

TEXTE

56/2014

Transformation von Tierarzneimitteln und Bioziden in Gülle

-Eine Literaturstudie-

TEXTE 56/2014

MASTERARBEIT

Transformation von Tierarzneimitteln und Bioziden in Gülle

-Eine Literaturstudie-

von

Lisa Schwarz

Umweltbundesamtes

Impressum

Herausgeber:

Umweltbundesamt
Wörlitzer Platz 1
06844 Dessau-Roßlau
Tel: +49 340-2103-0
Fax: +49 340-2103-2285
info@umweltbundesamt.de
Internet: www.umweltbundesamt.de

 /umweltbundesamt.de

 /umweltbundesamt

Durchführung der Studie:

Institut für Bodenkunde und Bodenerhaltung IFZ, Universität Giessen, Heinrich
Buff-Ring 26-32, 35392 Gießen

Abschlussdatum:

März 2014

Publikationen als pdf:

<http://www.umweltbundesamt.de/publikationen/transformation-von-tierarzneimitteln-bioziden-in>

ISSN 1862-4804

Dessau-Roßlau, Juli 2014

Die Masterarbeit wurde betreut von Rolf Düring und Manuel Wohde, Institut für
Bodenkunde und Bodenerhaltung IFZ, Universität Giessen

Die in der Studie geäußerten Ansichten und Meinungen
müssen nicht mit denen des Herausgebers übereinstimmen.

Inhaltsverzeichnis

I. Abbildungsverzeichnis	5
II. Tabellenverzeichnis	8
III. Abkürzungsverzeichnis	9
1. Vorwort	12
2. Einleitung	13
3. Tierarzneimittel und Biozide in Gülle	14
3.1 Tierarzneimittel	14
3.1.1 Antibiotika	16
3.1.2 Substanzgruppe Tetracycline	19
3.1.3 Substanzgruppe Sulfonamide	25
3.2 Biozide	27
3.2.1 Desinfektionsmittel	29
3.3 Eintrag von Tierarzneimitteln und Bioziden in die Umwelt	30
3.4 Verbleib in Gülle und Umwelt	33
3.5 Transformationsprozesse von Stoffen in der Umwelt	37
4. Methode der Recherche	38
4.1 Erstellung einer Literaturlatenbank	38
4.2 Erstellung einer Datenlank der ausgewerteten Texte (Datenerhebung)	41
5. Auswertung der ausgewählten Transformationsstudien	42
5.1 Welche Tierarzneimittel und Biozide wurden untersucht?	42
5.2 Methoden und Analyseverfahren	44
5.3 Abbau und Transformation von Tierarzneimitteln und Bioziden	51
5.3.1 Einflussfaktoren	51
5.3.2 Analyse ohne radioaktive Markierung	57
5.3.3 Analyse mit radioaktiver Markierung	67

5.4	Biogas	73
6.	Landwirtschaftliche Rahmenbedingungen	76
7.	Abschließende Diskussion	84
7.1	Diskussion der Literaturrecherche	84
7.2	Diskussion der vorgestellten Studien	88
8.	Zusammenfassung	92
9.	Abstract	94
10.	Danksagung	95
11.	Literaturverzeichnis	95

I Abbildungsverzeichnis

Abb.1	Struktureller Aufbau der Antibiotikasubstanzklassen	17
Abb.2	Struktur von Tetracyclin-Wirkstoffen	20
Abb.3	Epimerisierung von Chlortetracyclin in schwach saurer Lösung	21
Abb.4	Isomerisierung von Chlortetracyclin im alkalischen Milieu	22
Abb.5	Keto-Enol-Tautomerie von Chlortetracyclin	23
Abb.6	Dehydratisierung von Chlortetracyclin in stark saurem Medium	24
Abb.7	Gesamtübersicht der Reaktionen von Chlortetracyclin	25
Abb.8	Struktur von Sulfonamidwirkstoffen	26
Abb.9	Ansatzpunkte des Sulfonamid-Metabolismus	27
Abb.10	Sulfamethazin - N4-acetylierter Metabolit	27
Abb.11	Strukturformel von Benzalkoniumchlorid	29
Abb.12	Strukturformel von Didecyldimethylammoniumchlorid	30
Abb.13	Chemische Struktur und physikalisch-chemische Eigenschaften von Imazalil und Cyanamid	30
Abb.14	Mögliche Eintragungspfade für Tierarzneimittel in die Umwelt	31
Abb.15	Benutzeroberfläche des Literaturverwaltungsprogramms CITAVI	40
Abb.16	Darstellung der Arbeitsschritte	41
Abb.17	Batch-System	47
Abb.18	Flow-Through-System	48
Abb.19	Flow-Through- Versuchsaufbau	49
Abb.20	Aufbau eines Triple-Quadrupol gekoppelt mit HPLC	50

Abb.21	Konzentration von gelösten und extrahierbaren Rückständen in Gülle	58
Abb.22	Konzentrationsverlauf von OTC, EOTC, α -apo-OTC und β -apo-OTC in Rindergülle	59
Abb.23	Konzentrationen der gelösten und Puffer-extrahierbaren Rückstände von CTC, ECTC und ICTC	60
Abb.24	Konzentrationsverlauf von CTC und ICTC bei 22°C, 38°C und 55°C	61
Abb.25	Transformation von CTC zu Iso-CTC	62
Abb.26	Konzentrationen Erythromycin, Salinomycin und Tiamulin in Gülle	63
Abb.27	Full scan HPLC-MS run	64
Abb.28	Konzentration von Spectinomycin detektiert in der wässrigen und festen Phase	65
Abb.29	Rückgang der Tylosin A Konzentration in verschiedenen Testsystemen	66
Abb.30	Verhältnisse im Abbauverhalten von ^{14}C -Flubendazol und ^{14}C -Fenbendazol in Schweinegülle	67
Abb.31	Verhältnisse von mineralisierten, extrahierbaren und nicht-extrahierbaren Rückständen von ^{14}C -Sulfadiazin	69
Abb.32	Prozentuale Änderung der Konzentration von Sulfadiazin und dessen Metaboliten in Gülle	70
Abb.33	Konzentrationsänderung von Sulfadiazin (SDZ), Acetyl-Sulfadiazin (Ac-SDZ) und 4-Hydroxy-Sulfadiazin (4-OH-SDZ) während der Güllelage von 150 Tagen	70
Abb.34	Chemische Struktur von Sulfadiazin und dessen Metaboliten Acetyl-Sulfadiazin und 4-OH-Sulfadiazin	71
Abb.35	Abbauwege von Sulfadiazin; Wege der Phototransformation und Biotransformation	71
Abb.36	Photoabbau von Sulfadiazin und dessen Hauptmetaboliten	73
Abb.37	Feedlot in den USA	80

Abb.38	Schweinestall (Innenansicht)	81
Abb.39	Schweineställe mit Lagoon	81
Abb.40	Darstellung eines typischen Lagoon-Systems	83
Abb.41	Forschungseinrichtungen und deren Standorte (Weltkarte)	86
Abb.42	Verlauf der Publikationshäufigkeit im Zeitraum von 2000-2012	86
Abb.43	Vernetzung der ausgewerteten Publikationen	87
Abb.44	Anzahl der eingesetzten Testsubstanzen	88

II. Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Schätzung der Verbrauchsmengen von Antibiotika-Wirkstoffen in der Tierhaltung basierend auf Verkaufszahlen	15
Tab. 2	In der Tiermedizin eingesetzte Antibiotika-Wirkstoffgruppen	18
Tab. 3	Übersicht über die vier Hauptgruppen und 23 Produktarten laut Biozid-Richtlinie 98/8/EG	28
Tab. 4	Vorkommen von Tierarzneimitteln in Gülle (international)	35
Tab. 5	Vorkommen von Tierarzneimitteln in Gülle (Deutschland und Schweiz)	36
Tab. 6	Liste der eingesetzten Keywords	39
Tab. 7	Liste der angeschriebenen Landesämter und Institutionen	39
Tab. 8	Testsubstanzen der ausgewerteten Transformationsstudien	43
Tab. 9	Testsubstanzen unter aeroben Versuchsbedingungen	45
Tab. 10	Testsubstanzen unter anaeroben Versuchsbedingungen	46
Tab. 11	Liste des Abbauverhaltens und Halbwertszeiten unter verschiedenen Versuchsbedingungen	53
Tab. 12	Liste der entstandenen Transformationsprodukte unter verschiedenen Versuchsbedingungen	55
Tab. 13	Hemmung der Methanproduktion bei unterschiedlichen Versuchsbedingungen	74
Tab. 14	Tierhaltung in der EU und in Deutschland 2008	77
Tab. 15	Regulationen der Lagerkapazität von Gülle und Ausbringungseinschränkungen in verschiedenen Ländern	79
Tab. 16	Forschungseinrichtungen und deren Standorte	85

III. Abkürzungsverzeichnis

4-OH-SDZ	Hydroxy-Sulfadiazin
A-SMZ	Acetyl-Sulfamethoxazol
Ac-SDZ	Acetylsulfadiazin
AMG	Arzneimittelgesetz
APCI	Atmospheric Pressure Chemical Ionization
ASBR	Anaerobic Sequencing Batch Reactor
BAC	Benzalkoniumchlorid
BAuA	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin
BBA	Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BfT	Bundesverband für Tiergesundheit
BMELV	Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz
BOD	Biological Oxygen Demand
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
C	Kohlenstoff
CAFO	Concentrated Animal Feeding Operation
CAS	Chemical Abstracts Service
CH ₄	Methan
ChemG	Chemikaliengesetz
CMR	Cancerogenic Mutagenic and toxic to Reproduction
C _{org}	Organischer Kohlenstoff
CTC	Chlortetracyclin
Cu	Kupfer
CVMP	Committee for Veterinary Medicinal Products
DC	Doxycyclin
DDMAC	Didecyldimethylammoniumchlorid
DEFRA	Department for Environment Food and Rural Affairs, United Kingdom
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA	deoxyribonucleic acid
DOC	Dissolved organic carbon
DT ₅₀ , DT ₉₀	Disappearance Time 50% bzw. 90%
DVG	Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft
ECTC	Epi-Chlortetracyclin
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EMA	European Medicines Agency
EMEA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
EPA	Environmental Protection Agency

ER	Extrahierbare Rückstände
ESI	Electrospray Ionization
EU	Europäische Union
FAB	Fast Atom Bombardment
FAL	Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft, Braunschweig
FEDESA	European Federation of Animal Health Industry
FEN	Fenbendazol
FKZ	Förderkennzeichen
FLU	Flubendazol
GefStoffV	Gefahrstoffverordnung
GfK	Gesellschaft für Konsumforschung
ha	Hektar
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
ICTC	Iso-Chlortetracyclin
IME	Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
K ₂ O	Kaliumoxid
K _D -Wert	Boden-Sorptionskonstante
K _{oc}	Bodenadsorptionskoeffizient, bezogen auf die organische Substanz
K _{ow}	n-Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient
KTBL	Kuratorium für Technik und Bauwesen in der Landwirtschaft
LANUV	Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen
LC/MS	Flüssigchromatographie/Massenspektrometrie-Kopplung
LC/MS/MS	Flüssigchromatographie/Tandemmassenspektrometrie- Kopplung
LfL	Bayerische Landesanstalt für Landwirtschaft
LIZ	Landwirtschaftlicher Informationsdienst Zuckerrübe
LSC	Liquid Scintillation Counting
LUFA	Landwirtschaftliche Forschungs- und Untersuchungsanstalt
LZBW	Landwirtschaftliches Zentrum Baden-Württemberg
MC	Minocyclin
MIN	Mineralisierung
mio	Million
MRM	Multiple Reaction Monitoring
mRNA	messenger RNA
n	Anzahl
N	Stickstoff
NER	Nicht-Extrahierbare Rückstände
NH ₄ -N	Ammonium-Stickstoff

nm	Nanometer
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
OECD	Organization for Economic Cooperation and Development
OTC	Oxytetracyclin
PA	Produktart
PB	Particle Beam Ionization
PBT	Persistent, Bioaccumulative and Toxic
PEC	Predicted Environmental Concentration
PNEC	Predicted-Non-Effect-Concentration
ppm	parts per million
QAV	Quarternäre Ammoniumverbindungen
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals
RP	Reversed-Phase
RTLC	Radio Thin Layer Chromatography
SA	Sulfonamide
SchHaltHygV	Schweinehaltungshygieneverordnung
SDZ	Sulfadiazin
SM	Sulfamethazin
SMZ	Sulfamethoxazol
TC	Tetrazyklin
TierSG	Tierschutzgesetz
TLL	Thüringer Landesamt für Landwirtschaft
TOC	Total Organic Carbon
Total N	Total Nitrogen
tRNA	transfer-ribonucleic acid
TS	Trockensubstanz
U- ¹⁴ C	uniform- ¹⁴ C-ringmarkiert
UBA	Umweltbundesamt
UHPLC	Ultra High Pressure Liquid Chromatography
UK	United Kingdom
UVP	Umweltverträglichkeitsprüfung
VFA	Volatile Fatty Acids
ViehVerkV	Viehverkehrsverordnung
vPvB	very Persistent and very Bioaccumulative
WHO	World Health Organization
Zn	Zink
µg	Mikrogramm
µL	Mikroliter

1. Vorwort

Die Arbeit ist Teil eines Kooperationsprojektes des Umweltbundesamtes, der ECT Ökotoxikologie GmbH, des Fraunhofer Instituts für Molekularbiologie und Angewandte Ökologie sowie der Justus-Liebig-Universität Gießen. Ziel des Vorhabens ist die Harmonisierung der Umweltextpositionsabschätzung für Tierarzneimittel und Biozide im Bereich der Transformation von Stoffen in Gülle.

Es existiert zurzeit weder auf EU- noch auf OECD-Ebene eine experimentelle Prüfrichtlinie, die die Durchführung zum Abbauverhalten von Tierarzneimitteln und Bioziden in Gülle beschreibt. Da die Ausbringung mit der Gülle für diese Stoffgruppen jedoch einen wichtigen Umwelteintragspfad darstellt, sehen entsprechende Bewertungs-Leitfäden, zum Beispiel die „Guideline on determining the fate of veterinary medicinal products in manure“ (EMA/CVMP/ERA/430327/2009), geeignete Tests vor.

Diese Tests, bzw. experimentelle Prüfrichtlinien, müssen, da sie die Grundlage für justiziable Bewertung darstellen, harmonisiert und international akzeptiert sein und zu vergleichbaren Aussagen führen. Daher besteht großer Bedarf für eine detaillierte Prüfrichtlinie.

Inhalt dieser Arbeit ist die Sammlung von Forschungsergebnissen zu Vorkommen von Tierarzneimitteln und Bioziden in Gülle und die Darstellung von Methoden zur Untersuchung deren Verhaltens in Gülle.

2. Einleitung

Tierarzneimittel werden in der Rinder- und Schweinehaltung in großen Mengen eingesetzt, meist in Form von Antibiotika. Diese Arzneimittel werden zur Therapie bzw. metaphylaktisch zur Verhinderung der Ausbreitung von Infektionskrankheiten vor allem in der intensiven Tierhaltung verabreicht. Diese Arzneimittel können von den behandelten Tieren nicht vollständig abgebaut werden. Deshalb verbleiben Arzneimittelrückstände bzw. deren Metaboliten und Transformationsprodukte in den Exkrementen. Mit diesen Schadstoffen belasteter Wirtschaftsdünger wird, zum Beispiel in Form von Gülle, auf landwirtschaftliche Flächen ausgebracht und stellt dort ein Umweltrisiko dar. Zwar sieht die Zulassung von Arzneimittelprodukten inzwischen eine Umweltrisikobewertung vor, es fehlen aber immer noch viele Informationen vor allem über Alt-Wirkstoffe aus länger zugelassenen Präparaten (Weiß, 2008).

In den letzten Jahren hat das wissenschaftliche Interesse an Tierarzneimitteln in Wirtschaftsdünger, Boden, Grundwasser und oberirdischen Gewässern deutlich zugenommen (Weiß, 2008). Bislang ist relativ wenig bekannt über den Verbleib von Tierarzneimitteln und noch weniger über den Verbleib von Bioziden in Gülle, die als wesentlicher Eintragspfad für Tierarzneimittel- und Biozidrückstände in die Umwelt betrachtet werden muss. In dieser Matrix unterliegen die Wirkstoffe unterschiedlichen Abbau- und Transformationsprozessen (Schlüsener et al., 2006; Kümmerer, 2008). Die Abbau- bzw. Transformationsprodukte können ebenso toxisch wirken wie die ursprünglich verabreichten Tierarzneimittel bzw. die in der intensiven Tierhaltung angewandten Biozide. Die Rückstände können sich je nach Abbauverhalten oder Persistenz in der Umwelt anreichern (Gans, 2007). Die Abbau- oder Transformationsprozesse in Gülle können biotisch oder abiotisch verlaufen (Schlüsener et al., 2006) und sind von unterschiedlichen Faktoren abhängig: den physikalisch-chemischen Stoffeigenschaften, der Beschaffenheit der Gülle sowie verschiedenen Umwelteinflüssen. Zur Bestimmung der Stoffe und deren Transformationsprodukten kommen verschiedene Methoden und Analyseverfahren zur Verwendung.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Darstellung unterschiedlicher Abbau- und Transformationsprozesse in Rinder- und Schweinegülle anhand der Auswertung bisheriger Forschungsergebnisse. Dazu wurde auf der Basis einer umfangreichen Literaturrecherche eine Datenbank angelegt, die Arbeiten umfasst, welche sich unter verschiedenen Blickwinkeln mit Umweltbelastungen durch Wirkstoffrückstände aus Tierhaltung beschäftigen. Aus dieser Datenbank wurden jene Studien ausgewertet, die sich speziell mit Transformationsprozessen in Rinder- und Schweinegülle befassen.

3. Tierarzneimittel und Biozide in Gülle

3.1 Tierarzneimittel

Tierarzneimittel sind verschreibungspflichtige Medikamente die im Veterinärbereich zur therapeutischen Behandlung oder zur Prävention von Erkrankungen in notwendigen Dosierungen verabreicht werden (Winckler et al., 2004). Es werden Wirkstoffe gegen Parasiten, wie Protozoen, Würmer und Insekten eingesetzt. Gegen bakterielle und infektiöse Erkrankungen auch große Mengen an Antibiotika (Haffmans, 2012).

Die Anwendung von Antibiotika in der Nutztierhaltung ist unerlässlich. Durch Erkrankung und Tod der Tiere würde ein immenser wirtschaftlicher Schaden für die Landwirte entstehen (Mohring et al., 2009). Der Antibiotikaeinsatz soll zur Behandlung von Einzeltieren, Gruppen oder ganzen Beständen in einem frühen Erkrankungsstadium erfolgen, um so eine Beeinträchtigung der Gesundheit der Tiere und der Qualität der Lebensmittel (Fleisch, Milch oder Eier) zu vermeiden (Küster et al., 2013). Die Behandlung von gesamten Tierbeständen - wenn ein Erreger den Bestand infiziert hat und bereits einzelne Tiere erkrankt sind - soll die Haupterkrankungswelle verhindern. Dieser metaphylaktische Einsatz setzt den Nachweis voraus, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit ein entsprechender Erreger auch bei noch symptomlosen Tieren zu erwarten ist. (Küster et al., 2013; BTK, 2010; Wiesner und Ribbeck, 2000) Für die Umwelt problematisch ist der Einsatz erheblicher Mengen an Tierarzneimitteln vor allem in der intensiven Tierhaltung.

Eine erste Schätzung der Verbrauchsmengen von Antibiotika in der Tierhaltung wurde 2005 vom Bundesverband für Tiergesundheit (BfT) durchgeführt. Als Grundlage dienten die im Veterinärpanel der Gesellschaft für Konsumforschung (GfK) erhobenen Verkaufszahlen (Küster et al., 2013; BfT, 2006).

Antibiotikaeinsatz in der Tierhaltung in Deutschland (in Tonnen)	
gesamt (2005)	784,4
Tetracycline	350,0
β - Lactame	199,2
Sulfonamide	97,5
Makrolidantibiotika	52,6
Aminoglycoside	52,6
Polypeptide	21,8
Lincosamide	12,1
Pleuromutiline	6,4
Phenicole	4,8
Chinolone	3,7

Tab. 1
Schätzung der Verbrauchsmengen von Antibiotika-Wirkstoffen in der Tierhaltung basierend auf Verkaufszahlen (Küster et al., 2013; nach BfT, 2006)

Für die Schweiz wurde 2004 ein Gesamtverbrauch von rund 49 Tonnen an Antibiotika im Veterinärbereich ermittelt (Swissmedic 2006). Fast die Hälfte davon gehört zu der Gruppe der Sulfonamide, gefolgt von Tetracyclinen, β-Laktamen und Makroliden. In der Schweiz ist Sulfadimidin der wichtigste Wirkstoff in der Schweinehaltung (Burkhardt, 2007).

Das Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) stellte 2011 erstmals quantitative Daten zur Antibiotikaabgabe im Veterinärbereich zur Verfügung. Demnach sind im Jahr 2011 in Deutschland 1.734 Tonnen Antibiotika von Unternehmen und Großhändlern an Tierärzte abgegeben worden. Mit 576 Tonnen Tetracyclin und 505 Tonnen Aminopenicillin bilden sie die Hauptabgabemenge. Des Weiteren wurden rund 8 Tonnen Fluorchinolone und rund 3,8 Tonnen Cephalosporine abgegeben (BVL, 2012).

Die DIMDI-Arzneimittelverordnung (DIMDI-AMV) vom 24. Februar 2010 legt fest, wie die Erfassung der Gesamtmenge der abgegebenen Stoffe mit mikrobieller Wirkung an Tierärzte in Deutschland durch das DIMDI jährlich zu erfolgen hat (BVL, 2012).

In der Veterinärmedizin stellt der Einsatz von Antiparasitika und Antiinfektiva in Deutschland ca. 44 % des Gesamtumsatzes von Tierarzneimitteln dar (2012: Gesamtumsatz Tierarzneimittel 739 Mio EUR; davon Antiinfektiva: 187 Mio EUR; das sind 25 % des Gesamtumsatzes.) (BfT, 2013).

Neben Tierarzneimitteln werden Antibiotika auch als Futtermittelzusatzstoffe in subtherapeutischen Dosierungen verfüttert. Diese sollen leistungssteigernde Effekte wie zum Beispiel die Erhöhung der Mastleistung beim Schwein erzielen. Eingesetzt werden hierfür Avilamycin, Fla-

vospholipol, Monensin-Natrium oder Salinomycin-Natrium (Winckler et al., 2004).

Futterzusatzstoffe sind durch das Futtermittelrecht geregelt. In den Mitgliedsstaaten der EU wurden diese Stoffe durch die EU-Kommission 2006 verboten, werden aber außerhalb Europas noch verwendet (Fent, 2007).

3.1.1 Antibiotika

Den Hauptanteil der verordneten Tierarzneimittel stellen die Antibiotika dar (Weiß, 2008). Antibiotika sind Stoffe, die von Pilzen oder Bakterien (biosynthetisch) produziert oder halb- und vollsynthetisch hergestellt werden und das Wachstum von Bakterien hemmen (bakteriostatisch) oder diese abtöten (bakterizid) (Harms, 2006; Löscher et al., 2002). Antibiotika inhibieren durch die Bindung des Wirkstoffes am Wirkort die normale Funktion des jeweiligen Biomoleküls oder verändern es derart, dass es seine Aufgabe in der Zelle nicht mehr wahrnehmen kann (Vockel, 2005). Die wichtigsten Angriffsorte sind die Zellwandbiosynthese, die Cytoplasmamembran, die Transkription, Translation und Replikation sowie die Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung im Atmungsstoffwechsel (Römpp, 1999).

Antibiotika können in Breitband-Antibiotika, mit einem Wirkungsspektrum gegen verschiedene Organismen und Engspektrum-Antibiotika, die gegen bestimmte Organismengruppen wirken unterschieden werden. Sie können sowohl aufgrund ihrer chemischen Struktur als auch aufgrund ihrer Wirkung auf Mikroorganismen (bakteriostatisch/bakterizid) klassifiziert werden (Römpp, 1999). Nachfolgend sind Antibiotikagruppen nach ihrer Struktur dargestellt.

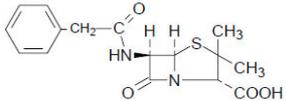
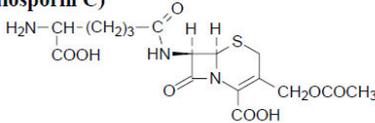
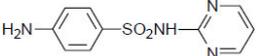
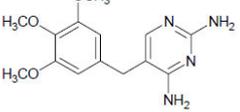
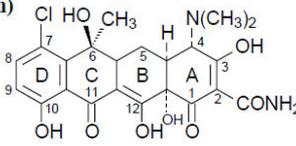
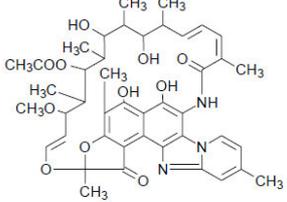
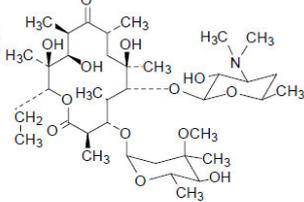
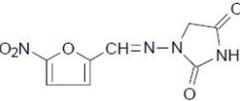
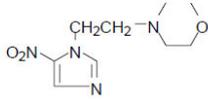
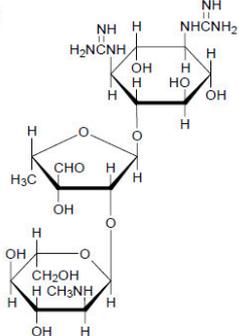
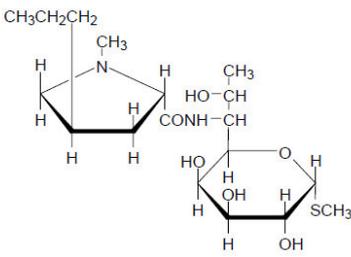
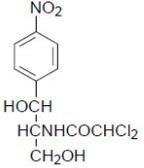
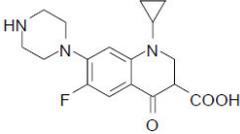
Penicilline (Benzylpenicillin) 	Cephalosporine (Cephalosporin C) 
Sulfonamide (Sulfadiazin)  Trimethoprim 	Tetracycline (Chlortetracyclin) 
Ansamycine (Rifaximin) 	Makrolide (Erythromycin) 
Nitrofurane (Nitrofurantoin) 	Nitroimidazole (Nimorazol) 
Aminoglycoside (Streptomycin) 	Lincosamide (Lincomycin) 
Amphenicole (Chloramphenicol) 	Chinolone (Ciprofloxacin) 

Abb. 1: Struktureller Aufbau der Antibiotikastanzklassen (Vockel, 2005 nach Frey und Löscher, 2002; Farnleitner und Mach, 2002; Forth et al., 1988; Auterhoff et al., 1994)

In der Veterinärmedizin werden vornehmlich Tetracycline, Sulfonamide, Fluorchinolone, β -Lactame und Macrolide eingesetzt. Nachfolgende Tabelle 2 beschreibt Antibiotika Wirkstoffgruppen mit den jeweiligen Wirkungsweisen. Die Reihenfolge zeigt gleichzeitig die Einsatzhäufigkeit.

Wirkstoffgruppe	Wirkungsmechanismus	Indikation
1. Tetracycline (Tetracyclin, Chlortetracyclin, Oxytetracyclin, Doxycyclin)	bakteriostatisch	Breitspektrumantibiotika, Infektionen des Atmungs-, Verdauungs- und Urogenitalsystems, starker Einsatz bei Masttieren
2. β-Lactame - Benzylpenicillin, - Amoxicillin, Ampicillin, - Cephalosporine der 1., 2. und 3. Generation (3. Generation: Cefovectin, Ceftiofur)	bakterizid	Benzylpenicilline: Atemwegsinfektionen, eitrige Infektionen Aminopenicilline (Amoxicillin, Ampicillin): Breitspektrumpenicilline, an erster Stelle bei Mastgeflügel, Mastschwein und Mastkalb bei Infektionen des Atmungs- und Verdauungstraktes, eitrige Infektionen, Euterentzündung, spezielle Infektionskrankheiten wie Rotlauf, Listeriose Cephalosporine: Reserveantibiotika in der Humanmedizin
3a. Sulfonamide (Sulfadimidin, Sulfadimethoxin, Sulfamethoxazol u. a.)	bakteriostatisch	Breitspektrumantibiotika, starker Einsatz bei Masttieren gegen Infektionen des Atmungs- und Verdauungstraktes, Listeriose, einzige Antibiotika mit Wirkung gegen Protozoen (Kokzidien bei Geflügel, Kalb)
3b. Trimetoprim	bakterizid	eingesetzt in Kombination mit Sulfonamiden
4. Makrolidantibiotika (Erythromycin, Tulatromycin, Tylosin, Tilmicosin u.a.)	bakteriostatisch	Atemwegsinfektionen, Euterentzündung Nachteil: gewebsreizend nach Injektion
5. Aminoglycoside (Streptomycin, Gentamicin C, Spectinomycin)	bakterizid	Infektionen des Atmungs-, Verdauungs- und Urogenitalsystems
6. Polypeptidantibiotika (Colistin)	bakterizid	vor allem bei Infektionen des Verdauungstraktes mit Enterobakterien, wie z. B. E. coli, Salmonellen
7. Lincosamide (Lincomycin, Clindamycin)	bakteriostatisch	vor allem bei Infektionen des Atmungssystems, stark eingesetzt in der Geflügelmast
8. Pleuromutiline (Tiamulin)	bakteriostatisch	Breitspektrumantibiotika, Wirkung bei Infektionen des Atmungs- und Verdauungssystems
9. Phenicole (Florfenicol)	vorwiegend bakteriostatisch	Breitspektrumantibiotika, Infektionen des Atmungstraktes
10. Fluorchinolone (Enrofloxacin, Marbofloxacin)	bakterizid	Breitspektrumantibiotika, Infektionen des Atmungs- und Verdauungstraktes

Antibiotika werden in der Humanmedizin wie auch in der Tiermedizin eingesetzt. Die aus der Antibiotikaaanwendung möglichen resultierenden Resistenzen können über beide Bereiche verbreitet werden. Für die Humanmedizin ist es von großer Bedeutung, bestimmte Wirkstoffe als „Reserveantibiotika“ zurückzubehalten, da unter Umständen zum Beispiel Tetracyclin oder Aminopenecillin wegen einer Resistenzbildung nicht mehr eingesetzt werden können (Küster et al., 2013). Allerdings sind auch Reserveantibiotika in der Veterinärmedizin im Einsatz. Dazu zählen Wirkstoffe der Gruppe der Fluorchinolone und der Cephalosporine. Daher wird der Einsatz dieser Wirkstoffe in der Veterinärmedizin als sehr kritisch eingestuft (BVL, 2012).

Seit wenigen Jahren werden für die Tiermedizin spezielle Wirkstoffe entwickelt wie z.B. die Makrolide Tulathromycin und Tildipirosin (Küster et al., 2013).

Die oft in der Tiermedizin eingesetzten Antibiotikagruppen Tetracycline und Sulfonamide sollen im Folgenden genauer beschrieben

Tab. 2: In der Tiermedizin eingesetzte Antibiotika-Wirkstoffgruppen, geordnet nach Einsatzhäufigkeit (Küster et al., 2013 nach BfT 2006; BTK, 2010; Frey und Löscher, 2002)

werden. Diese beiden Substanzgruppen sind auch in den ausgewerteten Transformationsstudien am häufigsten untersucht worden.

3.1.2 Substanzgruppe der Tetracycline

Tetracycline sind Breitbandantibiotika und wirken bakteriostatisch gegen grampositive und gramnegative Bakterien sowie Rickettsien, Mycoplasten, Leptospiren, Spirochäten und einige Viren (Römpp, 1999).

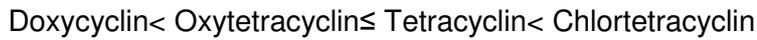
Sie hemmen die Proteinsynthese. Der Angriffspunkt der Tetracycline ist die 30S-Untereinheit des 70S Ribosomens, die Tetracyclin-Moleküle binden hierbei fest an der Interphase. Dabei wird die Bindung von Aminoacyl-tRNA an die A-site gehemmt (Stahlmann und Lode, 2001). Zusätzlich bewirken Tetracycline eine Hemmung der Zellwandbiosynthese (Römpp, 1999). Die Bildung von Tetracyclin-Metall-Chelat-Komplexen tragen zum inhibitorischen Effekt bei (Stahlmann und Lode, 2001).

Tetracycline sind geruchslose, gelbe, lichtempfindliche Verbindungen, die im kristallinen Zustand stabil sind (Stahlmann und Lode, 2001). Eine Reihe von antibiotisch wirksamen Substanzen lassen sich vom Grundgerüst des Tetracyclins, dem 4-Dimethylamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-okta-hydro-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-naphthacen-2-carboxamid, ableiten (Römpp, 1999).

Tetracyclin besteht aus vier linear anellierten sechsgliedrigen Ringen. Es werden die chromophoren Bereiche A und BCD aufgrund der charakteristischen Anordnung der Doppelbindungen durch das sp^3 -Kohlenstoffatom 12a getrennt (siehe Abb. 3) (Vockel, 2005; Dürckheimer, 1975). Diese besitzen charakteristische UV-Spektren, welche pH-Wert abhängig sind. Der A-Chromophor absorbiert bei 260 nm, und der BCD-Chromophor besitzt Absorptionsmaxima bei 225,285,320 und 360 nm (Dürckheimer, 1975).

Unterschiedliche Substituenten (siehe R1–R4 in Abb.3) an den Positionen 5,6 und 7 unterscheiden jeweils die heute handelsüblichen Wirkstoffe (Römpp, 1999).

hängig von ihren hydrophilen und hydrophoben Resten komplexieren die einzelnen Derivate stark oder weniger stark (Vockel, 2005; Kuschinsky und Lüllmann, 1989):



Abhängig von der Ladung des Kations und dem pH-Wert der Umgebung können Komplexe gebildet werden (Dürckheimer, 1975). Unterhalb von pH 3 komplexieren Tetracycline nicht. Oxytetracyclin bildet oberhalb von pH 7 aufgrund seines zusätzlichen Liganden mit Metallkationen zwischen der 5- und 12a-Hydroxygruppe ein Chelat. Durch die Komplexbildung mit Kationen zeigen Tetracycline eine verstärkte Fluoreszenz, die zur qualitativen und quantitativen Bestimmung dieser Stoffe genutzt werden kann (Dürckheimer, 1975).

Umwandlungsreaktionen wie Isomerisierung, Epimerisierung oder die Keto-Enol-Tautomerie sollen beispielhaft für Chlortetracyclin kurz dargestellt werden. Ebenfalls die Dehydratisierung, eine Reaktion, welche aufgrund einer Veränderung der Summenformel als eine Abbaureaktion verstanden werden kann (Stevens, 2009).

Epimerisierung

Bei pH-Werten zwischen 2 und 6, in schwach saurer Lösung, unterliegen Tetracycline einer Isomerisierung am asymmetrischen C-4-Atom (McCormick et al., 1957).

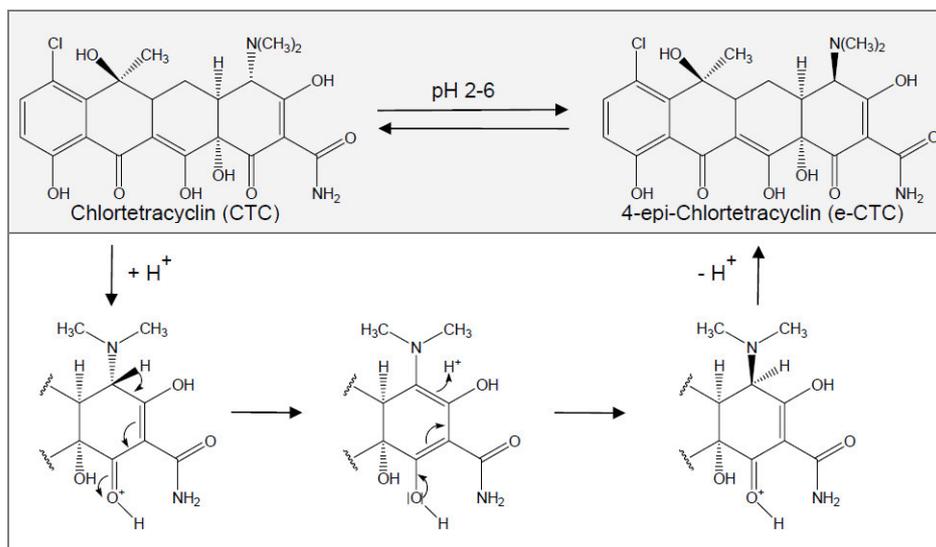


Abb. 3: Epimerisierung von Chlortetracyclin in schwach saurer Lösung (Stevens, 2009 nach Vockel, 2005; Bryan et al., 1992)

Die Epimerisierung ist eine reversible Reaktion 1. Ordnung und wird durch mehrwertige Kationen, Harnstoff, Citrat oder Phosphat beeinflusst (Dürckheimer, 1975). Das Gleichgewicht dieser Reaktion sowie die

Reaktionsgeschwindigkeit ist stark vom pH-Wert abhängig. Mit steigendem pH-Wert nimmt die Epimerisierungsgeschwindigkeit zu. Unterhalb eines pH-Werts von 1,5 findet keine Epimerisierung mehr statt. Der Epimerisierungsgrad stellt sich je nach gewählten Bedingungen bei 40-68% ein (Stevens, 2009; Hussar et al., 1968; Remmers et al., 1963; Martinez und Shimoda, 1989).

Eine solche Konfigurationsänderung kann sich auf die antibiotische Aktivität auswirken. Die antibiotische Wirksamkeit von z.B. 4-epi-Tetracyclin kann um 90-100% vermindert sein. Dabei ist allerdings unklar, ob die Restwirkung aufgrund von Rückepimerisierung zustande kommt, da die Reaktion reversibel ist und die Epimere selbst keine antibiotische Wirkung mehr besitzen (Stevens, 2009; Vockel, 2005; Hussar et al., 1968).

Isomerisierung

Bei pH-Werten über 7, im alkalischen Bereich, unterliegen die Tetracycline mit einer Hydroxygruppe an Position C-6 (im Fall von Chlortetracyclin) einem Aufbruch des Ringes zu den iso-Tetracyclin Formen. (Vockel, 2005; Brunner et al., 1962; Dürkheimer, 1975; Strittmatter und Siewert, 1981).

Chlortetracyclin isomerisiert bereits bei pH-Wert 7 zu iso-Chlortetracyclin, Tetracyclin und Oxytetracyclin isomerisieren hingegen erst oberhalb von pH-Werten von 9-10. Die Isomerisierung ist im Gegensatz zu der Epimerisierung eine irreversible Reaktion. Für die iso-Formen der Tetracycline gilt ebenfalls eine verminderte antibiotische Aktivität (Stevens, 2009; Vockel, 2005; Kennedy et al., 1998).

