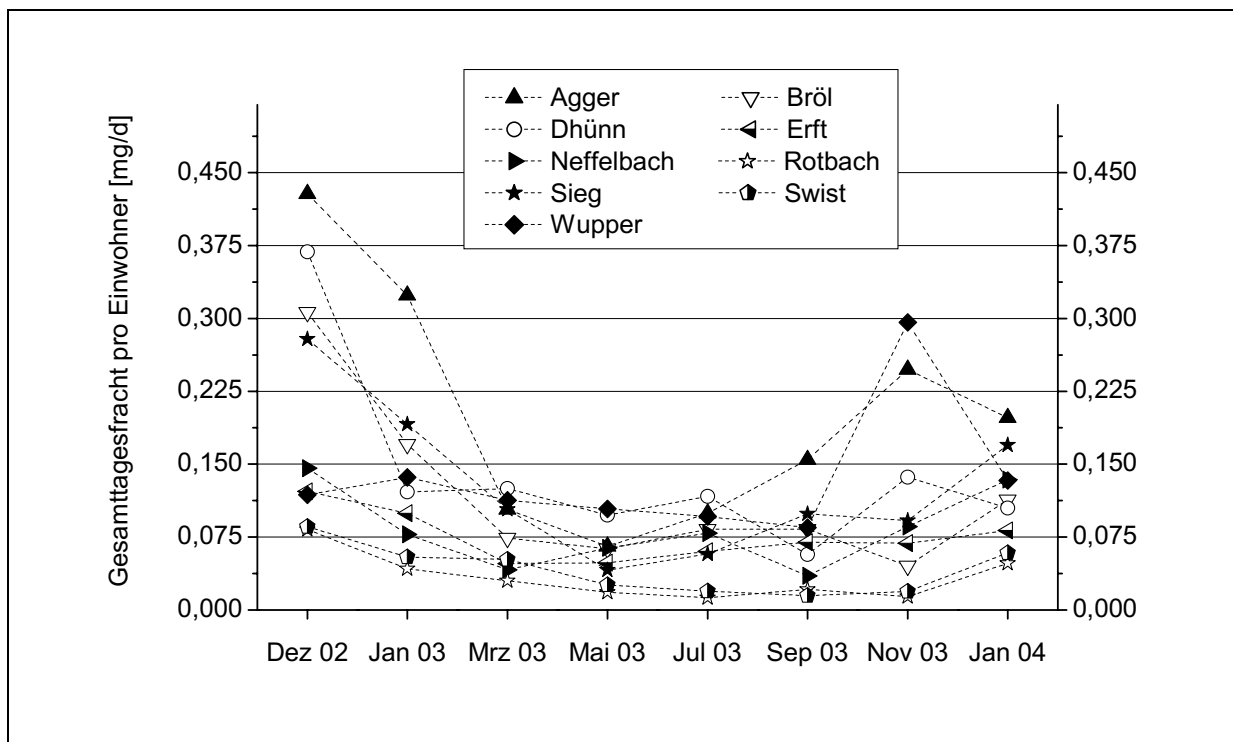
Aus den Summenkonzentrationen von neun Antibiotika in den Gewässern, den jeweiligen Wasserabflussdaten zu den verschiedenen Probenahmeterminen und den Einwohnerzahlen in den Einzugsgebieten vor den jeweiligen Probenahmestellen, die anhand der Broschüre „Entwicklung und Stand der Abwasserbeseitigung in Nordrhein-Westfalen“ [107] zum Erhebungszeitpunkt 2000 entnommen werden, können die Tagesfrachten pro Einwohner zu jedem einzelnen Probenahmezeitpunkt ausgerechnet werden (Abb. 22).



**Abbildung 22:** Variation der Tagesfrachten, als Summe von neun Antibiotika, pro Einwohner [mg/d] in neun verschiedenen Flüssen Nordrhein-Westfalens innerhalb des Jahresverlaufes. Die gestrichelten Linien deuten den Verlauf der Konzentrationen in der Jahresentwicklung an.

Man erkennt, ebenso wie auch schon in Abb. 20 die jahreszeitliche Abhängigkeit der Antibiotikagehalte mit gewissen Frachtspitzen in Dezember, März und November, die wahrscheinlich einhergehen mit einem erhöhten Verbrauch durch die allgemeine Krankheitssituation. Diese Entwicklung ist in der Bevölkerung in jedem einzelnen Flussgebiet zu beobachten. So ist die gleiche Tendenz zwar zu sehen, jedoch nicht in der gleichen Ausprägung. Wäre die Eintrags-

situation gleich, so wäre primär mit den gleichen Frachten pro Einwohner zu rechnen. Besonders hoch zu gewissen Zeiten sind die Tagesfrachten in den Gewässern Agger, Bröl, Dhünn und Wupper. Eher niedrig dagegen in Erft, Neffelbach, Rotbach und Swist. Dies zeigt wieder einmal, dass die Konzentrationen in den Gewässern mit den absoluten Einträgen und dem Konsum in der Bevölkerung nicht immer proportional sind. Die Frachten pro Person liegen in der Summe im Winter zwischen 0,15 und 0,9 mg/Tag und im Sommer zwischen 0,02 und 0,2 mg/Tag. Die Tagesfracht pro Person von Sulfamethoxazol beträgt im Winter zwischen 0,04 und 0,4 mg/Tag und im Sommer zwischen 0,01 und 0,15 mg/Tag (siehe Abb. 23). Bei Clindamycin zwischen 0 und 0,18 mg/Tag im Winter, im Sommer zwischen 0 und 0,05 mg/Tag. Die Fracht von Sulfamethoxazol ist also erwartungsgemäß aufgrund der Anwendungshäufigkeit und der PEC deutlich höher als beispielsweise die von Clindamycin.



**Abbildung 23:** Variation der Tagesfrachten von Sulfamethoxazol pro Einwohner [mg/d] in neun verschiedenen Flüssen Nordrhein-Westfalens innerhalb des Jahresverlaufes.

Rechnet man bei Sulfamethoxazol und Clindamycin die jeweiligen Abbauraten mit ein, so kann man im Winter Mengen pro Person und Tag von 0,4-4 mg SMX und bis 1,2 mg CLI und im Sommer von 0,1-1,5 mg SMX und bis 0,33 mg CLI erwarten. Mit den durchschnittlichen täglichen Dosen bei üblicher Anwendung zur Bekämpfung von bakteriellen Infektionen aller Art von 1600 mg SMX bzw. 1200 mg CLI lässt sich ausrechnen, dass für eine komplette



DDD an SMX im Winter 4000 bzw. 400 Personen erforderlich sind. Oder anders ausgedrückt, dass eine Person von 4000 bzw. 400 zu dieser Zeit in der entsprechenden Gegend Sulfamethoxazolpräparate genommen hat. Im Sommer ist es eine Person pro 16.000 bzw. pro 1.100. Bei Clindamycin liegt dieser Medikationsstatus im Winter bei bis zu einer Person pro Tausend meist aber deutlich darunter, im Sommer wird sogar nur höchstens eine Person pro 3600 permanent mit Clindamycinpräparaten behandelt. Die Zahl der Behandlungen mit Clindamycin liegt folglich, wie auch schon bei Erythromycin gesehen, weit unter der Anzahl der Personen, die Cotrimoxazol<sup>®</sup> als antibiotisch wirkendes Medikament einnehmen. Schaut man einmal auf die durchschnittlichen monatlichen Frachten der Flussgebiete, so hat man als Mittelwert der Frachten der neun Gebiete in den Wintermonaten (November, Dezember und Januar) 0,144 mg/Tag und Person von SMX und 0,073 mg/Tag und Person von CLI. Abbauraten berücksichtigt, sind dies 1,44 bzw. 0,487 mg pro Tag. Im Durchschnitt der Regionen im Winter erhält daher von 1100 Personen eine einzige Sulfamethoxazol. Bei Clindamycin sind es im Schnitt von 2500 Personen eine einzige. In den Sommermonaten (Frachten gemittelt über alle Flussgebiete und über die Monate Mai, Juli und September) betragen die Frachten in den Fließgewässern pro Person und Tag 0,066 mg an SMX und 0,025 an CLI, bzw. an ursprünglichen Frachten 0,656 mg SMX und 0,167 mg CLI. Als Durchschnitt der Behandlung im Sommer mit Sulfamethoxazol nimmt von 2400 Personen der Bevölkerung eine einzige SMX ein. Bei Clindamycin ist es im Durchschnitt sogar nur eine Person von 7100. Dennoch ist zu sehen, dass über das gesamte Jahr hin Antibiotika eingenommen werden, wenn auch mit unterschiedlicher Häufigkeit. Bei Erythromycin beträgt die durchschnittliche Behandlungsquote im Winter nur eine von 6000 Personen, im Sommer nur ein Sechstel dieser Quote. Aus diesen Einzelbehandlungsquoten von SMX, CLI und ERY lässt sich berechnen, dass über die gesamten Probenahmegebiete gemittelt, eine Person von etwa 700 Personen im Winter Mittel mit einem dieser drei Wirkstoffe einnimmt. Berücksichtigt man noch die weiteren Antibiotika, die angewandt, aber hier nicht untersucht werden, so ist es im Winter sogar eine Person von nur wenigen Hundert, die mit Antibiotika behandelt wird. Dies ist jedoch gemittelt über mehrere Monate und über die verschiedenen Regionen. Betrachtet man die einzelnen Flussgebiete, so kann es zu gewissen Unterschieden kommen, wie gezeigt wurde.

Diese Unterschiede, die zwischen den verschiedenen Gebieten bestehen, sind entweder anhand der Berechnungen zur Behandlungsquote zu erkennen, oder auch direkt an den Tagesfrachten pro Person, wie sie von Sulfamethoxazol in Abb. 23 dargestellt sind. Sie scheinen zu der Annahme zu führen, dass in der einen Region mehr Leute Antibiotika verschrieben bekommen und einnehmen, als in einer anderen. Eigentlich würde man erwarten, dass die Frachten pro Person in den verschiedenen Gebieten ziemlich identisch sein sollten, da man

vermutete, dass auch in verschiedenen Gegenden eine gleiche Erkrankungshäufigkeit der Bevölkerung vorliegt. Woher aber kommt es nun, dass sich die Antibiotikamenge pro Person zum Teil sehr deutlich voneinander unterscheidet? Benötigen die Leute in den Einzugsgebieten von Agger, Bröl, Dhünn und Wupper mehr Antibiotika als in den Einzugsgebieten von Erft, Neffelbach, Rotbach und Swist oder sind sie öfter von Infektionen betroffen?

### ***Erklärungsansätze für Personenfrachtunterschiede***

Nicht erwartete Unterschiede tauchten schon im vorletzten Kapitel 3.4.5 c) in den Konzentrationen der berechneten theoretischen Abwässer auf und waren auch hier in Bezug auf die Frachten pro Person und Tag zu sehen. Denkbar sind verschiedene Gründe, die dazu führen können, dass die Regionen in gewissem Maße voneinander differieren. Sie sollen hier beschrieben und erläutert werden. Diese Gründe haben allerdings nicht die gleiche Relevanz, so dass vor allem der letztangeführte als plausibelste Erklärung für das unterschiedliche Regionalverhalten dienen kann.

#### ***1. Unterschiede in den Erkrankungszuständen***

Die erste Erklärung, die sich anbietet, ist ein möglicherweise unterschiedlicher Erkrankungszustand, so dass in manchen Regionen eine Erkältungswelle vielleicht nicht ausbricht und daher weniger Leute behandelt werden müssen. Allerdings müsste aufgrund der zum Teil recht großen Einzugsgebiete eine solche Krankheits- oder Gesundheitssituation nicht nur lokal auf ein paar Orte beschränkt sein, sondern weiträumige Gebiete erfassen (sonderbarerweise verlaufen die Gewässer mit niedrigeren Frachten pro Person, bzw. die Abwässer mit niedrigeren Konzentrationen alle linksrheinisch, wohingegen die mit höheren Konzentrationen im rechtsrheinischen Gebiet anzutreffen sind). Es ist daher schwierig Gründe dafür zu finden, warum in einer Großregion die Menschen gesünder sind als in einer anderen. In den Wintermonaten könnte das bedingt noch mit dem Auftreten von Erkältungswellen zu erklären sein. Allerdings sieht man nicht nur im Winterhalbjahr in den besagten Regionen (Erft, Neffelbach, Rotbach und Swist) die niedrigen Frachtzahlen pro Person, sondern auch im Sommer, weshalb diese Begründung nicht genau zutreffen kann. Dass die Personen in diesen Regionen auch im Sommer weniger bakterielle Infektionen haben sollten (der Basisverbrauch an Antibiotika ebenfalls geringer sein soll) und in anderen 10mal mehr Infektionsbehandlungen vorgenommen würden, ist daher nicht stichhaltig und lässt diesen Begründungspunkt ins Leere laufen.

#### ***2. Unterschiede in den Verschreibungspraktiken***

Möglich ist es, dass die Ärzte in den verschiedenen Gebieten eine andere Verschreibungspraxis haben und in einer Region eher Sulfamethoxazol, Clindamycin und Erythromycin als Wirkstoffe verschreiben, in einer anderen hingegen möglicherweise eher Penicilline und Fluorochinolone, bzw. andere Makrolidwirkstoffe. Dennoch wäre es seltsam, wenn in den vier Gebieten mit niedrigen Frachten pro Person überall die Ärzte diese drei Wirkstoffe gleichsam seltener verschrieben. Dass vielleicht örtlich begrenzt manche Ärzte statt Erythromycin eher ein anderes Makrolid wie Roxithromycin oder Clarithromycin verschreiben, mag zwar noch vorstellbar sein, aber da die Wirkstoffe speziell auf bestimmte Erregerspezies hin angewandt werden, wäre es beispielsweise fraglich, warum dann Sulfamethoxazol als quasi konkurrenzloses Sulfonamid (es ist das üblichste und es gibt nur wenige andere Sulfonamide im Humanbereich auf dem Markt) in gewissen Gebieten kaum mehr eingesetzt wird, wo es doch ein gut wirksames Mittel gegen grampositive und gramnegative Kokken ist. Daneben käme die Frage auf, warum in manchen Gebieten es gleichzeitig zu sehen ist, dass die Frachten von Erythromycin, Clindamycin und Sulfamethoxazol niedriger sind, als anderswo; als würde auf die Verschreibung all dieser drei Stoffe zusammen verzichtet werden, bzw. weniger von allen dreien verbraucht werden, als anderswo. Folglich könnte dieser Begründungspunkt zwar zum Teil für Einzelfälle und ein einzelnes Antibiotikum dienen, aber nicht zur Erklärung der Gesamtsituation in den verschiedenen Flussgebieten.