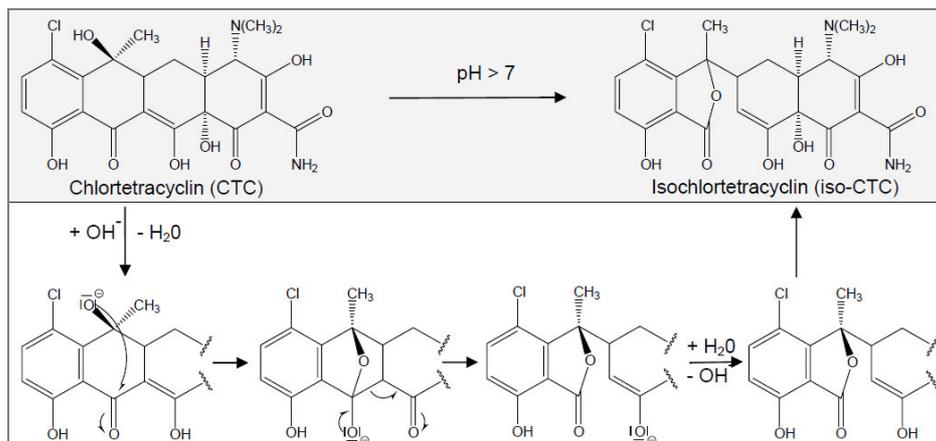


Abb. 4: Isomerisierung von Chlortetracyclin im alkalischen Milieu (Stevens, 2009; nach Vockel, 2005; Bryan et al., 1992)

Die natürliche Fluoreszenz der Tetracycline wird durch die Isomerisierung verstärkt, deswegen kann diese Eigenschaft zur analytischen

Bestimmung der Tetracycline genutzt werden (Stevens, 2009; Bryan et al., 1992; Blanchflower et al., 1989)

Keto-Enol-Tautomerie

In Abhängigkeit von Polarität und pH-Wert des Lösungsmittels können Tetracycline unterschiedliche tautomere Formen annehmen (Duarte et al., 1999). Die tatsächliche Struktur des Tetracyclins lässt sich also als ein Gleichgewicht aus allen möglichen Keto-Enol-Tautomeren auffassen.

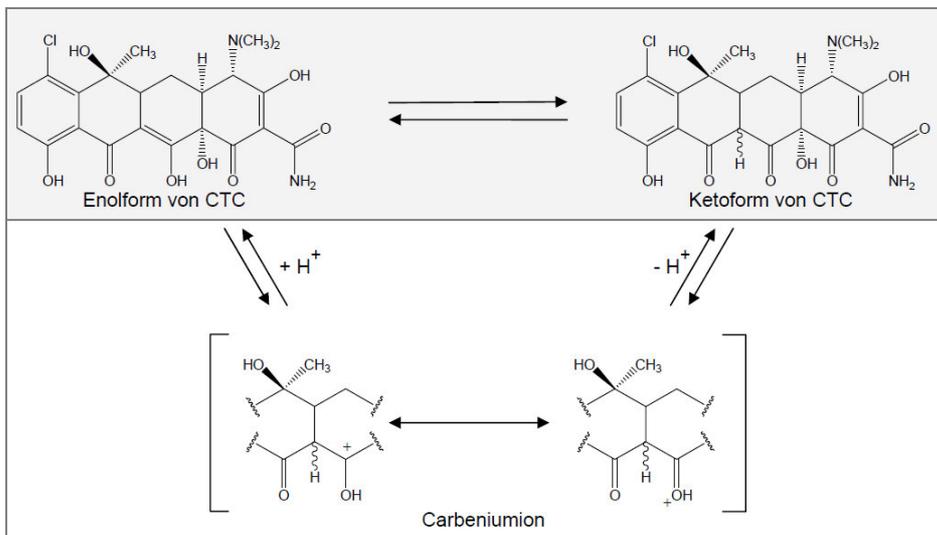


Abb. 5: Keto-Enol-Tautomerie von Chlortetracyclin (Stevens, 2009 nach Vockel, 2005; Bryan et al., 1992)

In Abhängigkeit vom Dissoziationsgrad sind unter Zugrundelegung von vier pK_a -Werten bestimmte Protonierungen bzw. Deprotonierungen möglich, die insgesamt 64 tautomere Formen ermöglichen (Vockel, 2005). Es können an verschiedenen Stellen tautomere Umlagerungen stattfinden. Zum einen am C1-,C2 und C3-Atom des A Ringes zum anderen am C10-,C10a- und C11-Atom der CD Ringe (Vockel, 2005) sowie am C11-,C11a- und C12-Atom der BC Ringe (Naidong et al., 1990; Naidong et al., 1993).

Dehydratisierung

Für Tetracycline ist die Dehydratisierung bei stark sauren pH-Werten unter 1,5 als eine Abbaureaktion von Bedeutung. Von Tetracyclinen mit einer Hydroxygruppe spaltet sich unter diesen Bedingungen leicht Wasser ab, zum Beispiel bei Chlortetracyclin (siehe Abb. 7). Unter Aromatisierung des C Ringes entsteht Anhydrotetracyclin (Dürckheimer, 1975).

Die Dehydratisierung ist eine irreversible Reaktion 2. Ordnung. Die Eliminierung von Wasser wird durch die trans-Stellung der tertiären Hydroxylgruppe an Position C6 zum H-Atom an der Position C5a ermöglicht (Vockel, 2005; Dürckheimer, 1975; Bryan et al., 1992; Strittmatter und Siewert, 1981).

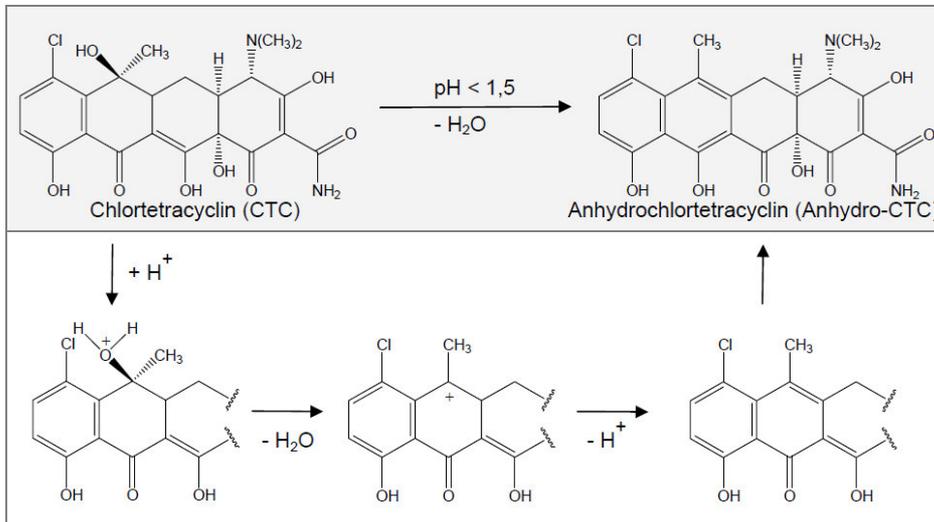


Abb. 6: Dehydratisierung von Chlortetracyclin in stark saurem Medium (Stevens, 2009 nach Vockel, 2005; Bryan et al., 1992)

Die antibiotische Aktivität der Anhydrotetracycline ist um 70% reduziert gegenüber der Ausgangssubstanz Tetracyclin. Zusätzlich besitzt Anhydrotetracyclin toxische Eigenschaften. Diese wirken auf alle Zellmembranen (auch eukaryontische Zellen), hervorgerufen durch die Position der Dimethylamino-Gruppe (Stevens, 2009; Weidenberg, 2002; Wessels et al., 1998; Pena et al., 1998). Deshalb findet Anhydrotetracyclin keine Anwendung in der Medizin.

Abbildung 8 zeigt eine Gesamtübersicht der Umwandlungs- und Abbaureaktionen von Chlortetracyclin.

Grundstruktur			
Name	Struktur R	Name	Struktur R
Sulfanilamid	—H	Sulfamethoxy-pyridazin	
Sulfacetanid		Sulfadoxin	
Sulfadiazin		Sulfamethoxazol	
Sulfisomidin		Sulfisoxazol	
Sulfamethazin		Sulfaquinoxalin	
Sulfamerazin		Sulfadimethoxin	
Sulfathiazol		Sulfaphenazol	
Sulfamethizol			

Abb. 8: Struktur von Sulfonamid-Wirkstoffen (Stevens, 2009 nach Hartig, 2000)

Der Antibakterielle Effekt beruht auf der freien Aminogruppe in para-Stellung (H_2N^4) (Stahlmann und Lode, 2001).

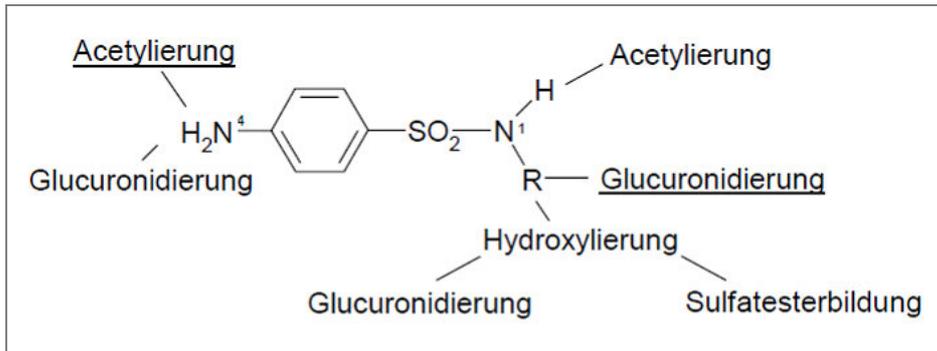


Abb. 9: Ansatzpunkte des Sulfonamid-Metabolismus (Hauptstoffwechselwege sind unterstrichen) (Harms, 2006 nach Stahlmann und Lode, 2001)

Sulfonamide können im Intermediärstoffwechsel metabolisiert werden. Durch Acetylierung und/oder Glucuronidierung an der N^4 Position. Neben der N^4 -Acetylierung (Hauptabbauweg) erfolgen an der N^1 Position, eine N^1 -Glucuronidierung sowie Hydroxylierung (Stahlmann und Lode, 2001).

Sulfamethazin wird vom Schwein zu 24,5 % unmetabolisiert wieder ausgeschieden, 52,1% in metabolisierter Form, davon 50% acetyliert. N^4 -Acetyl-Sulfamethazin ist somit der Hauptmetabolit. Die Acetylierung macht die Verbindung mikrobiell unwirksam, kann allerdings bei Lagerung in Gülle durch bakterielle Aktivität wieder aufgespalten werden. Der Wirkstoff wäre somit reaktiviert (Harms, 2006; Langhammer, 1989; Berger et al., 1986).

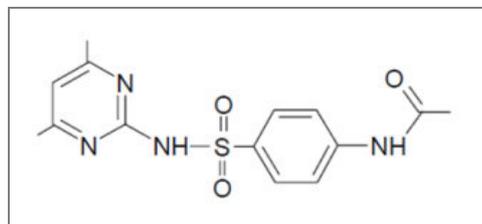


Abb.10: Sulfamethazin-N4-acetylierter Metabolit [(N4-Acetyl-N1-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl) sulfanilamid)] (Harms, 2006)

3.2 Biozide

Laut dem Chemikalien-Gesetz (ChemG) ist die Definition für einen Biozid-Wirkstoff und ein Biozid-Produkt wie folgt beschrieben (Kahle und Nöh, 2009):

Biozid-Wirkstoffe, sind Stoffe mit allgemeiner oder spezifischer Wirkung auf oder gegen Schadorganismen, die zur Verwendung als Wirkstoff in Biozid-Produkten bestimmt sind. Als derartige Stoffe gelten auch Mikroorganismen einschließlich Viren oder Pilze mit entsprechender Wirkung und Zweckbestimmung.

Biozid-Produkte, sind Wirkstoffe und Zubereitungen, die einen oder mehrere Wirkstoffe enthalten, in der Form, in welcher sie zum Verwender gelangen, und die dazu bestimmt sind, auf chemischem oder biologischem Wege Schadorganismen (z.B. Bakterien, Pilze, Insekten, Nagetiere) zu zerstören, abzuschrecken, unschädlich zu machen, Schädigungen durch diese zu verhindern (z.B. an diversen Gütern wie Lebensmitteln, Gebrauchsgegenständen, Holz oder Mauerwerk) oder diese in anderer Weise zu bekämpfen.

In der Biozid-Richtlinie 98/8/EG werden in Anhang V die Biozid-Produkte in vier Hauptgruppen (HG) unterteilt. Desinfektionsmittel und allgemeine Biozid-Produkte, Schutzmittel, Schädlingsbekämpfungsmittel, und sonstige Biozid-Produkte. Diese werden in 23 Biozid-Produktarten (PA) unterteilt.

Nr.	Beschreibung	Nr.	Beschreibung
HG 1	Desinfektionsmittel	HG 3	Schädlingsbekämpfungsmittel
PA 1	Biozid-Produkte für die menschliche Hygiene	PA 14	Rodentizide
PA 2	Desinfektionsmittel für den Privatbereich und den Bereich des öffentlichen Gesundheitswesens sowie anderer Biozidprodukte	PA 15	Avizide
PA 3	Biozidprodukte für Hygiene im Veterinärbereich	PA 16	Molluskzide
PA 4	Desinfektionsmittel für den Lebens- und Futtermittelbereich	PA 17	Fischbekämpfungsmittel
PA 5	Trinkwasserdesinfektionsmittel	PA 18	Insektizide, Akarizide und Produkte gegen andere Arthropoden
		PA 19	Repellentien und Lockmittel
HG 2	Schutzmittel	HG 4	Sonstige Biozid-Produkte
PA 6	Topf-Konservierungsmittel	PA 20	Schutzmittel für Lebens- und Futtermittel
PA 7	Beschichtungsmittel	PA 21	Antifouling-Produkte
PA 8	Holzschutzmittel	PA 22	Flüssigkeiten für Einbalsamierung und Taxidermie
PA 9	Schutzmittel für Fasern, Leder, Gummi und polymerisierte Materialien	PA 23	Produkte gegen sonstige Wirbeltiere
PA 10	Schutzmittel für Mauerwerk		
PA 11	Schutzmittel für Flüssigkeiten in Kühl- und Verfahrenssystemen		
PA 12	Schleimbekämpfungsmittel		
PA 13	Schutzmittel für Metallbearbeitungsflüssigkeiten		

Tab. 3: Übersicht über die vier Hauptgruppen und 23 Produktarten laut Biozid-Richtlinie 98/8/EG. Die Hauptproduktarten der in der Tierhaltung eingesetzten Biozide sind rot markiert.

Im Veterinärbereich werden Biozide hauptsächlich als Desinfektionsmittel eingesetzt, diese gehören der Produktart 3 an. Dies betrifft tierärztliche Einrichtungen, landwirtschaftliche Nutztierhaltung, weitere Bereiche, in denen Tiere untergebracht sind oder transportiert werden (Zoohandlung)(Biozid-Info, 2013).

Schädlingsbekämpfungsmittel, die in Tierställen verwendet werden gehören der Produktart 18 an. In diesem Sektor ist der Anwendungsbereich für die Stalldesinfektion, Brutstättendesinfektion, Desinfektion von Schuhwerk und Klauen, Desinfektion von Melkanlagen und Tiertransportmitteln beinhaltet. Darunter fallen auch direkt auf Tiere aufgebrachte Desinfektionsmittel, z.B. zur Zitzendesinfektion oder Mittel für Aquakulturen gegen externe Parasiten (Biozid-Info, 2013).

Aktuell sind laut der 13. Desinfektionsmittelliste der DVG für die Tierhaltung 116 Handelspräparate auf dem Markt. Die Hauptwirkstoffe sind sauerstoff- und chlorfreisetzende Verbindungen (Peroxidverbindungen, organische Säuren, oberflächenaktive Substanzen), quaternäre Ammoniumverbindungen, Aldehyde und Alkohole, Kresole und Chloramin T (Biozid-Info, 2013).

In Ställen werden in Deutschland vornehmlich Aldehyde und quaternäre Ammoniumverbindungen verwendet. Im Seuchenfall (z.B. Schweinepest) wird Gülle mit Formaldehyd Calciumcyanamid behandelt (Biozid-Info, 2013; Kaiser et al., 1998).

Es bestehen einige rechtliche Regelungen im Bereich der Nutztierhaltung, die eine Durchführung von Desinfektionsmaßnahmen und damit den Einsatz von Bioziden erforderlich machen. Zum Beispiel das Tierseuchengesetz (TierSG), die Viehverkehrsordnung (ViehVerkV) und vor allem die Schweinehaltungshygieneverordnung (SchHaltHygV) (Biozid-Info, 2013).

3.2.1 Desinfektionsmittel

Als Melkreiniger und Stalldesinfektionsmittel werden unter anderem quaternäre Ammoniumverbindungen (QAV) verwendet. Jährlich kommen etwa 80 Tonnen an kurzkettingen bioziden quaternären Ammoniumverbindungen wie Benzalkoniumchlorid (BAC) und Didecyldimethylammoniumchlorid (DDMAC) zum Einsatz (Sütterlin, 2007).

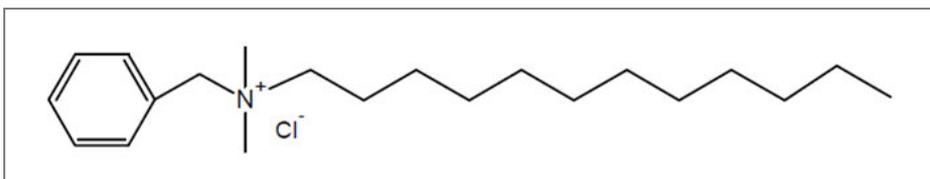


Abb. 11: Strukturformel von Benzalkoniumchlorid C₁₂ (Sütterlin, 2007)

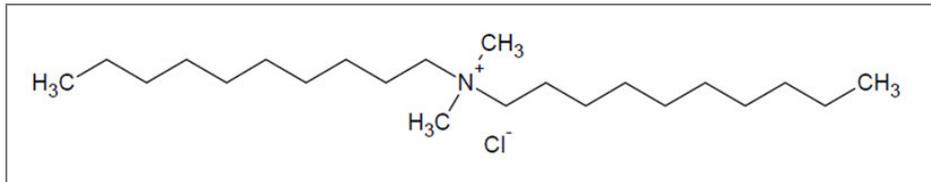


Abb. 12: Strukturformel von Didecyl-dimethylammoniumchlorid (Sütterlin, 2007)

BAC und DDMAC gehören zu den kationischen Bioziden und zählen aufgrund ihrer hydrophilen und hydrophoben Struktur zu den Tensiden (Sütterlin, 2007).

Imazalil wird als Stalldesinfektionsmittel in der Tierhaltung eingesetzt. Cyanamid wird ebenfalls in der Stallhygiene als Insektenbekämpfungsmittel angewendet (Kreuzig et al. 2010).

Common name	Imazalil	Cyanamide
Chemical structure	 $C_{14}H_{14}Cl_2N_2O$	$H_2N-C\equiv N$ CH_2N_2
Chemical name	(R,S)-1-[2-allyloxy-2-(2,4-dichloro-phenyl) ethyl] imidazole	amino-methanenitrile
CAS	35554-44-0	420-04-2
Molar mass	297.2 g mol ⁻¹	42.0 g mol ⁻¹
Vapor pressure	9.3 x 10 ⁻⁶ Pa (20 °C)	5.0 x 10 ⁻¹ Pa (20 °C)
Melting point	53 °C	46 °C
Boiling point	347 °C	260 °C (decomposition)
Solubility in water	1.4 g L ⁻¹	4590 g L ⁻¹

Abb. 13: Chemische Struktur und physikalisch-chemische Eigenschaften von Imazalil und Cyanamid (Kreuzig et al., 2010)

3.3 Eintrag von Tierarzneimitteln und Bioziden in die Umwelt

Nach Applikation von Tierarzneimitteln werden oft große Anteile der Wirkstoffe wieder ausgeschieden, ebenso entstandene Metaboliten, die in einigen Fällen ebenfalls aktiv sein können (Hamscher und Höper, 2007). Die Ausscheidungen der Tiere gelangen, als Wirtschaftsdünger, Abwässer oder sonstige Hofabflüsse ungehindert in die Umwelt. Anders als die in der Humanmedizin verwendeten Antibiotika unterliegen die

Arzneimittelrückstände aus der Tierhaltung in der Regel keiner Behandlung durch Kläranlagen (Hamscher und Höper, 2007).

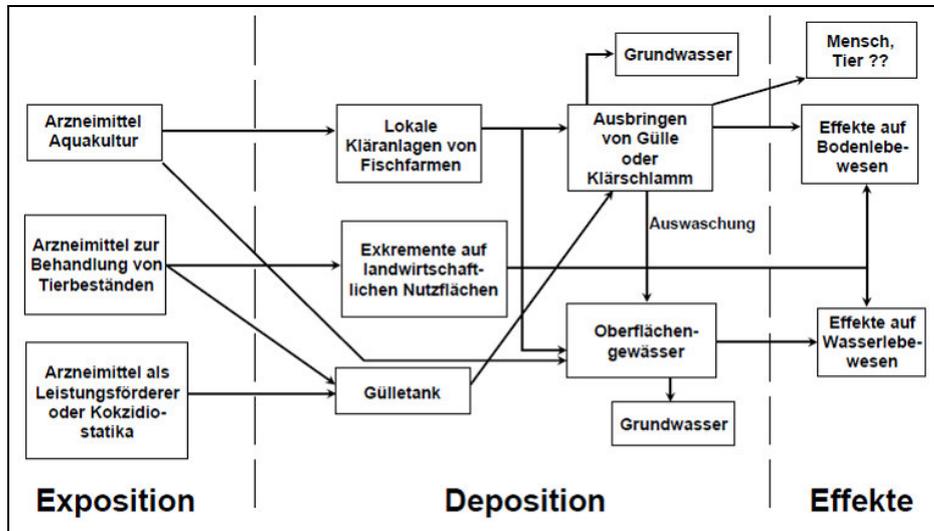


Abb. 14: Mögliche Eintragspfade für Tierarzneimittel in die Umwelt (Hamscher und Höper, 2007 nach Jacobsen und Berglind, 1988)

In der Schweinemast wird häufig Chlortetracyclin eingesetzt, zur Behandlung bakterieller Respirations- und Verdauungstrakt-Krankheiten sowie zur Prophylaxe in Stresssituationen (Umstallung). Chlortetracyclin kann zum Teil im Magen-Darmtrakt zum inaktiven Iso-Chlortetracyclinen umgewandelt werden, der größte Teil wird aber renal über Fäzes in aktiver Form ausgeschieden (Weiß, 2008).

Sulfonamide werden in der Schweine- und Kälbermast eingesetzt und auch hier zum Großteil in aktiver Form sowie als Acetylmethylmetaboliten ausgeschieden (Weiß, 2008).

Hauptvertreter der Chinolone, die in der Tiermedizin eingesetzt werden, ist das Enrofloxacin. Es ist hoch bakterizid wirksam. Die verabreichte Menge an Enrofloxacin wird bis zu 75% vor allem über den Harn ausgeschieden. Bei Schweinen wird dabei ein 50%iger Anteil als Metabolit Ciprofloxacin ausgeschieden, das ebenfalls aktiv und pharmakologisch wirksam ist (Weiß, 2008).

Makrolide werden vor allem in der Prophylaxe und zur Behandlung von respiratorischen Erkrankungen bei Schweinen und Rindern eingesetzt. Der wichtigste Vertreter ist das Tylosin. Es findet ausschließlich in der Tiermedizin Verwendung. Tylosin setzt sich aus vier Verbindungen zusammen: dem Tylosin A, B, C und D. Tylosin A bildet zu 80% die Hauptkomponente. Dieser Wirkstoff wird hauptsächlich über Fäzes ausgeschieden (Weiß, 2008).

Neben den Antibiotika spielen auch die Antiparasitika mengenmäßig eine wichtige Rolle. Es werden Ektoparasitika, wie makrozyclische Lactone (z.B. Ivermectin) und Endoparasitika, wie Benzimidazole eingesetzt. Zu den Benzimidazolen zählt das Flubendazol, das in der Entwurmung von Schweinen eingesetzt wird. 50% der verabreichten Dosis wird unverändert wieder ausgeschieden. Die beiden wichtigsten entstehenden Metaboliten Amino- und Hydroxy-Flubendazol sind ebenfalls aktiv und weisen eine toxische Wirkung auf (Weiß, 2008; EMEA, 1997).

Als wichtigster Eintragspfad wird derzeit der Eintrag über Wirtschaftsdünger angesehen (Haffmans, 2012). Wirtschaftsdünger können in verschiedene Formen vorliegen (Gans, 2007):

Gülle: Gemisch aus tierischen Ausscheidungen, Einstreu, Futtermittelresten und Wasser aus der Stallsäuberung.

Jauche: Flüssigfraktion der Gülle mit überwiegendem Anteil an tierischem Harn.

Festmist: Ausscheidungen und Einstreu (feste Bestandteile).

Gülle ist einer der bedeutendsten Wirtschaftsdünger in Deutschland, jährlich fallen zum Beispiel in Bayern 42,4 Mio. Tonnen Gülle an, davon sind 7,8 Mio. Tonnen aus der Schweinehaltung (Weiß, 2008; Bauer, 2006)

Nach Ausbringung erreichen die Wirkstoffe als erstes die Bodenoberfläche bzw. die oberen Bodenschichten. Hier können sie sich je nach spezifischem Abbauverhalten und Persistenz des jeweiligen Wirkstoffes angereichert oder in tiefere Bodenschichten verlagert werden (Gans, 2007).

Für Biozid-Produkte im Veterinärbereich gilt belastete Gülle als Haupteintragspfad. Wird die Gülle mit der Verunreinigung auf landwirtschaftliche Flächen ausgebracht, können diese in das Bodenkompartment übergehen, von dort über run-off in Oberflächengewässer oder durch Auswaschungsprozesse in das Grundwasser gelangen (Kahle und Nöh, 2009). Ebenso können durch direkten Abfluss (Punktquelle) am landwirtschaftlichen Betrieb Belastungen entstehen. Neben diesen Einträgen kann es auch durch atmosphärische Exposition von leicht und mittel flüchtigen Bioziden zur Belastung des Bodens und von Gewässern kommen. Nach durchgeführten Expositionsabschätzungen kann dies für Cyfluthrin (Insektizid, PA 18) und Cyanamid (Desinfektionsmittel, PA 3) der Fall sein (Kahle und Nöh, 2009). Auch für Tierarzneimittel ist der Eintrag in Stallstäube in mg/kg-Bereichen detektiert worden (Hamscher und Höper, 2007).

3.4 Verbleib in Gülle und Umwelt

Antibiotika aller Wirkstoffgruppen werden seit mehreren Jahren in Excrementen von behandelten Tieren sowie verschiedenen Umweltkompartimenten wie Boden, Oberflächen- und Grundwasser nachgewiesen (Gans et al., 2005; Weiß, 2008;) Kurze Übersicht dazu in Küster et al. (2013). Erste Funde gab es auch im landwirtschaftlichen Anbau von Porree und Weißkohl (Grote et al., 2009).

Der Abbau von Tierarzneimitteln und Bioziden erfolgt meist über Transformationsprodukte, die ebenfalls persistent und ökotoxikologisch relevant sein können. Durch Bioakkumulation kann es zu Effektverstärkungen kommen und zur Anreicherung in der Nahrungskette (secondary poisoning); besonders zu beachten sind potentiell endokrin wirkende Biozide (Kahle und Nöh, 2009). Wenn sich Stoffe persistent zeigen, besteht bei wiederholter Gülleausbringung ein Anreicherungsproblem (Hamscher und Höper, 2007).

Die Verbreitung und Konzentration von Tierarzneimitteln und Bioziden in der Umwelt steht im Zusammenhang mit verschiedenen Eigenschaften der Substanz selbst und der Beschaffenheit der Umweltkompartimente, wie zum Beispiel (Fent, 2007):

1. Eintragsquellen, Eintragsmenge und Charakteristik.
2. Physikalisch-chemische Stoffeigenschaften (molekulare Struktur, Wasser- und Fettlöslichkeit, Verteilungskoeffizienten (K_p oder K_{ow}), Adsorptionsfähigkeit und Abbaubarkeit).
3. Physikalisch-chemische und biologische Eigenschaften des Ökosystems sowie Temperatur, pH-Wert, aerobe oder anaerobe Bedingungen.
4. Transformationsprozesse (abiotische und biologische Transformationsprozesse).

Abhängig von der Praxis der Gülle Ausbringung und Behandlung können Tierarzneimittel unter verschiedenen Expositionsszenarios in verschiedenen Konzentrationen in die Umwelt gelangen (Fent, 2007).

Die Struktur, die physikalischen und chemischen Eigenschaften, wie zum Beispiel Adsorptionsfähigkeit an Feststoffe (K_{ow} oder K_{oc}) oder die Anfälligkeit gegenüber Wasser, Sonnenlicht, extremen pH-Werten und gegenüber Bakterien und Pilzen in der Umwelt, bestimmen den Verbleib oder den Abbau der Tierarzneimittel, Biozide und deren Metaboliten sowie Transformationsprodukten und somit die Expositionskonzentration für die Umwelt.

Tetracycline weisen eine starke Sorptionsneigung im Boden auf. Sie können im Oberboden persistieren wobei die Bioverfügbarkeit gering ist (Weiß, 2008). In einem Oberboden, der regelmäßig mit Schweinegülle gedüngt wurde, ist Tetracyclin in Konzentrationen von bis zu 150 µg/kg Boden nachgewiesen worden (Hamscher et al., 2005). Eine Verlagerung dieser Verbindungen in das Grundwasser wurde trotz der sehr starken Sorption im Oberboden in einzelnen Fällen auf sandigen Böden beobachtet (0,05-0,13 µg/L) (Pawelzick, 2005).

Eine Monitoring-Studie mit spezifischen Daten aus Österreich über den Verbleib von Rückständen von Tierarzneimitteln in Gülle und landwirtschaftlich genutzten Böden zeigt in Schweinegülle relativ hohe Werte für Chlortetracyclin sowie Sulfadimidin. In 22 von 30 Schweinegülleproben wurde Oxytetracyclin nachgewiesen. Im Boden wurden Werte von über 0,1 mg CTC/kg gefunden. Gans (2007) schließt daraus, dass ein Verdacht der Persistenz von Chlortetracyclin in der Matrix Boden besteht. (Gans, 2007).

Sulfamethazin wird vorwiegend in der Schweinehaltung eingesetzt. In Schweinegülle wurde Sulfamethazin in Konzentrationen bis zu 0,4 mg/kg TS gefunden (Harms et al., 2005). Sulfadiazin wurde in Gülle von Schweinen und Rindern von bis zu 0,65 mg/kg TS und in Gärresten bis zu 6,25 mg/kg TS gefunden (Ratsak et al., 2013).

Fluorchinolone werden im Boden stark gebunden und sind nahezu immobil. Die Wirkstoffe werden im Boden festgelegt und somit weniger bioverfügbar. Die Gefahr einer Versickerung oder Abschwemmung wird somit als sehr gering eingeschätzt (Wetzstein, 2001). Enrofloxacin wurde in Schweinegülle in Konzentrationen bis zu 40 µg/L nachgewiesen und im Boden bis zu 0,2 mg/kg TM. Ebenso wurde dessen Metabolit Ciprofloxacin in Mengen über dem in der EMEA-Leitlinie vorgegebenen Wert von 0,1 mg/kg im Boden entdeckt (Gans et al., 2005).

Nachfolgende Tabellen zeigen die Ergebnisse verschiedener Monitoring-Studien zum Verbleib von Tierarzneimitteln in Gülle. Tabelle 4 stellt nach Substanzklassen geordnet internationale Monitoring-Studien vor, die auf Basis der erarbeiteten Literaturdatenbank zusammengestellt wurden. Tabelle 5 bezieht sich auf Monitoring-Studien aus Deutschland und der Schweiz. Datenbasis bildet hier das Gutachten des Rheinisch-Westfälischen Instituts für Wasser aus dem Jahr 2010. Die Daten wurden auch hier nach Substanzklassen geordnet.

Wirkstoff	Konzentration	Matrix	Herkunft	Referenz
Tetracycline				
Tetracyclin	N=181; 43 positiv ;max. 66 mg/kg		NordrheinWestfalen	Grafe 2000
Tetracyclin	N=344; 50% positiv; max. 46 mg/kg	Schweinegülle	Weser-Ems-Gebiet	Engels 2004
Tetracyclin	N= 380 ; 111; 29% positiv	Schweinegülle	Bayern	Harms und Meyer 2006
Tetracyclin	max. 23 mg/kg	Schweinegülle	Österreich	Martinez-Carballo et al. 2007
Tetracyclin	N=5 Schweinegülle; 3 positiv max. 15 µg/kg; N= 8 Rindergüllen ; 2 positiv; max. 1.2 µg/kg	Schweinegülle/ Rindergülle nach der Fermentation	Japan	Motoyama et al. 2011
Tetracyclin	N=34 Gülle 12 positiv; max. 2.45 mg/kg TS N=35 Gärreste 9 positiv; max. 17.03 mg/kg TS	Gülle und Gärreste von Schwein und Rind	Nordrhein-Westfalen	Ratsak et al. 2013
Chlortetracyclin	max. 112 mg/kg	Schweinegülle	Großbritannien	Blackwell et al. 2005
Chlortetracyclin	N=380; 44 positiv; max. 330 mg/kg	Schweinegülle	Weser-Ems-Gebiet	Engels 2004
Chlortetracyclin	N= 380 ; 140 positiv; max. >0.1 mg/kg	Schweinegülle	Bayern	Harms und Meyer 2006
Chlortetracyclin	max. 46 mg/kg	Schweinegülle	Österreich	Martinez-Carballo et al. 2007
Chlortetracyclin	N=5 Schweinegülle; 2 positiv max. 280 µg/kg; N= 8 Rindergüllen ; 1 positiv; max. 1.3 µg/kg	Schweinegülle/ Rindergülle nach der Fermentation	Japan	Motoyama et al. 2011
Chlortetracyclin	N=34 Gülle 7 positiv; max. 3.60 mg/kg TS	Gülle von Schwein und Rind	Nordrhein-Westfalen	Ratsak et al. 2013
Chlortetracyclin	max. 5.88 mg/kg	Schweinegülle	Tschechien	Tylová et al. 2010
Oxytetracyclin	N= 380; 16 positiv (4%); max. 0.9 mg/kg	Schweinegülle	Bayern	Harms und Meyer 2006
Oxytetracyclin	max. 29 mg/kg	Schweinegülle	Österreich	Martinez-Carballo et al. 2007
Oxytetracyclin	N=5 Schweinegülle; 1 positiv max. 13 µg/kg; N= 8 Rindergüllen; 1 positiv; max. 1.0 µg/kg	Schweinegülle/ Rindergülle nach der Fermentation	Japan	Motoyama et al. 2011
Oxytetracyclin	N=34 Gülle 5 positiv; max. 1.49 mg/kg TS	Gülle von Schwein und Rind	Nordrhein-Westfalen	Ratsak et al. 2013
Doxycyclin	N= 380; 5 positiv; max. 0.7 mg/kg	Schweinegülle	Bayern	Harms und Meyer 2006
Doxycyclin	max. 0.99 mg/kg	Schweinegülle	Tschechien	Tylová et al. 2010
Sulfonamide				
Sulfamethazin	8.7 mg/kg	Rinder und Schweinegülle	Schweiz	Haller et al. 2002
Sulfamethazin	N=380; 181 positiv (48%); max. 4 mg/kg	Schweinegülle	Bayern	Harms und Meyer 2006
Sulfamethazin	N=4 ; 2 positiv; max. 0.06 mg/kg			Pfeifer et al. 2002
Sulfamethazin	N=5, 1 positiv; 9990 µg/kg TS	Rinderdung	Kanada	Aust et al. 2008
N-4-Sulfamethazin	2.6 mg/kg	Rinder und Schweinegülle	Schweiz	Haller et al. 2002
N-4-Sulfamethazin	N=380; 117 positiv (31%); max. > 0.05 mg/kg	Schweinegülle	Bayern	Harms und Meyer 2006
Sulfadiazin	N=380 ; 19 positiv	Schweinegülle	Bayern	Harms und Meyer 2006
Sulfadiazin	N=34 Gülle 5 positiv; max.0.65 mg/kg TS N=35 Gärreste 14 positiv; max. 6.25 mg/kg TS	Gülle und Gärreste von Schwein und Rind	Nordrhein-Westfalen	Ratsak et al. 2013
4-Hydroxy-Sulfadiazin	N=34 Gülle 8 positiv; max. 9.05 mg/kg TS N=35 Gärreste 10 positiv; max. 49.40 mg/kg TS	Gülle und Gärreste von Schwein und Rind	Nordrhein-Westfalen	Ratsak et al. 2013
N-Acetyl-Sulfadiazin	N=34 Gülle 6 positiv; max. 0.15 mg/kg TS N=35 Gärreste 4 positiv; max. 0.46 mg/kg TS	Gülle und Gärreste von Schwein und Rind	Nordrhein-Westfalen	Ratsak et al. 2013
Sulfadimidin	N=34 Gülle 6 positiv; max. 7.04 mg/kg TS N=35 Gärreste 11 positiv; max. 0.88 mg/kg TS	Gülle und Gärreste von Schwein und Rind	Nordrhein-Westfalen	Ratsak et al. 2013
Sulfadimidin	max. > 20 mg/kg	Schweinegülle	Österreich	Martinez-Carballo et al. 2007
Sulfathiazol	12,4 mg/kg	Rinder und Scheinegülle	Schweiz	Haller et al. 2002
Sulfamonomethoxin	N=5 Schweinegülle; 1 positiv max.210 µg/kg; N= 8 Rindergüllen; 1 positiv; max. 22 µg/kg	Schweinegülle/ Rindergülle nach der Fermentation	Japan	Motoyama et al. 2011
Sulfamethoxazole	N=5 Schweinegülle; 4 positiv max. 35 µg/kg; N= 8 Rindergüllen; 1 positiv; max.10 µg/kg	Schweinegülle/ Rindergülle nach der Fermentation	Japan	Motoyama et al. 2011
Sulfamethoxyppyridazin	N=34 Gülle 4 positiv; max. 0.02 mg/kg TS N=35 Gärreste 1 positiv; max. 0.05 mg/kg TS	Gülle und Gärreste von Schwein und Rind	Nordrhein-Westfalen	Ratsak et al. 2013
Sulfaquinoxalin	N=34 Gülle 3 positiv; max. 0.67 mg/kg TS	Gülle von Schwein und Rind	Nordrhein-Westfalen	Ratsak et al. 2013
Makrolide				
Tylosin	116 mg/kg	Rindergülle		De Liguoro et al. 2003
Fluorchinolone				
Enrofloxacin	max. 0.75 mg/kg	Schweinegülle	Österreich	Martinez-Carballo et al. 2007
Enrofloxacin	N=34 Gülle 5 positiv; max. 0.55 mg/kg TS N=35 Gärreste 20 positiv; max. 1.09 mg/kg TS	Gülle und Gärreste von Schwein und Rind	Nordrhein-Westfalen	Ratsak et al. 2013
Levofloxacin	N=5 Schweinegülle; 1 positiv max. 2.7 µg/kg; N= 8 Rindergüllen; 2 positiv; max. 2.1 µg/kg	Schweinegülle/ Rindergülle nach der Fermentation	Japan	Motoyama et al. 2011
Ciprofloxacin	N=5 Schweinegülle; 1 positiv max. 6.4 µg/kg; N= 8 Rindergüllen; 4 positiv; max. 12 µg/kg	Schweinegülle/ Rindergülle nach der Fermentation	Japan	Motoyama et al. 2011
Ciprofloxacin	N=34 Gülle 3 positiv; max. 0.07 mg/kg TS N=35 Gärreste 15 positiv; max. 1.62 mg/kg TS	Gülle und Gärreste von Schwein und Rind	Nordrhein-Westfalen	Ratsak et al. 2013
Marbofloxacin	N=34 Gülle 3 positiv; max. 0.05 mg/kg TS	Gülle von Schwein und Rind	Nordrhein-Westfalen	Ratsak et al. 2013
Andere				
Tiamulin	0.04 mg/kg	Schweinegülle	Deutschland	Schlüsener et al. 2003
Tiamulin	N=380; 1 positiv; max. 0.5 mg/kg	Schweinegülle	Bayern	Harms und Meyer 2006
Salinomycin	0.01 mg/kg	Schweinegülle	Deutschland	Schlüsener et al. 2003

Tab. 4: Vorkommen von Tierarzneimitteln in Gülle (international).
Datenquelle: ausgewertete Untersuchungen aus der Literaturdatenbank

Wirkstoff	Matrix	Herkunft	Statistik	Proben	Wert	Einheit	Referenz
Tetracycline							
Tetracyclin		Deutschland	median	-	11400 µg/kg		Kues et al. (2004)
Tetracyclin	Schweinegülle	Deutschland	Min	-	360 µg/kg		Sattelberger et al. (2005)
Tetracyclin	Schweine-/Kälbergülle	Niedersachsen	Min	7	100 µg/kg		Höper et al. (2002)
Tetracyclin	Schweinegülle	Deutschland	Max	-	23000 µg/kg		Sattelberger et al. (2005)
Tetracyclin		Deutschland	Max	-	349 µg/kg		Höper et al. (2002)
Tetracyclin	Schweinegülle	Deutschland	Max	-	41000 µg/kg		Kues et al. (2004)
Tetracyclin	Schweinegülle	Deutschland	Min	-	900 µg/kg		Winckler et al. (2004)
Tetracyclin		Deutschland	Min	-	1500 µg/kg		Winckler et al. (2004)
Tetracyclin	Schweinegülle	Deutschland	Min	-	14000 µg/kg		Kues et al. (2004)
Tetracyclin		Deutschland	Max	-	28900 µg/kg		Winckler et al. (2004)
Tetracyclin	Schweinegülle	Deutschland	Max	-	43100 µg/kg		Winckler et al. (2004)
Tetracyclin	Schweine-/Kälbergülle		Max	181	66000 µg/kg		Winckler und Grafe (2001)
Tetracyclin		Deutschland	Max	-	66000 µg/kg		Kues et al. (2004)
Tetracyclin	Schweine-/Kälbergülle	Niedersachsen	Min	7	45300 µg/kg		Höper et al. (2002)
Chlortetracyclin	Schweine-/Kälbergülle	Niedersachsen	Max	7	2700 µg/kg		Höper et al. (2002)
Chlortetracyclin		Deutschland	Max	-	203300 µg/kg		Winckler et al. (2004)
Chlortetracyclin	Schweine-/Kälbergülle	Niedersachsen	Min	7	100 µg/kg		Höper et al. (2002)
Chlortetracyclin		Deutschland	Max	-	1435 µg/kg		Höper et al. (2002)
Chlortetracyclin	Schweinegülle	Deutschland	Min	-	100 µg/kg		Sattelberger et al. (2005)
Chlortetracyclin	Schweinegülle	Deutschland	Max	-	2700 µg/kg		Kues et al. (2004)
Chlortetracyclin		Deutschland	Min	-	21500 µg/kg		Winckler et al. (2004)
Chlortetracyclin	Schweinegülle	Deutschland	Max	-	46000 µg/kg		Sattelberger et al. (2005)
Chlortetracyclin	Schweinegülle	Deutschland	Max	-	1000 µg/kg		Kues et al. (2004)
Oxytetracyclin	Schweine-/Kälbergülle		Max	1	19 µg/kg		De Liguoro et al. (2003)
Oxytetracyclin	Schweinegülle	Deutschland	Max	-	29000 µg/kg		Sattelberger et al. (2005)
Oxytetracyclin	Schweinegülle	Deutschland	Min	-	210 µg/kg		Sattelberger et al. (2005)
Oxytetracyclin		Deutschland	Max	-	19000 µg/kg		Hamscher et al. (2004)
Sulfonamide							
Sulfamethazin	Schweine-/Kälbergülle		Max	-	40 µg/kg		Langhammer et al. (1988)
N4-Acetyl-Sulfamethazin	Schweine-/Kälbergülle		Max	6	2,6 µg/kg		Haller et al. (2002)
Sulfadimidin	Schweinegülle	Deutschland	Max	-	7000 µg/kg		Kues et al. (2004)
Sulfadimidin	Schweinegülle	Deutschland	Max	-	20000 µg/kg		Sattelberger et al. (2005)
Sulfadimidin	Schweinegülle	Bayern	Max	-	1700 µg/L		Weiss et al. (2007)
Sulfadimidin	Schweinegülle	Deutschland	Min	-	700 µg/kg		Winckler et al. (2004)
Sulfadimidin	Schweinegülle	Deutschland	<	-	500 µg/kg		Kues et al. (2004)
Sulfadimidin	Schweinegülle	Bayern	Min	-	140 µg/L		Weiss et al. (2007)
Sulfadimidin	Schweinegülle	Schweiz	Einzelwert	1	14,4 µg/L		Burkhardt (2007)
Sulfadimidin	Schweinegülle	Schweiz	Einzelwert	1	12 µg/L		Burkhardt (2007)
Sulfadimidin	Schweine-/Kälbergülle	Deutschland	Max	-	40000 µg/kg		Hamscher et al. (2004)
Sulfadimidin	Schweine-/Kälbergülle	Niedersachsen	Max	7	2900 µg/kg		Höper et al. (2002)
Sulfadimidin	Schweinegülle	Deutschland	Max	-	167000 µg/kg		Winckler et al. (2004)
Sulfadimidin		Deutschland	Max	-	1100 µg/kg		Alexy und Kümmerer (2005a)
Acetyl-Sulfadimidin	Schweinegülle	Bayern	Min	-	120 µg/l		Weiss (2008)
Acetyl-Sulfadimidin	Schweinegülle	Bayern	Max	-	1000 µg/l		Weiss (2008)
Sulfadiazin	Schweinegülle	Deutschland	Max	-	35200 µg/kg		Winckler et al. (2004)
Sulfadiazin	Schweinegülle	Deutschland	Min	-	4900 µg/kg		Winckler et al. (2004)
Sulfadiazin	Schweine-/Kälbergülle		Max	7	1100 µg/kg		Höper et al. (2002)
Sulfadiazin	Schweinegülle	Deutschland	Max	-	1100 µg/kg		Kues et al. (2004)
Sulfadiazin	Schweine-/Kälbergülle	Niedersachsen	Min	7	300 µg/kg		Höper et al. (2002)
Sulfadiazin	Schweine-/Kälbergülle	Niedersachsen	Max	7	1100 µg/kg		Höper et al. (2002)
Sulfadimethoxin	Schweine-/Kälbergülle		<	7	20 µg/kg		Höper et al. (2002)
Sulfadimethoxin		Deutschland	<	-	20 µg/kg		Kues et al. (2004)
Sulfamerazin		Deutschland	<	-	20 µg/kg		Kues et al. (2004)
Sulfamerazin	Schweine-/Kälbergülle		<	7	20 µg/kg		Höper et al. (2002)
Sulfamethoxazol	Schweine-/Kälbergülle		<	7	20 µg/kg		Höper et al. (2002)
Sulfamethoxyipyridazin	Schweine-/Kälbergülle		<	7	20 µg/kg		Höper et al. (2002)
Sulfathiazol		Deutschland	Max	-	12400 µg/kg		Kues et al. (2004)
Sulfathiazol	Schweine-/Kälbergülle		Max	6	12400 µg/kg		Höper et al. (2002)
Trimethoprim	Schweine-/Kälbergülle		<	6	0,1 µg/kg		Haller et al. (2002)
Trimethoprim		Deutschland	<	-	100 µg/kg		Hamscher et al. (2004)

Tab. 5:
Vorkommen von
Tierarzneimitteln in
Gülle (Deutschland
und Schweiz). Daten
extrahiert aus
IWW,2010
Fortsetzung nächste
Seite

Wirkstoff	Matrix	Herkunft	Statistik	Proben	Wert	Einheit	Referenz
Makrolide							
Tylosin	Schweine-/Kälbergülle		<	7	20 µg/kg		Höper et al. (2002)
Tylosin	Schweinegülle	Bayern	Min	-	10 µg/L		Weiss et al. (2007)
Tylosin	Schweinegülle	Bayern	Max	-	320 µg/L		Weiss et al. (2007)
Fluorchinolone							
Enrofloxacin	Schweinegülle	Bayern	Min	-	50 µg/l		Weiss et al. (2007)
Enrofloxacin	Schweinegülle	Bayern	Max	-	40 µg/kg		Weiss et al. (2007)
Enrofloxacin	Schweinegülle	Deutschland	Min	-	130 µg/kg		Sattelberger et al. (2005)
Enrofloxacin	Schweinegülle	Bayern	Max	-	116 µg/L		Weiss et al. (2007)
Enrofloxacin	Schweinegülle	Deutschland	Max	-	750 µg/kg		Sattelberger et al. (2005)
Ciprofloxacin	Schweinegülle	Bayern	Max	-	28 µg/l		Weiss et al. (2007)
Ciprofloxacin	Schweinegülle	Bayern	Min	-	5 µg/l		Weiss et al. (2007)
Andere							
Salinomycin	Schweine-/Kälbergülle		Max	2	10 µg/kg		Schlüsener et al. (2003)
Tiamulin	Schweine-/Kälbergülle		Max	2	40 µg/kg		Schlüsener et al. (2003)
Abamectin	Rindergülle	Deutschland	Max	-	9000 µg/kg		Kaiser et al. (1998)
Amino-Flubendazol	Schweinegülle	Bayern	Max	-	110 µg/l		Weiss et al. (2007)
Amino-Flubendazol	Schweinegülle	Bayern	Min	-	32 µg/l		Weiss et al. (2007)
Flubendazol	Schweinegülle	Bayern	Min	-	20 µg/L		Weiss et al. (2007)
Flubendazol	Schweinegülle	Bayern	Max	-	56 µg/L		Weiss et al. (2007)
Hydroxy-Flubendazol	Schweinegülle	Bayern	Min	-	19 µg/L		Weiss et al. (2007)
Hydroxy-Flubendazol	Schweinegülle	Bayern	Max	-	38 µg/L		Weiss et al. (2007)

Fortsetzung Tab. 5:
Vorkommen von Tierarzneimitteln in Gülle (Deutschland und Schweiz). Daten extrahiert aus IWW, 2010

Die Behandlung großer Tierbestände über längere Zeiträume mit Antibiotika ist in manchen Fällen in der Intensivtierhaltung unvermeidbar. Diese Behandlung birgt jedoch das Risiko von Resistenzbildungen gegen die eingesetzten Antibiotika. Resistente Stämme wurden bereits bei Darmbakterien von Masttieren gefunden. Über die Verarbeitung der Tiere gelangen diese bereits auch in rohes Fleisch, Rohwurstwaren, Kuhmilch und Rohmilchkäse. Diese Antibiotika-Resistenz-Gene können auf die Bakterien im Darm des Menschen übertragen werden (Fent, 2007).

3.5 Transformationsprozesse von Stoffen in der Umwelt

Biozid- und Tierarzneimittelrückstände, die zum Beispiel durch die Ausbringung von Gülle auf landwirtschaftliche Flächen gelangen, können strukturellen Veränderungen unterliegen. Das ist für die Ökotoxikologie von Bedeutung, da ein Stoff in der Umwelt nicht stabil ist, sondern durch abiotische und biotische Prozesse umgewandelt wird. Durch diese Umwandlungs- oder Transformationsprozesse kann sich die Toxizität verändern. Es können weniger toxische Transformationsprodukte entstehen, was eine Deaktivierung des Stoffes zur Folge haben kann (Fent, 2007). Ebenso können toxische Transformationsprodukte entstehen, wie zum Beispiel bei Enrofloxacin zu beobachten. Hier wurde das ebenfalls aktive Transformationsprodukt Ciprofloxacin nachgewiesen (Gans et al., 2005).

Abiotische Transformationsprozesse wie Photolyse, Hydrolyse, Oxidation und Reduktion sind möglich. Biotische Transformationen werden durch enzymatische Reaktionen bedingt, z.B. Alkylierung von Metallen, Dechlorierung oder Mineralisierung (Fent, 2007).

Reduktive Prozesse laufen meist im anaeroben Milieu ab. Eisen-Redoxsysteme oder an Proteine gebundene Porphyrine, die durch den Zerfall biologischen Materials frei werden, übertragen Elektronen vom reduzierten organischen Substrat auf den Wirkstoff (Fent, 2007).

Bei der Hydrolyse können Reaktionen mit Hydroxyl-Ionen dazu führen, dass C,Cl- oder C,C- Einfachbindungen zu C-OH-Bindungen reagieren oder die Spaltung von C,O-Doppelbindung erfolgt. Folge sind meist weniger toxische Verbindungen. Die Hydrolyse ist Temperatur- und pH-abhängig (Fent, 2007).

Biotische Transformationen sind mikrobielle Umwandlungsprozesse in verschiedensten Umweltkomponenten, wie z.B. der Gülle. Sie erfolgen mit Hilfe von Enzymen. Dabei werden meist weniger toxische Metaboliten gebildet bis hin zur vollständigen Mineralisierung zu Kohlendioxid und Wasser. Diese Transformationen können unter aeroben oder anaeroben Bedingungen unter Einsatz verschiedener Mikroorganismen erfolgen (Fent, 2007).

Wenn Wirkstoffe durch biotische Prozesse nur wenig oder gar nicht abgebaut werden, sind sie in der Regel persistent, da die biotischen Prozesse für den Abbau von Stoffen meist eine deutlich größere Rolle spielen als die abiotischen Prozesse (Fent, 2007).

4. Methode der Recherche

4.1 Erstellung einer Literaturdatenbank

Zur Literaturrecherche wurden die Literatursuchmaschinen „ISI Web of Knowledge“ und „Google Scholar“ verwendet. Dem ging die Erstellung einer umfangreichen Liste mit Suchbegriffen (keywords) zur systematischen Suche voraus. Durch Kombination der Kategorien 1 und 2 mit den Folgekategorien konnten die Suchergebnisse auf relevante Literatur eingeschränkt werden.

1.	2.	3.	4.	5.	6.
manure	transformation	veterinary	medicine	biocide	florfenicol
slurry	metabolism		drug	pesticide	tetracycline
feces	catabolism		pharmaceutical	disinfectant	sulfonamide
faeces	anabolism				antibiotic
lagoon	degradation				antiparasitic
	decomposition				
	dissipation				
	fate				
	reaction				
	conversion				
	management				

Tab. 6: Liste der eingesetzten Keywords

Es wurden Forschungsberichte in deutscher und englischer Sprache berücksichtigt. Der auszuwertende Publikationszeitraum umfasst die Jahre von 1990 bis heute. Bei der Sammlung von Publikationen wurde auch den relevanten Querverweisen in der Literatur nachgegangen.

Zusätzlich wurden verschiedene Landesumweltämter und auch Verbände angeschrieben, um graue Literatur wie Reporte über das betreffende Thema zu erhalten.

Ministerium für Energieende, Umwelt, Landwirtschaft und ländliche Räume des Landes Schleswig-Holstein
Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz NRW (LANUV), Recklinghausen
Bayrisches Staatsministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten
Bayerische Landesanstalt für Landwirtschaft (LfL)
Bayerisches Staatsministerium für Umwelt und Gesundheit; München
Institut für Agrarökologie, Ökologischen Landbau und Bodenschutz (IAB), Freising
Thüringer Ministerium für Landwirtschaft, Forsten, Umwelt und Naturschutz; Abteilung Landwirtschaft, Markt, Ernährung
Thüringer Landesanstalt für Landwirtschaft (TLL), Jena; Abteilung Tierproduktion
Landwirtschaftliches Zentrum für Rinderhaltung, Grünlandwirtschaft, Milchwirtschaft, Wild und Fischerei Baden-Württemberg (LAZBW) ; Aulendorf
Sächsische Landesanstalt für Landwirtschaft
Landesamt für Landwirtschaft, Lebensmittelsicherheit und Fischerei Mecklenburg-Vorpommern
Hessisches Landesamt für Umwelt und Geologie
Biogas e.V.
Biogas Union

Tab. 7: Liste der angeschriebenen Landesämter und Institutionen

Ebenso erfolgte eine Kontaktaufnahme mit Ansprechpartnern in Kanada und Südkorea. Durch diese Kontakte fand eine Einarbeitung in die jeweilige Situation vor Ort statt.

Dr. Edward Topp Agriculture and Agri-Food Canada
1391 Sandford Street,
London, ON N5V 4T3
Canada

Dr. Jin-Wook Kwon Ministry for Food, Agriculture,
Forestry and Fisheries,
620-2 Amnam-dong Seo-gu, Busan
Rep. of Korea

Die Literaturstellen wurden gesammelt und in das Literaturverwaltungsprogramm Citavi eingepflegt. Citavi ist ein Literaturverwaltungsprogramm für Microsoft Windows. Es wurde von der Firma Swiss Academic Software entwickelt.

Die Citavi-Literaturdatenbank umfasst Quellen, die sich unter verschiedenen Blickwinkeln im weitesten Sinn mit Umweltbelastungen durch Wirkstoffrückstände aus Tierhaltung beschäftigen. Diese, in der Datenbank aufgeführte Literatur, wurde nach Themenschwerpunkten unter verschiedenen Kategorien geordnet:

- Transformation von Tierarzneimitteln und Bioziden in Gülle
- Transformation im Boden oder im Boden/Gülle-Gemisch
- Sorption
- Stoffverhalten in aquatischen Systemen
- Stable Manure / Composting
- Treatment
- Antibiotikaresistenzgene
- Monitoring
- Biogas/ Methangas (Antibiotika)
- Kupfer
- Metabolismus im Tier
- Pflanzen VMP-Aufnahme
- Rechtliche Aspekte
- Internationale Situation unter agrarwissenschaftlichen Aspekten
- Sonstige

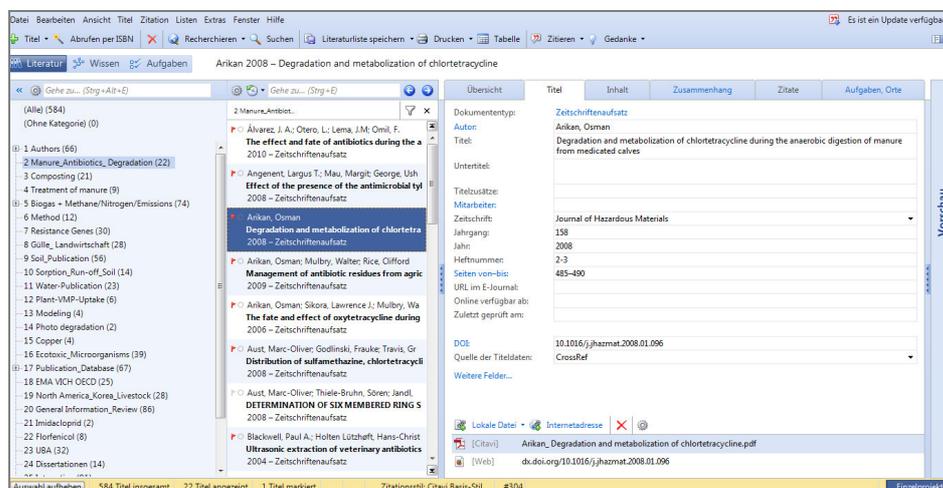


Abb. 15:
Benutzeroberfläche
des Literaturverwaltungsprogramms
CITAVI

4.2 Erstellung einer Datenbank der ausgewerteten Texte (Datenerhebung)

Die in die Citavi-Liste eingetragene Literatur umfasst auch Publikationen, die für die vorliegende Arbeit nur mittelbar interessant sind. Deshalb wurde für die dieser Arbeit zugrunde liegenden Datenbank aus den 584 Citavi-Einträgen 51 Publikationen ausgewählt, die sich gezielt mit Abbauprodukten oder Transformationsprozessen von Tierarzneimitteln und Bioziden in Gülle von Rindern und Schweinen befassen.

Diese Literatur wurde systematisch in eine Excel-Datenbank überführt, um spezielle Parameter der Veröffentlichungen zu erfassen und diese untereinander vergleichen zu können.

Berücksichtigt wurden dabei Parameter, wie zum Beispiel: untersuchte Stoffe und Stoffmengen, Matrixcharakterisierung, aerobe/

anaerobe Bedingungen, Transformationsprodukte, Methoden und Analytik der Studien.

Um eine Visualisierung der unterschiedlichen Themenbereiche und deren Autorenschaft zu ermöglichen, wurde mit dem Open Source Programm www.mapequation.org eine Citationmap angelegt (siehe Abb. 45). Diese ist ebenfalls Teil der Auswertung wie die geografische Darstellung der Institutionen, die sich mit diesem Thema beschäftigen. Verwendet wurde hierfür das Open Source Programm Google-Fusion-Tables (siehe Abb. 43).

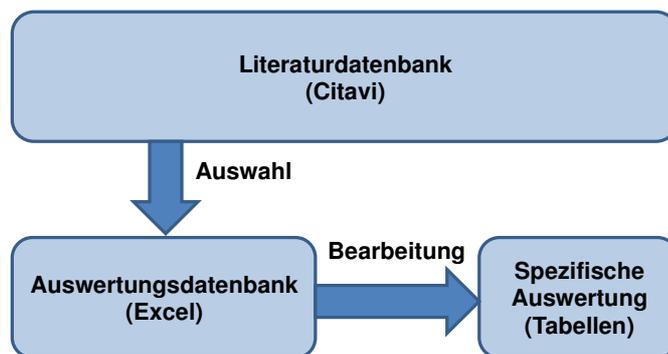


Abb. 16: Darstellung der Arbeitsschritte

5. Auswertung der ausgewählten Transformationsstudien

5.1 Welche Tierarzneimittel und Biozide wurden untersucht?

In den Gülle von Schweinen und Rindern wurden bislang hauptsächlich Antibiotika der Substanzgruppen Tetracycline und Sulfonamide untersucht. Diese gehören auch zu den am häufigsten eingesetzten Mittel in der intensiven Tierhaltung (siehe Tab. 1). Auffallend ist, dass die Untersuchung von Biozid-Transformationen in Gülle bis heute in der Forschung relativ wenig Beachtung gefunden hat. In der nachfolgenden Tabelle sind den einzelnen Wirkstoffen entsprechende Publikationen zugeordnet. Unter der Rubrik „Other“ sind neben Antibiotika auch Antiparasitika und Hormone aufgeführt.

Compound	CAS	Group	References
Tetracyclines			
Tetracycline	60-54-8	Antibiotic	Kühne et al. 2000 Winckler and Grafe 2001 Wu et al. 2011
Chlortetracycline	57-62-5	Antibiotic	Grote et al. 2004 Thiele-Bruhn and Peters 2007 Arikan 2008 Arikan et al. 2009 Bao et al. 2009 Stone et al. 2009 Álvarez et al. 2010 Cessna et al. 2011 Varel et al. 2011 Wu et al. 2011 Shelver and Varel 2012
Oxytetracycline	79-57-2	Antibiotic	Loke et al. 2003 Blackwell et al. 2005 Arikan et al. 2006 Arikan et al. 2007 Thiele-Bruhn and Peters 2007 Wang und Yates 2008 Álvarez et al. 2010 Wu et al. 2011
Doxycycline	24390-14-5	Antibiotic	Szatzmári et al. 2011
Sulfonamides			
Sulfamethazine	57-68-1	Antibiotic	Mohring et al. 2009 Cessna et al. 2011
Sulfamethazine	57-68-1	Antibiotic	Mohring et al. 2009
Sulfadimidine	57-68-1	Antibiotic	Thiele-Bruhn and Peters 2007
Sulfadiazine	68-35-9	Antibiotic	Grote et al. 2004 Thiele-Bruhn and Peters 2007 Sukul et al. 2008 Mohring et al. 2009 Lamshöft et al. 2010
Sulfadimethoxine	120-11-2	Antibiotic	Wang et al. 2006 Thiele-Bruhn and Peters 2007 Mohring et al. 2009
Sulfamethoxazole	723-46-6	Antibiotic	Mohring et al. 2009 Kreuzig 2010
Sulfamerazine	127-79-7	Antibiotic	Mohring et al. 2009
Sulfamethoxyipyridazine	80-35-3	Antibiotic	Mohring et al. 2009
Sulfachloropyridazine	80-32-0	Antibiotic	Blackwell et al. 2005
Sulfathiazole	72-14-0	Antibiotic	Mohring et al. 2009
Sulfanilamide	63-74-1	Antibiotic	Thiele-Bruhn and Peters 2007
Sulfapyridine	144-83-2	Antibiotic	Thiele-Bruhn and Peters 2007
Macrolides			
Tylosin	1401-69-0	Antibiotic	Loke et al. 2000 Teeter and Meyerhoff 2003 Kolz et al. 2005 Angenent et al. 2008 Stone et al. 2009 Cessna et al. 2011
Erythromycin	111-07-8	Antibiotic	Schlüsener et al. 2006 Kreuzig 2010
Roxithromycin	80214-83-1	Antibiotic	Schlüsener et al. 2006
Fluoroquinolones			
Difloxacin	98106-17-3	Antibiotic	Lamshöft et al. 2010
Ionophores			
Salinomycin	53003-10-4	Antibiotic	Schlüsener et al. 2006
Monensin	17090-79-8	Antibiotic	Varel et al. 2011
Other			
Fenbendazole	43210-67-9	Antiparasitic	Kreuzig et al. 2007
Flubendazole	31430-15-6	Antiparasitic	Kreuzig et al. 2007
Lincomycin	154-21-2	Antibiotic	Kuchta and Cessna 2008
Spectinomycin	1695-77-8	Antibiotic	Kuchta and Cessna 2008
Tiamulin	55297-96-6	Antibiotic	Schlüsener et al. 2006
Trimethoprim	738-70-5	Antibiotic	Mohring et al. 2009
Estrone	53-16-7	Hormones	Zheng et al. 2012
17- α -estradiol	57-91-0	Hormones	Zheng et al. 2012
17- β -estradiol	50-28-2	Hormones	Zheng et al. 2012
Copper	-	Feed Supplement	Jin and Chang 2011
Biocides			
Cyanamide	420-04-2	Biocide	Kreuzig 2010
Imazalil	35554-44-0	Fungicide	Kreuzig 2010

Tab. 8: Testsubstanzen der ausgewerteten Transformationsstudien geordnet nach Substanzklassen

5.2 Methoden und Analyseverfahren

Um die Transformation von Tierarzneimitteln und Bioziden in Gülle zu untersuchen, wurden verschiedene Versuchsaufbauten und Methoden angewandt. Ziel ist es, die Bedingungen der verschiedenen Lagerungen von Gülle und Dung im Labor nachzustellen.

Hierzu werden anaerobe Bedingungen gewählt, um die Lagerung in Gülletanks oder in dem in Nordamerika weit verbreiteten System der Lagoons zu simulieren.

Im Falle eines aeroben Versuchsaufbaus werden im Labor die Bedingungen von Kompostierung nachgestellt. Da die Lagerung auf Kompostierungshaufen meist mit festen Bestandteilen durchgeführt wird, werden im Labor meist Dungproben verwendet, die einen großen Trockensubstanzanteil aufweisen, oder es kommen Gemische aus Gülle und Biomasse (Einstreu etc.) zur Anwendung.

Im Vergleich dazu wurden auch einige wenige Feldversuche durchgeführt (Szatmari et al., 2011).

Grundsätzlich kommen zwei unterschiedliche Methoden zur Anwendung: Entweder wird Gülle von mit Antibiotika behandelten Tieren untersucht oder die Gülle unbehandelter Tiere wird im Labor gespiket. Im Gegensatz zu gespikter Gülle enthält die hier als medicated bezeichnete Gülle (von behandelten Tieren) bereits Metaboliten, die im Stoffwechsel des Tieres entstanden sind (Arikan et al. 2006).

Die nachfolgenden zwei Tabellen zeigen die untersuchten Stoffe gegliedert in spiked und medicated unter aeroben und anaeroben Versuchsbedingungen.

Aerobic				
Compound	CAS	Group	References	
medicated	Tetracyclines			
	Tetracycline	60-54-8	Antibiotic	Wu et al. 2011
	Chlortetracycline	57-62-5	Antibiotic	Grote et al. 2004
	Chlortetracycline	57-62-5	Antibiotic	Arikan et al. 2009
	Chlortetracycline	57-62-5	Antibiotic	Bao et al. 2009
	Chlortetracycline	57-62-5	Antibiotic	Cessna et al. 2011
	Chlortetracycline	57-62-5	Antibiotic	Wu et al. 2011
	Chlortetracycline	57-62-5	Antibiotic	Shelver and Varel 2012
	Oxytetracycline	79-57-2	Antibiotic	Arikan et al. 2007
	Oxytetracycline	79-57-2	Antibiotic	Wu et al. 2011
	Sulfonamides			
	Sulfamethazine	57-68-1	Antibiotic	Cessna et al. 2011
	Sulfadiazine	68-35-9	Antibiotic	Grote et al. 2004
	Sulfadiazine	68-35-9	Antibiotic	Grote et al. 2004
	Macrolides			
Tylosin	1401-69-0	Antibiotic	Cessna et al. 2011	
spiked	Tetracycline			
	Tetracycline	60-54-8	Antibiotic	Kühne et al. 2000
	Tetracycline	60-54-8	Antibiotic	Winckler and Grafe 2001
	Chlortetracycline	57-62-5	Antibiotic	Thiele-Bruhn and Peters 2007
	Oxytetracycline	79-57-2	Antibiotic	Thiele-Bruhn and Peters 2007
	Oxytetracycline	79-57-2	Antibiotic	Wang and Yates 2008
	Sulfonamides			
	Sulfadimidine	57-68-1	Antibiotic	Thiele-Bruhn and Peters 2007
	Sulfadiazine	68-35-9	Antibiotic	Thiele-Bruhn and Peters 2007
	Sulfadimethoxine	120-11-2	Antibiotic	Wang et al. 2006
	Sulfadimethoxine	122-11-2	Antibiotic	Thiele-Bruhn and Peters 2007
	Sulfachloropyridazine	80-32-0	Antibiotic	Blackwell et al. 2005
	Sulfanilamide	63-74-1	Antibiotic	Thiele-Bruhn and Peters 2007
	Sulfapyridine	144-83-2	Antibiotic	Thiele-Bruhn and Peters 2007
	Macrolides			
Tylosin	1401-69-0	Antibiotic	Loke et al. 2000	
Tylosin	1401-69-0	Antibiotic	Teeter and Meyerhoff 2003	
Tylosin	1401-69-0	Antibiotic	Kolz et al. 2005	

Tab. 9: Testsubstanzen unter aeroben Versuchsbedingungen geordnet nach Art der Gülle (medicated / spiked)

Anaerobic				
Compound	CAS	Group	References	
medicated	Tetracyclines			
	Chlortetracycline	57-62-5	Antibiotic	Arikan 2008
	Chlortetracycline	57-62-5	Antibiotic	Stone et al. 2009
	Chlortetracycline	57-62-5	Antibiotic	Álvarez et al. 2010
	Chlortetracycline	57-62-5	Antibiotic	Varel et al. 2011
	Oxytetracycline	79-57-2	Antibiotic	Arikan et al. 2006
	Doxycycline	24390-14-5	Antibiotic	Szatzmári et al. 2011
	Sulfonamides			
	Sulfadiazine	68-35-9	Antibiotic	Lamshöft et al. 2010
	Macrolides			
	Tylosin	1401-69-0	Antibiotic	Stone et al. 2009
	Fluoroquinolones			
	Difloxacin	98106-17-3	Antibiotic	Lamshöft et al. 2010
Ionophores				
Monensin	17090-79-8	Antibiotic	Varel et al. 2011	
spiked	Tetracycline			
	Oxytetracycline	79-57-2	Antibiotic	Loke et al. 2003
	Oxytetracycline	79-57-2	Antibiotic	Blackwell et al. 2005
	Oxytetracycline	79-57-2	Antibiotic	Álvarez et al. 2010
	Sulfonamides			
	Sulfamethazine	57-68-1	Antibiotic	Mohring et al. 2009
	Sulfadiazine	68-35-9	Antibiotic	Mohring et al. 2009
	Sulfadimethoxine	120-11-2	Antibiotic	Mohring et al. 2009
	Sulfamethoxazole	723-46-6	Antibiotic	Mohring et al. 2009
	Sulfamethoxazole	723-46-6	Antibiotic	Kreuzig 2010*
	Sulfamerazine	127-79-7	Antibiotic	Mohring et al. 2009
	Sulfamethoxyipyridazine	80-35-3	Antibiotic	Mohring et al. 2009
	Sulfathiazole	72-14-0	Antibiotic	Mohring et al. 2009
	Macrolides			
	Tylosin	1401-69-0	Antibiotic	Kolz et al. 2005
	Tylosin	1401-69-0	Antibiotic	Angenent et al. 2008
	Erythromycin	111-07-8	Antibiotic	Schlüsener et al. 2006
	Erythromycin	111-07-8	Antibiotic	Kreuzig 2010*
	Roxithromycin	80214-83-1	Antibiotic	Schlüsener et al. 2006
	Ionophores			
	Salinomycin	53003-10-4	Antibiotic	Schlüsener et al. 2006
	Other			
	Fenbendazole	43210-67-9	Antiparasitic	Kreuzig et al. 2007*
	Flubendazole	31430-15-6	Antiparasitic	Kreuzig et al. 2007*
	Lincomycin	154-21-2	Antibiotic	Kuchta and Cessna 2008
	Spectinomycin	1695-77-8	Antibiotic	Kuchta and Cessna 2008
	Tiamulin	55297-96-6	Antibiotic	Schlüsener et al. 2006
Trimethoprim	738-70-5	Antibiotic	Mohring et al. 2009	
Estrone	53-16-7	Hormones	Zheng et al. 2012	
17- α -estradiol	57-91-0	Hormones	Zheng et al. 2012	
17- β -estradiol	50-28-2	Hormones	Zheng et al. 2012	
Biocides				
Cyanamide	420-04-2	Biocide	Kreuzig 2010*	
Imazalil	35554-44-0	Fungicide	Kreuzig 2010*	

Tab. 10: Testsubstanzen unter anaeroben Versuchsbedingungen geordnet nach Art der Gülle (medicated / spiked)

* (semi)anaerobic, da Redoxpotentiale über -100mV

Um den Verbleib der Wirkstoffe in der Gülle darzustellen, können verschiedenen Methoden zur Anwendung kommen.

Zwei OECD-Richtlinien beschreiben verschiedene Testsysteme, die prinzipiell für die Transformationsuntersuchung von Gülle verwendet werden können: Die OECD-Richtlinie 304 A (OECD, 2002) beschreibt ein Batch-System; die OECD-Richtlinie 307 ein zusätzlich sich daran anschließendes Flow-Through-System (OECD, 2002).

Prinzipiell gibt es die Möglichkeit, mit Hilfe eines radioaktiv markierten Stoffes dessen Verbleib und somit das Verhalten der applizierten Testsubstanz in komplexen Umweltmatrices darzustellen. Es ist so möglich zwischen mineralisierten, extrahierbaren und nicht extrahierbaren Rückständen (NER) zu differenzieren (Kreuzig et al. 2005a, Kreuzig et al., 2010).

Folgendes Beispiel zeigt den Versuchsaufbau eines Batch-Systems.

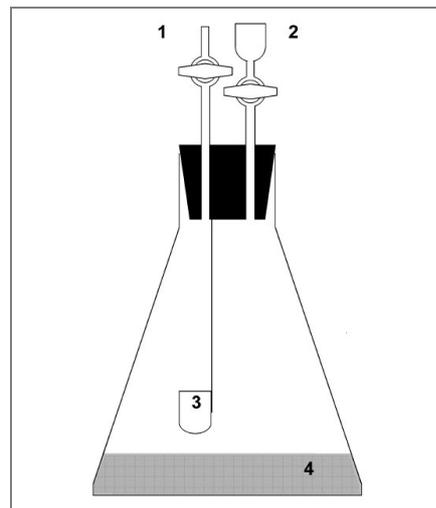


Abb. 17: Batch-System
1: Einlassventil
2: Auslassventil mit Aktivkohlefilter
3: ^{14}C -Kohlendioxid-Absorptionsfalle mit Kaliumhydroxid-Lösung (8 mL, 0,1 M)
4: Gülle (Kreuzig et al. 2005a; Kreuzig et al., 2010)

Das System ist ausgestattet mit einem Einlass- und Auslassventil, welche einen diskontinuierlichen Gasaustausch ermöglichen. Es sind anaerobe sowie aerobe Versuchsaufbauten möglich.

Im Innern der Flasche befindet sich eine ^{14}C -CO₂ Falle, die mit Kaliumhydroxid gefüllt ist, um ^{14}C -CO₂ zu absorbieren. Das ^{14}C -CO₂ entsteht bei der Mineralisation der markierten Substanzen.

Für den Test der Bioverfügbarkeit von Chemikalien im Boden unter aeroben oder anaeroben Bedingungen wird von der OECD 2002, die Richtlinie 307, ein Durchflusssystem, vorgeschlagen. Dieses wird für die Untersuchung von Tierarzneimitteln in Gülle ebenfalls verwendet. Es soll flüchtige Abbauprodukte der Testsubstanz, die in die Gasphase übergegangen sind, erfassen. Dabei wird angefeuchtete Luft oder Stickstoff zur

Einhaltung von aeroben bzw. anaeroben Bedingungen kontinuierlich durch das Probengefäß geleitet. Dieser Gasfluss wird anschließend durch Waschflaschen geleitet, die als Fallen für flüchtige Stoffe fungieren.

Fallen mit Ethylenglykol dienen zur Absorption von flüchtigen organischen ^{14}C -haltigen Substanzen, Schwefelsäure zur Absorption von ^{14}C -haltigen anorganischen Substanzen und Fallen mit Kaliumhydroxid zur ^{14}C -CO₂ Absorption (Heise, 2007).