### ***3. Unterschiede in der Krankenhausdichte in den Einzugsgebieten***

Ein Erklärung für ein unterschiedliches Eintragsverhalten der Gesamtzahl von Antibiotika könnte auch daher rühren, dass in Einzugsgebieten mancher Flüsse mehr Krankenhäuser liegen, als von anderen. Da Krankenhäuser mit dem Antibiotikaverbrauch der Patienten bei der Berechnung der personenbezogenen Frachten bzw. der Abwasserkonzentrationen aus den Oberflächenwasser-konzentrationen nicht berücksichtigt worden sind, könnte es tatsächlich sein, dass sie gewisse Unterschiede in den Frachten bewirken können. Dies wäre dann der Fall, wenn Personen aus dem Einzugsgebiet eines Flusses in einem Krankenhaus behandelt werden, dessen Abwässer den Vorflutern in einem anderen Einzugsgebiet eingeleitet werden. Außerdem könnten Unterschiede dadurch zustande kommen, dass die Zahl der behandelten Patienten (Bettzahl) in einem gewissen Gebiet höher ist als in einem anderen. Dadurch wäre die Fracht pro Person geringer als wie hier berechnet, da die Fracht auf mehr Personen zu beziehen ist, als eigentlich in dem Gebiet wohnen. Ein höherer Basiseintrag in Gebieten mit größerer Patientenzahl hätte in einem Einzugsgebiet sowohl im Winter als auch im Sommer Auswirkungen, wodurch unter Umständen Unterschiede der Flussgebiete erklärbar sind. Allerdings ist auch dieser Begründungspunkt nur bedingt haltbar; zum einen, da dem Verfasser nicht bekannt ist, wie sich die Bettzahl in den Regionen tatsächlich verhält. Zum anderen müsste als Konsequenz der Eintrag von Antibiotika, die im Krankenhausbereich verwen-

det werden, in Gebieten niedriger Krankenhausdichte niedriger sein, als in anderen. Gemäß der Erhebung der Verbrauchsmengen von Antibiotika im Krankenhausbereich und der Abgabe über Apotheken [55]<sup>34</sup>, macht der Absatz von Sulfamethoxazol, Clindamycin und Erythromycin über die Krankenhäuser nur einen geringen Teil der Gesamtmengen dieser Antibiotika aus. Circa 90 % der Gesamtmengen von SMX und ERY und 80 % von CLI werden über die Apotheken abgegeben und somit im häuslichen Bereich angewendet. Würde durch die geringere Anzahl von Krankenhäusern in einem Gebiet eine Reduzierung des Eintrags von Antibiotika erfolgen, so würde sich das auf das Vorkommen dieser drei Stoffe in der aquatischen Umwelt nur sehr geringfügig auswirken. Sichtbar wäre es lediglich bei solchen Antibiotika, die überwiegend über in Krankenhäusern verwendet werden, wie z.B. Ampicillin (85 %), Penicillin G (94 %) oder Piperacillin (99,8 %).

#### ***4. Unterschiede des Probenahmeortes***

Innerhalb der Gewässer kann nach dem Eintrag von Antibiotika aus den Kläranlagen eine weitere Reduzierung der Gehalte geschehen. Mit dieser Reduzierung ist nicht der Verdünnungseffekt durch weitere Zuflüsse gemeint, sondern ein tatsächlicher Abbau oder aber die Senke durch Adsorption an Sedimentpartikel. Je länger Antibiotikarückstände in den Gewässern verbleiben, desto stärker ist der Abbau. Liegt nach dem Eintragungspunkt eine weite Flussstrecke, bevor die Frachten gemessen werden, so kann es sein, dass sich diese auf dem Abschnitt schon deutlich reduziert haben. Somit wäre es denkbar, dass Unterschiede der Flussgebiete durch die Orte der Probenahmestellen zu begründen sind, wenn diese entweder in kürzerer oder weiterer Entfernung zum Eintragungsort liegen.

Die Probenahmeorte von Erft, Neffelbach, Rotbach und Swist (Gewässer mit niedrigen personenbezogenen Frachten) liegen zwischen 7 und 10 km stromabwärts der letzten kommunalen Kläranlageneinleitung. Die Gewässer mit höheren Frachten pro Person liegen zwischen 1 und 15 km abwärtwärts der letzten Einleitungsstelle (Agger 3 km, Bröl 1 km, Dhünn 8 km, Wupper 15 km). Erstens werden trotz der größeren Entfernungen von Wupper und Dhünn darin hohe Werte gefunden und zweitens würden Entfernungen von wenigen Kilometern (auch bei 15 km) wohl nicht zu einer deutlichen Reduzierung der Gehalte führen, da die Verweildauer der Rückstände in den Gewässern bei einer so kurzen Strecke nur recht gering ist. Zwar können Adsorptionen an die Schwebphase vergleichsweise schnell geschehen, (wobei die Wupper mit einem sehr hohen Anteil an Schwebstoffen dennoch höhere personenbezogene Frachten aufweist), zumindest ist aber ein biologischer Abbau oder ein photoinduzierter Abbau in der kurzen Zeit nur von minderer Bedeutung.

#### ***5. Unterschiede in der Beschaffenheit der Oberflächengewässer***

---

<sup>34</sup>

Werte aus der Erhebung des Instituts für medizinische Statistik und des UBA

Denkbar als Begründung für unterschiedliche Frachten pro Person sind auch Gewässerparameter. Wie zuvor angesprochen kann ein Schwebstoffanteil zu einer Reduzierung der Einträge führen. Daher wäre es denkbar, dass Partikel in der Wasserphase, oder aber die Sedimente in manchen Gewässern so beschaffen sind, dass hieran eine gewisse Adsorption erfolgt. Allerdings zeigte ja die Wupper trotz hoher Feststoffanteile auch hohe Frachten pro Person. Möglich wäre dennoch, dass die linksrheinischen Gewässer in ihrer Schwebstoffbeschaffenheit anders aussehen, als die rechtsrheinischen und dass sie zu einer Verringerung der Stoffe führen können, wenngleich auch die Strecke, zwischen Eintrag und Messung nur gering ist. Dagegen spricht, dass Adsorptionsprozesse eigentlich auch schon vorab in den Kläranlagenprozessen stattfinden, wodurch weniger wassergängige Stoffe direkt an den Schlamm gebunden werden. Dies konnte anhand der Fluorochinolone während des Kläranlagenprozesses erkannt werden [61, 108], die anschließend nur im Schlamm, aber nicht mehr oder kaum mehr in der Wasserphase nachweisbar waren. Sedimentuntersuchungen im Blac-Programm erbrachten Gehalte der adsorbierten Stoffe nur nahe der Bestimmungsgrenze was aber auf die Hydrophilie der Stoffe zurückgeführt wurde. Da auch SMX, CLI und ERY eher hydrophilen Charakters sind, ist auch bei ihnen nur mit verminderter Adsorptionsneigung sowohl im Kläranlagenprozess als auch im Oberflächenwasser zu rechnen, und einem nur geringen Einfluss der Sedimente auf die Gehalte in den Gewässern. Dafür spricht auch, dass CLI und SMX nicht in Belebtschlamm nachweisbar waren und ERY nur im niedrigen  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Bereich.

Ein weiterer Gewässerparameter, der hier behandelt werden soll, ist das Verhältnis von Gewässeroberfläche zu Volumen, welches sich auf die Oxidation oder die Photodegradation der Antibiotika auswirken kann. In Bezug auf die untersuchten Gewässer ist die Abschätzung eines solchen Einflusses jedoch sehr schwierig, da jedes der Gewässer sowohl Bereiche hat, in denen es eher breit und flach (also mit großer Oberfläche) ist, als auch Bereiche hat, in denen es schmaler ist, dafür aber tiefer (mit geringer Oberfläche). Durch die Kürze der Fließstrecke vom Einleitungsort zur Probenahme dürfte der Abbau durch diesen Parameter aber kaum erfolgen, auch nicht durch eventuelle Temperaturunterschiede der Flüsse, die zwar zwischen Sommer und Winter deutlich schwanken können, aber nicht entscheidend für eine Reduktion der Gehalte sind. Eher wirkten sich Temperatureinflüsse in den Kläranlagenprozessen zwischen Sommer und Winter mit unterschiedlich starkem bakteriellen Wachstum aus. Dieser Einfluss auf die Konzentrationen wird allerdings eher durch die starken jahreszeitlichen Unterschiede des Konsumverhaltens überdeckt, die sich in der gleichen Weise auswirken.

Die Beschaffenheit der Gewässer kann sich ferner auch auf die Nachweisbarkeit der Stoffe auswirken, nämlich durch eine unterschiedlich stark ausgeprägt Ionensuppression. Es konnte aber gezeigt werden, dass eine Ionensuppression bei den Probenmessungen erfolgt, die sich unterschiedlich stark auf die Bestimmung der verschiedenen Substanzen auswirkt, die aber nicht besonders durch die Probenmatrizes der unterschiedlichen Gewässerprobenextrakte be-

einflusst wird, sondern relativ konstant ist. Zwischen den einzelnen Substanzen gibt es zwar verschieden starke Suppressionen (Clindamycin gar keine Unterdrückung, Erythromycin ca. 40 %, Sulfamethoxazol 10-30 %, Trimethoprim ca. 50 %, eine Berücksichtigung erfolgt innerhalb der Wiederfindungsraten), aber diese sind sowohl in gering belasteten, als auch in stark matrixhaltigen Proben sehr ähnlich. Daher kann auch die Ionensuppression nicht zur Erklärung der Werte unterschiedlicher Frachten pro Person dienen. Zum einen unterscheiden sich die Frachten pro Einwohner in einem Monat zwischen verschiedenen Flüssen leicht um das 5-10fache, wohingegen die Auswirkung der Suppression zwischen verschiedenen Gewässern lediglich im Bereich weniger Prozente liegt, und zum anderen waren unter den Flüssen mit hohen Frachten pro Einwohner auch Wupper und Bröl, die mit größerem Abwasseranteil auch höhere Matrixanteile aufweisen.

### **6. Unterschiede in den Abbauleistungen der Kläranlagen**

Nachdem in den vorherigen Punkten der Einfluss der dort aufgeführten Gründe auf die unterschiedlichen Frachten pro Einwohner, bzw. auf die unterschiedlichen theoretischen Kläranlagenablaufgehalte nur als untergeordnet oder als nicht haltbar erkannt wurde, so dass weder der Erkrankungszustand der Bevölkerung, die Verschreibungsgewohnheiten, die Krankenhäuser, die Probenahmeorte oder die Gewässer selbst als hauptursächlich erkannt werden konnten, gibt es einen weiteren Erklärungsansatz, der die Differenzen tatsächlich erklären kann.

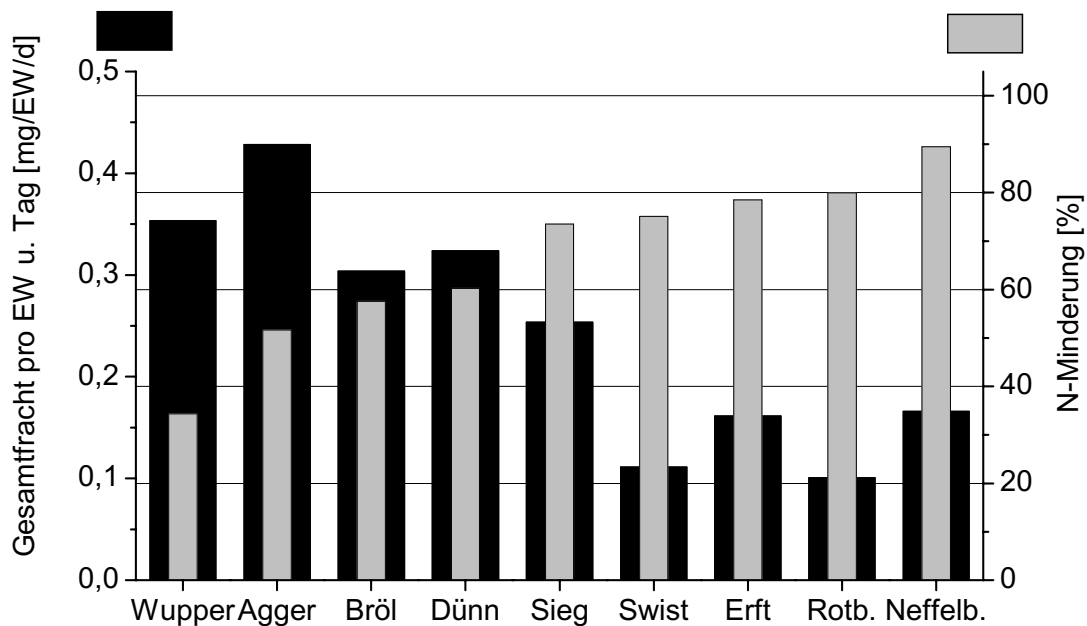
In den Berechnungen der PEC wurde eigentlich von einer durchschnittlichen Abbauleistung der Kläranlagen ausgegangen. Dass Kläranlagen je nach Ausbaustufe in unterschiedlicher Weise Abwässer klären und zu einer Minderung der Schadstoffeinträge führen ist offensichtlich. Aufgrund der Vielzahl von Kläranlagen in den Gewässereinzugsgebieten war eigentlich damit gerechnet worden, dass sich auch die Abbauleistungen mitteln und somit die Unterschiede in den Höhen der Frachten (als absolute Menge) allein aufgrund der Bevölkerungszahlen in den Gebieten resultieren. Wenn man sich aber die Kläranlagen in den einzelnen Flussgebieten genauer ansieht, so kann man erkennen, dass sie im Mittel in einem Gebiet durchaus unterschiedliche Abbauleistungen haben, als in einem anderen Gebiet. Festgemacht werden kann dies an den Fähigkeiten zur Stickstoffminderung. Diese Minderung geschieht durch Mikroorganismen die zunächst im Belebtschlammverfahren (Belüftungsverfahren) größere Moleküle, wie auch Proteine metabolisieren (veratmen) und in niedermolekulare Verbindungen (z.B Nitrat nach der Nitrifikation) überführen [1]. In diesem Prozess, der durch Aerobier geschieht, werden auch Antibiotika teilweise abgebaut. In den meisten Anlagen (besonders in den größeren<sup>35</sup>) erfolgt anschließend als anaerober Prozess der Schritt der Stickstoff-

<sup>35</sup>

Gemäß Anhang 1 für kommunales und häusliches Abwasser der Verordnung über Anforderungen an das Einleiten von Abwasser in Gewässer (Abwasserverordnung – AbwV) vom 23. Oktober 2002 müssen Kläranlagen mit einer Ausbaugröße über 10.000 EW mit einer Stickstoffelimination ausgestattet sein

minderung durch Denitrifikation, während der Nitrat zu Stickstoff reduziert wird. Auch während dieses Schrittes kann ein weiterer Abbau von Antibiotika stattfinden. Verfügen Kläranlagen nicht über dieses letzte Behandlungsverfahren oder aber über gar keine Stickstoffbehandlung, so wird auch die Abbauleistung bezüglich der Antibiotika nur vermindert sein. Vor allem viele der kleinen Abwasserbehandlungsanlagen mit weniger als 5.000 angeschlossenen Einwohnern wenden keine dieser besonderen Verfahren an [107]. Liegen in einem Flussgebiet vermehrt Kläranlagen mit einfachen Abwasserbehandlungen, so werden auch die Einträge der Antibiotika mit dem Ablaufwasser höher sein, als in Gebieten mit moderneren Anlagen.

Es wurden die Stickstoffminderungen<sup>36</sup> der einzelnen Anlagen in einem Gebiet (stromaufwärts der Probenahme) mit der Zahl der angeschlossenen Einwohner multipliziert und durch die Gesamtbevölkerungszahl dieses Gebietes dividiert, um den Mittelwert der Stickstoffelimination zu erhalten (Abb. 46).



**Abbildung 24:** Korrelation der gemittelten Stickstoffminderungsraten in den Flussgebieten [%] mit der mittleren Gesamtfracht aus acht Probenomonaten (Summe von neun Antibiotika) pro Einwohner und Tag [mg], in neun verschiedenen Flüssen in Nordrhein-Westfalen

<sup>36</sup>

als konservativer Ansatz wurden Stickstoffminderungsraten, die als „<25 %“ angegeben waren, mit dem Wert 25 % in die Berechnungen einbezogen.

Sehr deutlich ist zu erkennen, dass die höchsten Frachten pro Einwohner in den Gewässergebieten vorhanden sind, in denen die Kläranlagen die schlechtesten Stickstoffminderungsraten aufweisen. Besonders niedrig sind diese bei der Wupper mit nur knapp über 30 %, aber auch bei Agger, Bröl und Dhünn nur 50-60 %. In dem Bericht [107] kam man daher zu der Folgerung bezüglich der Stickstoffelimination: beim Flussgebiet Sieg<sup>37</sup> „besteht noch ein gewisser Ausbaubedarf, während beim Flussgebiet der Wupper erhebliche Defizite vorliegen“. Dagegen weisen die linksrheinischen Flüsse mit den niedrigen Frachten pro Einwohner die besten Abbauraten für Stickstoff auf.

Daher ist es wahrscheinlich, dass je fortschrittlicher und effektiver die grundsätzlichen Kläranlagenleistungen sind (besonders die biologische Abwasserbehandlung), und je besser die Reduzierung eines Standardparameters wie Stickstoff geschieht, desto besser können auch die Gehalte an verschiedenen Antibiotika innerhalb dieser Prozesse vermindert werden. Somit kann es sehr gut sein, dass die Unterschiede in den Frachten pro Person, bzw. in den theoretisch berechneten Kläranlagenabwässern vor allem durch die Unterschiede in den Kläranlagentypen herrühren. Die eben genannte Schlussfolgerung in [107] lässt sich nun also auch auf die Elimination von Antibiotika beziehen, nämlich, dass bei einigen Zuflüssen im Flussgebiet Sieg noch ein gewisser Ausbaubedarf besteht, während beim Flussgebiet der Wupper erhebliche Defizite vorliegen. Diese Defizite würden jedoch mit dem notwendigen Ausbau, der ja aufgrund der rechtlichen Anforderungen bezüglich der Stickstoffelimination geschehen muss, sowieso einhergehend behoben werden und bedürften daher keiner zusätzlichen Verfahren, die speziell auf Antibiotika abgestimmt sind, um die gleichen Werte (Frachten pro Person, bzw. Abwasserkonzentrationen) zu erhalten, wie sie in den anderen Gewässern vorliegen.

Es ist also sehr wahrscheinlich, dass tatsächlich eine Verbindung zwischen der Abbaufähigkeit für Stickstoff und dem gleichzeitigen Abbau von Arzneimittelrückständen besteht. Daher lässt sich mit diesem Ansatz am plausibelsten erklären, warum es zu Unterschieden der Frachten pro Person in den verschiedenen Flussgebieten kommen kann und warum die berechneten theoretischen Abwässer verschieden sind. Ferner ist es wahrscheinlich, dass die Kläranlagenzuläufe sich in den Flussgebieten nicht sonderlich unterscheiden. Zwar kann es durchaus Unterschiede zwischen einzelnen Zuläufen von Kläranlagen auch innerhalb eines Flussgebietes geben, aber im Mittel dürften in den verschiedenen Gebieten ähnliche Verschreibungsgewohnheiten vorherrschen, somit ähnliche Mengen an Antibiotika pro Person verwendet werden und damit auch ähnliche Konzentrationen in den Kläranlagenzuläufen zu finden sein, so dass das durchschnittliche Zulaufwasser von Kläranlagen an der Agger, der Bröl oder der

---

<sup>37</sup>

Zum Flussgebiet Sieg zählen auch Agger und Bröl, zum Flussgebiet Wupper zählt auch die Dhünn



Wupper sich nicht besonders von dem an Erft, Swist und Neffelbach unterscheidet. Erst mit den angewandten Kläranlagenverfahren resultieren daraus unterschiedlich konzentrierte Abwässer, die eingeleitet werden.

### **3.4.6 Bedeutung der Konzentrationen und Frachten für die Umwelt**

Die in Kapitel 1.1.2.8 vorausgesagten Konzentrationen von Antibiotika in Kläranlagenabwässern und Gülle, sowie die Umweltkonzentrationen in Boden und Oberflächenwasser, mit denen zu rechnen wäre, konnten durch die durchgeführten Untersuchungen bestätigt und wiedergefunden werden. In den Kläranlagenabwässern als Haupteintragsmedium in die aquatische Umwelt können Konzentrationen einzelner Humanantibiotika im Bereich mehrerer hundert ng/L bis zu wenigen µg/L erkannt werden. Die Oberflächengewässer in die Einleitungen dieser Abwässer erfolgen, enthalten je nach Verdünnungseffekt Konzentrationen, die ebenfalls bis in den Bereich von ein paar hundert ng/L reichen, meist aber deutlich unter 100 ng/L liegen. Bezüglich der Veterinärantibiotika konnten in Gülleuntersuchungen Konzentrationen im mg/L Bereich gefunden werden, mit einer Maximalkonzentration von 19 mg/L Sulfadimidin in einer Schweinegülle, meist aber um 1mg/L. Wurde kontaminierte Gülle auf landwirtschaftlich genutzte Flächen ausgebracht, so resultierten daraus Konzentrationen im µg/kg Bereich, bis 17 µg/kg TS. Betrachtet man die Frachten von Antibiotika in den Gewässern, so werden pro Tag in kleinen Flüssen teilweise Gehalte von weniger als 1 g, in größeren hingegen bis zu 500 g gefunden. Auch wenn dies mitunter sehr hohe Gehalte sind, so ist für die Bewertung der Umweltrelevanz allein die Konzentration bedeutsam, die auf Organismen und Prozesse einwirkt.

#### ***Allergien***

Zu den Effekten, die Antibiotika auslösen können, zählen unter anderem ihre mögliche Allergieauslösung. So haben z.B. Penicilline und auch Tetracycline (z.T. auch Fluorochinolone) Allergiepotehtial und auch Kreuzallergien sind möglich [9, 109]. Dieser Effekt tritt jedoch nur dann in Erscheinung, wenn der Körper tatsächlich mit dem Allergen oder einem ähnlichen Stoff in Kontakt kommt [110] und eine Immunantwort ausgelöst wird. Dies wirkt sich z.B. dann aus, wenn sensibilisierte Personen direkt ein Medikament mit diesen Wirkstoffen einnehmen [1]. Allein durch das Vorkommen in der Umwelt, wie im Oberflächenwasser oder im Boden ist daher nicht mit einer negativen Wirkung diesbezüglich zu rechnen, da diese nicht direkt aufgenommen werden. Denkbar wäre eine Auswirkung jedoch, falls Rückstände im Trinkwasser zu finden sein sollten, die hoch genug in der Konzentration wären, um eine Antigen-Antikörper-Reaktion auszulösen. Bisher wurden im Trinkwasser jedoch keine solchen Konzentrationen gefunden. Generell ist bisher erst eine Untersuchung bekannt, in der Antibiotika-Rückstände im Trinkwasser detektiert wurden [111]. Dabei lag die Konzentration von

Sulfamethoxazol jedoch nur knapp über der Bestimmungsgrenze, die wohl im Bereich von wenigen ng/L liegt. Gesundheitsgefährdungen waren laut dem Leiter des LGL<sup>38</sup> allerdings nicht durch diese Gehalte zu befürchten. Dennoch würden solche Substanzen nicht ins Trinkwasser gehören, und es sollten Strategien entwickelt werden, wie ein Eintrag zu verhindern sei. In der Regel tragen jedoch Wasserversorger in ausreichendem Maße dafür Sorge, dass eine nachteilige Beeinflussung ihres Rohwassers (z.B. Grundwasser) durch Abwasser nicht erfolgt [104], so dass Probleme mit dem Trinkwasser eigentlich nicht auftreten [112].  
 Betreffend möglicher Gehalte im Trinkwasser sei zusätzlich noch darauf hingewiesen, dass die Konzentrationen, die dort aufgetreten sind, neben der Tatsache, dass sie zu gering sind, um eine allergene Wirkung zu entfalten, deutlich unter der pharmazeutischen Wirkschwelle liegen und lediglich ein Millionstel der für eine Therapie notwendigen Konzentration betragen<sup>39</sup>.

### ***Kläranlagenprozesse***

Eine weitere Wirkung die Antibiotika haben könnten, wäre die Beeinflussung von Kläranlagenprozessen, da Reinigungsschritte wie Nitrifikation und Denitrifikation auf die mikrobiellen Abbauschritte durch Bakterien angewiesen sind. Treten im Zulaufwasser Konzentrationen von Antibiotika auf, die über der Mindesthemmkonzentration mancher Bakterien liegen, so besteht dadurch die Gefahr, dass einerseits Populationen abgetötet werden, die zur biologischen Abwasserbehandlung benötigt werden und die Effizienz der kompletten Anlage verringert wird, und andererseits, dass es innerhalb der Kläranlage zu Resistenzbildung und Weiterverbreitung von Resistenzen kommt. Sofern primär statt eines Absterbens oder einer Verringerung der mikrobiellen Besiedlung der Kläranlagen die Selektion und Vermehrung resistenter Keime geschieht, kann jedoch der Klärungsprozess weitergehen und der Abbau der verschiedenen Abwasserinhalts- und Schadstoffe, sowie die Stickstoffeliminierung fortgeführt werden

Allerdings erfordern diese Thematiken nach [108] noch gewisser Forschungsanstrengungen, da noch zu klären sei, „in welchem Umfang es in Krankenhausabwasser und im kommunalen Abwasser tatsächlich zur Resistenzausbildung kommt und inwieweit diese Resistenz durch Übertragung der Resistenzgene auf in Kläranlagen und Oberflächenwässern vorkommende Bakterien erhalten bleibt (...)“. Was die Übertragung von resistenten Bakterien in Oberflä-

<sup>38</sup> LGL

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit

<sup>39</sup>

Im Oberflächenwasser betragen die Konzentrationen bis zu 300 ng/L. Bei einer therapeutischen Dosis werden Gewebekonzentrationen bis etwa 20 mg/L angestrebt (siehe Kap. 1.2.3.1), die im Tagesverlauf auf wenige mg/L absinken können, aber dennoch etwa 100.000fach höher als die Umweltkonzentrationen liegen, was daher niemals eine therapeutische Wirkung bedeuten kann.

chenwasser angeht, so konnte beispielhaft gezeigt werden [33], dass das Klärwerk Düsseldorf-Süd über eine Eliminationsleistung von 99,91 % bei fäkalcoliformen Keimen, von 99,92 bei gesamtcoliformen Keimen und von 99,86 % bei den koloniebildenden Einheiten verfügt. Dies zeigt aber immer noch, dass Keime aus den Kläranlagen in die Vorfluter gelangen können, und somit auch Resistenzen verbreitet werden. Allerdings sei nicht klar, wo und wie lange die Keime dann in der Umwelt überleben. Zurückkommend auf die Kläranlagenprozesse wurde in einem Test zur Kläranlagensimulation Ciprofloxacin zu 60 % an Belebtschlamm adsorbiert [108], ähnliches auch in [61], wobei nicht auszuschließen sei, dass es im Faulturn bei der Belebtschlammkonditionierung zur Störung der biologischen Prozesse kommen kann. Hingegen zeigten Untersuchungen zur Adsorption von Tetracyclinen an Böden, dass schon fünf Minuten nach Applikation der Lösung von Tetracyclinen keine Wachstumshemmung von Bakterien durch diesen mehr nachgewiesen werden konnte und somit die adsorbierten Tetracycline nicht mehr antibiotisch wirksam waren [113]. Insgesamt bestehen zum Einfluss von Antibiotika auf Kläranlagenabbauleistungen immer noch Wissensdefizite, besonders, wie sich Rückstände auf den einzelnen Stufen auswirken. Zwar ist durch verschiedene Tests schon vielfach bekannt, wie hoch die Abbaubarkeit von Antibiotika in den Kläranlagen ist, z.T. sogar auf den einzelnen Stufen [62, 114], nicht aber, wie die Auswirkungen auf die Bakterien darin selbst sind und inwiefern Abbauleistungen verringert werden. Die Konzentrationen, die in den Kläranlagenabläufen vorhanden sind (hier ausgehend von Oberflächenwasserkonzentrationen berechnet, ergaben sich theoretische Abwässer mit Konzentrationen im Bereich weniger  $\mu\text{g/L}$ ), bzw. die in den Stufen vorher bzw. im Zulaufwasser vorkommen (SMX bis 9  $\mu\text{g/L}$  gem. Blac-Programm; in Krankenhausabwässern bis zu 26  $\mu\text{g/L}$  für Piperacillin [81]), liegen allerdings in einer Größenordnung, die die üblichen MHK (normalerweise wenige  $\text{mg/L}$ , Piperacillin gegen *Yersinia pseudotuberculosis* MHK 130  $\mu\text{g/L}$  [36]) nicht übersteigt und somit, wenn überhaupt, dann nur einen sehr geringen Selektionsdruck auf die Bakterien ausüben sollte und damit auch die Reinigungsprozesse nicht merklich stören sollte.