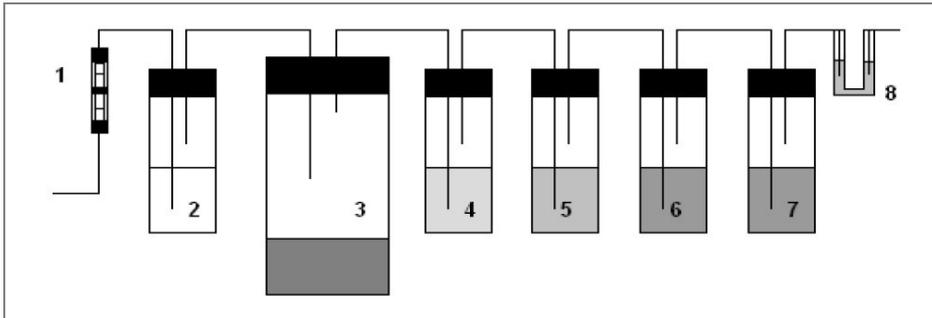


Abb. 18: Flow-Through-System
 1: Durchflussmesser,
 2: Gasbefeuchtung,
 3: Gülle,
 4: Ethylenglykol,
 5: Schwefelsäure,
 6,7: Kaliumhydroxid-Lösung,
 8: Blasenzähler
 (Heise,2007)

^{14}C -Methan wird bei einem mikrobiologischen Abbau markierter Substanzen freigesetzt. Die ^{14}C -Methan-Bestimmung muss indirekt erfolgen. Dafür muss die ^{14}C -CO₂ freie Gasphase in eine Verbrennungsapparatur geleitet werden, in der das Methan zu ^{14}C -CO₂ oxidiert wird. Dieses wird anschließend wieder in einer Szintillations-Mischung absorbiert (Kreuzig et al., 2005a; Kreuzig et al., 2010).

Einen ähnlichen Versuchsaufbau wählte Teeter und Meyerhoff zur Untersuchung von Tylosin in Schweine- und Rindergülle. Hier wird die Flasche mit den Exkrementen, die ^{14}C -Tylosin enthalten, unter aeroben Bedingungen für 30 Tage inkubiert. Die Flasche ist angeschlossen an ein Fallensystem und steht unter Vacuumfluss der Umgebungsluft von 20°C. Wie oben beschrieben sind Fallen für flüchtige organische Substanzen und für ^{14}C -CO₂ angeschlossen (Teeter und Meyerhoff, 2003).

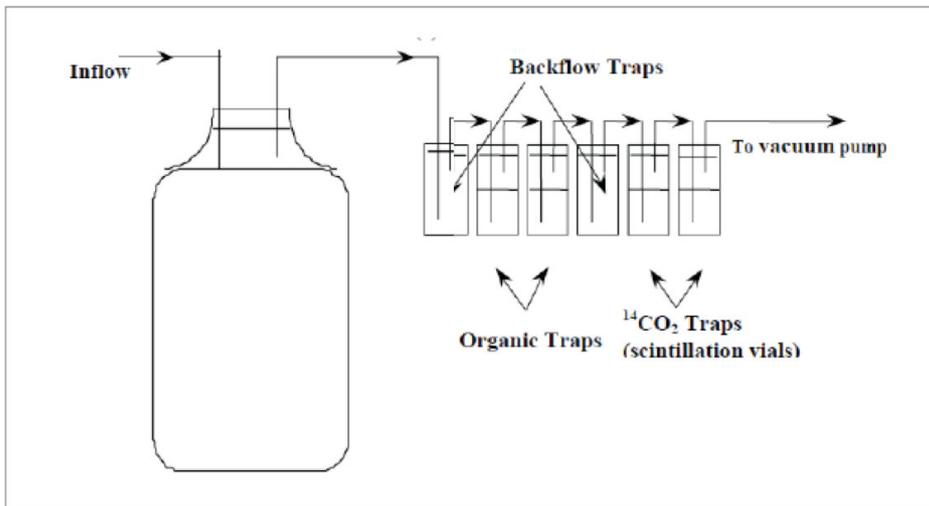


Abb. 19:
Flow-Through Versuchsaufbau.
(Teeter und Meyerhoff, 2003)

Die entnommenen Proben werden zunächst homogenisiert und einer Extraktion unterzogen, wobei als wässriges Lösungsmittel meist ein EDTA-McIlvain-Puffer verwendet wird. Ein McIlvain-Puffer enthält als Chelatierungsreagentien Citronensäure und EDTA. Damit soll die Komplexierung der Substanz mit Kationen aus der Matrix verhindert werden (Römpp, 1999; Vockel, 2005)

Bei der Extraktion mit EDTA-McIlvain-Puffer, der meist auf pH 4 eingestellt ist, kann vor allem bei dem pH-instabilen Chlortetracyclin das Problem einer Epimerisierung auftreten. Ebenfalls können in Abhängigkeit von dem pH-Wert auch Isomere, Keto-Enol-Tautomere sowie Anhydroverbindungen entstehen (Vockel, 2005).

Für die anschließende Aufreinigung biologischer Proben wurden in den ausgewerteten Studien verschiedene Methoden angewendet, wie zum Beispiel Flüssig-Flüssig-Extraktion (LLE), meistens Festphasenextraktion (SPE) (Schlüsener et al., 2006; Jacobsen und Halling-Sørensen, 2006) oder Festphasenmikroextraktion (SPME)(Dreher et al., 2012).

Zur Analyse der Probe kommt häufig die Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) zum Einsatz (Wang und Yates 2008; Thiele-Bruhn und Peters, 2007; Teeter und Meyerhoff, 2003).

Zur chromatographischen Trennung wurden verschiedene Säulenmaterialien und Laufmittelgemische beschrieben. Als Laufmittel wurden überwiegend Gemische aus Wasser (gepuffert) und polaren Lösungsmitteln wie Methanol oder Acetonitril (Wang und Yates, 2008) verwendet. Als Säulenmaterialien wurden u.a. Silicagel-Phasen wie C18- (Thiele-Bruhn und Peters, 2007; Hu et al., 2008), und C8- eingesetzt (Martínez-Carballo et al., 2007). Zur Detektion wurde vor allem die UV-Detektion mit einem Dioden-Array-Detektor (DAD) oder die Mas-

massenspektrometrie (MS) verwendet. Letztere zeichnet sich durch sehr hohe Selektivität und hohe Empfindlichkeit aus (Vockel, 2005).

Die Tandemmassenspektrometrie (LC-MS/MS) ist das am häufigsten angewendete quantitative Analyseverfahren zum Nachweis von Tierarzneimitteln und Bioziden in Gülle, oft im MRM-Mode (Multiple Reaction Monitoring). Der Nachweis der Muttersubstanz selbst sowie Metaboliten oder Transformationsprodukte ist hier möglich. Hierzu werden entweder Triple-Quadrupol Massenspektrometer oder Ion-Trap Massenspektrometer eingesetzt. Diese sind in der Regel an ein Trennsystem LC oder HPLC gekoppelt. In der folgenden Abbildung ist der Aufbau eines Triple-Quadrupol gekoppelt mit einer HPLC dargestellt.

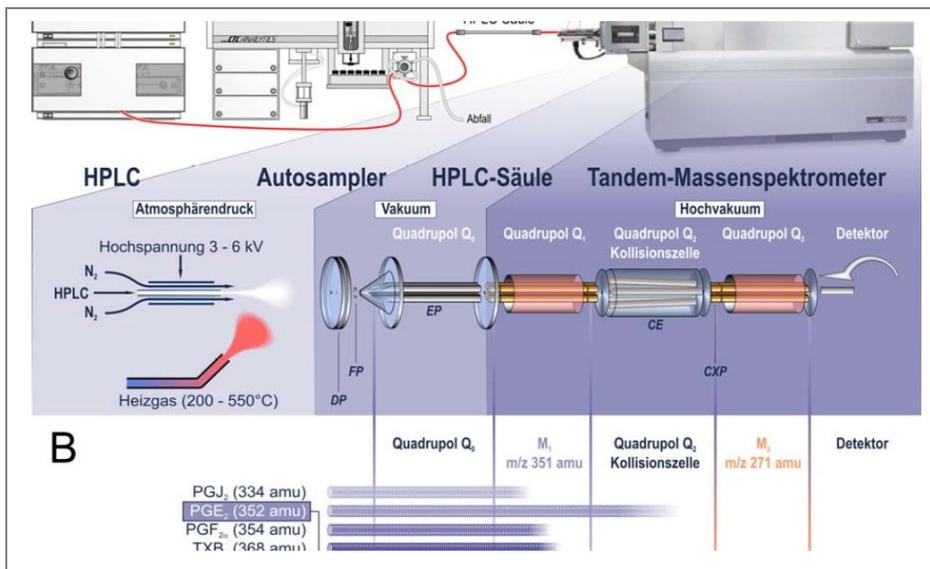


Abb. 20:
Aufbau eines Triple-
Quadrupol gekoppelt
mit einer HPLC
(Schmidt, 2006)

Als erstes erfolgt die chromatographische Trennung, daran anschließend die Ionisierung der Substanzen, die mit verschiedenen Techniken möglich ist: APCI (Atmospheric Pressure Chemical Ionization) PB (Particle Beam Ionization, FAB (Fast Atom Bombardment) und ESI (Electrospray Ionization). Die Electrospray Ionisation ist die am häufigsten eingesetzte Technik. Sie kann im negativ- wie auch im positiv-Modus betrieben werden, abhängig von der Testsubstanz (Vockel, 2005).

Für die Bestimmung ^{14}C -markierter Substanzen kommt die Flüssigszintillationsmessung (LSC) zur Anwendung. Dabei übertragen die radioaktiv markierten Stoffe der Proben in einem Szintillations-Cocktail kinetische Energie auf Szintillationsmoleküle, welche Photonen emittieren, die über Photo-Multiplier-Systeme detektiert werden können (Heise, 2007).

Mit Hilfe dieser ^{14}C -Makierung kann zwischen extrahierbaren und nicht-extrahierbaren Rückständen sowie der Mineralisierung der Testsubstanzen unterschieden werden. Die extrahierten Überstände von Gülleproben können mit einer Szintillationsmischung versetzt werden und mittels LSC bestimmt werden (Heise, 2007). Die Mineralisierung der Testsubstanz kann mittels der freigesetzten Menge von $^{14}\text{C-CO}_2$, das durch mikrobiellen Abbau entsteht, bestimmt werden (Heise, 2007).

Die Bestimmung der nicht-extrahierbaren Rückstände in Gülle kann zusätzlich durch deren vollständige Verbrennung erfolgen. Ein Verbrennungsautomat dient in Verbindung mit der Flüssigszintillationsmessung zur Detektion von radioaktiven Substanzen in festen Proben. Durch die Verbrennung werden die radioaktiven Verbindungen zu $^{14}\text{C-CO}_2$ oxidiert, anschließend in einem Szintillations-Cocktail absorbiert und mittels LSC gemessen (Heise, 2007).

5.3 Abbau und Transformation von Tierarzneimitteln und Bioziden

Im Folgenden sollen exemplarisch Untersuchungsergebnisse aus den ausgewerteten Transformationsstudien vorgestellt werden. Da in diesen Studien die unterschiedlichen Stoffe unter unterschiedlichen Bedingungen mit unterschiedlichen Methoden und Analyseverfahren untersucht wurden, werden nachfolgend einzelne Ergebnisse unter spezifischen Clustern zusammengefasst. Da das Abbauverhalten, bzw. die Transformationsprozesse neben den inhärenten Stoffeigenschaften auch von verschiedenen äußerlichen Faktoren beeinflusst werden, sollen diese zunächst kurz beschrieben werden. Die beiden folgenden Tabellen auf Seite 53 bis 56 zeigen einen Gesamtüberblick der Versuchsergebnisse, geordnet einmal hinsichtlich des Abbauverhaltens und der Halbwertszeiten, einmal hinsichtlich der entstandenen Metaboliten und Transformationsprodukte.

5.3.1 Einflussfaktoren

Einfluss der Matrix

Zunächst ist eine genaue Charakterisierung der Matrix von Bedeutung. Soweit in den ausgewerteten Publikationen angegeben, sind Daten zur Matrixcharakterisierung in einer Auswertungstabelle erfasst worden. Diese beziehen sich auf den pH-Wert, Trockenmassegehalt, Angaben zu Stickstoff und organischem Kohlenstoff. Nicht bei allen ausgewerteten Untersuchungen konnten diese Daten erhoben werden.

Zum Beispiel zeigten Loftin et al. (2005) die Abhängigkeit des Abbaus von Chlortetracyclin von dem pH-Wert der Lösung. Es ergaben sich Halbwertszeiten von 16 Stunden bei einem pH-Wert von 7 und eine Halbwertszeit von 293 Stunden bei pH 5, bei konstanter Temperatur von 22°C.

Einfluss der Trockensubstanz

Der Anteil der Trockensubstanz bestimmt die Höhe der Adsorption der Stoffe an die feste Phase. Durch einen höheren Trockensubstanzgehalt der Gülle erhöht sich die Möglichkeit für die Substanzen an die feste Phase zu sorbieren, aufgrund der Fähigkeit Komplexe mit zweiwertigen Kationen oder organischem Material zu bilden. Die Adsorption an die feste Phase scheint allerdings auf die freien Adsorptionsplätze an der Oberfläche der Güllepartikel limitiert zu sein (Álvarez et al., 2010).

Zum Beispiel zeigte eine Erhöhung der Anfangskonzentrationen von Oxytetracyclin und Chlortetracyclin auch eine erhöhte Konzentration in der wasserlöslichen Phase, während die Konzentration der an die Festphase adsorbierten Substanz sowohl bei niedriger als auch hoher Konzentrationsstufe (50 und 100 mg/L) des Versuchs konstant blieb (Álvarez et al., 2010).

Einfluss aerober oder anaerober Bedingungen

Die Laborversuche unter aeroben oder anaeroben Bedingungen, die jeweils Kompostierungs- oder geschlossene Gärprozesse simulieren, stellen einen entscheidenden Einflussfaktor zur Untersuchung der Abbau- und Transformationsvorgänge dar.

In den ausgewerteten Studien wird generell zwischen aeroben und anaeroben Versuchsbedingungen unterschieden (siehe Tab. 9 und 10).

Aerobe Bedingungen zeigen verbesserten Abbau von Arzneimitteln in Gülle (Kühne et al., 2000; Wang et al., 2006). Auch Thiele-Bruhn (2003) gibt an, dass Xenobiotika - zu denen Tierarzneimittel gehören - schneller und vollständiger unter aeroben Bedingungen abgebaut werden als unter anaeroben (Varel et al., 2012).

In Simulationstests in Wasser-Sedimentsystemen wird unterhalb eines Redoxpotentials von -100 mV von anaeroben Versuchsbedingungen ausgegangen. In Gülletanks liegen jedoch typischerweise noch wesentlich niedrigere Redoxpotentiale vor (Weinfurtner, 2011). Allerdings wird in nur wenigen Publikationen das Redox-Potential angegeben.

Compound	Matrix	Matrix-Specifics	Dry Matter Content	pH-Value	Aerobic/Anaerobic	Study Duration	Study Temperature	Initial Concentration	Degradation (%)	DT ₅₀	References
Tetracyclines											
Tetracycline	liquid manure	swine	-	-	aerobic	48 days	8°C 8°C outdoor	20 µg/mL 100 µg/mL 20 µg/mL	53.8% 50.4% 70.4%	55 days 57 days 105 days	Winckler and Grafe 2001
Tetracycline	liquid manure	swine	-	7.6 - 8.7 6.2 - 6.4	(semi) anaerobic aerobic	8 days	ambient temperature	20 mg/L 20 mg/L	43% 70%	9 days 4.5 days	Kühne et al. 2000
Tetracycline	manure	swine	43%	8.5	aerobic	52 days	The central temperature in the pile soon went up to about 55°C within 5 days and nearly maintained above 55°C for the whole period except for some occasional down	0.4 mg/kg DW	70%	22.36/ (10.02 adjusted) days	Wu et al. 2011
Chlortetracycline	liquid manure	cattle	5%	7.6 ± 0.1	anaerobic	33 days	35°C	buffer-extractable: 5.9 mg/L water-soluble: 0.32 ± 0.03 mg/L	75% removal of buffer extractable 84% reduction of water-soluble	18 days for buffer-extractable 12 days for water soluble	Arikan 2008
Chlortetracycline	liquid manure	swine	4%	6-7	anaerobic	28 days	22 °C 38 °C 55 °C	6.5 mg/L 8.3 mg/L 5.9 mg/L	7% 80% 98%	-	Varel et al. 2012
Chlortetracycline	lagoon slurry	swine	-	7.94	anaerobic	216 days	10°C (0-30 days), 12°C (30-46 days), 15°C (46-56 days) and 20°C (56-216 days)	28 mg/L	57%	-	Stone et al. 2009
Chlortetracycline	manure	swine	50%	6.5	aerobic	42 days	heating phase, thermophilic phase, cooling stage	879.6 mg/kg	30%	86.6 days	Bao et al. 2009
Chlortetracycline	manure	swine	43%	8.5	aerobic	52 days	heating phase, thermophilic phase 55°C , cooling stage	2.9 mg/kg DW	74%	16.95 / (8.25 adjusted) days	Wu et al. 2011
Chlortetracycline	manure	cattle	70-80%	6.9 - 8.1	aerobic	126 days (2005) 105 days (2006)	composting time scale	173 µg/kg iso-CTC	iso-CTC 99%	13.5 - 26.5 days iso-CTC 5.5 - 9.8 days enol/keto-CTC	Cessna et al. 2011
Chlortetracycline	manure	swine	-	6.2-7.3 6.1-6.3 6.2-6.6	aerobic	28 days	22°C 38°C 55°C	-	-	> 21 days < 5 days < 5 days	Shelver and Varel 2012
Chlortetracycline	liquid manure	swine	4%	4.8	aerobic	28 days	25 °C	500 µg/g	after 1 h 46% /after 28 d irradiated samples 97% / non-irradiated samples 50%	-	Thiele-Bruhn und Peters 2007
Chlortetracycline	manure- sawdust- mixture	cattle	31%	8.4 ±0.2	aerobic	30 days	55°C withinn 2-3 days; two weeks constant then declined to 40-45°C until the third week and decreased to 20-25°C by day 30.	113±2 (CTC/ECTC) µg/g DW; 18±1 (ICTC) µg/g DW	75-79% within 7 days for CM and srrerilized CM ; 98-99% by the end of 30 days ;> 99% for ICTC	-	Arikan et al. 2009
Chlortetracycline	liquid manure	swine	-	-	aerobic	8 month	outdoor conditions	first batch: active 87.5 mg/kg; non-active 27.1 mg/kg; second batch: active 69.1 mg/kg; non-active 33.4 mg/kg	50 % after 2 month; 64% until the end of 8 months storage period of the first batch; second batch no decline during the first 4 months and 42% until the end of 7 months	-	Grote et al. 2004
Oxytetracycline	liquid manure	cattle	5%	7.2 ± 0.1	anaerobic	64 days	35°C	9.8 mg/L	30% after 11 days; 59% after 64 days	56 days	Arikan et al. 2006
Oxytetracycline	liquid manure	swine	2%	-	anaerobic	40 days	20 ± 2°C	19 mg/kg	30%	79 days	Blackwell et al. 2005
Oxytetracycline	manure	cattle	40%	8.37	aerobic	60 days	25 °C	25 µmol/kg DW	-	9.3 days 8.1 days 7.8 days	Wang and Yates 2008
Oxytetracycline	manure-bedding mixture	cattle	27%	-	aerobic	35 days	composting (heating phase, thermophilic phase 55°C, cooling stage)	115± 8 µg/g DW	99.8% for composting 12% for room temperature incubation	3.2 days -	Arikan et al. 2007
Oxytetracycline	manure	swine	43%	8.5	aerobic	52 days	heating phase, thermophilic phase 55°C , cooling stage	1.6 mg/kg DW	92% within one week	2.66 / (1.14 adjusted) days	Wu et al. 2011
Doxycycline	liquid manure	swine	-	-	anaerobic	112 days	20 ± 3.5 °C	61.57 ± 14.26 mg/kg manure	46% after 4 weeks, 58% after 8 weeks; 70% after 16 weeks	52.5 days	Szatmári et al. 2011
Sulfonamides											
Sulfamethazine	manure	swine	15.2% organic matter, diluted with water (1:1)	7.77- 7.93	anaerobic	34 days	37°C	Fermentor A 2 mg/kg manure Fermentor B 10 mg/kg manure	0%	-	Mohring et al. 2009
Sulfamethazine	manure	cattle	70-80 %	6.9 - 8.1	aerobic	126 days (2005) 105 days (2006)	composting time scale	150 µg/kg 299 µg/kg	93% 60%	26.8 days 237 days	Cessna et al. 2011
Sulfadimidine	liquid manure	swine	4%	4.8	aerobic	28 days	25 °C	250 µg/g	after 1 h 18% /after 28 d irradiated samples 80 % / non-irradiated samples 52%	-	Thiele-Bruhn und Peters 2007
Sulfadiazine	manure	swine	15.2% organic matter, diluted with water (1:1)	7.77- 7.93	anaerobic	34 days	37°C	Fermentor A 2 mg/kg manure Fermentor B 10 mg/kg manure	99.9 %	-	Mohring et al. 2009
Sulfadiazine	liquid manure	swine	4%	4.8	aerobic	28 days	25 °C	500 µg/g	after 1 h 27% /after 28 d irradiated samples 91% / non-irradiated samples 50%	-	Thiele-Bruhn und Peters 2007
Sulfadiazine	manure	swine	-	-	aerobic	in 100 h irradiation	-	63.4 mg/L SDZ 25.9 mg/L acetyl-SDZ 31.3 mg/L 4-OH-SDZ	38.2% for SDZ 35.1% for acetyl-SDZ 31.1% for 4-OH-SDZ	158 h	Sukul et al. 2008
Sulfadiazine	liquid manure	cattle	13%	6.5-8	(semi) anaerobic	102 days	20 °C	500 µg/kg	95%	17 days	Kreuzig and Höltge 2005
Sulfadimethoxine	manure	swine	15.2% organic matter, diluted with water (1:1)	7.77- 7.93	anaerobic	34 days	37°C	Fermentor A 2 mg/kg manure Fermentor B 10 mg/kg manure	99.6 %	-	Mohring et al. 2009
Sulfadimethoxine	liquid manure	swine	4%	4.8	aerobic	28 days	25 °C	500 µg/g	after 1 h 25% /after 28 d irradiated samples 95% / non-irradiated samples 51%	-	Thiele-Bruhn und Peters 2007
Sulfadimethoxine	manure	cattle	17%	8.37	aerobic	30 days	25 °C	18 µmol/kg DW 36 µmol/kg DW 91 µmol/kg DW 180 µmol/kg DW 270 µmol/kg DW	-	1.36 days 1.53 days 2.34 days 2.48 days 2.56 days	Wang et al. 2006
Sulfamerazine	manure	swine	15.2% organic matter, diluted with water (1:1)	7.77- 7.93	anaerobic	34 days	37°C	Fermentor A 2 mg/kg manure Fermentor B 10 mg/kg manure	100%	-	Mohring et al. 2009
Sulfamethoxazole	liquid manure	cattle	10%	8.1	(semi) anaerobic	177 days	20°C	50 µL/50 g manure	extractable 96% to 3%; non-extractable 12% to 9 %	-	Kreuzig 2010
Sulfamethoxazole	manure	swine	15.2% organic matter, diluted with water (1:1)	7.77- 7.93	anaerobic	34 days	37°C	Fermentor A 2 mg/kg manure Fermentor B 10 mg/kg manure	99.9%	-	Mohring et al. 2009
Sulfathiazole	manure	swine	15.2% organic matter, diluted with water (1:1)	7.77- 7.93	anaerobic	34 days	37°C	Fermentor A 2 mg/kg manure Fermentor B 10 mg/kg manure	0%	-	Mohring et al. 2009
Sulfanilamide	liquid manure	swine	4%	4.8	aerobic	28 days	25 °C	500 µg/g	after 1 h 21% /after 28 d irradiated samples 92 % / non-irradiated samples 57%	-	Thiele-Bruhn und Peters 2007
Sulfapyridine	liquid manure	swine	4%	4.8	aerobic	28 days	25 °C	250 µg/g	after 1 h 18% /after 28 d irradiated samples 85% / non-irradiated samples 31%	-	Thiele-Bruhn und Peters 2007
Sulfachloropyridazine	liquid manure	swine	2%	-	aerobic	40 days	20 ± 2°C	26 mg/kg	15%	127 days	Blackwell et al. 2005
Sulfamethoxyypyridazine	manure	swine	15.2% organic matter, diluted with water (1:1)	7.77- 7.93	anaerobic	34 days	37°C	Fermentor A 2 mg/kg manure Fermentor B 10 mg/kg manure	72%	-	Mohring et al. 2009

Tab. 11: Liste des Abbauverhaltens und der Halbwertszeiten unter verschiedenen Versuchsbedingungen. Datenquelle: Auswertungsdatenbank

Compound	Matrix	Matrix-Specifics	Dry Matter Content	pH-Value	Aerobic/Anaerobic	Study Duration	Study Temperature	Initial Concentration	Degradation (%)	DT ₅₀	References
Macrolides											
Tylosin	liquid-lagoon manure	swine	-	8.5-9.1 (open anaer. lag.) 8.7-9.0 (covered anaer. lag.)	anaerobic	72 hours	22°C	195 mg/L; 195 mg/L + sodium azid 20 mg/L ; 20 mg/L+ sodium azide	60-85% within the initial hours	90% Disappearance time: 30 h; +azide 50 h 90% Disappearance time: 310 h; +azide 500 h	Kolz et al. 2005
Tylosin	manure	swine	-	-	anaerobic	374 days (ASBR)	25°C	1.6 mg/L	-	2.49 h	Angenent et al. 2008
Tylosin	lagoon slurry	swine	-	7.96	anaerobic	216 days	10°C (0-30 days), 12°C (30-46 days), 15°C (46-56 days) and 20°C (56-216 days)	1.1 mg/L	100%	-	Stone et al. 2009
Tylosin	liquid-lagoon manure	swine	-	8.5-9.1 (open anaer.lag.) 8.7-9.0 (covered anaer. lag.)	aerobic	72 hours	22°C aerated	20 mg/L ; 20 mg/L+sodium azide 20 mg/L ; 20 mg/L+sodium azide	-	90% Disappearance time: 12 h; +azide 12 h 90% Disappearance time: 26 h; +azide 32 h	Kolz et al. 2005
Tylosin	manure	cattle	70-80%	6.9 - 8.1	aerobic	126 days (2005) 105 days (2006)	composting time scale	40.9 µg/kg 15.7 µg/kg	93%	20.3 - 43.5 days	Cessna et al. 2011
Tylosin	manure	swine	6.4% manure; (3 % and 0,1 % for determine the influence of filtered and non-filtered manure)	-	aerobic and metanogenic conditions	7 days	20°C	5 mg/L	-	< 2 days in aqueous phase	Loke et al. 2000
Tylosin	manure	swine	-	-	aerobic	30 days	20°C	62.82±2.11 µg/g DW	> 93.5 %	7.6 days	Teeter and Meyerhoff 2003
Tylosin	manure	cattle	-	-	aerobic	30 days	20°C	119.52 ± 4.39 µg/g DW	> 93.5 %	6.2 days	Teeter and Meyerhoff 2003
Erythromycin	liquid manure	swine	-	-	anaerobic	180 days	20°C	2000 µg/g	-	41 days	Schlüsener et al. 2006
Roxithromycin	liquid manure	swine	-	-	anaerobic	180 days	20°C	2000 µg/kg	-	130 days	Schlüsener et al. 2006
Fluoroquinolones											
Difloxacin	liquid manure	swine	3.3-3.5%	8.1-8.2	anaerobic	150 days	20°C	17.6 ±0.7 mg/L	7% Difloxacin; 90% Sarafloxacin	-	Lamshöft et al. 2010
Ionophores											
Salinomycin	liquid manure	swine	-	-	anaerobic	180 days	20°C	2000 µg/kg	-	6 days	Schlüsener et al. 2006
Monensin	liquid manure	cattle	6-6.5%	6-7	anaerobic	28 days	22 °C 38 °C 55 °C	0.74 mg/L 0.36 mg/L 0.30 mg/L	0% 8% 27%	-	Varel et al. 2012
Other											
Fenbendazole	liquid manure	swine	3-13 %	6.5-8.0	(semi) anaerobic	102 days	20°C	200 µg/kg	20%	-	Kreuzig et al. 2007
Flubendazole	liquid manure	swine	3-13 %	6.5-8.0	(semi) anaerobic	102 days	20°C	2500 µg/kg	28%	-	Kreuzig et al. 2007
Lincomycin	liquid manure	swine	-	-	anaerobic	160 days	20°C	38.7 µg/L	17% during the first week;followed by a very slow dissipation over the next 5 month	-	Kuchta and Cessna 2008
Spectinomycin	liquid manure	swine	-	-	anaerobic	160 days	20°C	387 µg/L	79% during the first week; followed by a very slow dissipation over the next 5 month	-	Kuchta and Cessna 2008
Tiamulin	liquid manure	swine	-	-	anaerobic	180 days	20°C	2000 µg/kg	0%	no degradation	Schlüsener et al. 2006
Trimethoprim	manure	swine	15.2% organic matter, diluted with water (1:1)	7.77 - 7.93	anaerobic	34 days	37°C	Fermentor A 2,8 mg/kg manure Fermentor B 14 mg/ kg manure	100%	-	Mohring et al. 2009
Estrone	lagoon water	cattle	-	-	anaerobic	52 days	35°C	5 mg/L	77%	-	Zheng et al. 2012
17-α-estradiol	lagoon water	cattle	-	-	anaerobic	52 days	35°C	5 mg/L	85%	-	Zheng et al. 2012
17-β-estradiol	lagoon water	cattle	-	-	anaerobic	52 days	35°C	5 mg/L	78%	-	Zheng et al. 2012
Biozides											
Imazalil	liquid manure	cattle	-	-	(semi) anaerobic			50 µL		> 177 days	Kreuzig et al. 2010

Fortsetzung Tab. 11: Liste des Abbauverhaltens und der Halbwertszeiten unter verschiedenen Versuchsbedingungen.
Datenquelle: Auswertungsdatenbank

Compound	Matrix	Aerobic/ Anaerobic	Study Duration	Study Temperature	Medicated/Spiked	Method	Analytical Method	Analytical Specifics	Transformation Product	References
Tetracyclines										
Tetracycline	manure	swine aerobic	52 days	The central temperature in the pile soon went up to about 55°C within 5 days and nearly maintained above 55°C for the whole period except for some occasional down	medicated	The pilot scale composting operated in an open windrow system was mixed and turned manually every week; The pile was about 5 m ³ at the length of 5 m and the height of 1m.	UPLC-MS	kalt The tandem mass spectrometry (MS) was performed using a Waters Micromass Quattro Premier XE triple quadrupole mass spectrometer equipped with an electrospray ionization source that operated in the positive ionization mode	epi-Tetracycline; anhydro-Tetracycline	Wu et al. 2011
Tetracycline	liquid manure	swine (semi) anaerobic aerobic	8 days	ambient temperature;	spiked	Lab vessels(vacuum desiccatos) continuously stirred ; for aerobic the vessels are ventilated	HPLC- UV	-	4-epi-Tetracycline(9% to 21% at day 8/ 11% to 26,5 % at day 8)	Kühne et al. 2000
Chlortetracycline	liquid manure	swine anaerobic	21 days	35°C	spiked	Batch assay: 500-ml glass flasks with coiled butyl rubber stopper	LC-MS/MS	kalt benchtop triple quadrupole mass spectrometer operated in electrospray ionisation mode(model API4000 from Applied Biosystems)Detector: photomultiplier set at 1900 V	4-epi-Chlortetracycline; Transformationproduct,Epimer of CTC	Álvarez et al. 2010
Chlortetracycline	liquid manure	cattle anaerobic	33 days	35°C	medicated	Batch-wise in laboratory digesters (Bellco Biotechnology, NJ, US); Volume of 1 L;	LC-MS/MS	kalt benchtop triple quadrupole mass spectrometer operated in electrospray ionisation mode.(Quattro LC from Micromass Ltd., Manchester, U.K.)Detector: photomultiplier set at 650 V	4-epi-Chlortetracycline(CAS:101342-45-4); iso-chlortetracycline	Arikan 2008
Chlortetracycline	manure	swine aerobic	52 days	The central temperature in the pile soon went up to about 55°C within 5 days and nearly maintained above 55°C for the whole period except for some occasional down	medicated	The pilot scale composting operated in an open windrow system was mixed and turned manually every week; The pile was about 5 m ³ at the length of 5 m and the height of 1m.	UPLC-MS	kalt The tandem mass spectrometry (MS) was performed using a Waters Micromass Quattro Premier XE triple quadrupole mass spectrometer equipped with an electrospray ionization source that operated in the positive ionization mode	4-epi-Chlortetracycline; Demeclocycline	Wu et al. 2011
Chlortetracycline	manure	swine aerobic	28 days	22°C 38°C 55°C	medicated	Sets of digesters were adapted to 22,38, or 55°C in incubators, with three digester flasks (2L) per temperature. Each digester was charged with approximately 6% of manure solids. construct two windrows on an outdoor compacted earthen pad. Each windrow was approximately 12 m long, 2.5 m wide, and 1.5 m high, with an average mass (wet) of 24.2 Mg in 2005 and 12.1 Mg in 2006; Windrows were turned nine times over 126 days in 2005 and seven times in 105 days period 2006. Samples were freeze-dried	UHPLC-MS/MS	-	iso-Chlortetracycline	Shelver and Varel 2012
Chlortetracycline	manure	cattle aerobic	126 days (2005) 105 days (2006)	composting time scale	medicated	Composting study in four self-heating laboratory composters. Each composter is comprised of a covered,double walled, insulated tank; 8.4 L capacity; A portion of the pooled manure-bedding-mixture with straw and hardwood woodchips in a ratio of 3:1:1.	LC-MS/MS	kalt LC instrument was a Waters 2690 XE. Atmospheric pressure ionization-tandem mass spectrometry was performed on a bench-top triple quadrupole mass spectrometer (Quattro LC, Micromass Ltd.)operated in electrospray ionisation mode. MRM in electrospray negativ	iso-Chlortetracycline; enol/keto-Chlortetracycline	Cessna et al. 2011
Chlortetracycline	manure- sawdust-mixture	cattle aerobic	30 days	55°C within 2-3 days; two weeks constant then declined to 40-45°C until the third week and decreased to 20-25°C by day 30.	medicated	Slurry was stored in open plastic barrels and sampled monthly. The slurry was stored for 8 months (first medication period) 7 months (second medication period). During the long-term storage the influence of different weather conditions on slurry compost	LC-MS/MS	kalt Slurry was analysed at the University of Paderborn using the ESI-ion trap system LCQ Advantage (Thermo Finnigan, Egelsbach) and simultaneous UV-detection (Spectra SYSTEM P4000,UV6000LP) Identification,quantification was achieved with the ion trap system	iso-chlortetracycline; 4-epi-Chlortetracycline (CAS: 101342-45-4)	Arikan et al. 2009
Chlortetracycline	liquid manure	swine aerobic	8 month	outdoor conditions	medicated	Slurry was stored in open plastic barrels and sampled monthly. The slurry was stored for 8 months (first medication period) 7 months (second medication period). During the long-term storage the influence of different weather conditions on slurry compost	LC-MS/MS	kalt Slurry was analysed at the University of Paderborn using the ESI-ion trap system LCQ Advantage (Thermo Finnigan, Egelsbach) and simultaneous UV-detection (Spectra SYSTEM P4000,UV6000LP) Identification,quantification was achieved with the ion trap system	active metabolites: 4-epi-Chlortetracycline (decrease 57% and 23%), anhydro-Chlortetracycline non-active metabolites: Iso-Chlortetracycline, epi-iso-Chlortetracycline (Increase during storage)	Grote et al. 2004
Oxytetracycline	liquid manure	swine anaerobic	21 days	35°C	spiked	Batch assay: 500-ml glass flasks with coiled butyl rubber stopper	LC-MS/MS	kalt benchtop triple quadrupole mass spectrometer operated in electrospray ionisation mode(model API4000 from Applied Biosystems)Detector: photomultiplier set at 1900 V	4-epi-Oxytetracycline; Transformationproduct	Álvarez et al. 2010
Oxytetracycline	manure	swine anaerobic	6 month	21°C	spiked	1 L serum bottles where nitrogen was bubbled before closure of the bottles. 680 mL total liquid volume (50 mL manure+ 525 mL mineral medium + spiked with 100 mL OTC-HCL stock solution)+ autoclaved ones+ control bottles	HPLC-MS-MS	kalt Finnigan, San Jose, CA, USA equipped with an electrospray source. (Thermo Finnigan, San Jose,CA, USA). The instrument was operated in the positive ion mode and coupled to the outlet of the HPLC column via PEEK tubing.	4-epi-Oxytetracycline, α-apo-Oxytetracycline, β-apo-Oxytetracycline	Loke et al. 2003
Oxytetracycline	liquid manure	cattle anaerobic	64 days	35°C	medicated	batch-wise in six laboratory digesters; 1225 mL anaerobic digesters; Biogas production was monitored	LC-MS/MS	kalt benchtop triple quadrupole mass spectrometer operated in electrospray ionisation mode (Quattro LC from Micromass Ltd., Manchester, UK) Detector: photomultiplier set at 650 V	4-epi-Oxytetracyclin, 0.55 mg/L to 0.84 mg/L on day 64; α-apo-Oxytetracyclin 0.30 to 0.14 mg/L; β-apo-Oxytetracyclin; 3 % apo-Oxytetracycline relative to Oxytetracycline	Arikan et al. 2006
Oxytetracycline	manure	swine aerobic	52 days	The central temperature in the pile soon went up to about 55°C within 5 days and nearly maintained above 55°C for the whole period except for some occasional down	medicated	The pilot scale composting operated in an open windrow system was mixed and turned manually every week; The pile was about 5 m ³ at the length of 5 m and the height of 1 m.	UPLC-MS	kalt The tandem mass spectrometry (MS) was performed using a Waters Micromass Quattro Premier XE triple quadrupole mass spectrometer equipped with an electrospray ionization source that operated in the positive ionization mode	4-epi-Oxytetracycline	Wu et al. 2011
Sulfonamides										
Sulfadiazine	manure	swine anaerobic	34 days	37°C	spiked	two 5 L-fermentors; main substrate manure+ fermentation product (0.42 kg) was added as inoculum to start fermentation process; tree 500mL flasks, antibiotic were added in amounts equivalent to the main experiment	LC-MS-MS	kalt Mass spectrometry was carried out using an LCQ ion trap with an electrospray ionization source (Thermo Finnigan, San Jose, CA)	4-hydroxy-Sulfadiazine	Mohring et al. 2009
Sulfadiazine	liquid manure	swine anaerobic	150 days	20°C	medicated	300 mL Erlenmeyer flasks fitted with trap attachments. The trap attachments were filled with soda-lime to absorb released ¹⁴ CO ₂ .	HPLC-MS/MS	¹⁴ C analyzed for radioactivity content by liquide scintillation counting(Beckmann LS6500, Fullerton, CA, USA) using Quicksafe A (Zinsser, Frankfurt, Germany)	N-acetylsulfadiazine ; 4-hydroxy-Sulfadiazine ; 0.9% NER	Lamshöft et al. 2010
Sulfadiazine	manure	swine aerobic	100 h irradiation	-	medicated	Manure was irradiated under simulated sunlight	LC-MS/MS	¹⁴ C Quantitative HPLC analysis of SDZ was carried out with a Thermo Fisher Surveyor HPLC-system. Simultaneous radioactive and MS detections were performed by splitting solvent flow and detecting by using Ramona 2000 radioisotope detector; APCI,positive mode	SO ₂ -extruded-Sulfadiazine (photoproduct A) and Aminopyrimidine (photoproduct B) , 5-hydroxy-Sulfadiazine were generated in manure from 5 h onward by photodegradation of Sulfadiazine. 4.7 + 0.9 % of total radioactivity	Sukul et al. 2008
Sulfadiazine + Trimethoprim	liquid manure	swine aerobic	8 month	outdoor conditions	medicated	Slurry was stored in open plastic barrels and sampled monthly.	LC-MS/MS	kalt Slurry was analysed at the University of Paderborn using the ESI-ion trap system LCQ Advantage (Thermo Finnigan, Egelsbach) and simultaneous UV-detection (Spectra SYSTEM P4000,UV6000LP) Identification,quantification was achieved with the ion trap system	N4-acetyl-Sulfadiazine	Grote et al. 2004
Sulfamethoxazole	liquid manure	cattle (semi) anaerobic	177 days	20°C	spiked	300 mL incubation flasks; the reference manure samples were fortified with ¹⁴ C labeled test substance. The laboratory batch systems were fitted with glass stoppers equipped with inlet and outlet valves to allow for a discontinuous gas exchange.	LSC	¹⁴ C ¹⁴ C labeled radiotracers; phenylring-U- ¹⁴ C-labelling; potassium hydroxide solution to absorb ¹⁴ C-carbon dioxide released by mineralization. Analyzed by liquid scintillation counting. Selectet extracts were screened by means of radio thin layer C (TLC)	NER: increase from 12 to 95%; mineralization <0.1 %; stored manure shows related values. (extractable: 88 to 4%; NER: 10 to 88%)	Kreuzig 2010