### ***Wirkung auf Organismen***

Die Abschätzung einer toxikologischen Wirkung auf verschiedene Organismen ist nur sehr schwer zu bewerkstelligen, da hierzu Toxizitätsdaten zur Giftigkeit gegenüber Daphnien, Bodenmikroorganismen, Algen, Erdwürmern und Pflanzen vorliegen müssen. Diese Daten hängen von den jeweiligen Substanzen und den Matrices ab. Koschorreck et al. [115] führten eine solche Bewertung für Makrolide nach dem Eintrag durch Tiere (Ausscheidung) in der Umwelt durch. Dabei fanden sie, aufgrund der starken Adsorption an Boden und damit vermindert verfügbarer Mengen, dass im Zuge der Gefahrenabschätzung weder für den Boden weitere Maßnahmen erforderlich seien, noch für Oberflächen- oder Grundwasser, da ein Eintrag aus der Veterinär Anwendung darin kaum zu befürchten stand.

Mit dem direkten Eintrag von Makroliden über die Kläranlagen ins Oberflächenwasser hingegen ist die Gefährdungsabschätzung neu durchzuführen. Die höchste Toxizität wies das Makrolid im Wasser gegen Grünalgen auf mit einer  $EC_{50}$  von 0,16 mg/L (Daphnien und Fische 57 mg/L bzw. 851 mg/L). Mit einem Sicherheitsfaktor von 100 beträgt somit die PNEC 1,6 µg/L. Damit liegen die hier gefundenen Konzentrationen im Oberflächenwasser mit höchstens 0,3 µg/L von Erythromycin noch deutlich darunter und werden somit bzgl. Grünalgen, Daphnien und Fischen keine Umweltgefahren darstellen. In Kläranlagenabwasser kann zwar die Konzentration von 1,6 µg/L überschritten sein, was aber nicht relevant ist, da dies ja nicht als eigentliches Umweltkompartiment gemäß der EMEA-Leitlinie CPMP/SWP/4447/00 draft [73] anzusehen ist und der Eintrag in die Oberflächengewässer mit einer gewissen Verdünnung verbunden ist.

Betreffend der Ökotoxizität von Antibiotika ist jedoch die Auswirkung auf Bakterien wesentlich bedeutsamer, da sie ja auch die Zielorganismen sind. Abschließend ist eine Umweltbewertung daher nur zusammen mit der Wirkung auf Mikroorganismen in der Umwelt (Oberflächenwasser) zu machen. Hierzu müsste man die minimalen Hemmkonzentrationen gegenüber verschiedenen umweltrelevanten Bakterienarten mit den gefundenen Konzentrationen vergleichen. Beispielhaft sei dies gegenüber Stämmen von *Yersinia pseudotuberculosis* und *Y. pestis* getan. Die niedrigste MHK von *Y. pseudotuberculosis* gegenüber ERY betrug dabei 16 mg/L (bei 2 von 40 Stämmen), von *Y. pestis* 32 mg/L (ein untersuchter Stamm)[36]. Mehr als 50 % der untersuchten Stämme ( $MHK_{50}$ ) konnten mit Konzentrationen  $\geq 64$  mg/L bekämpft werden. Geht man konservativ von den niedrigsten MHK aus, und berücksichtigt einen Sicherheitsfaktor von 100, so müssten Konzentrationen von 160 µg/L bzw. 320 µg/L im Gewässer beobachtet werden, um überhaupt diese  $PNEC^{40}$  zu erreichen. Somit stellt Erythromycin mit höchstens 0,3 µg/L (Blac-Bericht 0,5 µg/L) gegenüber diesen Stämmen in der Umwelt keine Gefahr dar.

Anders kann es beispielsweise bei Ciprofloxacin aussehen. Im Blac-Bericht wurde eine solche Abschätzung vorgenommen. Gegenüber Fischen wurde eine geringe Toxizität, gegen Daphnien und Algen eine mäßige Toxizität gefunden. Die Toxizität gegen *Pseudomonas putida* wurde als  $EC_{10}$  von 1,8 µg/L angegeben, woraus bei einer 100fachen Sicherheit eine PNEC von 18 ng/L resultiert. Die maximal gefundene Konzentration im Oberflächenwasser betrug laut Blac-Bericht 28 ng/L (in den eigenen Untersuchungen höchstens 17 ng/L). Somit beträgt das Verhältnis  $MEC/PNEC^{41}$  1,6 (nach den eigenen Untersuchungen 0,9), wodurch als Fazit erklärt wurde: „Ciprofloxacin muss aufgrund der hohen Bakterientoxizität und der schlechten

<sup>40</sup> als Effekt (der „predicted no effect concentration“) ist hier die Wachstumshemmung gemeint, nicht der Effekt einer Resistenzbildung; siehe dazu nächsten Unterpunkt dieses Kapitels

<sup>41</sup> MEC/PNEC maximum environmental concentration/ predicted no effect concentration

Abbaubarkeit als ein Arzneimittelwirkstoff mit Umweltgefährdungspotential eingeschätzt werden.“ Dies allerdings auch unter dem Hinweis, dass die PEC das zehnfache des gefundenen Wertes beträgt und von höheren Konzentrationen, als den bisher gefundenen, im Oberflächenwasser auszugehen ist. Aus den eigenen Ergebnissen ist ein solches Gefährdungspotential nicht abzuleiten. Auch Golet et al. [79] kamen zu der Schlussfolgerung, dass es unwahrscheinlich ist, dass Fluorochinolonkonzentrationen in der aquatischen Umwelt des Oberflächenwassers oder auch bezogen auf Abbauprozesse in Kläranlagen zu negativen Effekten führen. Dabei wurde die Wirkung in Oberflächenwasser auf Algen überprüft ( $EC_{50} = 3 \text{ mg/L} \Rightarrow \text{PNEC } 3 \text{ } \mu\text{g/L}$  mit 1000fachem Sicherheitsfaktor) bzw. in Abwasser auf *Pseudomonas putida*  $\text{PNEC} = 8 \text{ } \mu\text{g/L}$  bzw. im Vergleich mit den  $\text{MHK}_{90}$  gegen Bakterien mit Werten von  $\geq 10 \text{ } \mu\text{g/L}$  oder den niedrigsten Konzentrationen von  $5 \text{ } \mu\text{g/L}$  Ciprofloxacin ( $25 \text{ } \mu\text{g/L}$  Norfloxacin, NFL), die einen sichtbaren Effekt in einem Gentoxizitätstest (umuC-Test) haben ( $\text{NOEC}^{42}$ ). Bestätigt wird die Aussage, dass die gefundenen Konzentrationen im Abwasser von  $0,18 \text{ } \mu\text{g/L}$  als Summe von CFL und NFL ( $40 \text{ ng/L}$  im Oberflächenwasser) wohl keine negativen Auswirkungen haben, durch  $\text{NOEC}$  von  $3 \text{ } \mu\text{g/L}$  (CFL in Oberflächenwasser) bzw.  $2 \text{ } \mu\text{g/L}$  (NFL in Kläranlagenprozessen). Allerdings sollten zur weiteren Absicherung Daten über chronische Ökotoxizität und die Gesamtoxizität der Summe versch. Antibiotika ergänzt werden, sowie bzgl. der Wirkung auf Bodenmikroorganismen (auch Sedimente und Böden nach Klärschlammausbringung).

Auch wenn man die Wirkung von CFL auf *Y. pseudotuberculosis* und *Y. pestis* betrachtet, so liegen die niedrigsten  $\text{MHK}$  bei ersteren Stämmen  $\leq 10 \text{ } \mu\text{g/L}$ , bei letzterem bei  $30 \text{ } \mu\text{g/L}$  [36]. D.h., dass geringere Konzentrationen keine Wachstumshemmung haben und ein Sicherheitsfaktor zur interspezies-Variabilität von 100 sehr vorsichtig ist. Dennoch werden die damit erhaltenen  $\text{PNEC}$  von  $\leq 100 \text{ ng/L}$  bzw.  $300 \text{ ng/L}$  bei weitem nicht im Oberflächenwasser erhalten. Daher und an Betrachtung der anderen Ökotoxizitätsdaten sollten die gefundenen Konzentrationen weder auf Bakterien, noch auf Fische, Daphnien oder Algen eine Gefahr mit negativen Umweltauswirkungen darstellen.

### **Resistenzbildungen**

Wie in Kapitel 1.2.2 dargestellt, ist bei verbreiteter Anwendung von Antibiotika in zunehmendem Maße damit zu rechnen, dass es zur Ausbildung von Resistenzen kommen kann. Es konnte gezeigt werden, dass für das Auftreten von resistenten Erregern in Krankenhäusern hauptsächlich die Verwendung von Antibiotika im Humanbereich verantwortlich ist. Eine Reduzierung der Verwendung im Veterinärbereich hätte nur geringe Effekte auf die Resistenzlage von Bakterien in Krankenhäusern, oder allgemein bei humanrelevanten Bakterien

---

<sup>42</sup> NOEC

no observable effect concentration

[29]. Die Auslösung der Resistenzen geschieht üblicherweise dort, wo die höchsten Konzentrationen auftreten, also im Körper selbst. Dort werden Gewebekonzentrationen von einigen mg/L erreicht, die einen bakteriziden oder bakteriostatischen Effekt haben, und einen gewissen Selektionsdruck ausüben können. Gemäß [6] folgen Antibiotikumanwendung in der Humanmedizin und Resistenzentwicklung „epidemiologisch und mikrobiologisch erklärbaren Gesetzmäßigkeiten, die auch den Beitrag von Veterinärmedizin und Landwirtschaft zur Resistenzausbreitung betreffen.“ Ferner wird vermutet, dass Antibiotika, die in die Umwelt eingetragen werden, Resistenzen, multiple Resistenzen und Kreuzresistenzen in Organismen auslösen [51, 114]. Auch auf den besonderen Effekt von subletalen Dosen wurde hingewiesen. Die Untersuchung über das Vorkommen von antibiotikaresistenten Keimen in Kläranlagen [33] zeigte, dass resistente Keime in Kläranlagen weit verbreitet sind, und dass in allen untersuchten Indirekteinleitungen (Kliniken und Krankenhäuser, Industrie und häusliche Abwässer) antibiotikaresistente Keime nachweisbar sind. Somit sind vor allem die Kompartimente prädestiniert für das Auftreten von Resistenzen, in denen höhere Konzentrationen von Antibiotika vorkommen und in denen viele Bakterien leben. Solche Voraussetzungen finden sich bei der Anwendung beim Menschen im Darm, auf Schleimhäuten, oder auch auf der Haut, so dass eine klare Beziehung zwischen dem Gebrauch von Antibiotika beim Menschen und dem Auftreten von Resistenzen erkannt werden konnte [35]. Nach der Untersuchung des Auftretens von resistenten Bakterien nach der Anwendung von Antibiotika in der Antiaknetherapie wurde gefolgert, dass ein erhöhter Konsum von Antibiotika einen erhöhten Selektionsdruck auf pathogene Erreger ausübt und somit Resistenzen ausgelöst werden können. Dies nicht nur durch die therapeutisch richtige Dosierung, sondern auch besonders durch zu geringe Dosierungen oder zu lange Zeiten der Anwendung.

Die Frage ist nun, inwieweit die in dieser Untersuchung gefundenen Konzentrationen dazu beitragen können, die Resistenzsituation zu beeinflussen. Eine Selektion resistenter Mikroorganismen setzt voraus, dass das mikroökologische Gleichgewicht des entsprechenden Biotops gestört wird. Bei den Konzentrationen von Antibiotika im Körper ist dies der Fall, so dass sensible Bakterien im natürlichen Wachstum behindert werden und resistente Mutanten Wachstumsvorteile erlangen. Normalerweise bedarf es dazu Konzentrationen, die höher als die Minimale Hemmkonzentration sind [116].

In Abwässern (siehe Unterpunkt „Kläranlagenprozesse“) liegen die Konzentrationen ( $\mu\text{g/L}$ -Bereich) allerdings schon (zumeist) deutlich unter den Mindesthemmkonzentrationen, so dass hier mit einem Wachstumsvorteil von resistenten Erregern nicht zu rechnen ist, bzw. eine Auslösung und Ausbreitung von Resistenzen nicht erfolgt. Aufgrund der noch niedrigeren Gehalte in Boden und Oberflächenwasser ist auch hierin eine Auslösung und Verbreitung von Resistenzen nicht zu erwarten. Es gibt jedoch Mechanismen, die auch durch niedrigere Kon-

zentrationen als die MHK induziert werden können, z.B. regulatorische Prozesse, die vorübergehend zu einer erhöhten Toleranz gegenüber Antibiotika führen können, so dass z.B. die Ausschleusung von Substanzen aus der Zelle forciert wird, oder die vermehrte Bildung von Enzymen oder anderen Stoffen geschieht, die die Wirkung der Antibiotika herabsetzen. Mögen solche Mechanismen (nicht Resistenzen!) möglicherweise auch noch im Abwasser ange-regt werden, so ist bei den Konzentrationen in Boden ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) oder in Oberflächenwasser ( $\text{ng}/\text{L}$ ) eher nicht damit zu rechnen.

Insgesamt betrachtet sind die im Boden und Oberflächenwasser vorhandenen Konzentrationen zu niedrig, um ein mikroökologisches Gleichgewicht zu stören und einen Selektionsdruck auszuüben, der sensible Bakterien behindert würde und resistenten Bakterien Vorteile böte. Daher lässt sich folgern, dass die gefundenen Antibiotikakonzentrationen in diesen Umwelt-kompartimenten sicherlich nicht ausreichen, um die Resistenzentwicklung von Krankheitser-regern, die in der Humanmedizin eine Rolle spielen, zu beeinflussen<sup>43</sup>.

---

<sup>43</sup>

Was das kumulative Auftreten verschiedener Wirkstoffe mit dem möglichen Auftreten synergistischer bzw. antagonistischer Kombinationswirkung, sowie die Exposition über längere Zeit angeht, so sind die Konzentrationen in Boden und Oberflächenwas-ser dennoch wohl zu niedrig um tatsächlich die Resistenzentwicklung zu beeinflussen, da einerseits selbst die Summenkonzentrationen verschiedener Substanzen einer Gruppe unter  $1 \mu\text{g}/\text{L}$  liegen und andererseits Wirkstoffe verschiedener Gruppen auf ganz unterschiedliche Prozesse in den Zellen wirken würden, aber bei den vorkom-menden Konzentrationen solche Wirkungen sich gar nicht erst entfalten würden und daher die regulatorischen Prozesse der Bakterien ausreichen, so dass eine Resistenz nicht entwickelt werden braucht. Bezüglich der Auswirkungen des kumulativen und längerfristigen Auftretens von Antibiotikarückständen auf Mikroorganismen und Pro- zesse im Kläranlagenbereich besteht hingegen noch Aufklärungsbedarf.

#### 4. Zusammenfassung

Die hier vorliegende Studie hatte zum Ziel, die Eintragungssituation von Antibiotika in Oberflächengewässer Nordrhein-Westfalens zu untersuchen. Anhand von Gewässer-, Boden- und Gülleuntersuchungen sollte dabei ermittelt werden, ob es durch die Praxis der landwirtschaftlichen Gülleausbringung zu einem Eintrag von Antibiotika, die im veterinärmedizinischen Bereich eingesetzt werden, in die Gewässer kommt.

Nachdem die Entwicklung von Nachweis- und Bestimmungsmethoden zur Erfassung von Antibiotika der bedeutendsten Antibiotikaklassen in den Matrices Boden, Gülle und Oberflächenwasser abgeschlossen war, wurden zunächst Stabilitätsuntersuchungen von Antibiotika in verschiedenen Böden durchgeführt.

Anschließend wurden Gülleproben von landwirtschaftlichen Betrieben aus verschiedenen Regionen Nordrhein-Westfalens untersucht. Gleichzeitig wurden Flächen beprobt, auf denen eine Ausbringung solch kontaminierter Gülle erfolgt war. Diese Messreihen hatten zum Ergebnis, dass in manchen Gülleproben Gehalte des sehr bedeutenden Veterinärantibiotikums Sulfadimidin im mg/L Bereich vorhanden sind. Ein Maximalwert von bis zu 18 mg/L wurde in einer Schweinegülle von dem Versuchsgut Frankenforst erreicht. Zumeist lagen die Gehalte allerdings im unteren mg/L-Bereich.

Die Bodenuntersuchungen zeigten, dass zum Teil sogar noch mehrere Monate nach der letzten Ausbringung von kontaminierter Gülle Sulfadimidingehalte im µg/kg-Bereich nachweisbar sind. In manchen Proben sind jedoch keine Rückstände mehr nachweisbar, was in Abbau und Auswaschung begründet ist.

Innerhalb dieses Forschungsvorhabens wurden mehr als 160 Gewässerproben untersucht. Diese Gewässer entstammen den verschiedensten Regionen Nordrhein-Westfalens und waren in der Weise ausgewählt, dass sowohl Gebiete stark landwirtschaftlicher Prägung mit einem hohen Anteil von Intensivtierhaltungsbetrieben, als auch solche Gebiete, die urbaner beeinflusst sind, abgedeckt werden. Am Anfang stand die Beantwortung der Frage, welche Antibiotika zu finden sind, und in welchen Konzentrationen mit ihrem Auftreten zu rechnen ist. Die Untersuchung auf eine Anzahl von 29 verschiedenen Antibiotika erbrachte, dass nur wenige dieser Substanzen tatsächlich relevant für die aquatische Umwelt sind, so dass für die Untersuchung in Zeitreihen es nicht erforderlich ist, alle diese Substanzen weiterhin zu untersuchen. So kann die Bedeutung des Auftretens von  $\beta$ -Lactamantibiotika und Tetracyclinen nur als sehr gering eingestuft werden. Ungleich bedeutsamer ist dagegen das Vorkommen mancher Makrolide, Sulfonamide und Lincosamide. Ferner ergab sich in diesen ersten Untersuchungen, dass auch die Bedeutung von reinen Veterinärantibiotika in Oberflächenwasser als



äußerst gering einzustufen ist. Nur selten sind solche Befunde zu erkennen und wenn veterinärmedizinisch genutzte Stoffe auftreten, so liegen die Konzentrationen im Bereich weniger ng/L. Dagegen betragen die Konzentrationen von humanmedizinisch genutzten Antibiotika häufig um 50 ng/L, gelegentlich sogar 100 bis zu maximal 300 ng/L. Ein Unterschied der Regionen in Bezug auf das Auftreten von Stoffen aus dem einen oder dem anderen Anwendungsbereich ist nicht zu erkennen. Auch in den Regionen mit hohem Anteil an Landwirtschaft sind vorwiegend Humanantibiotika zu finden. So genannte „hot spots“, also Gewässer in denen ein vermehrter Eintrag von Antibiotika aus der Tierhaltung zu finden ist, traten nicht auf. Auch in Zeitreihenuntersuchungen über eineinhalb Jahre konnte keine jahreszeitliche Abhängigkeit eines Eintrags von Veterinärantibiotika erkannt werden. In den hier beobachteten Gewässern entstammen die Einträge von solchen Stoffen eher aus schwerlich lokalisierbaren und aufgrund der Konzentrationen nahe der Bestimmungsgrenzen unbekanntem Quellen. In dieser Weise dürfte auch der Eintrag von Hormonen aus der Gülleausbringung zu bewerten sein, die bei dieser Studie leider nicht mehr mituntersucht werden konnten. Speziell auf diese Substanzgruppe abgestimmte hochempfindliche Analyseverfahren zeigen jedoch, dass auch hier dem Eintrag von Humanhormonen aus Kläranlagen die weitaus größte Bedeutung zukommt (s.a. Blac-Bericht).

Der Eintrag von Antibiotika aus der humanmedizinischen Nutzung ist sehr wohl zu lokalisieren. Hier konnte der Eintrag immer auf die Anwesenheit von Abwasserbehandlungsanlagen im Einzugsgebiet der Gewässer zurück geführt werden. Anhand der Humanantibiotikarückstände in den Gewässern konnten verschiedene theoretische Zusammenhänge auch praktisch erkannt werden. Die Konzentrationen sind umgekehrt proportional zu den Wasserabflussmengen, so dass zu Zeiten eines Hochwassers besonders niedrige Konzentrationen zu finden sind und umgekehrt, bei Niedrigwasser besonders hohe Konzentrationen auftreten. Die Konzentrationen liegen in den Gewässern umso höher, je größer der Anteil an Abwasser darin ist. In Flüssen oder Bächen an denen keine kommunalen Kläranlagen liegen, treten keine oder kaum Befunde auf. Die Frachten in den Gewässern sind direkt proportional zur Anzahl der angeschlossenen Einwohner im Einzugsgebiet. Desweiteren sind die Frachten in den Wintermonaten höher als in den Sommermonaten, was durch die vermehrte Verschreibung im Winter begründet ist.

Es konnten außerdem die theoretischen Abwasserkonzentrationen ausgerechnet und mit realen Abwasserproben verglichen werden. Dass sich die theoretischen Abwasserkonzentrationen in den verschiedenen Flussgebieten voneinander unterscheiden, konnte auf die unterschiedlichen Reinigungsleistungen der Kläranlagen in den Gebieten zurückgeführt werden.

Insgesamt konnten in dieser Studie die vorhersagbaren Konzentrationen von Antibiotika in Gülle (mg/L), Boden ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), Abwasser (ng bis  $\mu\text{g}/\text{l}$ ) und Oberflächenwasser (ng/L), die ausgehend von Verschreibungszahlen berechnet worden waren, praktisch bestätigt werden.

Der Ansatz, die gefundenen Umweltkonzentrationen in Hinsicht auf Allergiepotential, toxikologische Bedenklichkeit und Resistenzausbreitung zu bewerten, ergab, dass keine direkte Gefahr durch die Verbreitung von Antibiotika in diesen Kompartimenten zu befürchten ist. Da speziell das Vorkommen von Veterinärantibiotika in den Gewässern nur sehr geringen Ausmaßes ist, ist hierdurch, und damit verbunden für die aktuell übliche landwirtschaftliche Praxis, kein akuter Handlungsbedarf abzuleiten. Ebenfalls ist für den Bereich des Eintrages von Humanantibiotika momentan aufgrund der aktuellen Belastungssituation ein solcher ebenfalls nicht direkt abzuleiten. Um aber dem Vorsorgeprinzip Rechnung zu tragen und einem möglicherweise zukünftigen andersartigen Bild der Verbreitung von Antibiotika in der aquatischen Umwelt zu begegnen, sollten solche Screeninguntersuchungen weiter fortgeführt werden.

## **5. Schlussfolgerungen für die Umsetzung der Ergebnisse in die Praxis**

Bezüglich des Auftretens von Antibiotikarückständen in der Umwelt wurde erkannt, dass eine Gefährdung der Umwelt und die negative Beeinflussung humanmedizinisch relevanter Mikroorganismen durch die niedrigen Konzentrationen nicht zu befürchten ist. Eine mögliche Bildung oder Verbreitung von Resistenzen durch das Vorkommen von Rückständen in der Umwelt kann durch diese und bisherige Ergebnisse nicht begründet oder bestätigt werden und ist somit eher untergeordneten Ranges, wohingegen die Rolle, die Kläranlagen in Bezug auf Entstehung und Verbreitung oder Verminderung und Abbau von resistenten Mikroorganismen spielen, noch weiter zu beobachten und zu klären ist.

Dennoch besteht weitgehend die Meinung, dass dem Ziel der Eintragsvermeidung bzw. -verminderung nachzukommen ist [55], damit auch in Zukunft ein Auftreten in Grund- und Trinkwasser verhindert wird. Bisher bedeuten die niedrigen Gehalte darin aus toxikologischer Sicht zwar keine direkte Gefährdung des Menschen, sie sind aber aus Hygienegesichtspunkten und im Hinblick auf das Vorsorgeprinzip unerwünscht [69]. Auch nach Kümmerer [108] sollte aus umwelthygienischer und ökotoxikologischer Sicht eine Kontamination von Grund- und Trinkwasser vermieden werden. Huber et al. [117] sehen das Vorsorgeprinzip als vorrangigste Aufgabe der Reinhaltung von Trinkwasser von Rückständen pharmazeutischer Mittel, um das Risiko von unbekanntem Langzeiteffekten zu minimieren.

Möchte man also Rückstände in der aquatischen Umwelt, selbst wenn diese keine negativen Auswirkungen haben, vermeiden, so bestehen zwei Möglichkeiten zur Minderung der Einträ-

ge: entweder man setzt direkt am Ort des Einsatzes an, welcher gleichzeitig auch der Ort ist, an dem ursächlich die Gefahr der Bildung, Auslösung und Verbreitung von Resistenzen zu lokalisieren ist, also dem Einsatz in der Human- und auch Veterinärmedizin, oder man arbeitet an Strategien zur Verminderung der Einträge in die Umwelt, also am Abbau der Substanzen innerhalb der Klärprozesse bzw. an der Entwicklung von Verfahren zur Reduzierung der Gehalte in den Güllebehältern. Nach Bendt et al. [33] sollten die Ursachen der Resistenzen am „Ort des Geschehens behoben werden“ und nicht in Klärwerken. Maßnahmen dazu sind vielfältig und werden in [108] beschrieben. So wird bei den Antibiotika auf der Anwendungsseite von einem Reduktionspotential von 50 % im Bereich der Humanmedizin und im Bereich der Veterinärmedizin ausgegangen, was durch eine verbesserte mikrobiologische Diagnostik und eine darauf abgestimmte Verordnungspraxis erzielt werden kann, da so die geeigneten Antibiotika ausgewählt werden und gezielter therapiert wird. Dazu zählt auch, dass durch Aufklärung unnötige Verschreibungen vermieden werden, beispielsweise, dass bei viral bedingten Erkältungskrankheiten nicht zwangsläufig Antibiotika indiziert sind. Ebenfalls sollte darauf geachtet werden, dass passende Dosierungen bzw. Zubereitungsmengen verwendet werden, die eine subtherapeutische Behandlung vermeiden. Weitere Möglichkeiten sind die Reduktion der Stoffvielfalt über eine Liste der wirksamen Stoffe; des weiteren eine sinnvolle Vorratshaltung, die die Vermeidung eines Verfalls vor Gebrauch vorsieht und damit die zu entsorgenden Mengen reduziert. Bei der Entsorgung ist ein Eintrag in die Umwelt dadurch zu vermeiden, dass Restmengen nicht über das Abwasser entsorgt werden, sondern separat gesammelt und evtl. zum Hersteller zurückgehen. Sofern dies nicht möglich ist, sollten Reste als Abfall entsorgt werden. Insgesamt geht es nicht darum, Arzneimittelwirkstoffe zu verbieten, sondern eine Verringerung des Eintrages mit einem verantwortlichen Einsatz zu verbinden.