Tab. 12: Liste der entstandenen Transformationsprodukte unter verschiedenen Versuchsbedingungen. Datenquelle: Auswertungsdatenbank

Compound	Matrix	Aerobic/ Anaerobic	Study Duration	Study Temperature	Medicated/Spiked	Method	Analytical Method	Analytical Specifics	Transformation Product	References	
Macrolides											
Tylosin	liquid-lagoon manure	swine anaerobic	72 hours	22°C	spiked	20 mL of either CL or OL slurries were conducted to amber glass vials with Teflon-lined caps. (antibiotic; antibiotic + azide) vial headspaces were immediately evacuated and filled with helium	LC-MS/MS	kalt	liquid chromatography with tandem mass spectrometry; Tylosin was analyzed using an Agilent 1100 Series high-pressure liquid chromatograph (HPLC) (Agilent Technologies, Palo Alto, California), coupled to a 1100 mass selective detector (MSD) Waters (Milford, MA) 2695 LC with a Micromass ZQ MS. MS analysis was conducted using electrospray ionization at positive ion mode	Dihydrodesmycosin and an unknown degradate with molecular mass of m/z 934.5 were detected	Kolz et al. 2005
Tylosin	lagoon slurry	swine anaerobic	216 days	10°C (0-30 days), 12°C (30-46 days), 15°C (46-56 days) and 20°C (56-216 days)	medicated	120 mL batch reactors	LC-MS	kalt		Tylosin B; not detected	Stone et al. 2009
Tylosin	manure	swine anaerobic	374 days	25°C	spiked for batch-experiment	ASBR; +Half-life-experiment in anaerobic digestion batches;	HPLC-MS		Thermo Finnigan P4000/AS3000, Waltham, MA; electrospray ionization mass spectrometry (Thermo Finnigan LC-Duo; LC-MS) determined in the positive ion mode	The decrease in tylosin concentration during the 48 h incubation was accompanied by an increase in a putative Tylosin breakdown product, dehydroxy-Tylosinolide was found in 3 of 7 samples.	Angenent et al. 2008
Tylosin	liquid-lagoon manure	swine aerobic	72 hours	22°C	spiked	20 mL of either CL or OL slurries were conducted to amber glass vials with Teflon-lined caps. (antibiotic; antibiotic + azide) after spiking the vials were capped and a 16-gauge Teflon tube inserted and compressed air bubbled	HPLC-MS/MS	kalt	liquid chromatography with tandem mass spectrometry; Tylosin was analyzed using an Agilent 1100 Series high-pressure liquid chromatograph (HPLC) (Agilent Technologies, Palo Alto, California), coupled to a 1100 mass selective detector (MSD)	Dihydrodesmycosin and an unknown degradate with molecular mass of m/z 934.5 were detected	Kolz et al. 2005
Tylosin	manure	swine aerobic and methanogenic conditions	7 days	20°C	spiked	The raw manure used had been filtered through a 1 mm sieve into 1L serum bottles for storing; (1) containing 6.4 % activated manure incubated with tylosin; (2) control (3) containing 6.4 % inactivated manure with tylosin (4) control inactivated;	HPLC-UV	-		The major degradation product of Tylosin A in methanogenic as well as aerobic incubation was Tylosin B (70 % of the loss of Tylosin A). Tylosin D (5 % other degradation products corresponding to Tylosin A)	Loke et al. 2000
Tylosin	manure	swine aerobic	30 days	20°C	spiked	The vessels were connected to a volatile compound trapping system and a vacuum system. Ambient air was drawn through the vessels to provide oxygen and sweep volatile compounds evolved into the trapping system. Covered with foil to exclude light.	HPLC/LSC	¹⁴ C	Gas washing bottles were used to trap volatile ¹⁴ C products from the cattle and swine excreta, counted by liquid scintillation counting. (Beckman-Coulter, Fullerton, CA, USA)	¹⁴ C-volatile compounds <0,8 %; no Transformationproduct	Teeter and Meyerhoff 2003
Tylosin	manure	cattle aerobic	30 days	20°C	spiked	The vessels were connected to a volatile compound trapping system and a vacuum system. Ambient air was drawn through the vessels to provide oxygen and sweep volatile compounds evolved into the trapping system. Covered with foil to exclude light.	HPLC/LSC	¹⁴ C	Gas washing bottles were used to trap volatile ¹⁴ C products from the cattle and swine excreta, counted by liquid scintillation counting. (Beckman-Coulter, Fullerton, CA, USA)	¹⁴ C-volatile compounds <0,8 %; no Transformationproduct	Teeter and Meyerhoff 2003
Erythromycin	liquid manure	swine anaerobic	180 days	20°C	spiked	Erlenmeyer flasks (Mettler, Modell 800, Schabach, Germany) closed with a fermenting tube to maintain anaerobic conditions	HPLC-MS + (HR-MS) for metabolite	kalt	Triple-quadrupole mass spectrometer (TSQ 7000, Finnigan-MAT, Bremen, Germany) with an atmospheric pressure chemical ionization (APCI 2); The same HPLC experiment with a high-resolution mass spectrometer with ESI (Bio TOF III, Bruker, Bremen, Germany)	anhydro-Erythromycin; peak at 14,8 min.	Schlüsener et al. 2006
Erythromycin	liquid manure	swine (semi) anaerobic	30 days	short-term-test: 5, 10, 20 °C	spiked	300 mL incubation flasks; the reference manure samples were fortified with ¹⁴ C labeled test substance. The laboratory batch systems were fitted with glass stoppers equipped with inlet and outlet valves to allow for a discontinuous gas exchange.	LSC	¹⁴ C	¹⁴ C labeled radiotracers; phenylring-U- ¹⁴ C-labelling; potassium hydroxide solution to absorb ¹⁴ C-carbon dioxide released by mineralization. Analyzed by liquid scintillation counting. Selectet extracts were screened by means of radio thin layer C (TLC)	mineralization: <0.1 %; extractable decreased continuously while non-extractable residues increase; (e:non-e)53:49% at 5°C; 24:65% at 10°C; 32:70% at 20°C after 30 days.	Kreuzig 2010
Flouroquinolones											
Difloxacin	liquid manure	swine anaerobic	150 days	20°C	medicated	300 mL Erlenmeyer flasks fitted with trap attachments. The trap attachments were filled with soda-lime to absorb released ¹⁴ CO ₂ .	HPLC-MS/MS	¹⁴ C	analyzed for radioactivity content by liquide scintillation counting (Beckmann LS6500, Fullerton, CA, USA) using Quicksafe A (Zinsser, Frankfurt, Germany) for NER with Oxyolve C-400	Sarafloxacin; 4,2% NER	Lamshöft et al. 2010
Ionophores											
Salinomycin	liquid manure	swine anaerobic	180 days	20°C	spiked	Erlenmeyer flasks (Mettler, Modell 800, Schabach, Germany) closed with a fermenting tube to maintain anaerobic conditions	HPLC-MS + (HR-MS) for metabolite	kalt	Triple-quadrupole mass spectrometer (TSQ 7000, Finnigan-MAT, Bremen, Germany) with an atmospheric pressure chemical ionization (APCI 2); The same HPLC experiment with a high-resolution mass spectrometer with ESI (Bio TOF III, Bruker, Bremen, Germany)	two isomers of O ₂₃ H ₄₈ O ₇ ; Peak at 19,7 and 20,1 min.; The peak at 20,7 could be identified by HR-MS as C ₂₃ H ₄₈ O ₇	Schlüsener et al. 2006
Others											
Fenbendazole	liquid manure	swine (semi) anaerobic	102 days	20°C	spiked	300 mL Erlenmeyer flasks. Batch system equivalent to flow-through system of OECD 307; Methyl-5-(phenylthio)-1H-benzimidazole-2- ¹⁴ C-yl]-carbamate	LSC	¹⁴ C	(Tricarb 2500 TR; Packard, Meriden, CT, USA); (Tracemaster 20 Automatic TLC-linear Analyzer B284, Berthold, Munich, Germany); (Oxyolve-C400 (Zinsser, Frankfurt, Germany); radio TLC screening for identify transformation products	Fenbendazole-sulfoxide, 4% contained after analyse; fenbendazole-sulfone; Transformationproduct; 13% NER	Kreuzig et al. 2007
Flubendazole	liquid manure	swine (semi) anaerobic	102 days	20°C	spiked	300 mL Erlenmeyer flasks. Batch system equivalent to flow-through system of OECD 307; Methyl-5-(4-fluorobenzoyl)-1H-benzimidazole-2- ¹⁴ C-yl]-carbamate	LSC	¹⁴ C	(Tricarb 2500 TR; Packard, Meriden, CT, USA); (Tracemaster 20 Automatic TLC-linear Analyzer B284, Berthold, Munich, Germany); (Oxyolve-C400 (Zinsser, Frankfurt, Germany)) The evaporated extractable fractions were scintillation counted and screened for parent compounds or corresponding metabolites by radio TLC; ¹⁴ C-Carbon dioxide released was trapped and scintillation counted to determine non-extractable	24% NER	Kreuzig et al. 2007
Estrone	Dairy lagoon water	cattle anaerobic	52 days	35°C	spiked	conducted in amber glass bottles with teflon-lined screw caps under anaerobic conditions; mixing the lagoon water with deionized water in a glovebag; spiked with stock hormones solution; shaken and incubated in the dark.	HPLC/DAD/MS	kalt	Agilent 1100 series high performance liquid chromatography (HPLC) with a diode array detector. Analyzed using Agilent 1100 series HPLC/DAD in tandem with a mass spectrometer equipped with an electrospray ionization (ESI) source.	reversible transformation among the three estrogenic hormones	Zheng et al. 2012
17-α-estradiol	Dairy lagoon water	cattle anaerobic	52 days	35°C	spiked	conducted in amber glass bottles with teflon-lined screw caps under anaerobic conditions; mixing the lagoon water with deionized water in a glovebag; spiked with stock hormones solution; shaken and incubated in the dark.	HPLC/DAD/MS	kalt	Agilent 1100 series high performance liquid chromatography (HPLC) with a diode array detector. Analyzed using Agilent 1100 series HPLC/DAD in tandem with a mass spectrometer equipped with an electrospray ionization (ESI) source.	degradation product over the first 2 days was estrone; after 2 days the degradation product 17-β-estradiol was detected; reversible transformation among the three estrogenic hormones	Zheng et al. 2012
17-β-estradiol	Dairy lagoon water	cattle anaerobic	52 days	35°C	spiked	conducted in amber glass bottles with teflon-lined screw caps under anaerobic conditions; mixing the lagoon water with deionized water in a glovebag; spiked with stock hormones solution; shaken and incubated in the dark.	HPLC/DAD/MS	kalt	Agilent 1100 series high performance liquid chromatography (HPLC) with a diode array detector. Analyzed using Agilent 1100 series HPLC/DAD in tandem with a mass spectrometer equipped with an electrospray ionization (ESI) source.	the primary transformation product was estrone, then decreased with a concurrent formation of 17-α-estradiol; reversible transformation among the three estrogenic hormones	Zheng et al. 2012
Biocides											
Cyanamide	liquid manure	swine (semi) anaerobic	100 days	20 °C	spiked	300 mL incubation flasks; the reference manure samples were fortified with ¹⁴ C labeled test substance. The laboratory batch systems were fitted with glass stoppers equipped with inlet and outlet valves to allow for a discontinuous gas exchange.	LSC	¹⁴ C	¹⁴ C labeled radiotracers; phenylring-U- ¹⁴ C-labelling; potassium hydroxide solution to absorb ¹⁴ C-carbon dioxide released by mineralization. Analyzed by liquid scintillation counting. Selectet extracts were screened by means of radio thin layer C (TLC)	at 2.5 % dry weight : 28 % mineralization; 33 % non-extractable residues and 40 % extractable (in 100 days)	Kreuzig 2010
Imazalil	liquid manure	swine (semi) anaerobic	177 days	20 °C	spiked	300 mL incubation flasks; the reference manure samples were fortified with ¹⁴ C labeled test substance. The laboratory batch systems were fitted with glass stoppers equipped with inlet and outlet valves to allow for a discontinuous gas exchange. equivalent flow-through system OECD 307.	LSC	¹⁴ C	¹⁴ C labeled radiotracers; phenylring-U- ¹⁴ C-labelling; potassium hydroxide solution to absorb ¹⁴ C-carbon dioxide released by mineralization. Analyzed by liquid scintillation counting. Selectet extracts were screened by means of radio thin layer C (TLC)	¹⁴ C-imazalil was not substantially transformed	Kreuzig et al. 2010

Fortsetzung Tab. 12: Liste der entstandenen Transformationsprodukte unter verschiedenen Versuchsbedingungen. Datenquelle: Auswertungsdatenbank

5.3.2 Analyse ohne radioaktive Markierung

In den ausgewerteten Studien wurden die meisten Stoffe ohne radioaktive Markierung untersucht. Das betrifft besonders die Gruppe der Tetracycline. Exemplarisch werden im Folgenden einige Abbau- und Transformationsprozesse anhand einzelner Studien dargestellt.

Tetracycline

Tetracycline sind anfällig für verschiedene Transformationen wie Isomerisierung, Dehydratation, Substitution oder Oxygenierung (Chen et al., 2011). Für Chlortetracyclin und Oxytetracyclin konnte eine Epimerisierung in Schweinegülleproben, die gespiket wurden, gezeigt werden (Álvarez et al., 2010). Tetracycline und deren Epimere adsorbieren stark an Gülle, da sie mit Metallionen, Huminsäuren, Proteinen, Partikeln und organischem Material Komplexe bilden können (Loke et al., 2002; Loke et al., 2003).

Oxytetracyclin epimerisiert in den ersten sieben Tagen nach Spiken zu 5-10% (Álvarez et al. 2010). Nach der ersten Transformationsperiode folgt eine Phase mit einem sehr langsamen Rückgang der Konzentration. Oxytetracyclin ist nach 60-70 Tagen nicht mehr nachzuweisen (Álvarez et al., 2010).

Höhere Anfangskonzentrationen von Oxytetracyclin und Chlortetracyclin zeigen lediglich höhere Konzentrationen in der wasserlöslichen Phase. Die Konzentration der an die Festphase adsorbierten Substanz waren dagegen sowohl in höheren als auch niedrigeren Konzentrationsstufen (50 und 100 mg/L) des Versuchs gleich (Álvarez et al., 2010).

Die Persistenz der Fraktion, die an der festen Phase gebunden ist, könnte durch die starke Fähigkeit mit zweiwertigen Kationen aus der Gülle Komplexe zu bilden oder organisches Material bzw. Proteine zu adsorbieren, erklärt werden (Loke et al., 2003). Die Desorption von der festen Phase scheint die Geschwindigkeit des Abbaus zu limitieren (Álvarez et al., 2010).

Eine signifikante Transformation der Muttersubstanz in der ersten Stunde nach Spiken und Entnahme der ersten Probe ist vor allem für Chlortetracyclin zu beobachten. Für Chlortetracyclin findet eine Umwandlung von 50% innerhalb der ersten Stunde statt (Álvarez et al., 2010).

Im Gegensatz zu Oxytetracyclin verläuft die Epimerisierung von Chlortetracyclin schneller und das Epimer epi-Chlortetracyclin ist nach 21 Tagen nicht mehr nachzuweisen (Álvarez et al., 2010).

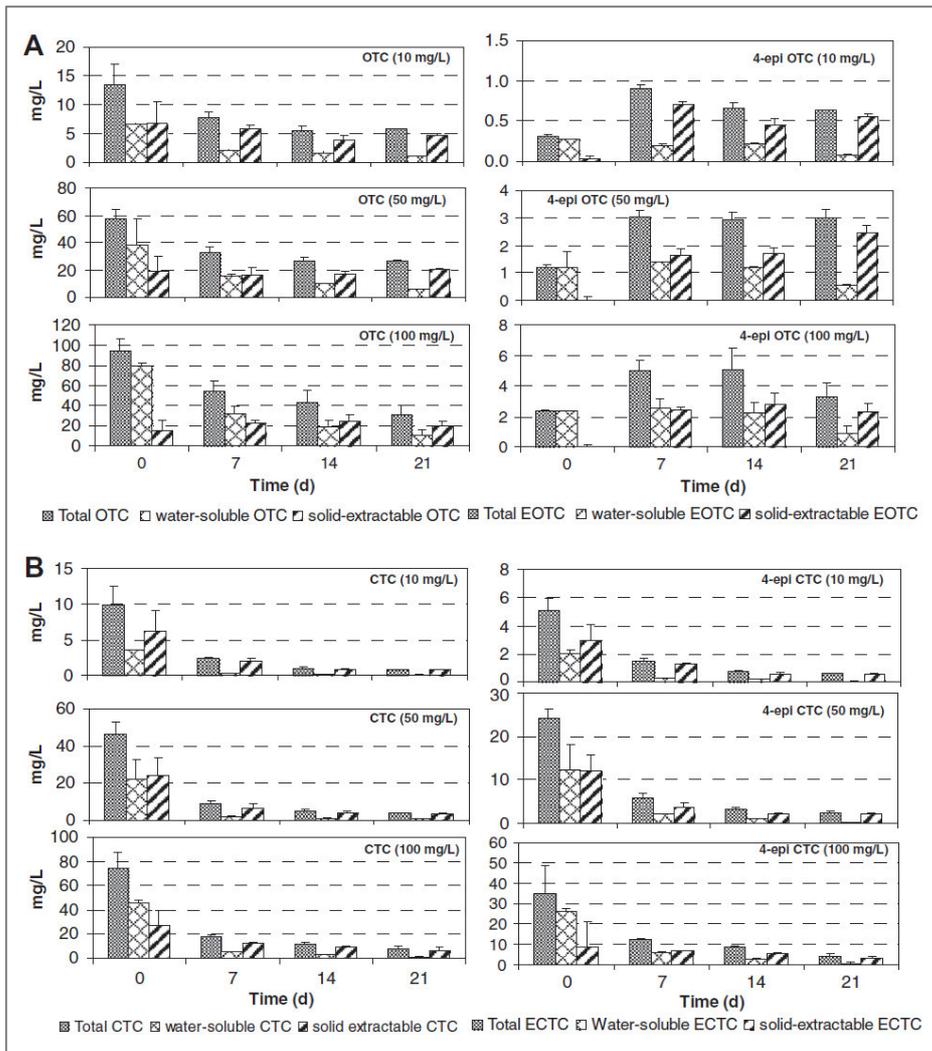


Abb. 21: Konzentration von gelösten und extrahierbaren Rückständen in Gülle (diskontinuierliche Beprobung) A: OTC (Oxytetracyclin) und EOCT (epi-Oxytetracyclin); B: CTC (Chlortetracyclin) und ECTC (epi-Chlortetracyclin); bei pH 7 und 35°C. (Mittelwerte aus zwei Proben mit Standardabweichung) (Álvarez et al., 2010)

Eine signifikante Transformation von Oxytetracyclin in den ersten 10 Tagen wurde auch nach Arikan et al. (2006), Arikan (2008) festgestellt. Es wurden in beiden Studien ähnliches Biotransformationsverhalten für Ausgangssubstanz und Intermediär, epi-Chlortetracyclin und epi-Oxytetracyclin, gezeigt.

Bei Arikan et al. (2006) wurde in Gülle von Kälbern, die mit Oxytetracyclin behandelt wurden, ebenfalls α -apo-Oxytetracyclin und β -apo-Oxytetracyclin, beides Abbauprodukte, die durch Dehydratation entstehen, gefunden (Arikan et al., 2006). Anders als bei den gespiketen Proben sind hier Metaboliten der Stoffe bereits an Tag 0 der Untersuchung vorhanden. Diese Metaboliten können ebenfalls der Beobachtung des Abbauverhaltens unter anaeroben Bedingungen unterzogen werden.

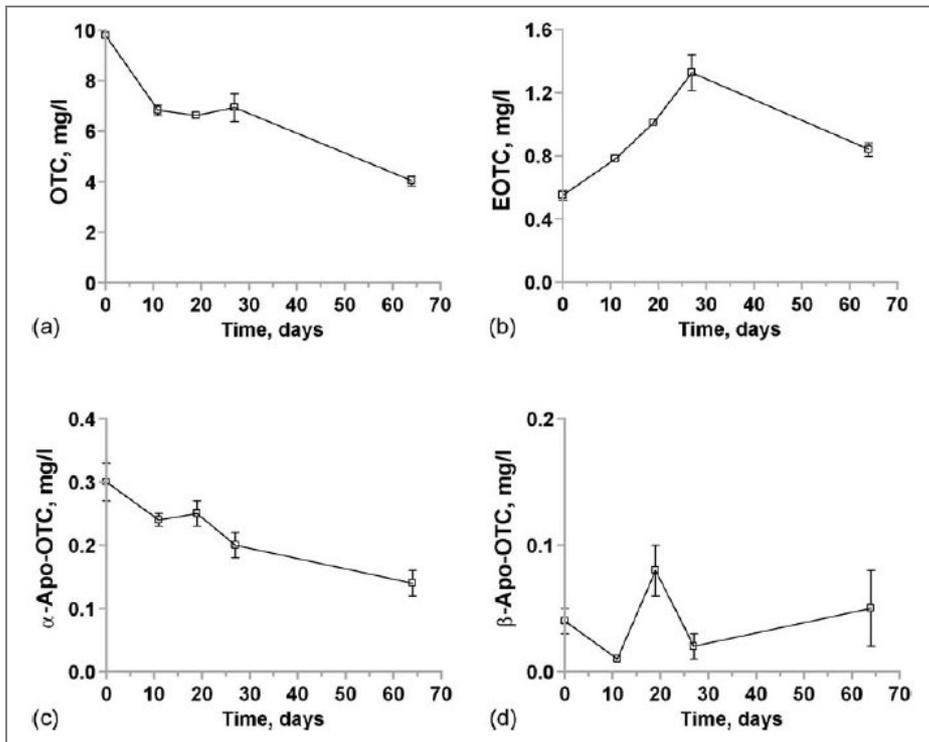


Abb. 22: Konzentrationsverlauf von OTC, EOTC, α -apo-OTC und β -apo-OTC in Rindergülle (medicated) unter anaeroben Bedingungen. (Mittelwerte mit Standardabweichung) (Arikan et al., 2006)

Beide apo-Oxytetracycline waren im Verhältnis zu Oxytetracyclin nur in geringen Mengen in der Gülle enthalten (3%). Während der Lagerzeit von 64 Tagen stieg die Konzentration der Abbauprodukte nicht an.

Anders verhält sich epi-Oxytetracyclin. Die Konzentration stieg in den ersten 27 Tagen von 0,55 mg/L auf 1,3 mg/L und sank danach wieder auf 0,84 mg/L an Tag 64 ab.

Der Anstieg lässt eine Transformation von Oxytetracyclin zu epi-Oxytetracyclin vermuten.

Arikan et al. (2006) ermittelten Halbwertszeiten für den anaeroben Abbau von Oxytetracyclin von 56 Tagen. Im Gegensatz dazu wurden für den aeroben Abbau bei Kompostierungsprozessen Halbwertszeiten von 3 Tagen ermittelt.

In der Studie von Arikan et al. (2006) konnte eine Reduktion von Oxytetracyclin innerhalb von 64 Tagen festgestellt werden, bei anaeroben Versuchsbedingungen. Es ist jedoch unklar, ob die Reduktion durch einen Abbau, durch Mineralisation oder durch Bindung an organisches Material (Bildung von NER; Nicht-extrahierbaren Rückständen) erfolgt ist.

In einer weiteren anaeroben Studie von Arikan (2008), wurde zwischen dem Abbau wasserlöslicher und pufferextrahierbarer Chlortetracyclinen, epi-Chlortetracycline und iso-Chlortetracycline unterschieden.

Epi-Chlortetracyclin und iso-Chlortetracyclin sind bereits als Metaboliten in der Gülle von mit Chlortetracyclin behandelten Kälbern zu finden (Arikan, 2008).

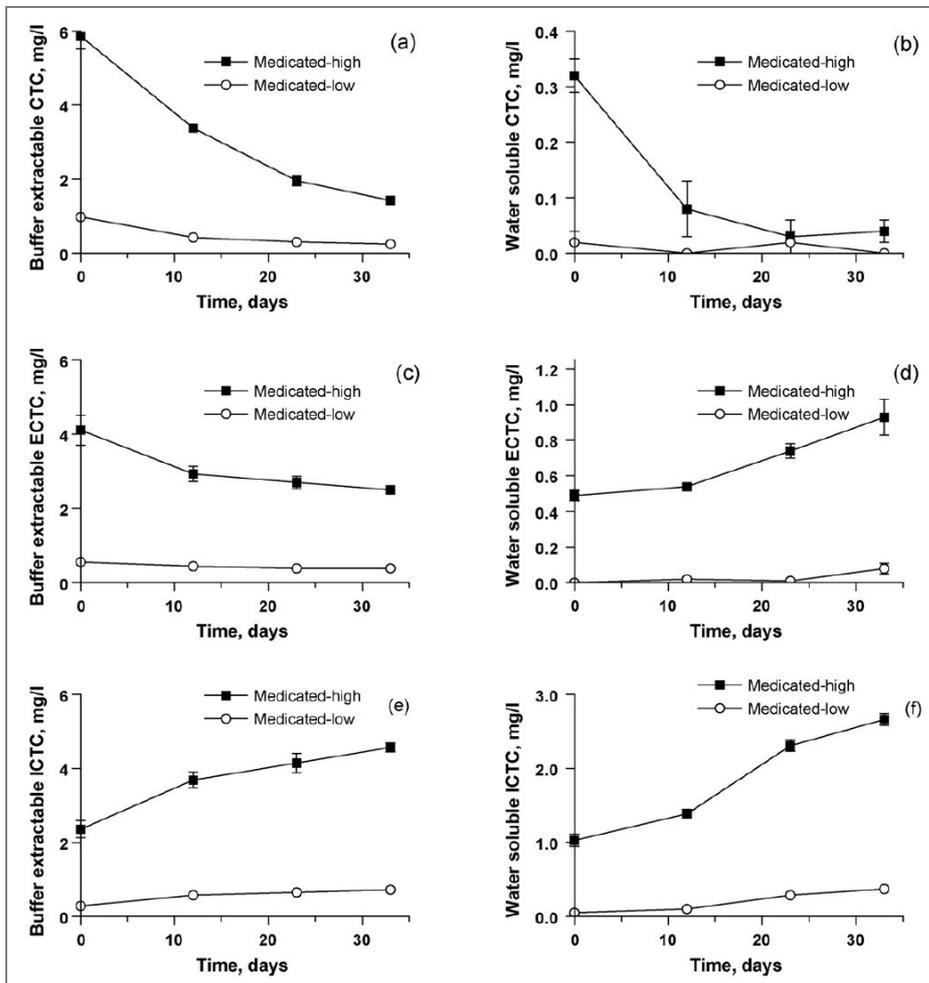


Abb. 23: Konzentrationen von gelösten und Puffer-extrahierbaren Rückständen von CTC, ECTC und ICTC unter anaeroben Bedingungen in medicated-Rindergülle (Mittelwerte mit Standardabweichung, Detektionslimits für CTC, ECTC und ICTC sind 0,01 mg/L.) (Arikan, 2008)

Die wasserlöslichen Fraktionen von Chlortetracyclin, iso-Chlortetracyclin und epi-Chlortetracyclin sind am besten bioverfügbar in der Umwelt (Shelver und Varel, 2012).

Kolpin et al. (2002) vermuten, dass für die geringe Anzahl an Chlortetracyclin-Funden in Wasserproben die hydrophobe Eigenschaft der Tetracycline verantwortlich ist. Deshalb sind Chlortetracycline öfter im Sediment oder an festen Phasen zu finden.

Varel et al. (2012) zeigten das Chlortetracyclin in Schweinegülle in Bioreaktoren unter anaeroben Bedingungen und Temperaturen von 38°C und 55°C zu 80% bzw. 90% abgebaut werden kann.

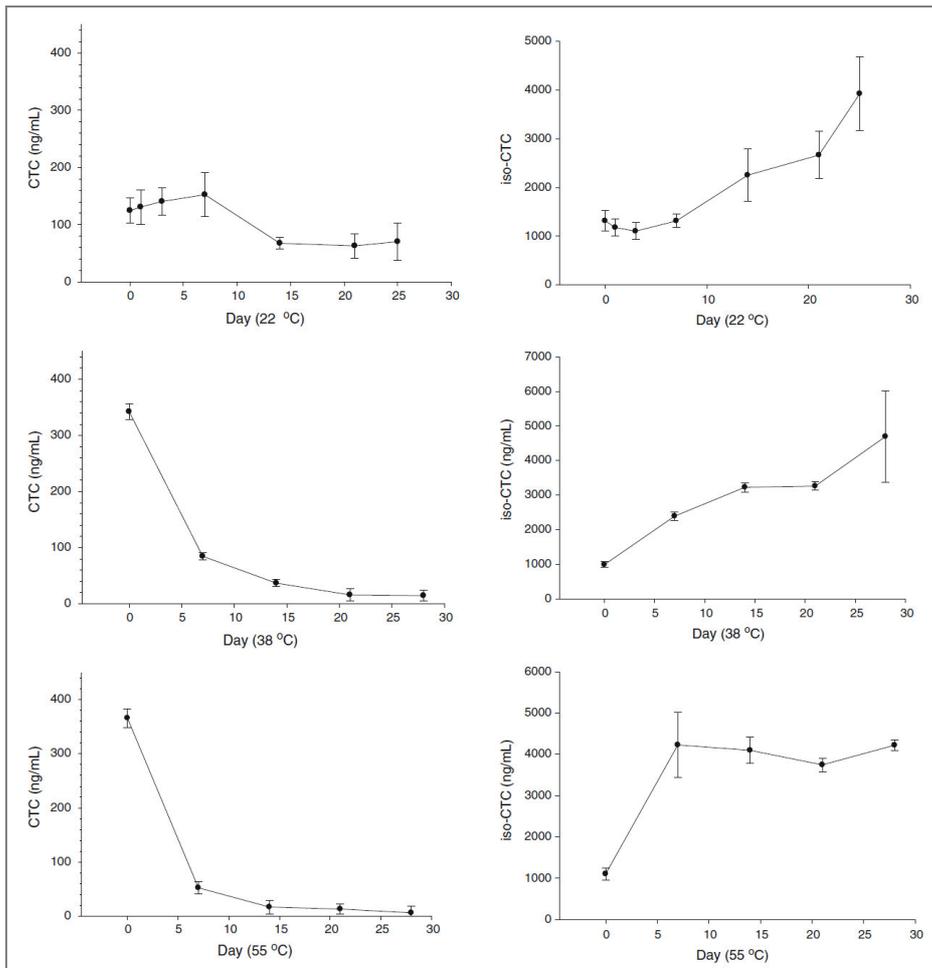


Abb. 24: Konzentrationsverlauf von CTC und ICTC bei 22°C, 38°C und 55°C. (Shelver und Varel, 2012)

Die Chlortetracyclin-Konzentration sank unter allen drei angegebenen Versuchstemperaturen. Bei 22°C sank die Chlortetracyclin-Konzentration ab Tag 14 nicht mehr weiter und blieb bis Versuchsende an Tag 28 nahezu konstant. Bei höheren Temperaturen zeigten Chlortetracyclin-Konzentrationen einen steilen Abfall, gefolgt von einer weiteren Abnahme bis Versuchsende (Shelver und Varel, 2012). Dieses Ergebnis zeigt eine signifikante Temperaturabhängigkeit der Abbauprozesse.

Loftin et al. (2005) zeigten, dass Chlortetracyclin in wässriger Lösung bei allen getesteten pH-Werten transformiert und dass diese Transformation bei Temperaturanstieg deutlich zunimmt. Bei 22°C wurde für Chlortetracyclin in wässriger Lösung bei pH 7 eine Halbwertszeit von 16 Stunden berechnet. Bei 35°C betrug dieser Wert 6 Stunden.

Neben der Temperaturabhängigkeit zeigten Kühne et al. (2000) in belasteter Schweinegülle für Tetracyclin einen stärkeren Abbau in belüfteten Proben im Vergleich zu unbelüfteten.

Abbildung 26 zeigt auch einen Anstieg des iso-Chlortetracyclins infolge einer Reduktion des Chlortetracyclins. Chlortetracyclin isomerisiert im Versuchsverlauf zu Iso-Chlortetracyclin.

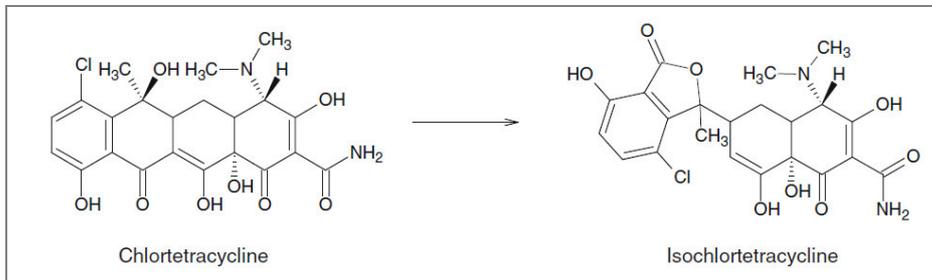


Abb. 25: Transformation von CTC zu Iso-CTC. (Shelver und Varel, 2012)

Es konnten Auswirkungen auf Bodenbakterien nachgewiesen werden. Chlortetracyclin hemmt signifikant das Wachstum von 12 verschiedenen Gattungen von Bodenbakterien (Zielezny et al., 2006)

Vergleich dreier Stoffgruppen

Schlüsener et al. (2006) vergleichen in einer Studie das Abbauverhalten von drei Stoffen: Erythromycin, Salinomycin und Tiamulin.

Der Abbau des Macrolides Erythromycin folgt einem Abbau 1. Ordnung (first-order-kinetik). Daraus ergibt sich eine Halbwertszeit von 41 Tagen. Für Erythromycin konnte das Transformationsprodukt Anhydroerythromycin nach einer Lagerung von 192 Tagen detektiert werden (Schlüsener et al., 2006).

Der Abbauverlauf des Ionophors Salinomycin verläuft anders. In den ersten 4 Tagen der Lagerung findet kein signifikanter Abbau statt. Grund hierfür könnte die Abbauart sein. Wenn es sich hier um einen biologischen Abbau handelt, für den Mikroorganismen zuständig sind, benötigen diese eine *lag*-Phase (Adaptionsphase), um sich an die Anwesenheit von Salinomycin anzupassen, bevor sie in der Lage sind, die Substanz zu metabolisieren (Schlüsener et al., 2006).

Nach 40 Tagen sank die Konzentration unter die Detektionsgrenze. Startend mit Tag 4 wurde eine Halbwertszeit von 5 Tagen berechnet (mittels first-order-kinetic) (Schlüsener et al., 2006).

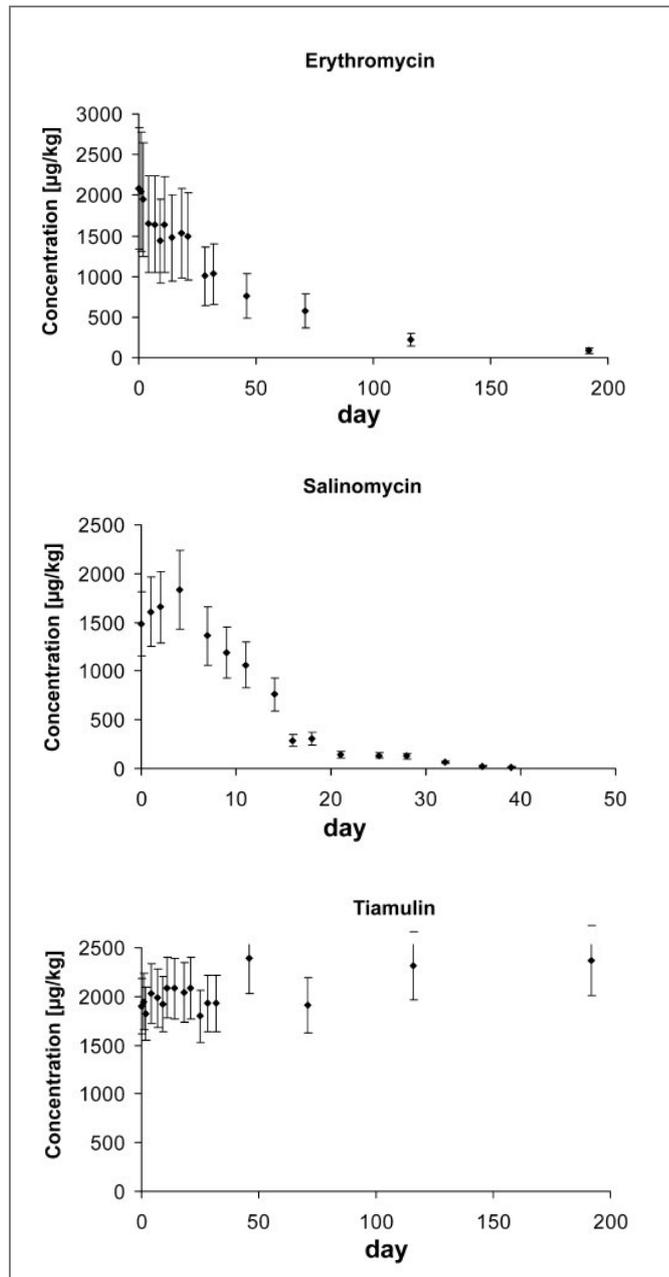


Abb. 26: Konzentrationen von Erythromycin, Salinomycin und Tiamulin während der Inkubation von Gülle. (16 Probenahmen, jeweils Mittelwert von 3 Proben) (Schlüsener et al., 2006)

Um entstandene Transformationsprodukte zu identifizieren, wurde ein fullscan HPLC-MS-Lauf im ESI positiv mode gefahren. Neben den Muttersubstanzen konnten nach 192 Tagen zwei Isomere von Salinomycin detektiert werden. Darunter ein Addukt mit der Summenformel $C_{29}H_{48}O_7$. Es handelt sich vermutlich um ein Spaltungsprodukt von Salinomycin. Vertesy et al. (1987) beschrieben das gleiche mikrobielle Spaltungsprodukt bei der Untersuchung von Salinomycin, entstanden durch die enzymatische Spaltung von *Pseudomonas stutzeri*. Das zweite Produkt mit der Summenformel $C_{29}H_{46}O_7$, konnte nicht näher beschrieben werden (Schlüsener et al., 2006).