Die andere mögliche Strategie, die mit der Verwendungsseite kombiniert werden kann, beruht auf dem technologischen Konzept im Hinblick auf Verbesserungen in der Abwasser- und Rohwasseraufbereitung, wodurch ebenfalls eine Eintragsvermeidung bzw. –verminderung erreicht werden kann. Maßnahmen dazu sind Thema verschiedener Projekte (Rempharmawater [118], Poseidon [119]). Als Ansatz kann die Anwendung oxidativer Verfahren mithilfe von Ozon oder Wasserstoffperoxid sein, oder die Kombination dieser mit UV-Licht und dabei resultierenden Hydroxylradikalen [117, 120] . Denkbar ist dabei die Anwendung in Teilabwasserströmen aus Einleitungen hochbelasteter Wässer, wie Teilbereichen von Krankenhäusern und Kliniken, aber auch die Behandlung während der Trinkwasseraufbereitung.

Gemeinsam ist allen Strategien, sei es im Ansatz der Reduzierung der Verbrauchsmengen oder der Verminderung des Eintrages, der Schutz des Allgemeinwohls, damit auch in Zukunft Antibiotika noch als wirksame Mittel im Kampf gegen bakterielle Infektionen einzusetzen sind und sie die Gesundheit des Menschen schützen und Leben retten können.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Falbe, J. Regnitz, M. (Hrsg.): *Römpp Chemie Lexikon*. 9. Auflage 1992, Thieme Verlag: Stuttgart.
2. Brumfitt, W., Hamilton-Miller, J. M. (1988): *The changing face of chemotherapy*. Postgrad. Med. J. **64** (753): 552-558.
3. Waksman, S. A. (1950): *Streptomycin and neomycin: an antibiotic approach to tuberculosis*. Br. Med. J. **2**(4679): 595-600.
4. Sauermost, R., Freudig, D.: *Online-Lexikon der Biologie*, Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg.
5. Stroh, K. (2002): *Antibiotika und Antibiotika-Resistenzen in Lebensmitteln und Umwelt*. Bayerisches Staatsministerium für Landesentwicklung und Umweltfragen: München. S. 11.
6. Teuber, M. (2000): *Antibiotikaresistenzen - Ausbreitung und Konsequenzen*. Biologie heute.
7. Bundestierärztekammer (2001): *Fachanhörung: Verbraucher schützen - Antibiotika-Einsatz in der Tierhaltung minimieren*.
8. FEDESA. *Pressemitteilung - Antibiotic use of animals does not threaten human health*, in: *Initiatives of the European Federation of Animal Health - FEDESA*. 2001. Visby, Schweden.
9. Arbeitsgruppe "Antibiotika-Leitlinien" (1999): *Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln*. Bundestierärztekammer (BTK), Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Veterinärbeamten (ArgeVET): S. 1-18.
10. BfT (1997): *Leistungsfördernde Futterzusatzstoffe - Fragen und Antworten*. BfT Informationen: S. 1-14.
11. Kümmerer, K., (Hrsg.): *Pharmaceuticals in the Environment*. Springer-Verlag: Berlin, 2001.
12. Galli, P., Nikusch, I. (2003): *Pflanzenschutz im Erwerbsobstbau 2003*. Landesanstalt für Pflanzenschutz: Stuttgart. S. 1-28.
13. MLR BW (2001): *Bilanz der Bekämpfung der Feuerbrandkrankheit in Baden-Württemberg*. Pressemitteilung des MLR Baden-Württemberg: S. 1-3.
14. BBA (2001): *Feuerbrand gefährdet den Obstbau*. Presseinformation: p. 1-2.
15. *Verordnung über die Zulassung von Zusatzstoffen zu Lebensmitteln zu technologischen Zwecken (Zusatzstoff-Zulassungsverordnung ZZulV, BGBl. Teil I, Nr.8, S. 230 vom 05.02.1998*.
16. BPI, VFA, BAH, VAP: *Rote Liste 2002*. Frankfurt a. M.: Rote Liste Service GmbH.
17. Schwabe, U., Paffrath, D.: *Arzneiverordnungsreport 2003*. Aktuelle Daten, Kosten und Kommentare. Berlin: Springer Verlag (2003).
18. Coates, P., Vyaknam, S., Eady, E. A., Jones, C. E., Cove, J. H. (2002): *Prevalence of antibiotic-resistant propionibacteria on the skin of acne patients: 10-year surveillance data and snapshot distribution study*. Brit. J. Dermat. **146**: 840-848.
19. Trolldenier, H., Kroker, R. (1998): *Übersicht verfügbarer Chemotherapeutika in der Veterinärmedizin*. Dt. Tierärzteblatt **10/1998**: S. 996-997.
20. Petrusch, R. (Hrsg.) *Lila Liste 2001 - Remedia ad us. vet.* Delta Verlag GmbH, Eurovet.
21. Kluge, K., Ungemach, F. R. (2001): *Arzneiliche Versorgung Lebensmittel liefernder Tiere: Alle nach EU-Recht erlaubten Wirkstoffe und ihre Zulassung in Deutschland*. S. 1-5.
22. Bollmann, S. (2002): *Untersuchungen zur Wirkung nichtantibiotischer Futterzusätze auf die Darmflora sowie den Verlauf einer experimentellen Escherichia coli- bzw. Salmonella Derby-Infektion bei Schweinen*. Tierärztliche Hochschule Hannover: Hannover. S. 208.
23. Richter, A., Löscher, W., Witte, W. (1996): *Leistungsförderer mit antimikrobieller Wirkung: Probleme aus pharmakologisch-toxikologischer und mikrobiologischer Sicht*. Prakt. Tierarzt **7**: 603-622.
24. *Verordnung des Bundesministers für Land und Forstwirtschaft, mit der Bestimmungen zur Durchführung des Futtermittelgesetzes 1999, erlassen werden (Futtermittelverordnung 2000), BGBl. II Nr. 93/2000, in den Fassungen der Novellen BGBl. II Nr. 51/2001 und 373/2001 - (konsolidierte Fassung)*.

25. EU-Kommission (2002): *Kommissionsvorschlag: Neue Sicherheitsvorschriften für Futtermittel-zusatzstoffe und Verbot von Antibiotika als Wachstumsförderer (Pressenachrichten)*.
26. aho, EU (2003): *Weiter Antibiotika im Trutenfutter*, [www.schweizerbauer.ch](http://www.schweizerbauer.ch).
27. Thurman, E. M., Dietze, J. E., Scribner, E. A. (2002): *Occurrence of Antibiotics in Water from Fish Hatcheries*. USGS Fact Sheet **120**(02): p. 1-4.
28. BBA (2002): *Antibiotika im Apfelanbau*. Presseinformation: S. 1.
29. Smith, D. L., Harris, A. D., Johnson, J. A., Silbergeld, E. K., Morris, J. (2002): *Animal antibiotic use has an early but important impact on the emergence of antibiotic resistance in human commensal bacteria*. PNAS **99**: 6434-6439.
30. *Wieder wirksam - Antibiotika-Resistenz aufgehoben*. Süddeutsche Zeitung, 28.08.2001.
31. Reinhard, E.: *Pharmazeutische Biologie Bd. 1.*, 5. Auflage 1995, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
32. Lenzen-Schulte, M. (2002): *Und sie bewegen sich doch*. Frankfurter Allgemeine Zeitung **250**: S. 42.
33. Bendt, T., Pehl, B., Gehrt, A., Rolfs, C.-H. (2002): *Antibiotikaresistente Keime in einem Klärwerk - Herkunft und Verbleib*. KA - Wasserwirtschaft, Abwasser, Abfall **49**: 49-56.
34. Althaus, F. R. (2004): *Antimikrobielle Wirkstoffe und Entzündungshemmer*, in: *Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie*, 2004, Universität Zürich: Zürich, S. 84.
35. Kresken, M., Hafner, D. (1999): *Drug resistance among Clinical Isolates of Frequently Encountered Bacterial Species in Central Europe during 1975-1995*. **Infection** **27**.
36. Stock, I., Wiedemann, B. (1999): *Natürliche Antibiotika-Empfindlichkeit von Yersinia-pseudotuberculosis-Stämmen*. Chemother. J. **8**: 219-226.
37. Pettit, R. K., Fakoury, B. R., Knight, J. C., Weber, C. A., Pettit, G. R., Cage, G. D., Pon, S. (2004): *Antibacterial activity of the marine sponge constituent cribrostatin 6*. J. Med. Microbiol. **53**: 61-5.
38. Wang, G., Wilson, T. J., Jiang, Q., Taylor, D. E. (2001): *Spontaneous mutations that confer antibiotic resistance in Helicobacter pylori*. Antimicrob. Agents Chemother. **45**: 727-33.
39. Paar, W. D. *Erfahrungen mit PK/PD-Parametern in klinischen Studien*. in: *Bad Honnef Symposium 2002: Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Antibiotika*. Bad Honnef: Paul-Ehrlich-Gesellschaft, 2002.
40. Lode, H., Lubasch, A., Borner, K., Raffenberg, M., Alleweit, M. (2002): *Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von modernen Fluorchinolonen in pulmonalen Kompartimenten*, in: *Bad Honnef Symposium 2002: Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Antibiotika*. Bad Honnef: Paul-Ehrlich-Gesellschaft, 2002.
41. Wiedemann, B. *Die Entwicklung der Pharmakologie der Antibiotika: Von t/2 zu PK/PD*, in: *Bad Honnef Symposium 2002: Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Antibiotika*. Bad Honnef: Paul-Ehrlich-Gesellschaft, 2002.
42. Pfeil, E., Kratz, B., Schleder, A., Thriene, W., Wiedemann, B. (2000): *Pharmakodynamik von Ceftibuten und Roxithomycin bei H. influenzae und M. catarrhalis*. Chemother. J. **9**: 218-220.
43. Craig, W. A. (1995): *Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins*. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. **22**: 89-96.
44. Mevissen, M. (2003): *Antibiotika ABC*, Veterinärmedizinische Fakultät. Universität Bern
45. Czock, D., Keller, F., Thalhammer, F. (2003): *Medikamentendosierung bei kontinuierlicher Hämodialyse*. Intensivmed. **40**: 369-381.
46. Kresken, M. (2003): *Manuskript der Empfehlungen zur parenteralen Initialtherapie bei Erwachsenen*. Geschäftsstelle der Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V., c/o Antiinfectives Intelligence GmbH.
47. EU-Kommission. Mitteilung: *Verzeichnis der zugelassenen Futtermittel-Zusatzstoffe, veröffentlicht gemäß Artikel 9t Buchstabe b) der Richtlinie 70/524/EWG des Rates über Zusatzstoffe in der Tierernährung (2002/C 329/EG)*.
48. *Futtermittelgesetz in der Fassung vom 25. August 2000 (BGBl. I S. 1358)*.

49. Winckler, C., Grafe, A. (2000): *Stoffeintrag durch Tierarzneimittel und pharmakologisch wirksame Futterzusatzstoffe unter besonderer Berücksichtigung von Tetrazyklinen*. UBA-Texte 44/2000, Umweltbundesamt Berlin.
50. LUA Brandenburg: *Tierarzneimittel in der Umwelt - Erhebungen von Tierarzneimittelmengen im Land Brandenburg für den Zeitraum von Juli 1998 bis Juni 1999*. Bd. 29. 2001, Potsdam: LUA Brandenburg.
51. Thiele-Bruhn, S. (2003): *Pharmaceutical antibiotic compounds in soils - a review*. J. Plant Nutr. Soil Sci. **166**: 145-167.
52. Thiele-Bruhn, S., Mogk, A., Freitag, D. (2003): *Einsatz von Tierarzneimitteln zur Anwendung bei landwirtschaftlichen Nutztieren in Mecklenburg-Vorpommern*. Berichte über Landwirtschaft **3**: 374-391.
53. Ungemach, F. R. (2000): *Figures on quantities of antibacterials used for different purposes in the EU countries and interpretation*. Acta Vet. Scand. Suppl. **93**: 89-98.
54. Hirsch, R., Ternes, T., Haberer, K., Kratz, K.-L. (1999): *Occurrence of antibiotics in the aquatic environment*. Sci. Total Environ. **225**: 109-118.
55. BLAC (2003): *Arzneimittel in der Umwelt - Auswertung der Untersuchungsergebnisse*. Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit (BLAC): Hamburg. S. 173.
56. WHO: *ATC/DDD Index 2003*, WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology.
57. Grünenthal (1999): *Fachinformation-Supracombin*.
58. Kramarz, S.: *Antibiotika in der Chirurgie*, Med. Sci..
59. Langhammer, J.-P. (1989): *Untersuchungen zum Verbleib antimikrobiell wirksamer Arzneistoffe als Rückstände in Gülle und im landwirtschaftlichen Umfeld*. Inaugural-Dissertation, Universität Bonn: S. 1-138.
60. Ternes, T. (1998): *Abbau und Verhalten von Pharmaka in aquatischen Systemen*, in: *Chemische Stressfaktoren in aquatischen Systemen*, Berlin: Wasserforschung e.V. (Hrsg.) Berlin S. 23-33.
61. Alexy, R., Lange, F. T., Metzinger, M., Wenz, M., Sommer, A., Kümmerer, K. (2003): *Verbrauch und Umweltkonzentrationen von Antibiotika*. Jahrestagung der Wasserchemischen Gesellschaft - Fachgruppe in der Gesellschaft Deutscher Chemiker: S. 143-147.
62. Golet, E. M., Xifra, I., Siegrist, H., Alder, A. C., Giger, W. (2003): *Environmental Exposure Assessment of Fluoroquinolone Antibacterial Agents from Sewage to Soil*. Environ. Sci. Technol. **37**: 3243-3249.
63. KTBL (2002): *Rückstände von pharmakologisch wirksamen Substanzen in Wirtschaftsdüngern. KTBL-Arbeitsgruppe: Rückstände von pharmakologisch wirksamen Substanzen in Wirtschaftsdüngern*.
64. Lindsey, M. E., Meyer, M., Thurman, E. M. (2001): *Analysis of Trace Levels of Sulfonamide and Tetracycline Antimicrobials in Groundwater and Surface Water Using Solid-Phase Extraction and Liquid Chromatography/Mass Spectrometry*. Anal. Chem. **73**: 4640-4646.
65. Schlüsener, M. P., Bester, K., Spittler, M. (2003): *Determination of antibiotics such as macrolides, ionophores and tiamulin in liquid manure by HPLC-MS/MS*. Anal. Bioanal. Chem. **375**: 942-947.
66. Hamscher, G., Sczesny, S., Abu-Qare, A., Hoper, H., Nau, H. (2000): *Stoffe mit pharmakologischer Wirkung einschliesslich hormonell aktiver Substanzen in der Umwelt: Nachweis von Tetracyclinen in güllegedüngten Böden*. Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. **107**: 332-4.
67. Hamscher, G., Sczesny, S., Höper, H., Nau, H. (2002): *Determination of Persistent Tetracycline Residues in Soil Fertilized with Liquid Manure by High-Performance Liquid Chromatography with Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry*. Anal. Chem. **74**: 1509-1518.
68. ATV-DVWK (2001): *Teil 1: Abwasser*, in: *Nachhaltige Wasserwirtschaft*, S. Thaler, Editor, ATV-DVWK Deutsche Vereinigung für Wasserwirtschaft, Abwasser und Abfall e.V., Hennef.
69. Heberer, T. (2002): *Tracking persistent pharmaceutical residues from municipal sewage to drinking water*. J. Hydrol. **266**: 175-189.
70. Preuß, G., Willme, U., Zullei-Seibert, N. (2001): *Verhalten ausgewählter Arzneimittel bei der künstlichen Grundwasseranreicherung - Eliminierung und Effekte auf die mikrobielle Besiedlung*. Acta hydrochim. hydrobiol. **29**: 269-277.

71. Thurman, E., Goolsby, D. A., Meyer, M. T., Mills, M. S., Pomes, M. L., Koplin, D. W. (1992): *A Reconnaissance Study of Herbicides and Their Metabolites in Surface Water of Midwestern United States Using Immunoassay and Gas Chromatography/Mass Spectrometry*. Environ. Sci. Technol. **26**: 2440-2447.
72. Blanchard, P. E., Lerch, R. N. (2000): *Watershed Vulnerability to Losses of Agricultural Chemicals: Interactions of Chemistry, Hydrology, and Land-Use*. Env. Sci. Technol. **34**: 3315-3322.
73. *The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), Draft: "Note for Guidance on Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use", London, July 24, 2003; CPMP/SWP/4447/00 draft.*
74. Halling-Sørensen, B., Lützhof, H., Andersen, H. R., Ingerslev, F. (2000): *Environmental risk assessment of antibiotics: comparison of mecillinam, trimethoprim and ciprofloxacin*. J. Antimicrob. Chemother. **46 (Suppl A)**: 53-58.
75. LUA Brandenburg (2002), *Ökotoxikologische Bewertung von Humanarzneimitteln in Ökosystemen*. Studien und Tagungsberichte Bd. 39. Potsdam: LUA Brandenburg. S. 184.
76. *Ausländerzahl in Deutschland im Jahr 2002 unverändert - Pressemitteilung vom 13.03.2003*, Statistisches Bundesamt.
77. Scharf, S. (2002): *Arzneimittelwirkstoffe im Zu- und Ablauf von Kläranlagen*. Umweltbundesamt-Wien GmbH, Wien.
78. Golet, E. M., Alder, A. C., Hartmann, A., Ternes, T. A., Giger, W. (2001): *Trace determination of fluoroquinolone antibacterial agents in urban wastewater by solid-phase extraction and liquid chromatography with fluorescence detection*. Anal. Chem. **73**: 3632-8.
79. Golet, E. M., Alder, A. C., Giger, W. (2002): *Environmental exposure and risk assessment of fluoroquinolone antibacterial agents in wastewater and river water of the Glatt Valley Watershed, Switzerland*. Environ. Sci. Technol. **36**: 3645-51.
80. Tyczkowska, K. L., Voyksner, R. D., Aronson, A. L. (1992): *Solvent degradation of cloxacillin in vitro - Tentative identification of degradation products using thermospray liquid chromatography-mass spectrometry*. J. Chrom. A **594**: 195-201.
81. Färber, H., Skutlarek, D., Exner, M. (2004): *Untersuchung von Kläranlagenabwässern eines Universitätsklinikums, von kommunalem Abwasser sowie von Oberflächenwasser und Uferfiltraten auf Rückstände ausgewählter Antibiotika - Abschlussbericht zum Forschungsprojekt 2004, Institut für Hygiene und Öffentliche Gesundheit, Universität Bonn, Bonn, S. 1-132.*
82. Christian, T., Schneider, R. J., Färber, H. A., Skutlarek, D., Meyer, M. T., Goldbach, H. E. (2003): *Determination of Antibiotic Residues in Manure, Soil, and Surface Water*. Acta Hydrochim. Hydrobiol. **31** : 36-44.
83. Flury, M., Leuenberger, J., Studer, B., Jury, W. A., Flühler, H.: *Präferentielle Fließwege in Ackerböden – ein Screening-Test unter Feldbedingungen*. 1992-1994, ETH Zürich: Zürich.
84. Lautner, P., Türk, K.: *Bodenschutz - Fachinformationen im world wide web - Boden nutzen - Boden schützen*, 2004, MUV BW (Ministerium für Umwelt und Verkehr Baden-Württemberg) und Landesanstalt für Umweltschutz (LfU).
85. Hirsch, R., Ternes, T. A., Haberer, K., Mehlich, A., Ballwanz, F., Kratz, K.-L. (1998): *Determination of antibiotics in different water compartments via liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry*. J. Chrom. A **815**: 213-223.
86. Halling-Sørensen, B., Nielsen, S. N., Lanzky, P. F., Ingerslev, F., Lützhof, H. C. H., Jørgensen, S. E. (1997): *Occurrence, Fate and Effects of Pharmaceutical Substances in the Environment - A Review*. Chemosphere **36**: 357-393.
87. Ternes, T. A. (1998): *Occurrence of drugs in german sewage treatment plants and rivers*. Water Res. **32**: 3245-3260.
88. Heberer, T. (2002): *Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data*. Toxicol. Lett. **131**: 5-17.

89. Frick, E. A., Henderson, A. K., Moll, D. M., Furlong, E. T., Meyer, M. T. (2001): *Presence of Pharmaceuticals in Wastewater effluent and drinking water, Metropolitan Atlanta, Georgia, July-september 1999*. in *Georgia Water Resources Conference 2001*. 2001. The University of Georgia, Athens, Georgia, USA.
90. Kümmerer, K. (2001): *Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources - a review*. *Chemosphere* **45**: 957-969.
91. *Arzneimittel in Gewässern - Risiko für Mensch, Tier und Umwelt!?* Landesmuseum Wiesbaden: Hessische Landesanstalt für Umwelt, 1998.
92. Nelson, D. L., Cox, M. M. (Hrsg.): *Lehninger: Principles of Biochemistry*. 3rd ed. 2000, World Publishers: New York.
93. Färber, H., Skutlarek, D. (2004): *Arzneimittelrückstände und endokrin wirksame Stoffe in Trink- und Abwasser*, in: *Kooperationsforum Innovation 2004*, Mülheim a. d. Ruhr.
94. Rodbard, D. (Hrsg.): *Mathematics and Statistics of Ligand Assays: An Illustrated Guide*. Ligand Assay, ed. J.J. Clapp. Ch. 3., 1981, Masson Publishing: New York. 45-101.
95. Essex (2002): *Gebrauchsinformation Vetoprim 24 % ad us. vet.* Essex Animal Health Friesoythe.
96. Warman, P. R., Thomas, R. L. (1981): *Chlortetracycline in soil amended with poultry manure*. *Canadian J. Soil Sci.* **61**: 161-163.
97. Berger, K., Petersen, B., Bühning-Pfaue, H. (1986): *Persistence of drugs occurring in liquid manure in the food chain*. *Arch. Lebensmittelhy.* **37**: 99-102.
98. Höper, H., Kues, J., Nau, H., Hamscher, G. (2002): *Eintrag und Verbleib von Tierarzneimittelwirkstoffen in Böden*. *Bodenschutz* **4**: 141-148.
99. Myllyniemi, A.-L., Rannikko, R., Lindfors, E., Niemi, A. (2000): *Microbiological and chemical detection of incurred penicillin G, oxytetracycline, enrofloxacin and ciprofloxacin residues in bovine and porcine tissues*. *Food Addit. Contam.* **17**: 991-1000.
100. Strasser, A. C. (2003): *Entwicklung eines Biosensors zum Nachweis von Antibiotika und Sulfonamiden in Milch - Herstellung der immunchemischen Komponenten*, in: *Tierärztliche Fakultät*. 2003, Ludwig-Maximilians-Universität, München. S. 148.
101. Tolls, J. (2001): *Sorption of Veterinary Pharmaceuticals in Soils*. *Environ. Sci. Technol.* **35**: 3397-3406.
102. Samuelsen, O. B., Torsvik, V., Ervik, A. (1992): *Long-range changes in oxytetracycline concentration and bacterial resistance towards oxytetracycline in a fish farm sediment after medication*. *Sci. Total Environ.* **114**: 25-36.
103. Mc Ardell, C. S., Molnar, E., Suter, M. J.-F., Giger, W. (2003): *Occurrence and Fate of Macrolide Antibiotics in Wastewater Treatment Plants and in the Glatt Valley Watershed, Switzerland*. *Environ. Sci. Technol.*
104. Sacher, F., Gabriel, S., Metzinger, M., Stretz, A., Wenz, M., Lange, F. T., Brauch, H.-J., Blankenhorn, I. (2002): *Occurrence of Drugs in Groundwaters - Results of a Monitoring Program in Baden-Württemberg*. *Vom Wasser* **99**: 183-196.
105. Winckler, C., Grafe, A. (2001): *Use of veterinary drugs in intensive animal production: evidence for persistence of tetracycline in pig slurry*. *J. Soils Sed.* **1**: 66-70.
106. *Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates vom 26. Juni 1990 zur Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Tierarzneimittelrückstände in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs (Amtsblatt Nr. L 224/1)*.
107. MUNLV-NRW (Hrsg.): *Entwicklung und Stand der Abwasserbeseitigung in Nordrhein-Westfalen 2002*. Düsseldorf, 2002, S. 1-340.
108. Kümmerer, K. (1998): *Abbau von Arzneimitteln in Testsystemen und Möglichkeiten zur Emissionsreduktion*, in: *Chemische Stressfaktoren in aquatischen Systemen*, Berlin: Wasserforschung e.V., 1998: Berlin. S. 165-177.
109. ct-Arzneimittel (1998): *Gebrauchsinformation "doxy 100 von ct*.
110. Spiegel-online (2003): *Antibiotika fördern Asthma und Allergie*. Spiegel online.
111. LGL (2003): *Bayerische Studie weist Antibiotika-Spuren im Trinkwasser nach*. Pressemitteilung **029**: p. 1.



112. Immer (2003): *Umwelt: Risiken und Nebenwirkungen aus der Leitung*. GEO Magazin **09/2003**.
113. Zielezny, Y. (2003), FZ Jülich: *persönliche Mitteilung*.
114. Al-Ahmad, A., Daschner, F. D., Kümmerer, K. (1999): *Biodegradability of Cefotiam, Ciprofloxacin, Meropenem, Penicillin G and Sulfamethoxazole and inhibition of waste water bacteria*. Arch. Environ. Contam. Toxicol. **37**: 158-163.
115. Koschorreck, J., Koch, C., Rönnefahrt, I. (2002): *Environmental risk assessment of veterinary medicinal products in the EU – a regulatory perspective*. Toxicol. Lett. **131**: 117-124.
116. Wiedemann, B. (2004), Univ. Bonn: *persönliche Mitteilung*.
117. Huber, M. M., Canonica, S., Park, G. Y., von Gunten, U. (2003): *Oxidation of pharmaceuticals during ozonation and advanced oxidation processes*. Environ. Sci. Technol. **37**: 1016-24.
118. CEMAGREF: *Technologien zur Bewertung und Beseitigung von Antibiotika im Abwasser*. 2004: REMPHARMAWATER.
119. POSEIDON: *Assessment of Technologies for the Removal of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Sewage and Drinking Water Facilities to Improve the Indirect Potable Water Reuse*. 2004, EU-Projekt POSEIDON.
120. Türk, J., Plöger, J., Kiffmeyer, T. K., Becker, B., Kabasci, S., Schmidt, K. G., Kuss, H. M. (2004): *Bestimmung des Abbaus von persistenten Pharmazeutika mittels HPLC-MS/MS - oxidative Behandlung von Krankenhausabwasser-Teilströmen*. CLB Chemie in Labor und Biotechnik **55**: 97-99.