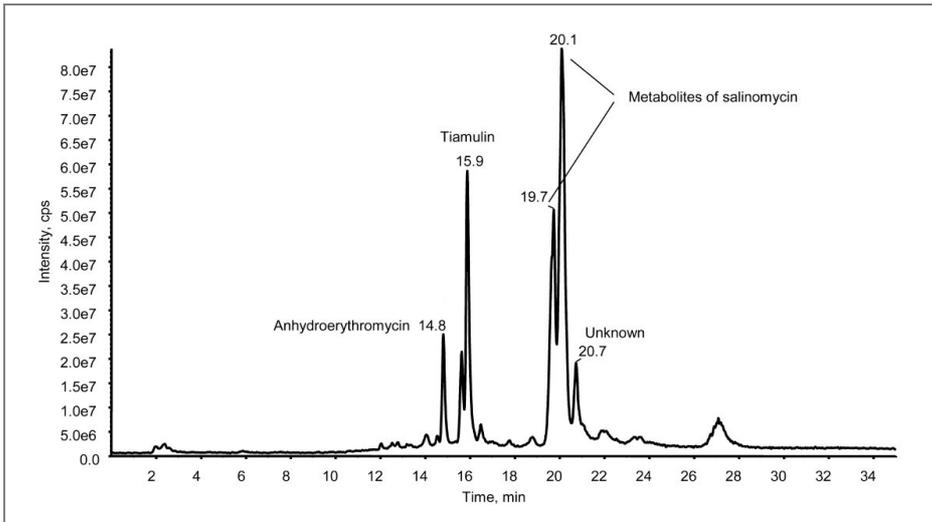


Abb. 27: Full scan HPLC-MS run des Extraktes an Tag 192. Metaboliten von Salinomycin wurden detektiert bei 19.7 und 20.1 Minuten und ein Metabolit von Erythromycin bei 14.8 Minuten. Rückstände von Tiamulin (15.9 Minuten) und ein unbekanntes Transformationsprodukt bei 20.7 Minuten; HPLC-MS: high-pressure liquid chromatography-mass spectrometry (Schlüsener et al., 2006)

Für Tiamulin konnte kein Abbau während der Versuchsdauer von 180 Tagen festgestellt werden. Hier ist eine Halbwertszeit von über 200 Tagen zu erwarten (Schlüsener et al., 2006). Dies konnte bereits in früheren Arbeiten von Schlüsener et al. (2003, 2003a) gezeigt werden.

Diese Ergebnisse legen nach Schlüsener et al. (2006) nahe, dass Erythromycin oder Salinomycin in der Behandlung von Tieren Sulfonamiden oder Tetracyclinen vorgezogen werden sollten. Hingegen sollte Tiamulin aus Sicht der Autoren wegen des geringen Abbaus in Gülle für die Anwendung beim Tier verboten werden.

Der Abbau von Spectinomycin, einem Aminoglykosid-Antibiotika, verläuft in zwei Phasen. Die Konzentration von Spectinomycin in den Exkrementen reduzierte sich in den ersten sechs Tagen sehr schnell. Nach diesem Zeitraum waren 80% nicht mehr nachweisbar. Die schnelle Anfangsreduktion im simulierten Lagerungsversuch könnte verschiedenen Faktoren zugeordnet werden: biotischem oder abiotischem Abbau oder irreversible Sorption an die Festphase (Kuchta und Cessna, 2009).

In der zweiten Phase verläuft die Spectinomycin-Reduktion sehr langsam. Von Tag 6 bis Tag 107 verbleibt die Spectinomycin-Konzentration fast konstant bei 65 µg/L. Sowohl in der Lösung als auch an der festen Phase verbleibt die Substanz persistent (Kuchta und Cessna, 2009).

Das bedeutet, dass eine Lagerung von Spectinomycin belasteten Exkrementen in Lagoons über eine Lagerungsdauer von sechs Monaten nicht ausreichen würde, um Spectinomycin vollständig abzubauen. Die Verwendung solch belasteter Gülle als Wirtschaftsdünger hätte demnach eine Ausbringung des Antibiotikums in die Umwelt zur Folge (Kuchta und Cessna, 2009).

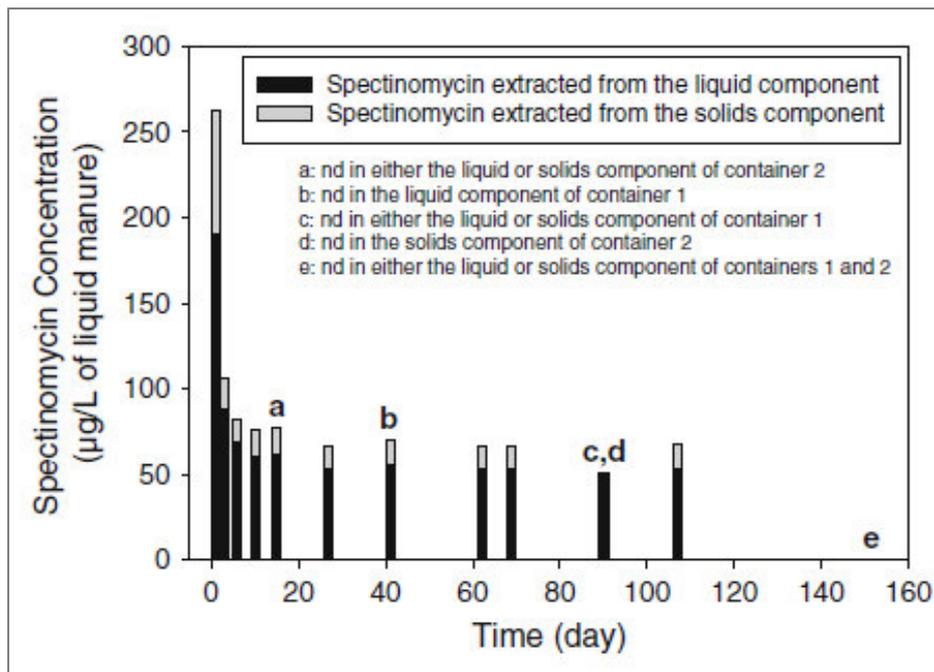


Abb. 28: Konzentration von Spectinomycin detektiert in der wässrigen und festen Phase (Mittelwerte aus zwei Kontainerversuchen) während der simulierten Lagerung von Schweinegülle im Zeitverlauf (Kuchta und Cessna, 2009)

Schlüsener et al. (2006) berichten für Tiamulin eine gleiche Persistenz in Schweinegülle wie bei Spectinomycin gezeigt.

Tylosin

Für Tylosin wurde - unter aeroben Bedingungen inkubiert - innerhalb von 30 Tagen mittels HPLC die Reduktion der Konzentration um 96,5% und 93,5% für Rinder- bzw. Schweineexkrementen ermittelt. Nach first-order-kinetics wurde eine Halbwertszeit von 6,2 Tagen in Rinderexkrementen und von 7,6 Tagen in Schweineexkrementen berechnet (Teeter und Meyerhoff, 2003).

Aus den Halbwertszeiten von Tylosin lässt sich laut Teeter und Meyerhoff (2003) ableiten, dass Tylosin sich nicht persistent in der Umwelt verhält. Die Werte wurden unter Laborbedingungen beobachtet, unter realen Feldbedingungen ist der Abbau durch saisonale Bedingungen beeinflusst. Allerdings ist durch die Mikroflora der behandelnden Tiere ein schneller Abbau zu erwarten (Teeter und Meyerhoff, 2003).

In einer weiteren Studie wurde die Bioabbaubarkeit von Tylosin in Boden-Gülle-Gemischen untersucht. Hier zeigte sich ebenfalls, dass Tylosin schnell abgebaut wird, eine Halbwertszeit von 4,1-8,1 Tagen wurde ermittelt (Ingerslev und Halling-Sørensen 2001). Die Autoren schlussfolgerten, dass die Mineralisierung von Tylosin und dessen Abbauprodukte, schnell von statten gegangen ist, da sie in ihrem Versuchsaufbau viele mögliche Abbauprodukte in ihre Analyse mit eingeschlossen hatten (Ingerslev und Halling-Sørensen 2001).

Loke et al. (2000) beobachteten unter aeroben und methanogenen Bedingungen in Exkrementen einen Tylosinabbau in der Wasserphase von unter zwei Tagen.

Tylosin unterliegt laut Kolz et al. (2005) unter anaeroben Bedingungen, wie Spectinomycin, einem zweiphasigen Abbau in Gülle. In der ersten Phase sank die Tylosin Konzentration um 80%. Die Autoren folgerten, dass eine schnelle irreversible Sorption an die Festphase Grund dafür ist. In der Anfangsperiode der Reduktion herrschten teils aerobe Bedingungen, die den schnellen initialen Abbau ebenfalls förderten (Kolz et al., 2005).

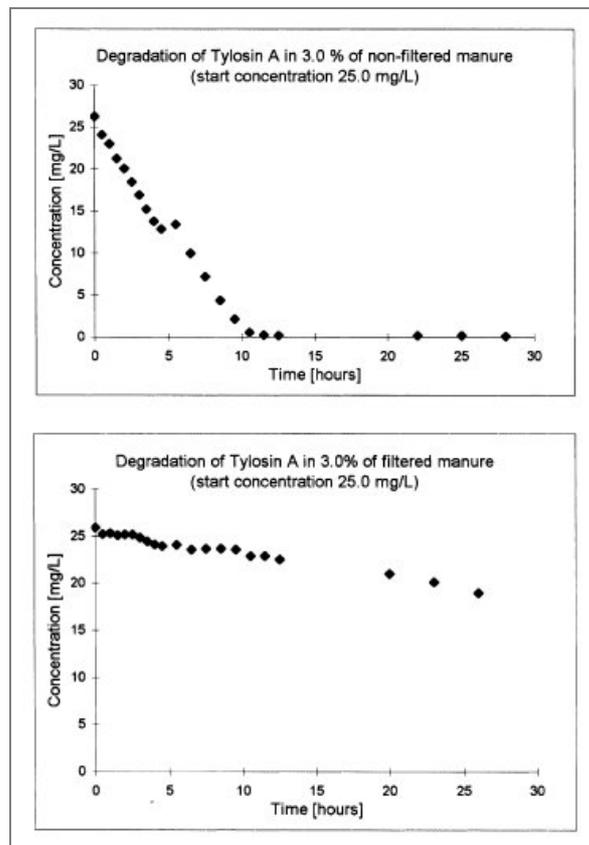


Abb. 29: Rückgang der Tylosin A Konzentration in verschiedenen Testsystemen (gefilterte Gülle und ungefilterte Gülle). Alle Proben wurden mit 25.0 mg/L Tylosin gespi- ked. Dunkel gelagert bei 20°C. Werte aus vier Wiederholungen Loke et al., 2000)

Baguer et al. (2000) untersuchten die Auswirkungen von Tylosin auf Vertreter der Bodenfauna, wie Regenwurm, Enchytraeus crypticus und dem Springschwanz. Es zeigte sich erst bei Tylosin-Konzentrationen von 4000 – 5000 mg/kg eine signifikante Hemmung der Reproduktion. Somit ist keine akute Gefahr durch Tylosin gegeben aber indirekte Auswirkungen auf das Bodenökosystem nicht ausgeschlossen (Baguer et al. 2000).

5.3.3 Analyse mit radioaktiver Markierung

Eine Möglichkeit, den Verbleib von Stoffen in verschiedenen heterogenen Umweltmatrices zu beschreiben, ist deren radioaktive Markierung. Mit dieser Methode ist es möglich nicht-extrahierbare Rückstände zu bestimmen. Exemplarisch werden im Folgenden einige Abbau- und Transformationsprozesse anhand einzelner Studien dargestellt.

In einem 102 Tage dauernden Abbautest von Flubendazol in Schweinegülle zeigte sich eine langsame Reduktion der extrahierbaren Fraktionen von 81% auf 72%, während die nicht-extrahierbaren Rückstände von 10% auf 24% der gesamt gemessenen Radioaktivität stiegen (Kreuzig et al., 2007). Flubendazol wurde ausschließlich unverändert nachgewiesen. Transformationsprodukte wurden nicht festgestellt.

Für Fenbendazol wurde ebenfalls während der 102 Tage ein Rückgang der extrahierbaren Fraktion von 94% auf 80% beobachtet. An Tag 14 konnte erstmals das Transformationsprodukt Fenbendazol-Sulfoxid zu 4% der gesamt Radioaktivität identifiziert werden. Die nicht-extrahierbaren Fraktionen stiegen auf 13% an.

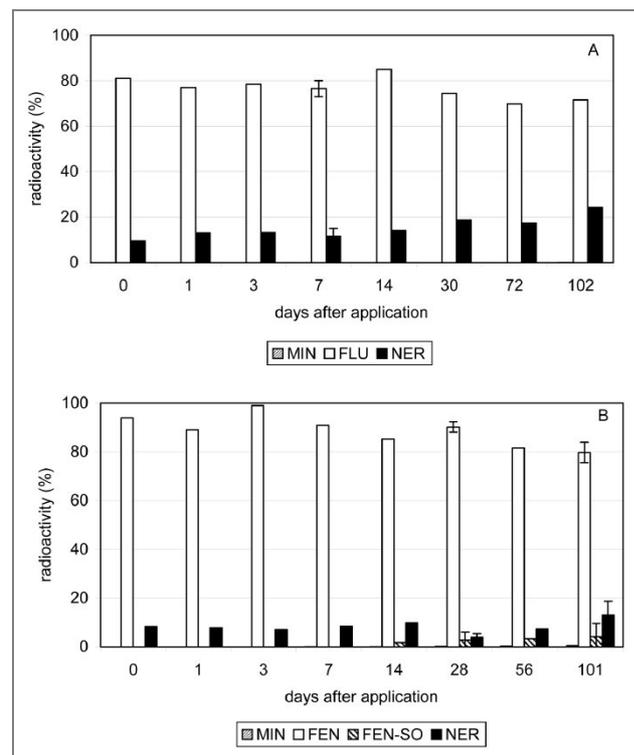


Abb. 30:
Verhältnisse im
Abbauverhalten von
A: ^{14}C -Flubendazol
(FLU);
B: ^{14}C -Fenbendazol
(FEN) in Schweine-
gülle;
MIN: Mineralisiert;
NER: nicht-extrahier-
bare Rückstände;
FEN-S: Fenbenda-
zol-Sulfon
(Kreuzig et al., 2007)

In Gülle gedüngten Böden wurde Fenbendazol-Sulfon zusätzlich als ein zweites Transformationsprodukt nachgewiesen (Kreuzig et al., 2007).

Beide Benzimidazole zeigten einen geringen Abbau in Schweinegülle. Auch die Messung der Freisetzung von $^{14}\text{C-CO}_2$ ($\leq 0,6\%$), welche die Mineralisierung der Substanzen anzeigt, war sehr gering.

Beide Benzimidazole haben K_{oc} -Werte $> 1100 \text{ L/kg}$ und sind somit leicht mobil in einer Mischung aus Gülle und Boden (Kreuzig et al., 2007).

Der Hauptteil der Benzimidazole liegt in der extrahierbaren Phase vor. Unter Berücksichtigung der Praxis in der intensiven Tierhaltung kann ein Eintrag von beiden Benzimidazolen in Oberflächengewässer nicht ausgeschlossen werden (Kreuzig et al., 2007).

Bedingt durch den geringen Abbau in Gülle ist nach der Lagerung von 6 Monaten eine Belastung der Umwelt nicht ausgeschlossen. Durch den K_{oc} -Wert sind beide Substanzen potentielle Leacher nach Ausbringung mit der Gülle auf das Feld (Kreuzig et al., 2007).

Flubendazol und Fenbendazol verbleiben in der extrahierbaren Phase von Gülle und mit Gülle gedüngtem Boden, im Gegensatz zu einigen Sulfonamiden, die sehr schnell nicht-extrahierbare Rückstände bilden (Kreuzig et al., 2007).

Sulfadiazin

In einem anderen Lagerungsversuch wurde über 102 Tage das Verhalten von ^{14}C -Sulfadiazin in Rindergülle untersucht. Die extrahierbare Menge an ^{14}C Sulfadiazin sank kontinuierlich von 70% auf 5% der initialen Radioaktivität. Hier wurde eine Halbwertszeit von 17 Tagen und ein 90%iger Abbau in 56 Tagen beschrieben (Kreuzig und Höltge, 2005).

^{14}C Sulfadiazin zeigte in den 102 Tagen Lagerversuch von Kreuzig und Höltge (2005) lediglich eine 1%ige Mineralisation und nach der Extraktion mit Ethylacetat die Bildung von bis zu 82% nicht-extrahierbaren Rückständen (Kreuzig und Höltge, 2005).

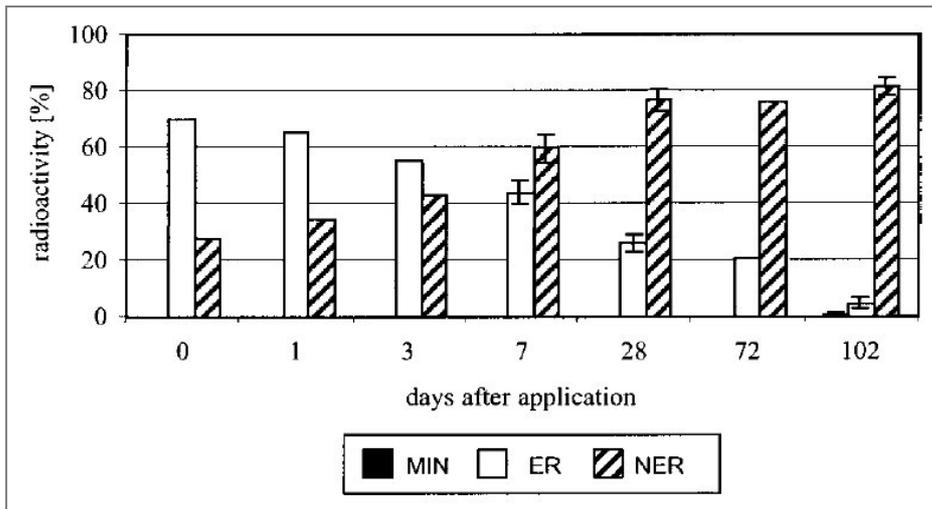


Abb. 31: Verhältnisse von mineralisierten, extrahierbaren und nicht-extrahierbaren Rückständen von ^{14}C -Sulfadiazin in Rindergülle. MIN: Mineralisierung ER: extrahierbare Rückstände NER: nicht-extrahierbare Rückstände (Kreuzig und Höltge, 2005)

Im Vergleich dazu kamen Lamshöft et al. (2010) zu anderen Ergebnissen. Die radioaktiv markierten Antibiotika Sulfadiazin und Difloxacin wurden in einem 150 Tage Lagerversuch von belasteter Gülle (medicated) untersucht. Da die Gülle von behandelten Tieren stammte lagen Acetyl-Sulfadiazin und 4-Hydroxy-Sulfadiazin als Metaboliten zu Beginn der Untersuchung vor.

Die radioaktiven Rückstände von Sulfadiazin und Difloxacin wurden mittels LSC ermittelt. Es wurden 0,9% bzw. 4,2% nicht-extrahierbare Rückstände nach 150 Tagen in Schweinegülle gefunden. Ebenso wurde ^{14}C -CO₂ nur in geringen Mengen detektiert, was bedeutet, dass die mineralisierte Substanzmenge sehr gering war (Lamshöft et al., 2010).

Die geringe Mineralisierung zeigt an, dass diese nicht der Hauptpfad des Rückgangs der Substanzen sein konnte. Wie durch sehr geringe Redoxpotentiale gezeigt wurde, herrschten während des Versuchs anaerobe Bedingungen, die eine geringe biologische Aktivität begründen würden. Die Gesamtmenge an radioaktiv extrahierbaren Rückständen sank (Lamshöft et al., 2010).

Ein signifikanter Rückgang der Acetyl-Sulfadiazin-Konzentration war mit einem Anstieg der Sulfadiazin-Konzentration gekoppelt. (Sulfadiazin kann aus dessen Transformationsprodukt wieder zurück transformiert werden.) Die Acetyl-Sulfadiazin Konzentration war nach 150 Tagen um 36,7% (10°C) und 79% (20°C) zurückgegangen.

Days of incubation	10 °C			20 °C		
	% change SDZ	% change Ac-SDZ	% change 4-OH-SDZ	% change SDZ	% change Ac-SDZ	% change 4-OH-SDZ
<i>Original manure</i>						
0	-	-	-	-	-	-
10	+7.1	-14.2	-7.7	+12.9	-26.0	-10.6
20	+6.2	-25.8	-20.7	+22.6	-40.0	-11.5
40	+10.2	-32.5	-17.9	+30.3	-65.3	-14.3
60	+4.4	-35.2	-8.9	+33.2	-75.0	-6.0
90	+6.1	-34.0	-9.7	+34.6	-75.6	-3.4
150	+7.8	-36.7	-8.7	+35.6	-79.1	-4.4

Abb. 32: Prozentuale Änderung der Konzentration von Sulfadiazin und Metaboliten in Gülle ausgehend von der Anfangskonzentration, während der Lagerung bei 10°C und 20°C (Lamshöft et al., 2010)

Die Konzentration von Sulfadiazin stieg von Tag 0 bis Tag 150 für 10°C (A) um 7,8% und bei 20°C (C) um 35,6 %.

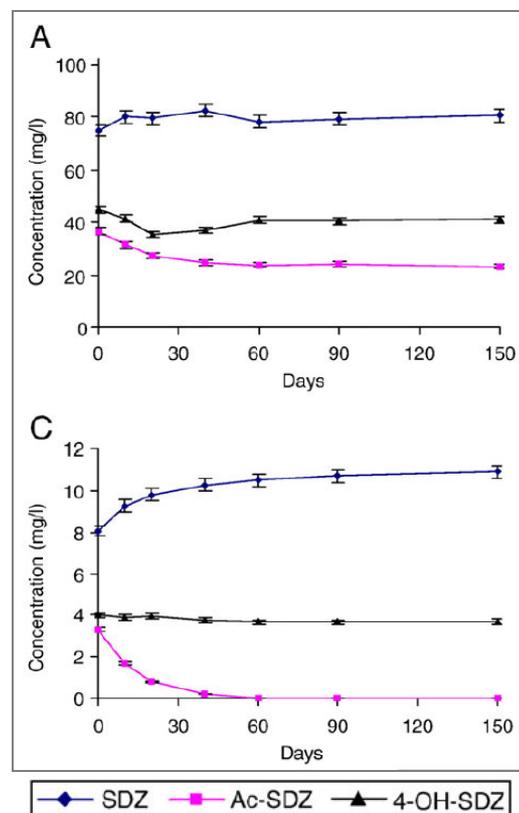


Abb. 33: Konzentrationsänderung von Sulfadiazin (SDZ), Acetyl-Sulfadiazin (Ac-SDZ) und 4-Hydroxy-Sulfadiazin (4-OH-SDZ) während der Güllelagerung von 150 Tagen bei A: 10°C; C: 20°C (Lamshöft et al., 2010)

Diese Werte zeigen auch an dieser Stelle ein weiteres Mal den deutlichen Einfluss der Temperatur auf die Transformationsprozesse.

Während Kreuzig und Höltge (2005) in Rindergülle, die mit ¹⁴C-Sulfadiazin gespickt wurde, eine schnelle Formation von NER und damit eine geringe Konzentrationsreduktion des Sulfadiazins beschrieben, zeigten die Ergebnisse Lamshöft et al. (2010) einen kontinuierlichen Rückgang von extrahierbaren ¹⁴C-Sulfadiazin von 70% auf 5% der initial applizierten Radioaktivität und lediglich die Bildung von 0,9% NER. Diese Unterschiede (Kreuzig und Höltgen, 2005; Lamshöft et al., 2010)

könnten durch unterschiedliche Charakteristika der Gülleprobe oder durch die Art und Weise, wie die Substanz in die Gülle gelangt ist (spiked/medicated), bedingt sein (Lamshöft et al., 2010).

Sulfadiazin besitzt zwei Hauptmetaboliten: Acetyl-Sulfadiazin und 4-Hydroxy-Sulfadiazin. In geringeren Mengen treten N-Acetyl-4-Hydroxy-Sulfadiazin und N-Formyl-Sulfadiazin auf (Lamshöft et al., 2007).

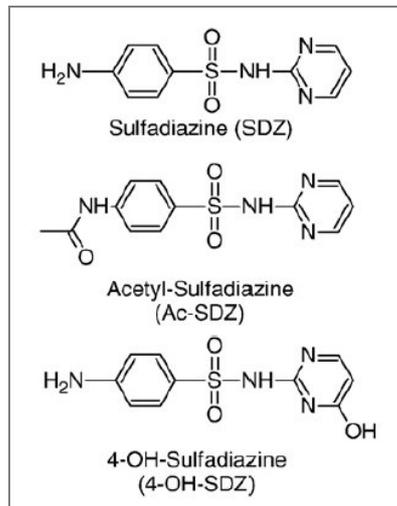


Abb. 34: Chemische Struktur von Sulfadiazin und dessen Metaboliten Acetyl-Sulfadiazin und 4-OH-Sulfadiazin (Lamshöft et al., 2010)

Bei der Photodegradation kann Sulfadiazin weitere Abbauprodukte bilden.

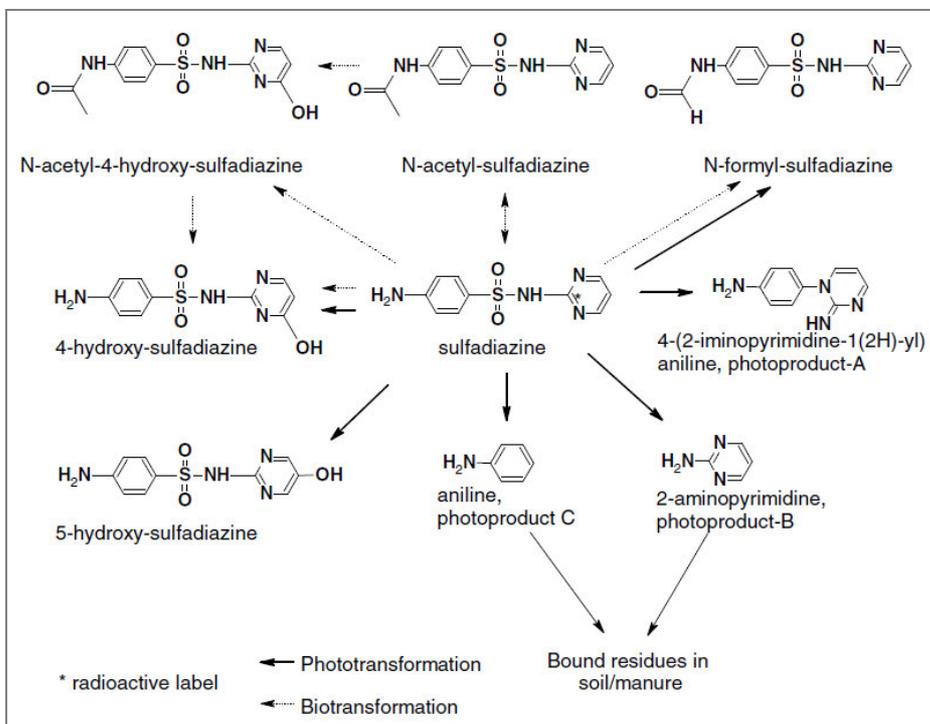


Abb. 35: Abbauwege von Sulfadiazin; Wege der Phototransformation sowie Biotransformation (Sukul et al., 2008)

Ein Überblick über den Sulfadiazinabbau unter biotischen und abiotischen Bedingungen wurde von Sukul et al. (2008) gegeben.

N-Formyl-Sulfadiazin, 4-OH-Sulfadiazin, 4-[2-iminopyrimidin-1 (2H)-yl]aniline wurden als Photoprodukte von Sulfadiazin in wässriger Lösung gefunden, ebenso als Bioabbauprodukt in Gülle von Lamshöft et al. (2007). Anilin und Aminopyrimidin wurden in Gülle und Boden nicht beobachtet, was auf die Bindung an Gülle- oder Boden-Partikel und somit auf die Bildung von nicht-extrahierbaren Rückständen zurückzuführen ist (Sukul et al., 2008).

12,9 % des applizierten ¹⁴C-Sulfadiazins wurde in Photoprodukt A transformiert (siehe Abb. 37) (Sukul et al., 2008). Laut Pestizidregistrierung müssen für Abbauprodukte, die in größeren Mengen als 10% des applizierten Ausgangsstoffes in Boden oder Wasser beobachtet werden, einer detaillierteren Charakterisierung unterzogen werden. Denn Photoprodukte können auch toxikologische Eigenschaften aufweisen, die relevant für die Umweltbewertung sind (Sukul et al., 2008).

Die Transformation von Acetyl-Sulfadiazin zu Sulfadiazin ist ein üblicher Bioabbauprozess (Kreuzig und Höltge, 2005). Dieser wird bei der Photolyse nicht beobachtet (Sukul et al., 2008).

4-[2-iminopyrimidin-1 (2H)-yl]Anilin (Photoprodukt A), Aminopyrimidin (Photoprodukt B) und 5-Hydroxy-Sulfadiazin, welche anfänglich nicht in der Gülleprobe zu beobachten waren, entstanden ab fünf Stunden Bestrahlung mit simuliertem Sonnenlicht durch Photodegradation von Sulfadiazin. Im Vergleich mit der Kontrolle konnte Hydrolyse und biotischer Abbau ausgeschlossen werden (Sukul et al., 2008).

4,7% der initial applizierten Radioaktivität wurden irreversibel (z.B. an organisches Material) gebunden und nicht durch die Lichteinstrahlung beeinflusst (Sukul et al., 2008).

Unter Bestrahlung mit simuliertem Sonnenlicht zeigten Sulfadiazin, Acetyl-Sulfadiazin und 4-Hydroxy-Sulfadiazin im Vergleich zur wässrigen Lösung einen langsameren Abbau von 38,2%, 35,1% bzw. 31,5% nach 100 Stunden Lichtbehandlung (Sukul et al., 2008).

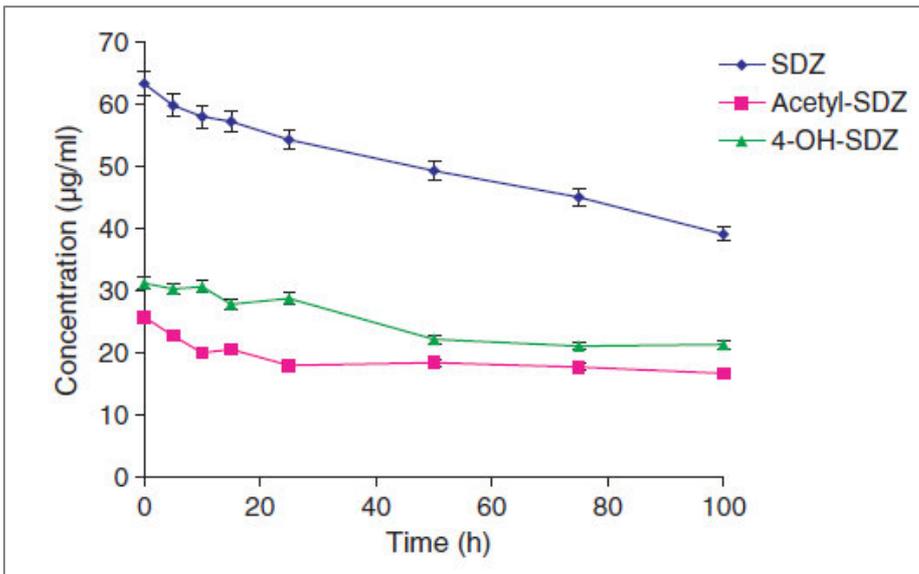


Abb. 36: Photoabbau von Sulfadiazin (63.4 mg/L) und dessen Hauptmetaboliten (Acetyl-Sulfadiazin 25.9 mg/L; 4-OH-Sulfadiazin 31.3 mg/L) in Gülle (Sukul et al., 2008)

Gülle ist reich an organischem Material und auch Metallionen, deshalb adsorbiert Gülle das einfallende Licht und schränkt somit die Photodegradation der möglichen enthaltenen Substanzen wie Sulfadiazin ein. Die Photodegradation in Exkrementen ist somit vom Trockensubstanzgehalt beeinflusst. Eine Verdünnung erhöht den Photoabbau (Sukul et al., 2008).

Die Exkremente absorbieren Licht bis zu 350 nm. Licht mit Wellenlängen über 350 nm erregt die photosensiblen organischen Materialien und trägt zur Zersetzung von Sulfadiazin bei. Da Photoabbau nur an der Oberfläche von Substanzen stattfindet, kann dieser Abbau bei der Reduzierung von Wirkstoffkonzentrationen in Oberflächengewässern beitragen. In Gülle jedoch, schützt die organische Substanz die enthaltenen Stoffe weitgehend vor Photodegradation (Sukul et al., 2008).

In mit Gülle gedüngten Böden hat die Photodegradation nur geringen Einfluss, da Antibiotika in die Poren übergehen und an Bodenpartikel binden (Thiele-Bruhn, 2003).

5.4 Biogas

Die Biogaserzeugung hat in den letzten Jahren nicht nur in Deutschland einen Zuwachs erfahren. Deshalb gewinnen auch diesbezüglich wissenschaftliche Fragen an Bedeutung, zum Beispiel, ob die Biogaserzeugung von den in der Tierhaltung angewandten Tierarzneimitteln beeinträchtigt wird, ob sich die Biogaszusammensetzung ändert und in welchem Maße Tierarzneimittel in den Biogasreaktoren abgebaut werden.

In Labor-Bioreaktoren wurden unter anaeroben Bedingungen über bestimmte Zeiträume hinweg die Methanbildung bei belasteter Gülle untersucht. Die Ergebnisse wurden mit Versuchen aus nicht behandelte Gülle verglichen.

Compound	Concentration (mg/L)	CH ₄ -production inhibition (%)	Conditions	Reference
Tetracyclines				
Chlortetracycline	5	20		Sanz et al. 1996
	40	50		
	152	80		
Chlortetracycline	1	32	anaerobic, 300 h, lagoon manure, 22°C	Loftin et al. 2005
	5	33		
	25	44		
Oxytetracycline + Chlortetracycline	10	45.2	anaerobic digestion, 35°C, 31 days, batch	Alvarez et al. 2010
	50	56.5		
	100	64.1		
Oxytetracycline	125	no inhibition	pig manure, anaerobic digestion, 37°C, 300 h	Lallai et al. 2002
	250			
Oxytetracycline	12.5	32 (Biogas)	anaerobic digestion, mesophilic,	Gamel-El-Din 1986
	37.5	40 (Biogas)		
	75	49 (Biogas)		
Chlortetracycline	2	20	32 days, 35°C, semi-continuous flow reactor	Fedler and Day 1985
Oxytetracycline	67	27 (Biogas)	batch, calf slurry	Arikan et al. 2006
Chlortetracycline	28	28.4	anaerobic digestion	Stone et al. 2009
Chlortetracycline	28	27	anaerobic digestion, pig manure, medicated, 216 days 4 cycles, max. 20°C, batch	Stone et al. 2010
Chlortetracycline + sodium azide	28	24.6-26	anaerobic digestion, pig manure, medicated, 216 days 4 cycles, max. 20°C, batch	Stone et al. 2010
Macrolides				
Tylosin	1.1	27	anaerobic digestion, pig manure, medicated, 216 days 4 cycles, max. 20°C, batch	Stone et al. 2010
Tylosin + sodium azide	1.1	24.6-26	anaerobic digestion, pig manure, medicated, 216 days 4 cycles, max. 20°C, batch	Stone et al. 2010

Methan und Kohlendioxid sind die finalen Stoffe des anaeroben Abbaus von Gülle (Stone et al., 2009). Die Anwesenheit von Antibiotika und deren Metaboliten kann unter anaeroben Bedingungen in Bioreaktoren die Abbauaktivität von Mikroorganismen und somit die Methanbildung hemmen (Arikan et al., 2006, Arikan 2008). Verantwortlich für die Methanbildung sind Archaeen, die Acetat und Wasserstoff zu Methan transformieren.

Die in Versuchen ermittelte Hemmung der Methanbildung, kann sehr unterschiedlich ausfallen. Das zeigt, dass diese durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird. Laut Álvarez et al. (2010) sind ursächlich dafür die unterschiedlichen Ausgangsbedingungen, wie die Herkunft der Güllen (z.B. Alter der Tiere und Tierart) und die Herkunft des Inoculums zum Animpfen der Bioreaktoren. Ebenso wird die Methanbildung vom Verhältnis von Inoculum zu Gülle, von der Größe der Probengefäße, der Methode (z.B. geschlossener Behälter oder wiederholte Befüllung) so-

Tab. 13: Hemmung der Methanproduktion bei unterschiedlichen Bedingungen

wie von der Konzentration der Wirkstoffe beeinflusst (Álvarez et al., 2010).

Álvarez et al. (2010) zeigen, dass die methanogene Aktivität um bis zu 62,3% durch mit Oxytetracyclin und Chlortetracyclin (100 mg/L) belastete Gülle im Vergleich zur Kontrolle reduziert sein kann (Álvarez et al., 2010).

Lallai et al. (2002) stellten hingegen keine Reduktion der Methanbildung durch die enthaltenen Wirkstoffe in der Gülle fest. Dies könnte Folge der Herkunft des Inoculums sein. In dieser Studie stammt das Inoculum von einer Biogasanlage, in der Schweinegülle nach Antibiotikaeinsatz verwendet wurde (Álvarez et al., 2010). Somit könnten die Mikroorganismen an die Anwesenheit von Antibiotika adaptiert gewesen sein.

Stone et al. (2009) beobachteten, dass die Methanproduktion bei der anaeroben Schweinegüllevergärung durch Chlortetracyclin um 28,4% gehemmt worden ist (Stone et al., 2009). Die meisten Studien zeigen eine höhere Reduktion der Methanbildung durch Chlortetracyclin als durch Oxytetracyclin (Álvarez et al., 2010).

Varel und Hashimoto (1981) stellten fest, dass Monensin die Methanproduktion im Fermentor (55°C) komplett verhinderte. Nach über 80-tägiger Adaptionszeit war allerdings auch bei Monensin belasteter Gülle wieder eine Methanproduktion zu beobachten (Varel und Hashimoto, 1981).

Álvarez et al. (2010) bestimmten eine inhibitorische Konzentration (IC_{50}) von 8,9 mg/L für Chlortetracyclin und Oxytetracyclin. Diese Konzentration hemmte die methanogene Aktivität um 50%. Angesichts der im Labor gemessenen Werte muss auch im Maßstab großer Biogasanlagen von einer Hemmung der Methanproduktion ausgegangen werden.

Eine andere Frage ist, ob die Prozessstabilität durch die Belastung von Tierarzneimitteln im Reaktor gestört sein kann. Diesbezüglich ist der pH-Wert während des anaeroben Prozesses in Bioreaktoren von Interesse. Ein pH-Bereich von 6,7-7,4 ist für viele methanogene Bakterien optimal. Die Methanbildungsrate sinkt mit pH-Werten von <6,5 und >7,8 (Arikan et al., 2006; Lay et al., 1997).

Arikan et al. (2006) zeigten, dass die Belastung von Oxytetracyclin keinen Einfluss auf den Prozess-pH-Wert hat.

Varel et al. (2012) konnten keine Unterschiede zwischen der mit Chlortetracyclin belasteten Gülle und der Kontrolle feststellen, was die Produktion von flüchtigen Fettsäuren (VFA; verantwortlich für den Ge-

ruch), den Methangehalt in Biogas sowie den pH-Wert während der 25-tägigen anaeroben Vergärung bei 22°C betraf.

Belastung der Gülle mit Oxytetracyclin zeigte keine Änderung der Biogaszusammensetzung. Der Anteil von Methan an der Biogasproduktion lag bei 60% bei belasteter wie unbelasteter Kontrollgülle (Arikan et al., 2006).

Ammoniak, der während des Abbaus von Harnstoff entstehen kann, kann während der anaeroben Behandlung toxisch auf methanogene Archaea wirken. Deswegen wird die Ammoniak-Konzentration gemessen, um ausschließen zu können, dass eine Biogasreduktion durch den toxischen Effekt von Ammoniak herbeigeführt wurde. 1700 mg/L Ammoniak ist die Grenzkonzentration, bei der eine Hemmung eintritt (Arikan et al., 2006; Starckenburg, 1997).

Die freie Ammoniak-Konzentration ist temperaturabhängig. Bei Versuchen im Niedrigtemperaturbereich wurden die höchsten Gehalte festgestellt. Bei 22°C lagen die Gehalte höher als bei 38°C und 55°C (Varel et al., 2012).

Ein Vorteil der anaeroben Vergärung in Biogasanlagen liegt darin, dass durch die Umwandlung von flüchtigen Fettsäuren (VFA) zu Methan eine Reduktion des Geruchs in Gülle erfolgt. Die in der Gülle enthaltenen Nährstoffe bleiben im Gärrest zurück und können als Dünger ausgebracht werden (Varel et al., 2012; Masse et al., 2010). Im Gegensatz dazu geht bei der aeroben Kompostierung Stickstoff als Emission verloren (Varel et al., 2012).

6. Landwirtschaftliche Rahmenbedingungen

Die Art und Weise der Produktion und der Lagerung von tierischen Ausscheidungen wird von verschiedenen Faktoren bestimmt: der Tierart, der Form der Tierhaltung (Weidehaltung oder intensive Tieraufzucht), der Behandlung der Exkremente, zum Beispiel anaerobe GÜlletanks, anaerobe oder aerobe Lagoons (vor allem in den USA), anaerobe sowie aerobe Kompostsysteme. Ebenso ist die Ausbringungspraxis verschieden, Einarbeitung in den Boden (vor allem Dung) oder das Sprühen von Gülle auf die Bodenoberfläche. Die Bedeutung dieser Faktoren unterscheidet sich in einzelnen Ländern bez. Erdteilen zum Teil deutlich.

Die nachfolgende Tabelle zeigt den Nutztierbestand (Rinder und Schweine) in Deutschland verglichen mit dem Gesamtbestand in der EU im Jahr 2008.

	EC (27)	Germany		EC (27)	Germany
calves	25.82	4.02	piglets	36.40	6.66
Beef fattening > 1 year	6.86	1.09	Pig fattening	61.64	11.18
Dairy cattle	24.25	4.23	Sow housing	13.95	2.30
Cattle > 2	13.84	0.83			

Tab. 14: Tierhaltung in der EU und in Deutschland, 2008 (in mio), (Weinfurtner, 2011; Eurostat, 2010)

In der Schweinehaltung ist die Schweinemast von Tieren über 50 kg der wichtigste Produktionstyp mit 11,18 Millionen Tieren in Deutschland, 61,64 Millionen EU-weit (Weinfurtner, 2011; Eurostat, 2010). Dabei umfasst eine typische Betriebsgröße in der Schweinehaltung in Deutschland rund 800 Tiere (Weinfurtner, 2011; Statistisches Bundesamt, 2004).

2012 wurden in deutschen Betrieben 12,5 Millionen Rinder gehalten. Davon stammten 41,2% aus Betrieben mit 200 oder mehr Tieren. (Statistisches Bundesamt, Situationsbericht 2013).

In der EU werden 60% bis 70% der gesamten Exkreme in den Tierhaltungsbetrieben gesammelt und eingelagert. Der Rest von 30% bis 40% wird von Weidevieh (Rinder, Schafe und Gänse) direkt auf dem Grünland ausgeschieden und verbleibt unbehandelt in der Umwelt (Oeneman et al., 2007).

Von den entstehenden Exkrementen werden in Europa 50-65% als Gülle eingelagert. Für Deutschland liegt dieser Wert ebenfalls bei 50% (Weinfurtner, 2011). Der Hauptteil wird in Gülletanks gesammelt.

Verschiedene Lagerungs- bzw. Managementsysteme kommen zur Anwendung (Oeneman et al., 2007).

- Sammlung als Hofdung (größere Dunghügel mit Einstreu im Freien),
- Gülletanks, die unterirdisch oder oberirdisch liegen können,
- Lagoons (vor allem in den USA),
- Behandlung in Lagoon-Systemen (z.B. mechanisch belüftet),
- als Substrat für Biogasanlagen

Oeneman et al. (2007) zeigen auf, dass es innerhalb der EU regionale Unterschiede gibt, was die Managementsysteme von tierischen Exkrementen betrifft. Quantitative Angaben zu den Lagerungssystemen sind nur wenig vorhanden. In den Niederlanden zum Beispiel ist die Lagerung von über 95% in Form von Gülle üblich. In anderen Ländern wie Frankreich, Großbritannien oder in Osteuropa ist eine Trennung von

flüssigen und festen Bestandteilen vorherrschend. Hier beträgt die Gül-
lagerung unter 50% (Weinfurtner, 2011; Oeneman et al., 2007).

In der Schweinehaltung zum Beispiel gelangen die Exkremete
meist durch Spaltenböden mit Stallsäuberungswasser in Untergrundsilo
s (Gülletanks) oder Gruben, in denen anaerobe Bedingungen herr-
schen. Nach mehreren Monaten wird die Gülle als Wirtschaftsdünger
auf Ackerland oder Grünland aufgetragen. Die Menge der Gülle, die als
Wirtschaftsdünger ausgebracht werden darf, ist in Deutschland per Ver-
ordnung geregelt.

Die Exkremete von Rindern werden meist als Hofdung, also feste
Bestandteile mit Einstreumaterial, im Außenbereich gelagert. Die Bedin-
gungen an der Außenseite dieser Lagerhaufen sind aerob, im Innern
können auch anaerobe Bedingungen vorherrschen. Anders als bei Gül-
le, die vornehmlich in Tanks gelagert wird, unterliegt diese Form der
Lagerung Umwelteinflüssen wie zum Beispiel Sonnenlicht oder Regen.

Die Lagerungszeit wird in Europa durch unterschiedliche nationale
Vorgaben geregelt. Meist wird eine Kapazität gefordert, die eine Lage-
rung der angefallenen Exkremete über sechs Monate ermöglicht. Die
durchschnittliche Lagerungsdauer in Europa beträgt etwa drei Monate
(Slana et al., 2013).

Die Lagerzeit ist abhängig vom Düngbedarf verschiedener Acker-
früchte. Außerdem bestimmen gesetzliche Regelungen den Zeitraum, in
dem Wirtschaftsdünger auf landwirtschaftliche Flächen ausgebracht
werden darf (Weinfurtner, 2011).

source	Information	comment
Landwirtschaftskammer NRW, 2008	Storage capacity for manure at least 6 months, for pigs up to 10 months	Germany
German fertilisation ordinance, 2007	Ban of manure application between 01.11. and 31.01. on tillage land and between 15.11. and 31.01. on grass land	Germany
EU-Nitrates Directive 91/676/EWG – Österreichischer Bericht, 2004	Storage capacity for manure a least 6 months, Ban of manure application between 15.10. and 15.02. on soils without vegetation and between 15.11. and 15.02. on soils with vegetation	Austria
Third Dutch action programme (2004-2009) concerning the nitrates directive (2005)	Storage capacity for manure a least 6 months, Ban of manure application between 01.09. and 31.01. on sandy and loess soils and between 15.10. and 31.01. on clay and peat soils under grass	The Netherlands
Ireland consultation paper (Good Agricultural Practice for Protection of Water), 2008	Storage capacity for manure a least 6 months, Ban of manure application between 15.10. and 12.01 till 31.01. depending on region	Ireland
Chambre d' Agriculture Vienne, 2009	Ban of manure application between 01.11. and 15.11. respectively to 15.01. depending on type of cultivation	France
DEFRA, 2008	Storage capacity for manure a least 6 months for pigs and 5 months for cattle, Ban of manure application between 01.09. and 31.12. for sand and shallow soils under grass and between 01.08. and 31.12. for sand and shallow soils under tillage; in other soils between 15.10. and 15.01 under grass and between 01.10. and 15.01. under tillage	Great Britain
Hrustel-Majcen and Kos, 2006	Storage capacity for manure at least 4 or 6 months depending on region	Slovenia

Tab. 15: *Regulationen der Lagerkapazität von Gülle und Ausbringungseinschränkungen in verschiedenen Ländern (Weinfurtner, 2011)*

Eine Beschränkung der Wirtschaftsdüngerausbringung ist für die jeweiligen Mitgliedsstaaten der EU geregelt. Durch die Umsetzung der Nitrates Directive (Directive 91/976/EEC) ist die Ausbringung außerhalb der Vegetationsperiode verboten. Zusätzlich haben einige Staaten spezielle Regelungen zu der Mindestlagerkapazität der Wirtschaftsdünger vor der Ausbringung und zu den Ausbringungszeiträumen (Weinfurtner et al., 2011).

In Deutschland ist die maximale Ausbringungsmenge von Wirtschaftsdüngern auf 170kg Stickstoff pro Hektar Boden und Jahr limitiert. Eine Lagerkapazität von mindestens sechs Monaten ist gefordert (siehe Tabelle 15). Vom 01. 11. bis 31. 01. darf kein Wirtschaftsdünger auf Ackerland ausgebracht werden. Die Ausbringung auf Grünland ist vom 15. 11. bis 31. 01. verboten.

Die erste Düngerapplikation erfolgt im Frühling zum Start der Vegetationsperiode, je nach Kulturart und Lagerungssystem der Exkremente können während der Vegetationsperiode mehrere Applikationen folgen; auf Intensivgrünlandflächen bis zu sechs Mal (Weinfurtner, 2011).

Die Behandlung von Gülle in Biogasanlagen nimmt besonders in Deutschland, Österreich und Dänemark zu (Weinfurtner, 2011).

Nordamerika

Im Vergleich zu Europa bestehen die wesentlichen Unterschiede in der Landwirtschaft in Nordamerika in der Größe der Tierhaltungsbetriebe und den daraus folgenden Anforderungen an die Lagersysteme für tierische Exkrememente. Der Großteil der in den USA gehaltenen Rinder, Milchkühe und Schweine konzentriert sich immer mehr in großen Anlagen. Milchkuhbetriebe von mehr als 2000 Kühen oder Schweinebetriebe mit mehr als 10.000 Schweinen sind nicht unüblich (EPA, 2004).

Im Gegensatz zu Europa gibt es in Nordamerika große Areale in denen Tiere (vor allem Rinder) in großen Koppeln, so genannten Feedlots gehalten werden. Die Ausscheidungen der Tiere gelangen hier direkt auf den Boden, werden gesammelt und anschließend kompostiert (Cessna et al., 2011). Der feste Dung wird während der Lagerung auf Komposthügeln durch Bakterien verändert und teils abgebaut. Dies macht sich durch eine Selbstaufheizung des Materials bemerkbar. Der Kompost wird anschließend meist verkauft. 806 Mio. Tonnen Dung fiel 1997 von Rindern in Feedlots an. Die Menge variiert aufgrund mehrerer Faktoren: Ernährung, Klima, Feedlotbodenoberfläche, Tierdichte und Frequenz der Säuberung (EPA, 2004).



Abb. 37:
Feedlot in den USA
(EPA 2004)

In Kanada sind die Betriebsgrößen im Schnitt kleiner als in den USA (Conn et al., 2007; pers. Mitteilung, Topp, 2013). In den USA sind so genannte CAFOs (Concentrated Animal Feeding Operations) weit verbreitet. Große CAFOs sind vor allem im Zentrum der USA zu finden (Nebraska, Kansas, Oklahoma und Texas). Durch die Fütterung mit zugekauftem Futter sind diese Betriebe weitgehend standortunabhängig. Anders als die CAFOs für Rinderhaltung (Beef) sind die Betriebe für Milchproduktion dezentraler verteilt, weil das verderbliche Gut Milch kürzere Wege zum Verbraucher verlangt (EPA, 2004).

In CAFOs werden Tiere - meist zur Endmast - auf engem Raum entweder im Freien auf vegetationslosem Grund oder meist in großen Hallen gehalten. Diese konzentrierte Haltung birgt ein Umweltbelastungsrisiko, da auf engstem Raum große Mengen an Exkrementen anfallen. Solche Betriebe müssen in den USA von der EPA (Environmental Protection Agency) genehmigt werden und benötigen ein aufwendiges Entsorgungssystem für die anfallenden Exkremente. Oft werden die Ausscheidungen mit Reinigungswasser versetzt in Form von Gülle in große Lagoons geleitet (EPA, 2004).

Schweine durchlaufen im Laufe ihres Lebens verschiedene CAFOs, von der Züchtung bis zum Mastschwein. Abbildungen 40, 41 zeigen eine Schweine-Stallung mit einem Lagoon. Die Schweine werden in Buchten(Stall) mit Spaltenböden gehalten. In dieser Art von Haltung wird die Gülle über die Spaltenböden in Kanäle, die regelmäßig gespült werden in dafür vorgesehenen Lagoons geleitet (EPA, 2004).



Abb. 38: Schweinestall mit Spaltenboden (EPA, 2004)



Abb. 39: An Schweineställe angeschlossene Lagoonanlage (EPA, 2004)

Die Gülleproduktion dieser meist in großer Anzahl und konzentriert gehaltenen Tiere (CAFOs) ist immens. Als Beispiel produzieren 1000 Rindern rund 9525,432 Tonnen Gülle pro Jahr (EPA, 2004)

Gülle wird meist in Lagoons oder Gülletanks gelagert. Diese Lagerung in Lagoons ist typisch für die USA und Kanada. Lagoons sind große Becken im Außenbereich, in welche Gülle, Säuberungswasser der Ställe, Regenwasser, Abwasser und Oberflächenwasser eingeleitet werden. Die darin enthaltene Gülle wird somit stark verdünnt. Die Bedingungen in den Lagoons sind hauptsächlich anaerob. Aerobe Bedingungen herrschen lediglich an der Oberfläche. Die mikrobielle Aktivität in den Lagoons ist dennoch höher als in den in Europa verwendeten Gülletanks, weil das Verhältnis von Oberfläche zu Volumen größer ist. Wegen der größeren Oberfläche ist auch das Verhältnis von aeroben zu anaeroben Bedingungen besser. Wie oben gezeigt, verlaufen Abbau- und Transformationsprozesse unter aeroben Bedingungen schneller ab. Ebenfalls steht die Oberfläche unter Lichteinfluss, somit ist hier eine Phototransformation der enthaltenen Wirkstoffe möglich (Schlüsener et al., 2006).

Ein Lagoon muss groß genug sein, um eine lange Lagerung zu gewährleisten. Seit 2002 müssen alle neu errichteten Lagoons in den USA eine Lagerungskapazität von 180 Tagen aufweisen ([www\(.\).ansc.purdue.edu/CAFO/](http://www(.).ansc.purdue.edu/CAFO/)).

Ein Lagoonsystem eines Milchviehbetriebs soll an dieser Stelle beispielhaft beschrieben werden: Reinigungswasser und Exkremente werden weitergeleitet über eine Abwasserleitung, die mit drei Dämmen ausgestattet ist. Die Dämme sind mit Spalten versehen, um die festen von den flüssigen Bestandteilen zu trennen. Die flüssigen Bestandteile werden in großen, hintereinander geschalteten Lagoons aufgefangen, in denen das Abwasser für eine bestimmte Zeit verbleibt. Die Größe der Lagoons beträgt ca. 100 x 50 m. Als Dünger werden die Abwässer des Lagoons zwei und drei verwendet. Die festen Bestandteile werden ebenfalls gesammelt und können auch als Wirtschaftsdünger ausgebracht werden (Zheng et al., 2008). Die Lagoongülle weist einen sehr geringen Trockensubstanzgehalt von unter 0,1% auf. Vor der Ausbringung wird sie nochmals mit Wasser verdünnt.

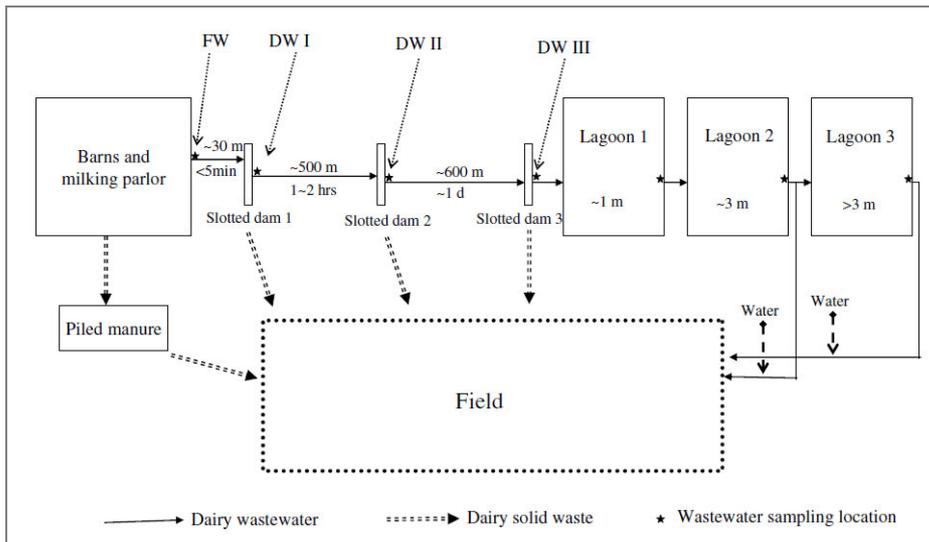


Abb. 40:
 Darstellung eines typischen Lagoon-Systems;
 FW-Abwasserleitung;
 DW1,2,3 - Dämme
 (Zheng et al., 2008)

Ostasien

In Asien erlebte die Tierhaltung in den letzten zwanzig Jahren einen Boom, der als Livestock Revolution beschrieben wurde. Durch Urbanisierung und mit der Änderung der Lebensverhältnisse stieg die Nachfrage nach Fleisch und Milch, dem entsprechend wurden die Produktionssysteme hin zur intensiven Tierhaltung gefördert (Boettcher et al., 2008).

Neben der steigenden Anzahl von Großbetrieben, die sich aufgrund guter Futtermittellieferung und guter Absatzchancen meist nahe großer Städte konzentrieren (Gerber et al., 2005), finden sich jedoch auch eine große Zahl an mittelgroßen Betrieben und noch viele Kleinbauern.

Die festen Bestandteile, der aus der Tierhaltung anfallenden Exkrememente, werden zur Kompostierung genutzt und die flüssigen meist in betriebseigenen Gülletanks gelagert. Die Gülle dient auch als Substrat für Biogasanlagen. Die Gärreste werden wie auch in Europa als Dünger für landwirtschaftliche Flächen genutzt (pers. Mitteilung Kwon, 2013). Die Ausbringung von Dung und Gülle als Wirtschaftsdünger stellt in Asien ein nicht unerhebliches Problem dar, weil die Exkrememente von Tieren besonders aus der intensiven Tierhaltung in großen Anlagen stark mit Arzneimittelrückständen belastet sind. In Korea werden hauptsächlich die kompostierten Anteile der tierischen Exkrememente als Wirtschaftsdünger genutzt (Kim et al., 2012). In China werden 50% der anfallenden Exkrememente als Wirtschaftsdünger genutzt, nur 11% jedoch gelten als unbedenklich (Zhang, 2008). In Malaysia werden in der Regel die in Lagoons gesammelten Abwässer direkt in Flüsse geleitet (Boettcher et al., 2008).

Umweltrisikostudien in Korea beschäftigen sich vornehmlich mit den Antibiotikagruppen Tetracycline, Sulfonamide und Macrolide, die bevorzugt in großen Mengen in intensiven Tierzuchtbetrieben verabreicht werden (Kim et al., 2011; Seo et al., 2007). Dies geschieht weitgehend unkontrolliert, da die Betreiber der Anlagen in Korea Arzneimittel ohne tierärztliche Verschreibung verabreichen können (Kwon, 2011).

7. Abschließende Diskussion

7.1 Diskussion der Literaturrecherche

Für die vorliegende Arbeit wurde nach entsprechender Recherche eine Literaturliteraturdatenbank angelegt, die 584 Quellen umfasst. Diese Datenbank umfasst (wie oben dargestellt) auch Publikationen, die für die vorliegende Arbeit nur mittelbar interessant sind: zum Beispiel Review-Texte oder Publikationen, die Tierarzneimittelrückstände in Boden oder Wasser untersuchen. Aus diesen Daten wurde eine Auswertungsdatenbank angelegt, die jene Studien umfasst, die sich speziell mit Abbau- und Transformationsprozessen von Tierarzneimitteln und Bioziden in Rinder- oder Schweinegülle beschäftigen. Die verhältnismäßig geringe Anzahl der hier interessanten Studien zeigt, dass die Transformation von Tierarzneimitteln und Bioziden in Gülle bislang nicht Hauptgegenstand der Forschung gewesen ist. Vor allem Biozide wurden in den bisherigen Transformationsstudien kaum beachtet. Nur die Publikationen von Kreuzig beschäftigen sich meines Wissens mit diesem Thema. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf, gerade weil Kombinationswirkungen von Tierarzneimitteln mit Bioziden die Abbau- und Transformationsprozesse beeinflussen können. Biozide können die mikrobielle Aktivität hemmen und damit auch den Abbau von Arzneimittelrückständen verzögern (Kolz et al., 2005).

Aus der Auswertungsdatenbank lässt sich auch die geografische Verteilung der Forschungsstandorte ablesen. Die Institute, die sich mit Abbau- und Transformationsprozessen in Gülle beschäftigen, konzentrieren sich in Nordamerika, Europa und Asien. Auffallend ist, dass keine entsprechenden Studien aus Südamerika gefunden werden konnten, obwohl es dort große Nutztierbestände gibt (vor allem Rinder), ebenso wenig aus Südafrika, obwohl dort die größten Feedlots der südlichen Hemisphäre zu finden sind (DLG, 2011).

Nachfolgende Tabelle listet die Forschungsstandorte in Europa, Nordamerika und Asien auf.

Forschungsstandorte		
Europa	Dortmund	Institute of Environmental Research (INFU), University of Dortmund, Otto-Hahn-Straße 6, 44221 Dortmund, Germany
	Hannover	School of Veterinary Medicine, Bischofsholer Damm 15, 30173 Hannover, Germany
	Gießen	University of Giessen, Giessen, Germany
	Braunschweig	Institute of Ecological Chemistry and Waste Analysis, Technische Universität Braunschweig, Hagenring 30, D-38106 Braunschweig, Germany
	Göttingen	University of Goettingen, Faculty of Agricultural Sciences, Germany
	Paderborn	University of Paderborn, Faculty of Science, Department of Chemistry, Warburger Str. 100, 33098 Paderborn, Germany
	Trier	University of Trier, FB VI: Geography/Geosciences, Soil Science Section, Campus II, 54286 Trier, Germany
	Rostock	University of Rostock, Institute for Land Use/Soil Science Section, Germany
	Radebeul	AWD/elbion, Meissner Str. 191, D-01445 Radebeul, Germany
	Derbyshire	Cranfield Centre for EcoChemistry, Shardlow Hall, Shardlow, Derby, Derbyshire DE72 2GN, UK
	Wien	Department of Hazardous Substances and Metabolites, Umweltbundesamt GmbH (Austrian Federal Environment Agency), Spittelauer Lande 5, A-1090 Vienna, Austria
	Legnaro	University of Padova, Department of Animal Medicine, Production and Health, Agripolis, I-35020 Legnaro (PD), Italy
	Copenhagen	Department of Analytical and Pharmaceutical Chemistry, Royal Danish School of Pharmacy, Universitetsparken 2, DK-2100
	Copenhagen	Toxicology Laboratory, Analytical Biosciences, Department of Pharmacy, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Universitetsparken 2, DK-Copenhagen, Denmark
	Budapest	Department of Food Hygiene, Faculty of Veterinary Science, Szent István University, István u. 2, H-1078 Budapest, Hungary
	Santiago de Compostela	Department of Chemical Engineering, Santiago de Compostela
	Istanbul	Istanbul Technical University, Department of Environmental Engineering, Istanbul
Nordamerika	Iowa	Iowa State University
	Michigan	Department of Civil and Environmental Engineering, University of Michigan, Ann-Arbor, M,I 48109, USA
	Maryland	USDA, Meat Animal Research Center, NE, USA
	Riverside	Dep. of Environmental Sciences, Univ. of California, Riverside, CA 92521
	Riverside	USDA-ARS, U.S. Salinity Lab., 450 W. Big Springs Rd., Riverside, CA 92507
	Rapid City	Department of Civil and Environmental Engineering, South Dakota School of Mines and Technology, Rapid City, SD 57701, USA
	St. Louis	Department of Energy, Environmental and Chemical Engineering, Washington University in St. Louis, MO, USA
	Greenfield	Lilly Research Laboratories, A Division of Eli Lilly and Company, 2001 West Main Street, Drop Code GL45, Greenfield, IN 46140, USA
	Dover	Dep. of Chemistry, Delaware State Univ., Dover, DE 19901
	Fargo	USDA, ARS; Biosciences Research Laboratory, Fargo, ND, USA
	Buffalo	Chemistry Department, University at Buffalo, USA
	Missouri	Environmental Research Center, Department of Civil, Architectural, and Environmental Engineering, University of Missouri-Rolla, Rolla, Missouri 65409-0030, USA
	Lawrence	U.S. Geological Survey, Kansas Water Science Center, 4821 Quail Crest Place, Lawrence, Kansas 66049
	Saskatoon	Agriculture and Agri-Food Canada, Saskatoon, SK, Canada S7N 0X2
Saskatoon	Toxicology Graduate Program, University of Saskatchewan, Saskatoon, SK, Canada	
Ottawa	Health Canada, 269 Laurier Ave. W., Ottawa, ON, Canada K1A 0K9	
Asien	Jiangsu	Laboratory for Agricultural Wastes Treatment and Recycling, Institute of Agricultural Resources and Environment, Jiangsu Academy of Agricultural Sciences, Jiangsu 210014, China
	Tianjin	Key Laboratory of Pollution Processes and Environmental Criteria (Ministry of Education), College of Environmental Science and Engineering, Nankai University, Tianjin 300071, China
	Shenyang	College of Natural Resources and Environment, Shenyang Agricultural University, Shenyang 110161, China
	Beijing	Research Center for Eco-Environmental Sciences, Chinese Academy of Sciences, P.O. Box 2871, Beijing 100085, PR China
	Kumamoto	Graduate School of Environmental and Symbiotic Sciences, Prefectural University of Kumamoto, 3-1-100, Tsukide, Kumamoto 862-8502, Japan

Tab.16
Forschungseinrichtungen und deren Standorte

Zur Veranschaulichung sind in nachfolgender Weltkarte die Forschungsstandorte rot eingetragen.

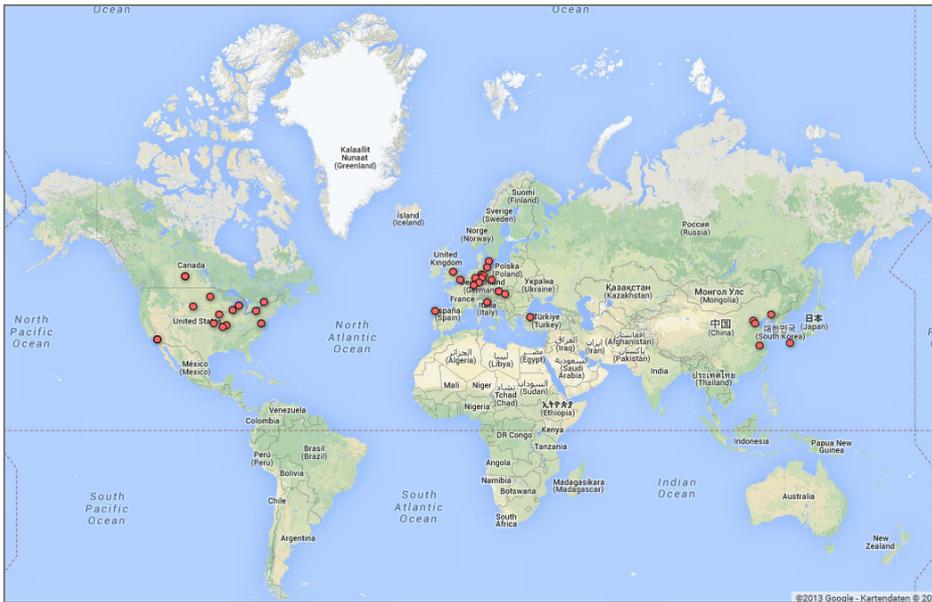


Abb. 41: Forschungseinrichtungen und deren Standorte rot eingetragen (generiert mit Google-Fusion-Tables)

Die Auswertung der 51 Studien über das Abbauverhalten und die Transformation von Tierarzneimitteln in Gülle zeigt eine steigend Tendenz des Forschungsinteresses an diesem Thema in den Jahren von 2000 bis 2012.

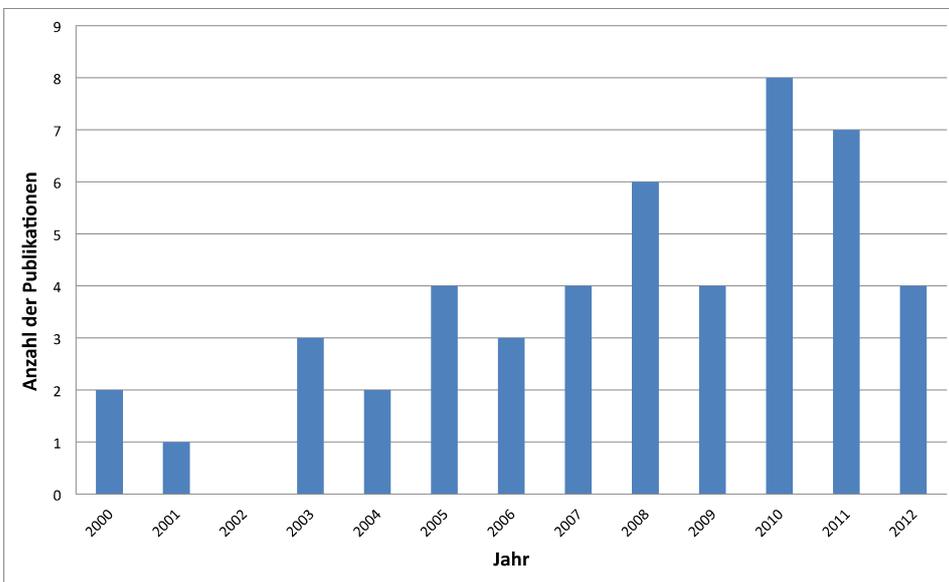


Abb. 42: Verlauf der Publikationshäufigkeit im Zeitraum zwischen 2000 und 2012 (Quelle: Auswertungsdatenbank)

Nachfolgende Citationmap zeigt, wie die Studien sich gegenseitig aufeinander beziehen. Die Punkte stehen für die Publikationen, die Pfeile geben an, wer wen zitiert. Auch wenn die Zitationshäufigkeit vom Publikationsdatum abhängig ist, wird dennoch deutlich, welche Arbeiten bis heute in der Forschung wichtig sind. Am häufigsten zitiert wurden die Arbeiten von Winkler und Grafe (2001), Kühne et al. (2000), Teeter und Meyerhoff (2003) gefolgt von Loke et al. (2000) und Arikan et al. (2007). Zwei der jüngsten Publikationen, Jin und Chang (2011) sowie Zheng et al. (2012), die sich nicht mit Antibiotika, sondern mit Kupferrückständen sowie Hormontransformationen beschäftigen, sind mit den anderen Studien nicht vernetzt. Am rechten Rand der Grafik wird deutlich wie meist jüngere Studien, die methodisch einen anderen Weg einschlagen und mit ¹⁴C-markierten Testsubstanzen arbeiten, etwas abgegrenzt einen neuen Schwerpunkt bilden. Dazu gehören im Wesentlichen die Arbeiten von Kreuzig, Sukul, Lamshöft sowie Teeter und Meyerhoff.

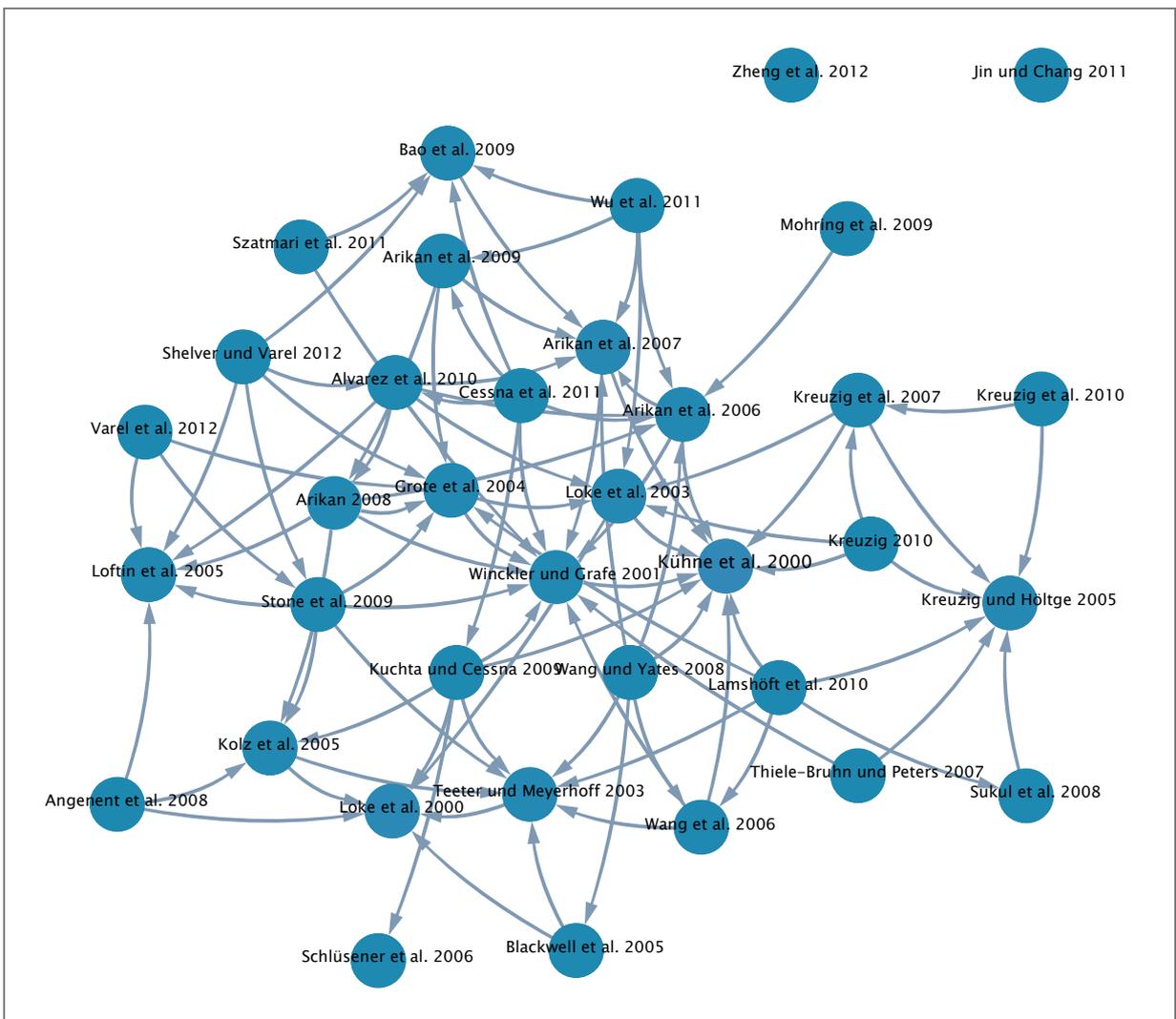


Abb. 43:
Vernetzung der
ausgewerteten Pub-
likationen (Quelle:
Auswertungsdaten-
bank)

Für die Untersuchungen wurden größtenteils Wirkstoffe aus den Substanzklassen der Tetracycline und Sulfonamide sowie Tylosin aus der Klasse der Macrolide verwendet. Diese Substanzen gehören zu den in der Tiermedizin auch am häufigsten eingesetzten Arzneimitteln (siehe Tabelle 1). Nachfolgende Tabelle zeigt wie oft die Wirkstoffe der einzelnen Substanzklassen im Zeitraum zwischen 2000 und 2012 in den hier ausgewählten Transformationsstudien untersucht worden sind.

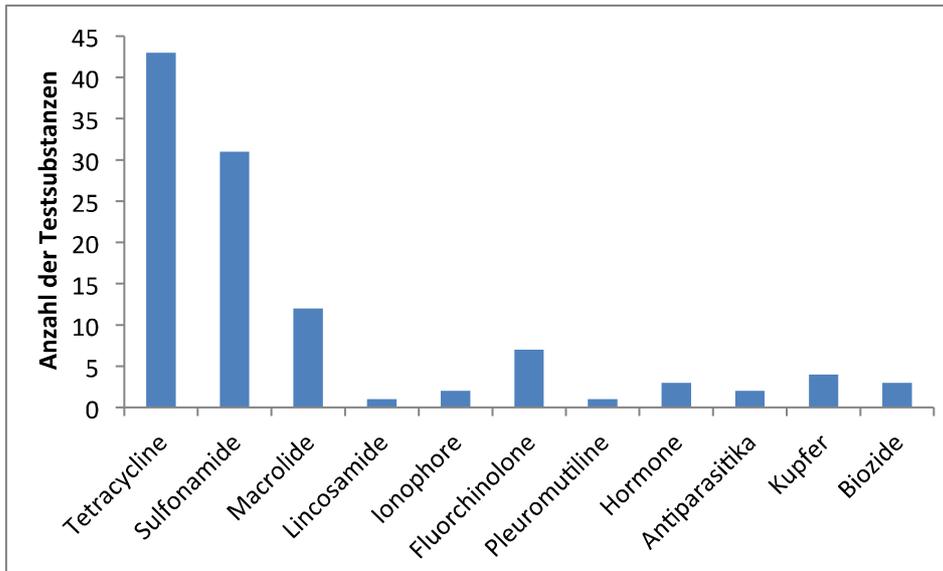


Abb. 44: Anzahl der eingesetzten Testsubstanzen (Quelle: Auswertungsdatenbank)

7.2 Diskussion der vorgestellten Studien

Die Ergebnisse der angeführten Studien zu bewerten, bzw. untereinander zu vergleichen ist schwierig. Zum einen ist die Datenmenge relativ gering, zum anderen unterscheiden sich die einzelnen Versuchsaufbauten und Versuchsbedingungen meist deutlich. Da, wie oben dargestellt, verschiedene Faktoren wie Matrixbeschaffenheit, Temperatur, aerobe oder anaerobe Versuchsbedingungen die Transformationsprozesse wesentlich beeinflussen, führen unterschiedliche Versuchsbedingungen auch zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Eine erste Schwierigkeit bisherige Studien miteinander zu vergleichen, liegt schon in der Beschaffenheit der Matrix selbst. Gülle ist eine sehr heterogene Matrix, in der Transformationsprozesse von vielen Faktoren, wie zum Beispiel pH-Wert und Trockensubstanzanteil, abhängen. Weinfurter et al. (2011) hat eine Studie zur Charakterisierung von Gülle publiziert, in der die verschiedenen Einflussfaktoren beschrieben werden.