## 7. Anhang

keiner

## **8. Konsequenzen für evtl. weitere Forschungsaktivitäten**

Im hier beschriebenen Forschungsvorhaben wurden Untersuchungen zum Eintragsverhalten von Antibiotika aus der Veterinär- bzw. Humananwendung untersucht. Die Untersuchungen wurden an einer Vielfalt von Proben von Oberflächengewässern durchgeführt – allerdings nur in NRW. Da sich keine regionalen Unterschiede zeigten ist die Frage naheliegend, ob dies auch in anderen Regionen Deutschlands – ggf. mit geringerer Bevölkerungsdichte oder höherem Tierbesatz so wäre.

Es wurden Untersuchungen an einer Bandbreite von Antibiotika durchgeführt und es zeigte sich, dass eine gewisse Redundanz besteht, d.h. wenn eine Probe mit einer bestimmten „Markersubstanz“ belastet ist, dann ist es wahrscheinlich, dass auch andere Stoffe darin vorkommen. Diese Kontaminationsprofile sind sehr wichtig für Reihenuntersuchungen um die Kosten zu reduzieren. Die Korrelationen zwischen dem gleichzeitigen Auftreten verschiedener Stoffe verdienen daher noch einer genaueren Untersuchung, ggf. anhand einer größeren Anzahl von Proben.

In diesem Zusammenhang ist auch die Belastung mit Hormonen interessant. Grundsätzlich gelten für die in menschlichem bzw. tierischem Harn enthaltenen Hormone die gleichen Abbau- und Verlagerungswege wie für Antibiotika. Durch die geringen Konzentrationen im Urin ist von äußerst geringen Konzentrationen in den Gewässern auszugehen (einige Studien belegen dies bereits). Dennoch gilt für diese Substanzklasse, dass aufgrund ihrer enormen hormonellen Wirksamkeit auch sehr geringe Konzentrationen insbesondere ökotoxikologisch relevant sein können. Außerdem gelten einige Hormone als relativ schwer abbaubar. Es wäre daher zu prüfen, ob Hormone in Kläranlagen und im Boden ähnlich eliminiert werden wie eine bestimmte Klasse von Antibiotika, um ein gemeinsames Auftretensmuster zu ermitteln. Dazu bedarf es aber eines großen Aufwandes an kostspieligen instrumentellen Analysen.

## 9. Mitteilung über evtl. schützenswerte Nutzungsrechte

Es wurden keine schützenswerten Nutzungsrechte erarbeitet.

## 10. Liste über Veröffentlichungen

### Zeitschriftenaufsätze:

CHRISTIAN T., SCHNEIDER R.J., FÄRBER H., SKUTLAREK D., MEYER M.T., GOLDBACH H.E. (2003): *Determination of antibiotic residues in manure, soil, and surface waters*. Acta hydrochim. hydrobiol. 31: 36-44

CHRISTIAN T., SCHNEIDER R.J., FÄRBER H.A., SKUTLAREK D., GOLDBACH H.E. (2003): *Untersuchung zum Vorkommen von Antibiotika in Oberflächengewässern und im landwirtschaftlichen Umfeld im südlichen Nordrhein-Westfalen*. Lebensmittelchemie, 57, 78-79

### Dissertation:

Thorsten Christian: Antibiotika in Oberflächengewässern Nordrhein-Westfalens: Herkunft, Eintrag, Verbleib und Relevanz. Dissertation. Mathematisch-naturwissenschaftliche Fakultät, Universität Bonn, 2004

[http://hss.ulb.uni-bonn.de:90/ulb\\_bonn/diss\\_online/math\\_nat\\_fak/2004/christian\\_thorsten/index.htm](http://hss.ulb.uni-bonn.de:90/ulb_bonn/diss_online/math_nat_fak/2004/christian_thorsten/index.htm)

### Abstracts:

SCHNEIDER R.J., CHRISTIAN T., FÄRBER H., SKUTLAREK D., MEYER M.T., GOLDBACH H.E. (2002): *Bestimmung von Antibiotikarückständen in Gülle, Boden und Oberflächengewässern*. In: Kurzreferate – Jahrestagung 2002. Wasserchemische Gesellschaft, Fachgruppe in der Gesellschaft Dt. Chemiker (Hrsg.), S. 455 – 459, ISBN 3-936028-09-5

CHRISTIAN T., SCHNEIDER R.J., FÄRBER H.A., SKUTLAREK D., GOLDBACH H.E. (2003): *Untersuchung zum Vorkommen von Antibiotika in Oberflächengewässern und im landwirtschaftlichen Umfeld*. In: Kurzreferate – Jahrestagung 2003. Wasserchemische Gesellschaft, Fachgruppe in der Gesellschaft Dt. Chemiker (Hrsg.), S. 455 – 459, ISBN 3-936028-09-5

CHRISTIAN T., SCHNEIDER R.J., FÄRBER H.A., SKUTLAREK D., GOLDBACH H.E. (2003): *Determination of antibiotic residues in manure, soil and surface waters*. In: Proceedings of the “3<sup>rd</sup> International Conference on Pharmaceuticals and Endocrine Disrupting Chemicals in Water“, National Ground Water Association (Hrsg.), S. 78-86 (extended abstract), Omnipress Omnipro<sup>®</sup>-CD; erhältlich über [www.ngwa.org](http://www.ngwa.org) -> Online-Store

## 11. Liste über Vorträge

SCHNEIDER R.J., CHRISTIAN T. (2003): *Antibiotics patterns from rural and urban surface waters – an example from Germany*. Vortrag, SETAC (Society of Environmental Toxicology and Chemistry), 24<sup>th</sup> Annual Meeting, Austin, TX, U.S.A.

CHRISTIAN T. (2003): *Antibiotikaanalytik*. Institut für Chemie und Dynamik der Geosphäre, ICG-V: Agrosphäre, Forschungszentrum Jülich

CHRISTIAN T. (2003): *Eintrag von Antibiotika in Oberflächengewässer Nordrhein-Westfalens*. Institut für Lebensmittelwissenschaft der Universität Bonn, am 24.09.2003

CHRISTIAN T. (2003): *Input of antibiotics in surface water*. Agronomy Department, Universität Bologna, Italien

CHRISTIAN T. (2003): *Determination of antibiotic residues in manure, soil and surface waters*. 3<sup>rd</sup> International Conference on Pharmaceuticals and Endocrine Disrupting Chemicals in Water, Minneapolis, MN, U.S.A.

SCHNEIDER R.J. (2004): *Antibiotika - Verbleib in der Umwelt*. Öffentliche Probevorlesung im Rahmen des Habilitationsverfahrens an der Landwirtschaftlichen Fakultät, Universität Bonn

SCHNEIDER R.J. (2004): *Hormone und Arzneimittel im Wasser: Panikmache oder Spitze eines Eisbergs?* Öffentliche Antrittsvorlesung im Rahmen des Habilitationsverfahrens an der Landwirtschaftlichen Fakultät, Universität Bonn

SCHNEIDER R.J. (2004): *(Veterinär-)Antibiotika in der Umwelt*. EAWAG Eidgenössische Anstalt für Wasserversorgung, Abwasserreinigung und Gewässerschutz, Dübendorf, Schweiz.

CHRISTIAN T. (2004): *Analytik von Antibiotika in Oberflächengewässern Nordrhein-Westfalens*. EAWAG Dübendorf, Schweiz.

SCHNEIDER R.J. (2004): *Der Verbleib von Xenobiotika im System Boden/Wasser/Pflanze: ein besserer Einblick durch immunchemische Analytik*. Institut für Bodenkunde. Universität Bonn.

## 12. Liste über Pressemitteilungen

keine

### 13. Liste über Posterpräsentationen, Vorführungen und Demonstrationen

#### **Poster:**

SCHNEIDER R.J., CHRISTIAN T., FÄRBER H., SKUTLAREK D., MEYER M.T., GOLDBACH H.E. (2002): *Bestimmung von Antibiotikarückständen in Gülle, Boden und Oberflächengewässern*. Jahrestagung 2002 der Wasserchemischen Gesellschaft, Fachgruppe in der Gesellschaft Deutscher Chemiker, Eichstätt/Altmühltal

CHRISTIAN T., SCHNEIDER R.J., FÄRBER H.A., SKUTLAREK D., GOLDBACH H.E. (2003): *Untersuchung zum Vorkommen von Antibiotika in Oberflächengewässern und im landwirtschaftlichen Umfeld im südlichen Nordrhein-Westfalen*. Arbeitstagung der Lebensmittelchemischen Gesellschaft, Fachgruppe in der GDCh, Regionalverband Nordrhein-Westfalen, Bonn

CHRISTIAN T., SCHNEIDER R.J., FÄRBER H.A., SKUTLAREK D., GOLDBACH H.E. (2003): *Untersuchung zum Vorkommen von Antibiotika in Oberflächengewässern und im landwirtschaftlichen Umfeld*. Jahrestagung 2003. Wasserchemische Gesellschaft, Fachgruppe in der Gesellschaft Deutscher Chemiker, Stade

#### **Vorführungen und Demonstrationen:**

keine

## 14. Kurzfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Themenkomplex „Antibiotikarückstände in der aquatischen Umwelt“. Es werden dazu relevante Kompartimente und Eintragspfade in die Oberflächengewässer, ausgehend von Gülle und Bodenuntersuchungen, sowie Kläranlagenzulauf- und -ablaufproben auf Gehalte an Human- und Veterinärantibiotika untersucht. Zentrale Fragestellung war, wie Rückstände in die Gewässer gelangen, welche Zusammenhänge im aquatischen System bestehen, ob die veterinärmedizinische Anwendung einen Einfluss auf die Gehalte hat und welche Risiken oder Problematiken sich aus den Befunden ergeben.

Nach der Vorstellung der untersuchten Klassen, der Wirkungsmechanismen, der Resistenzproblematik, der Darstellung der rechtlichen Grundlagen, der Verbrauchsmengen, der Eintragswege, sowie der abgeschätzten Umweltkonzentrationen, werden die verwendeten Nachweisverfahren, HPLC-UV, LC-MS/MS und Immunoassay (ELISA) zur Bestimmung von Rückständen in den besagten Matrices, beschrieben.

Es wurde ein SPE-Anreicherungsverfahren entwickelt, das in Kombination mit einem LC-MS/MS-Verfahren zur Bestimmung von Antibiotikarückständen in Oberflächengewässern diente. Daneben wurden Immunoassays u.a. für Sulfonamid-Antibiotika entwickelt und angepaßt, die die Bestimmung von Rückständen in Bodenextrakten und Güllern erlauben.

Ausgehend von Messungen in den Primär-Matrices, wie Abwasser und Gülle konnten Rückstände im Bereich weniger  $\mu\text{g/L}$  im Abwasser bzw. weniger  $\text{mg/L}$  in Gülle (bis zu  $19 \text{ mg/L}$ ) bestimmt werden. In mit Gülle beaufschlagten Böden konnten ebenfalls Rückstände, allerdings nur noch im  $\mu\text{g/kg}$ -Bereich, gefunden werden. In Oberflächenwasser lagen die Konzentration im  $\text{ng/L}$ -Bereich mit Höchstwerten von  $300 \text{ ng/L}$ . Am häufigsten traten Makrolide, Sulfonamide und Lincosamide auf. Dabei konnten Antibiotika sowohl aus der Human-, als auch aus der Veterinär Anwendung gefunden werden, letztere allerdings in deutlich niedrigeren Konzentration von weniger als  $10 \text{ ng/L}$  (maximal  $90 \text{ ng/L}$  Tylosin). Daher konnte ein Einfluss der Landwirtschaft auf das Vorkommen von Rückständen in Gewässern nachgewiesen werden, wenngleich dieser Einfluss im Vergleich zum Einfluss der Humananwendung unbedeutend ist. Insgesamt gesehen, konnten die Eintragspfade von Antibiotika in die aquatische Umwelt aber aus beiden Bereichen der Anwendung nachverfolgt werden. Zwischen ländlichen Gebieten und dichter besiedelten Gebieten wurden keine Unterschiede deutlich. Da der weitaus größte Anteil aus Humanpharmaka besteht, die mit Kläranlagenabflüssen eingetragen werden, ist für die Gehalte der Anteil von Abwasser in den Gewässern bestimmend.

Anhand von Gewässerscreeninguntersuchungen und Zeitreihen konnten interessante Zusammenhänge im aquatischen System erkannt werden:

In den Flüssen besteht eine umgekehrte Proportionalität zwischen den Konzentrationen und den Wasserabflussmengen. Im Gegensatz dazu sind die Konzentrationen umso höher, je höher der Abwasseranteil in den Gewässern ist (direkte Proportionalität). Es wurden, ausgehend von den Konzentrationen im Oberflächenwasser und den Abflussmengen, die Frachten bestimmt. Die Frachten in einem Gewässer korrelieren mit der Anzahl der Einwohner in den Einzugsgebieten, deren Abwässer in die Flüsse und Bäche, oder deren Vorfluter eingeleitet werden. Außerdem sind die Frachten in den Gewässern in den Wintermonaten deutlich höher als in den Sommermonaten, was die Verschreibungssituation im Jahresverlauf widerspiegelt. Anhand der Frachten pro Einwohner wurden Unterschiede in den Flussgebieten deutlich, die auf die unterschiedlichen Abbauleistungen der Kläranlagen hinweisen. Dazu wurde festgestellt, dass die Frachten pro Einwohner, umso höher sind, je schlechter die Fähigkeit der Kläranlagen zur Stickstoffeliminierung ist.

Es konnten also drei große Einflussfaktoren erkannt werden, die gemeinsam das Auftreten von Antibiotikarückständen in den Gewässern Nordrhein-Westfalens bestimmen: die Anwendungsseite, die hydrologische Seite und die Eliminationsseite.

Die Bewertung der Ergebnisse zeigte, dass eine negative Beeinflussung der Resistenzsituation bei Bakterien oder eine sonstige Gefährdung durch die gefundenen, niedrigen Konzentrationen in den Umweltkompartimenten der hier untersuchten Boden- und Wasserproben zur Zeit nicht abgeleitet werden kann.