Der Trockensubstanzgehalt, nimmt Einfluss auf das Sorptionsverhalten der Stoffe in der Gülle. Sorbierte Stoffe können nur langsam oder

gar nicht abgebaut werden. Das heißt, dass durch die Bestimmung der extrahierbaren Stoffe allein, nicht eindeutig festgestellt werden kann, ob für die Konzentrationsreduktion ein biotischer oder abiotischer Abbau oder eine irreversible Bindung an die Matrix verantwortlich ist (Kolz et al., 2005). Um zwischen Sorption und Abbau entscheiden zu können haben zum Beispiel Kolz et al. (2005) Parallelversuche mit behandelte Kontrollgülle durchgeführt. In einem Fall wurde der Kontrolle Azid zugesetzt, um die mikrobielle Aktivität zu hemmen. Da zwischen den beiden Proben kein Unterschied festzustellen war, konnte die ursprünglich festgestellte Reduktion der Stoffkonzentration nicht biotischer Natur sein. Um den abiotischen Abbau zu testen, wurde eine zweite sterile Kontrollgülle gefiltert. Da hier nur ein geringer Abbau zu verzeichnen war, schlussfolgerten die Autoren, dass die Reduktion hauptsächlich durch Sorption an die Partikel bedingt gewesen sein muss.

Eine weitere Methode um die nicht-extrahierbaren an die Festsubstanz gebundenen Stoffe zu bestimmen, ist die Verwendung von ^{14}C -radioaktiv markierten Stoffen. Durch die Bildung von ^{14}C -Kohlendioxid kann die tatsächliche Rate der Mineralisierung gezeigt werden. Diese Methode kann sicher den Unterschied zwischen Abbau und Sorption detektieren, hat aber den Nachteil, dass nur wenige Labore in der Lage sind, mit radioaktiven Stoffen zu arbeiten. Außerdem sind nicht für alle Stoffe ^{14}C -markierte Standards verfügbar.

Gülle ist ein starker Sorbent für Antibiotika (Kahle und Stamm, 2007). Eine Vielzahl von organischen Substanzen und unterschiedlichen Gehalten an zwei- und dreiwertigen Kationen (Calcium, Magnesium, etc.) in der Gülle können zum Teil irreversible Chelatkomplexe mit den Stoffen eingehen (Winkler et al., 2004).

Das Ausmaß der Sorption kann in Abhängigkeit von den chemischen Eigenschaften der Antibiotika sehr stark variieren. Auch innerhalb von Substanzklassen gibt es Unterschiede (Thiele-Bruhn et al., 2004).

Tetracycline und Chinolone weisen eine starke Sorptionsneigung an feste Bestandteile auf ($K_{d,\text{solid}}$ range 70-5000 L/kg) (Tolls, 2001). Tylosin besitzt ein K_{oc} -Verteilungskoeffizient, der die Sorption an organisches Material in Boden (Ingerslev und Halling-Sørensen, 2001; Rabolle und Spliid, 2001) und Gülle ebenso begünstigt (Kolz et al., 2005;). Tylosin ist mobiler als Tetracycline es sind aber weniger mobil als Sulfonamide (Kolz et al., 2005b). Bei hohen pH-Werten die in Gülle vorherrschen, liegen Sulfonamide vor allem als schwach sorbierende Anionen vor. In tieferen pH-Bereichen nimmt durch kationische Wechselwirkungen die Sorption stark zu (Kahle und Stamm, 2007). Allerdings spielt auch die Kontaktzeit eine wichtige Rolle, je länger diese ist, umso stärker kann die Substanz sorbieren (Stoob et al., 2006).

Deswegen sind auch Unterschiede in den Versuchen, die medicated oder spiked Gülle verwenden, festzustellen. Die Sorptionsneigung von Stoffen, die durch die Behandlung von Tieren in die Gülle gelangt sind (medicated) und somit länger Kontakt mit den Exkrementen hatten, ist demnach höher als bei Versuchen, in denen Tierarzneimittel gespiket wurden. In Laborversuchen wurden Unterschiede des Verbleibs von Wirkstoffen zwischen spiked und medicated Gullen festgestellt. Es zeigte sich, dass spiked Chlortetracyclin abgebaut werden konnte, bevor es zur Sorption kam, während das medicated Chlortetracyclin bereits teilweise sorbiert vorlag und dadurch die Phase des größten Abbaus später erfolgte. Die Gesamtreduktion des Chlortetracyclins war in der spiked Variante größer als in der medicated Gülle. Grund dafür dürfte sein, dass sich in der medicated Matrix bereits nicht-extrahierbare Rückstände gebildet hatten (Bao et al., 2009).

Die Versuche von spiked und medicated Gülle sind deshalb schwer vergleichbar. Nicht nur weil bei medicated Gülle die Kontaktzeit länger und somit die Sorptionsneigung höher ist, sondern auch weil bei dieser Gülle bei Versuchsbeginn bereits Metaboliten aus dem Stoffwechsel der Tiere vorliegen. Zum Beispiel gelangt bei Schweinen 46% des verabreichten Sulfamethazins in die Gülle. 50% davon in Form des Metabolits 4N-Acetyl-Sulfamethazin (Harms, 2006; Berger et al., 1986).

Acetylderivate, wie 4N-Acetyl-Sulfamethazin, sowie Glucuronide und Konjugate mit Schwefelsäure werden als unwirksame Metaboliten über den Harn ausgeschieden (Winckler et al., 2004; Stahlmann und Lode, 2001) Metaboliten und Transformationsprodukte von Tierarzneimitteln können aber auch biologisch aktiv bzw. antimikrobiell wirksam sein oder sogar eine höhere Wirksamkeit aufweisen als die Ausgangssubstanz (Gans et al., 2005). Einige Metaboliten können mit den gängigen analytischen Methoden nicht erfasst werden, wie zum Beispiel Anhydroformen (Gans et al., 2005). Die inaktiven acetylierten Metaboliten können durch bakterielle Aktivität wieder in die aktive Substanz zurücktransformiert werden (Halling-Sørensen et al. 2002; Berger et al., 1986). Dadurch lässt sich z.B. bei Lamshöft et al. (2010) eine steigende Konzentration von Sulfadiazin während der anaeroben Lagerung durch Rücktransformation von Acetyl-Sulfadiazin zeigen.

Der Abbau von Tierarzneimitteln in Gülle ist auch abhängig von den Struktureigenschaften der Stoffe selbst. Antibiotika verschiedener Substanzklassen unterscheiden sich in ihrem molekularen Aufbau und auch innerhalb einer Strukturklasse in ihren physikochemischen Eigenschaften. Einige Substanzen sind gut wasserlöslich und andere sind hydrophob (Thiele-Bruhn, 2007). Schon geringe Veränderungen im molekularen Aufbau beeinflussen die physikochemischen Eigenschaften

eines Stoffes und damit die biologische Wirkung bzw. dessen Abbaubarkeit (Universitätsklinikum Freiburg, 2009).

Beispielsweise ist für Sulfonamide trotz gleicher Grundstruktur der Abbau für einzelne Wirkstoffe unterschiedlich. Sulfadiazin hat keinen Substituenten am Pyrimidinring und kann deshalb an dieser Stelle hydroxyliert und als 4-Hydroxy-Sulfadiazin abgebaut werden. Sulfamethazin besitzt dagegen zwei Substituenten am Pyrimidinring und zeigt dadurch einen geringeren Abbau als Sulfadiazin (Mohring et al., 2009).

Sulfonamide sind wasserlöslich und haben polare Gruppen, die abhängig vom pH-Wert des Mediums ionisieren (Thiele-Bruhn et al., 2004). Tetracycline neigen zur reversiblen Bildung antibiotisch inaktiver Komplexe mit Kationen und Anionen und nieder-/hochmolekularen Stoffen (Dürckheimer, 1975). Abhängig von ihren hydrophilen und hydrophoben Resten komplexieren die einzelnen Derivate stark oder weniger stark (Vockel, 2005; Kuschinsky und Lüllmann, 1989).

Generell kann festgestellt werden, dass Abbau- und Transformationsprozesse unter aeroben Bedingungen schneller ablaufen als unter anaeroben Bedingungen. Kolz et al. (2005) beschreiben einen 90%igen Rückgang von Tylosin nach 30 bis 130 Stunden unter anaeroben Bedingungen, während der gleiche Rückgang bei Belüftung der Gülleproben schon nach 12 bis 26 Stunden zu verzeichnen war. Ebenso Kühne et al. (2000): Für Tetracyclin konnte ein deutlich schnellerer Abbau in belüfteten Proben, Halbwertszeit 4,5 Tage, im Gegensatz zu unbelüfteten Proben, Halbwertszeit 9 Tage, gezeigt werden.

Herrschen bei der Lagerung von Gülle unterschiedliche Bedingungen, wirken sich diese wesentlich auf das Abbau- und Transformationsverhalten der belasteten Gülle aus. Und wie oben angeführt, unterscheidet sich die Lagerpraxis international deutlich, bedingt auch durch unterschiedliche Formen der Tierhaltung.

In Europa wird die Gülle von Schweinen und Rindern meist in Gülletanks gelagert. Diese Gülle weist im Mittel einen Trockensubstanzanteil von 5% für Schweinegülle und 10% für Rindergülle auf (Weinfurter, 2011; LUFA NRW, 2008). Die Bedingungen sind stark anaerob, da keine Luftzufuhr gegeben ist.

In Nordamerika hingegen wird die Gülle meist in feste und flüssige Bestandteile getrennt und die flüssigen Bestandteile in großen Lagoons im Freien gelagert. Diese so hoch verdünnte Gülle (Lagoonwasser) hat lediglich einen Trockensubstanzanteil von unter 0,1%. (Zheng et al., 2012). Die Bedingungen in einem Lagoon sind aufgrund der größeren Oberfläche und der gegebenen Luftzufuhr an der Oberfläche aerob als in einem Gülletank.

Oberfläche und Trockensubstanzgehalt nehmen auch Einfluss auf die Photodegradation. Je größer die dem Sonnenlicht ausgesetzte Lageroberfläche und je geringer der Trockensubstanzgehalt, desto stärker kann der Photoabbau wirken (so bei Lagoonlagerung). Bei Lagerung in geschlossenen Tanks, wie dies in Europa üblich ist, ist dieser Abbauweg ausgeschlossen (Sukul et al. 2008).

In Ostasien werden die tierischen Exkreme hauptsächliche kompostiert. Die flüssigen Bestandteile spielen für die Ausbringung auf landwirtschaftliche Flächen eine untergeordnete Rolle. Der zu Haufen aufgeschichtete Dung weist hohe Trockensubstanzgehalte auf. Diese aerobe Lagerung hat eine sehr hohe mikrobielle Aktivität zur Folge.

Die unterschiedliche Zusammensetzung der Güllen, zum Beispiel der große Unterschied im Trockensubstanzgehalt europäischer Gülle im Vergleich zu in Nordamerika üblichem Lagoonwasser, sowie die unterschiedlichen Lagerverfahren führen zu unterschiedlichen Abbau- und Transformationsbedingungen der Rückstände von Tierarzneimitteln und Bioziden.

8. Zusammenfassung

Sowohl für Tierarzneimittel als auch für verschiedene Biozid-Produkte, die in der Stallhygiene eingesetzt werden, stellt die Ausbringung mit der Gülle einen wichtigen Eintragspfad in die Umwelt dar.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, bisherige Forschungsergebnisse zum Vorkommen von Tierarzneimittelwirkstoffen und Bioziden in Gülle und den verwendeten Methoden für Studien zur Transformation dieser Stoffe in Gülle zusammenzutragen. Es wurde den Fragen nachgegangen, welche Stoffe bislang untersucht wurden, welche Methoden und Analyseverfahren zur Anwendung kamen und welche Faktoren die Abbau- bzw. Transformationsprozesse in Gülle beeinflussen. Dazu wurde auf der Basis einer umfangreichen Literaturrecherche eine Datenbank angelegt, die Arbeiten umfasst, welche sich unter verschiedenen Blickwinkeln mit Umweltbelastungen durch Wirkstoffrückstände aus der Tierhaltung beschäftigen. Daraus wurden jene Studien ausgewertet, die sich speziell mit Transformationsprozessen in Rinder- und Schweinegülle befassen.

Die in der Veterinärmedizin eingesetzten Medikamente stammen größtenteils aus der Gruppe der Antibiotika. Eingesetzt werden unter anderem Tetracycline, Sulfonamide sowie Macrolide. Aufgrund ihrer chemischen Struktur können diese Wirkstoffe unterschiedlich antimikro-

biell wirksam sein und in der Umwelt persistieren. Der Abbau dieser Antibiotika (und der im Stoffwechsel der Tiere entstanden Metaboliten) erfolgt meist über Transformationsprodukte, die ebenfalls persistent oder ökotoxikologisch relevant sein können. Für Tetracycline wurden verschiedene Transformationsprodukte nachgewiesen, zum Beispiel Epimere, Isomere sowie der Abbau zu Anhydro-Verbindungen. Die Anhydro-Metaboliten von Sulfadiazin, aus der Gruppe der Sulfonamide, zeigten während der Lagerung eine Rücktransformation zur Muttersubstanz. Durch Photoabbau von Sulfadiazin wurden weitere Transformationsprodukte detektiert wie Anilin oder 2-Aminopyrimidin (Sukul et al., 2008). Auch wurden für Salinomycin und Tylosin unbekannte Transformationsprodukte detektiert, deren Summenformel ermittelt werden konnte (Schlüsener et al., 2006; Sukul et al., 2008). Zur Analyse von Wirkstoffen und zur Identifizierung von Transformationsprodukten wird meist die Bestimmung mittels LC-MS/MS beschrieben.

Die Transformation von Bioziden in Gülle wurde bislang nur selten untersucht (Kreuzig, 2010). Nicht zuletzt weil Kombinationswirkungen von Tierarzneimitteln mit Bioziden die Abbau- und Transformationsprozesse beeinflussen können besteht hier weiterer Forschungsbedarf.

Die Transformationsprozesse können abiotisch zum Beispiel durch Hydrolyse oder Photodegradation verlaufen oder biotisch über enzymatische Reaktionen (Fent, 2007). Diese Prozesse werden von verschiedenen Umweltmilieus stark beeinflusst: zum Beispiel der Beschaffenheit der Matrix, der Temperatur, dem pH-Wert sowie aerober oder anaerober Bedingungen.

Die Stoffe können an der Matrix sorbieren. Je höher der Trockenstoffanteil in der Gülle ist, desto mehr Sorptionsplätze sind vorhanden. Eine Möglichkeit zwischen tatsächlichem Abbau und nicht-extrahierbaren, an die feste Phase gebundenen Rückstände zu unterscheiden, besteht in der Verwendung von ^{14}C -radioaktiv markierten Testsubstanzen (Kreuzig et al., 2010).

Generell kann festgestellt werden, dass Abbau- und Transformationsprozesse unter aeroben Bedingungen schneller ablaufen als unter anaeroben Bedingungen; ebenso begünstigen höherer Temperaturen den Abbau von Wirkstoffen in Gülle. Bei der Lagerung in großen Tanks, wie in Europa üblich, herrschen weitgehend anaerobe Bedingungen. In Nordamerika wird die große anfallende Menge an Gülle aus CAFOs meist in großen Lagoons im Freien gelagert, an deren Oberflächen aerobe, in tieferen Schichten jedoch ebenfalls anaerobe Bedingungen herrschen. Bei der Kompostierung der getrennt behandelten Feststoffe von Gülle, wie in Asien bevorzugt, herrschen zum Teil aerobe Bedingungen.

9. Abstract

Veterinary medicines and biocides, which are used in livestock for disinfection, are released in the environment via manure application.

The objective of this report is, to collect information on occurrence of veterinary medicinal products and biocides in manure and methods to study their transformation in manure. Questions addressed are which compounds have been investigated, what kind of transformation tests and analytical techniques are used and what the important factors are which affect the degradation and transformation process in liquid manure.

For this purpose a comprehensive literature research about aspects of environmental pollution by compound residues from livestock are has been prepared. Subsequently specific research articles about transformation of veterinary medicines in swine and cattle manure have been evaluated.

Most of the veterinary medicines used in livestock are antibiotics like tetracyclines, sulfonamides and macrolides. Variable antimicrobial effects occur because of their chemical structure and influence the fate of residue.

The degradation of antibiotics and their metabolites mostly occur via transformation products. These are also capable to persist in environmental matrices and can be ecotoxic. For tetracyclines the transformation products like epimers, isomers and anhydro-compounds have been detected. Metabolites of sulfadiazine showed transformations back to the parent compound. Also photo degradation products like 2-aniline and 2-aminopyrimidine have been detected (Sukul et al., 2008). A molecular formula of an unknown transformation product of salinomycine has been determined with LC-MS/MS (Schlüsener et al., 2006; Sukul et al., 2008). Most research articles describe LC-MS/MS as the analytical method for detection and identification of parent compounds and metabolites.

The transformation and fate of biocides in liquid manure have not been considered elaborately in previous research. Not least because combination effects of biocides and veterinary medicines can affect the degradation process, further research is needed.

Transformation occurs abiotic via hydrolysis or photo degradation or biotic by enzymatical reactions (Fent, 2007). Transformation processes are influenced by the composition of matrix, temperature, pH-value as well as aerobic or anaerobic conditions. Compounds could adsorb to the matrix depending on the sorption capacity. The higher the

dry matter content in liquid manure the more possibilities for sorption exist. Using ^{14}C -radioactive test compounds is a potential method to differentiate between degradation and formation of non-extractable residues (Kreuzig et al., 2010).

Generally, transformation under aerobic conditions occurs faster than transformation under anaerobic conditions. Also high temperatures promote the degradation of compounds in liquid manure. During the manure storage in manure tanks, mostly applied in Europe, the storage conditions are anaerobic. In North America manure is stored in lagoons because of the large amounts of manure that accumulates in large-scale CAFOs. The outdoor lagoon storage is distinguished by aerobic conditions on the lagoon water surface and anaerobic conditions below the surface. Composting the separated dry manure under aerobic conditions is the favored treatment of manure in Asia.

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besondere Dank gilt Herrn PD Dr. Rolf-Alexander Düring für die Bereitstellung eines aktuellen Themas von hoher Relevanz und für die Möglichkeit bei einem Kooperationsprojekt mitzuwirken sowie für die fachliche Betreuung.

Herrn Dipl.-Chem. Manuel Wohde danke ich ganz besonders für seine Geduld und seine Mühe meine Arbeit immer wieder kritisch zu begleiten.

Mein Dank gilt auch den Projektteilnehmern Frau Dr. Silvia Berkner vom Umweltbundesamt, Herrn Thomas Junker von der ECT Ökotoxikologie GmbH, Frau Dr. Monika Herrchen und Herrn Dr. Dieter Hennecke vom Fraunhofer Institut für Molekularbiologie und Angewandte Ökologie, für die gute Zusammenarbeit und für die Hilfe bei der Literaturrecherche.

11. Literaturverzeichnis

Alexy, R., Kümmerer, K. (2005a): Antibiotika in der Umwelt. KA - Abwasser, Abfall 5, S. 563-571. (Zit. in: IWW-Gutachten, 2010)

Álvarez, J. A.; Otero, L.; Lema, J. M.; Omil, F. (2010): The effect and fate of antibiotics during the anaerobic digestion of pig manure. In: *Bioresource Technology* 101 (22), S. 8581–8586.

- Angenent, L. T.; Mau, M.; George, U.; Zahn, J. A.; Raskin, L.** (2008): Effect of the presence of the antimicrobial tylosin in swine waste on anaerobic treatment. In: *Water Research* 42 (10-11), S. 2377–2384.
- Arikan, O.** (2008): Degradation and metabolization of chlortetracycline during the anaerobic digestion of manure from medicated calves. In: *Journal of Hazardous Materials* 158 (2-3), S. 485–490.
- Arikan, O.; Mulbry, W.; Rice, C.** (2009): Management of antibiotic residues from agricultural sources: Use of composting to reduce chlortetracycline residues in beef manure from treated animals. In: *Journal of Hazardous Materials* 164 (2-3), S. 483–489.
- Arikan, O.; Sikora, L. J.; Mulbry, W.; Khan, S.; Forster, G.** (2007): Composting rapidly reduces levels of extractable oxytetracycline in manure from therapeutically treated beef calves. In: *Bioresource Technology* 98 (1), S. 169–176.
- Arikan, O.; Sikora, L. J.; Mulbry, W.; Khan, S. U.; Rice, C.; Foster, G. D.** (2006): The fate and effect of oxytetracycline during the anaerobic digestion of manure from therapeutically treated calves. In: *Process Biochemistry* 41 (7), S. 1637–1643.
- Aust, M.-O.; Godlinski, F.; Travis, G. R.; Hao, X.; McAllister, T. A.; Leinweber, P.; Thiele-Bruhn, S.** (2008): Distribution of sulfamethazine, chlortetracycline and tylosin in manure and soil of Canadian feedlots after subtherapeutic use in cattle. In: *Environmental Pollution* 156 (3), S. 1243–1251.
- Auterhoff, H.; Knabe, J.; Höltje, H.-D.** (1994): In: *Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart*; 13. Aufl., 741-795 (Zit. in: Stevens, 2009, S. 21)
- Baguer, A. J.; Jensen, J.; Krogh, P. H.** (2000): Effects of the antibiotics oxytetracycline and tylosin on soil fauna. *Chemosphere* 40, S. 751–757.
- Bao, Y.; Zhou, Q.; Guan, L.; Wang, Y.** (2009): Depletion of chlortetracycline during composting of aged and spiked manures. In: *Waste Management* 29 (4), S. 1416–1423.
- Bauer, Johann** (2006): Einführung. In: *Schweinegülle-Quellen für potentiell unerwünschte Stoffe (Boden, Wasser, Pflanze)?*; ISSN 1611-4159, S.13 -14
- Berger, K.; Pertersen, B.; Bühring-Pfaue, H.** (1986) Persistenz von Gülle-Arzneistoffen in der Nahrungskette. *Arch. Lebensmittelhygiene*. 37, S. 99-102 (Zit. in: Harms, 2006, S.26; Halling-Sørensen et al. 2002, S.22)
- Biozid-Info** (2013): [http://www.biozid.info/index.php?id=65&tx_ubabiozid_pi1\[id\]=19&cHash=f470b38f96edaa23ef5129605173e2ec](http://www.biozid.info/index.php?id=65&tx_ubabiozid_pi1[id]=19&cHash=f470b38f96edaa23ef5129605173e2ec), 03.07.13
- BfT**(2013): Bundesverband für Tiergesundheit e.V.: BfT Portrait, www.bft-online.de/fileadmin/bft/portrait/BfT_Portrait_2013.pdf
- BfT** (2006): Bundesverband für Tiergesundheit e.V. Vortrag: Antibiotikaeinsatz in der Veterinärmedizin – Situation in Deutschland und anderen europäischen Veredelungsregionen. <http://www.bftonline.de/schwerpunktthemen/vortrag-antibiotikaeinsatz-in-der-veterinaermedizin/> (Abrufdatum:September, 2013)
- Blackwell, Paul A.; Boxall, Alistair B. A.; Kay, Paul; Noble, Helen** (2005): Evaluation of a Lower Tier Exposure Assessment Model for Veterinary Medicines. In: *J. Agric. Food Chem.* 53 (6), S. 2192–2201.
- Blanchflower, W. J.; McCracken, R. J.; Rice, D. A.** (1989): Determination of Chlortetracycline Residues in Tissues Using High-Performance Liquid Chromatography With Fluorescence Detection; *Analyst* 114, S. 421-423
- Boettcher, P. J.; Makkar, H. P. S.; Martinez, J.; Matsunaka, T.; Ong, H. K; Ramat, I. et al.** (2008): Guidelines for sustainable manure management in Asian livestock

production systems. Unter Mitarbeit von P.J Boettcher, H.P.S Makkar, J. Martinez, T. Matsunaka, H.K Ong, I. Ramat et al. Vienna: International Atomic Energy Agency.

- Brunner, R.; Rank, K.; Riedl, A.** (1962) in: Die Antibiotica, Band 1 (Die großen Antibiotika), Teil 2 (Streptomycin, Chloramphenicol, Tetracycline); Verlag Hans Carl, Nürnberg, S. 311-625 (Zit. in: Stevens, 2009, S.24; Vockel, 2005, S.25)
- Bryan, P. D.; Hawkins, K. R.; Stewart, J. T.; Capomacchia, A. C.** (1992): Analysis of Chlortetracycline by High Performance Liquid Chromatography with Postcolumn Alkaline-induced Fluorescence Detection; Biomed. Chromatogr. 6, 350-310
- BTK** (2010): Bundestierärztekammer e. V.; Arbeitsgruppe Tierarzneimittel (AGTAM): Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln.-mit Erläuterungen-
- Burkhardt, M.** (2007): Abschwemmung, Verlagerung und Abbau von Sulfadimidin auf gegülltem Grünland; In: Tierarzneimittel in der Umwelt; Oldenbourg Industrie GmbH München , S. 25-36 (Zit. in: IWW-Gutachten, 2010)
- BVL**(2012):http://www.bvl.bund.de/DE/08_PresseInfothek/01_FuerJournalisten/01_Presse_und_Hintergrundinformationen/05_Tierarzneimittel/2012/2012_abgabemengenregister/2012_09_11_pi_abgabemengenregister.html (Abgerufen: September 2013)
- Cessna, A. J.; Larney, F. J.; Kuchta, S. L.; Hao, X.; Entz, T.; Topp, E.; McAllister, T. A.** (2011): Veterinary Antimicrobials in Feedlot Manure: Dissipation during Composting and Effects on Composting Processes. In: Journal of Environment Quality 40 (1), S. 188.
- Chen, W.-R.; Huang, C.-H.** (2011): Transformation kinetics and pathways of tetracycline antibiotics with manganese oxide. In: Environmental Pollution 159 (5), S. 1092–1100.
- Conn, K. L.; Topp, E.; Lazarovits, G.** (2007): Factors Influencing the Concentration of Volatile Fatty Acids, Ammonia, and Other Nutrients in Stored Liquid Pig Manure. In: Journal of Environment Quality 36 (2), S. 440.
- CVMP/VICH** Topic GL6 (Ecotoxicity Phase I) Step 7 Guideline on Environmental Impact Assessment (EIAs) for Veterinary Medicinal Products-Phase I. London, UK: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Report No. CVMP/VICH/592/98.
- De Liguoro, M.; Cibir, V.; Capolongo, F.; Halling-Sørensen, B.; Montesissa, C.** (2003): Use of oxytetracycline and tylosin in intensive calf-farming: evaluation of transfer to manure and soil. Chemosphere (52), S. 203-212
- DLG** (2011): Fleisch für die Welt. Feedlots.
- Dreher, T. M.; Mott, H. V.; Lupo, C. D.; Oswald, A. S., Clay, S. A.; Stone, J. J** (2012): Effects of chlortetracycline amended feed on anaerobic sequencing batch reactor performance of swine manure digestion; Bio. Tech. (125), S. 65-74
- Duarte, H. A.; Carvalho, S.; Paniago, E. B.; Simas, A. M.** (1999): Importance of Tautomers in the Chemical Behavior of Tetracyclines; J. Pharm. Sci. 88, S. 111-120
- Dürkheimer, W.** (1975): Tetracycline: Chemie, Biochemie und Struktur-Wirkungsbeziehungen; Angew. Chem. 87(21), S. 751-784
- EMEA/CVMP** (2000): Guideline on environmental impact assessment for veterinary products CVMP/VICH/592/98. London, United Kingdom.
- EMEA** (1997): Flubendazole-Summary Report 2. EMEA/MRL/267/97-FINAL.

- Engels, Heike** (2004): Verhalten von ausgewählten Tetrazyklinen und Sulfonamiden in Wirtschaftsdünger und in Böden. Dissertation, Georg-August-Universität Göttingen, Fakultät Agrarwissenschaften.
- EPA Environmental Protection Agency** (2004): Risk Assessment Evaluation for Concentrated Animal Feeding Operations. Hg. v. United States Environmental Protection Agency. Office of Research and Development National Risk Management Research Laboratory Cincinnati, Ohio (EPA/600/R-04/042).
- European Commission** (2005): Regulation (EC) No. 2032/2003 on the Second Phase of the 10-year Work Programme Referred to in Article 16 (2) of Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council Concerning the Placing of Biocidal Products on the Market. Off. J. EC, L 178/1.
- Europäisches Parlament** (1998): Das Inverkehrbringen von Biozid-Produkten. Richtlinie 98/8/EG
- Farnleitner, A. H.; Mach, R. L.** (2002): in: Wiener Mitteilungen: Antibiotika und Resistenzproblematik in aquatischen Systemen; 178; S. 151-178 (Zit. in: Vockel, 2005, S.7)
- Fedler C. B.; Day D. L.** (1985). Anaerobic digestion of swine manure containing an antibiotic inhibitor. Trans ASAE; 28; S. 523–30. (Zit. In: Arikan et al., 2006, S.1641)
- Fent, Karl** (2007): Ökotoxikologie. Umweltchemie, Toxikologie, Ökologie ; 63 Tabellen. 3. Aufl. Stuttgart, New York, NY: Thieme.
- Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.** (1988): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 5. Auflage, Wissenschaftsverlag, Mannheim, S. 580-715 (Zit. In: Stevens, 2009, S.21; Vockel, 2005, S.7)
- Frey, H.-H.; Löscher, W.** (2002): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. Enke Verlag. 2. Aufl. 2002. (Zitiert in: Vockel, 2005, S.7; Küster et al. 2013, S.20)
- Gamel-El-Din, H.** (1986): Biogas production from antibiotic-contaminated cow manure. In: Proceedings of the international conference on biogas technology, transfer diffusion; (Zit. In: Arikan et al. 2006, S.1641)
- Gans, O.** (2007): Veterinärantibiotika in Wirtschaftsdünger und Boden; In: Tierarzneimittel in der Umwelt; Oldenbourg Industrie GmbH München, 2007
- Gans, O.; Sattelberger, R.; Martinez, E.** (2005): Veterinärantibiotika in Wirtschaftsdünger und Boden. Umweltbundesamt Wien Berichte BE–272, www.umweltbundesamt.at/fileadmin/site/publikationen/BE272.pdf.
- Gerber, P.; Chilonda, P.; Franceschini, G.; Menzi, H.** (2005): Geographical determinants and environmental implications of livestock production intensification in Asia, Bioresource Technol. (96) S. 263–276.
- Grafe, A.** (2000): Untersuchungen zum Einsatz pharmakologisch wirksamer Stoffe in der Veredelungswirtschaft unter besonderer Berücksichtigung der Tetrazykline. Dissertation
- Grote, M.; Meric, D.H.; Langenkämper, G.; Hayen, H.; Betsche, T.; Freitag, M.** (2009): Untersuchungen zum Transfer pharmakologisch wirksamer Substanzen aus der Nutztierhaltung in Porree und Weißkohl. In: Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 4: S. 287–304
- Grote, M.; Vockel, A.; Schwarze, D.; Mehlich, A.; Freitag, M.** (2004): Fate of antibiotics in food chain and environment originating from pigfattening (part 1). In: Fresenius Environmental Bulletin 13 (11b).

- Gringauz, A.** (1997): Introduction to Medicinal Chemistry: How Drugs Act and Why. Wiley-VCH, New York, NY, USA
- Haffmans, S.** (2012): Tierarzneimittel und Umweltschutz. Zulassung und Verwendung von Tierarzneimitteln in der EU – Rechtliche Rahmen und Empfehlungen für einen besseren Schutz der Umwelt vor Belastungen mit Tierarzneimitteln. Hg. v. PAN Germany und Pestizid Aktions-Netzwerk (PAN) e.V.
- Halling-Sørensen, B.; Sengeløv, G.; Tjørnelund J.** (2002a): Toxicity of tetracyclines and tetracycline degradation products to environmentally relevant bacteria including selected tetracycline resistant bacteria. Arch Environ Contam Toxicol 42; S. 263–271
- Halling-Sørensen, B.; Nielsen, S.; Jensen, J.;** (2002): Environmental assesment of veterinary medicinal products in Denmark. Environmental Project No. 659. Danish Environmental Protection Agency
- Haller, M. Y.; Müller, S. R.; McArdell, C.S.; Alder, A. C.; Suter, M. J.-F.** (2002): Quantification of veterinary antibiotics (sulfonamides and trimethoprim) in animal manure by liquid chromatography–mass spectrometry. In: Journal of Chromatography A 952 (1-2), S. 111–120.
- Hamscher, G.; Höper, H.** (2007): Tierarzneimittel in Boden, Sicker-und Grundwasser: Langzeituntersuchungen an Dauerbeobachtungsflächen in Niedersachsen 2000-2006; In: Tierarzneimittel in der Umwelt; Oldenbourg Industrieverlag GmbH, München; S. 61-82
- Hamscher, G.; Pawelzick, H. T.; Höper, H.; Nau, H.** (2005): Different behavior of tetracyclines and sulfonamides insandy soils after repeated fertilization with liquid manure. EnvironToxicolChem 24, S. 861–868.
- Hamscher, G.; Pawelzick, H. T.; Höper, H.; Nau, H.** (2004): Antibiotics in soil: routes of entry,environmental concentrations, fate and possible effects. In: Kümmerer, K. (Hrsg.) Pharmaceuticals in the Environment, 2 ed. (Zit. in: IWW-Gutachten, 2010)
- Harms, K. S.** (2006): Untersuchungen zum Nachweis und Vorkommen von Antibiotika und deren Metaboliten in Schweinegülle. Dissertation. Technischen Universität München. Lehrstuhl für Tierhygiene; Fakultät Wissenschaftszentrum Weihenstephan für Ernährung, Landnutzung und Umwelt.
- Harms, K.; Meyer, K.** (2006): Antibiotikarückstände in Gülle. Unter Mitarbeit von Bayerische Landesanstalt für Landwirtschaft. Schweinegülle – Quelle für potentiell unerwünschte Stoffe (Boden, Wasser, Pflanze) (Schriftenreihe ISSN 1611-4159)
- Hartig, C.** (2000): Analytik, Vorkommen und Verhalten aromatischer Sulfonamide in der aquatischen Umwelt. Technische Universität Berlin, Dissertation
- Heise, J.** (2007): Tierarzneimittel in Gülle - Entwicklung eines Methodenkatalogs für Labortests - Dissertation. Technischen Universität Carolo-Wilhelmina, Braunschweig. Fakultät für Lebenswissenschaften.
- Höper, H.; Kues, J.; Nau, H.; Hamscher, G.** (2002): Eintrag und Verbleib von Tierarzneimittelwirkstoffen in Böden. Bodenschutz 4, 141-148. (Zit. in: IWW-Gutachten, 2010)
- Hu, X.-G.; Luo, Y.; Zhou, Q.-X.; Xu, L.** (2008): Determination of Thirteen Antibiotics Residues in Manure by Solid Phase Extraction and High Performance Liquid Chromatography; Chin. J. Anal. Chem. 36(9), S. 1162-1166
- Hussar, D. A.; Niedergall, P. J.; Sugita, E. T.; Doluisio, J. T.** (1968): Aspects of the epimerization of certain tetracycline derivatives; J. Pharm. Pharmac. 20, S. 539-546 (Zit. in: Stevens, 2009, S.24; Vockel, 2005, S.25)

- Ingerslev, F.; Halling-Sørensen, B.** (2001): Biodegradability of metronidazole, olaquinoxid, and tylosin and formation of tylosin degradation products in aerobic soil-manure slurries. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 48 (3), S. 311–320.
- IWW Rheinisch-Westfälisches Institut für Wasser Beratungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH** (2010): Gutachten: Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln
- Jacobsen, P.; Berglund, L.** (1988): Persistence of Oxytetracycline in sediments from fish farms. *Aquaculture*; 70 S. 365-370 (Zit. in: Hamscher und Höper, 2007, S.63)
- Jin, H.; Chang, Z.** (2011): Distribution of Heavy Metal Contents and Chemical Fractions in Anaerobically Digested Manure Slurry. In: *Appl Biochem Biotechnol* 164 (3), S. 268–282.
- Kahle, M.; Nöh, I.** (2009): Biozide in Gewässern. Eintragspfade und Informationen zur Belastungssituation und deren Auswirkungen. Hg. v. UBA Umweltbundesamt
- Kahle, M.; Stamm, C.** (2007): Sorption of the veterinary antimicrobial sulfathiazole to organic materials of different origin. *Environ. Sci. Technol.* 41, S. 132-138
- Kaiser, T.; Schwarz, W.; Frost, M.; Pestemer, W.** (1998): Tierarzneimittel und Futtermittelzusatzstoffe. Berlin. (Zitiert in: Biozid-Info, 2013; IWW-Gutachten, 2010)
- Kennedy, D. G.; McCracken, R. J.; Carey, M. P.; Blanchflower, W. J.; Hewitt, S. A.** (1998): Iso- and epi-iso-chlortetracycline are the principal metabolites of chlortetracycline in the hen's egg; *J. Chromatogr. A* 812, S. 327-337
- Kim, K.-R.; Owens, G.; Kwon, S.-I.; So, K.-H.; Lee, D. B.; Ok, Y. S.** (2011): Occurrence and Environmental Fate of Veterinary Antibiotics in the Terrestrial Environment; *Water Air Soil Pollut* 214(1-4) S. 163-174
- Kim, K.-R.; Owens, G.; Ok, Y. S.; Park, W.-K.; Lee, D. B.; Kwon, S.-I.** (2012): Decline in extractable antibiotics in manure-based composts during composting. In: *Waste Management* 32 (1); S.110-116
- Kolpin, D. W.; Furlong, E. T.; Meyer, M. T.; Thurman, E. M.; Zaugg, S. D. Barber, L. B.; Buxton, H. T.** (2002): Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999–2000: a national reconnaissance, *Environ. Sci. Technol.* 36; S. 1202–1211
- Kolz, A. C.; Moorman, T. B.; Ong, S. K.; Scoggin, K. D.; Douglass, E. A.** (2005): Degradation and Metabolite Production of Tylosin in Anaerobic and Aerobic Swine-Manure Lagoons. In: *wer* 77 (1), S. 49–56.
- Kreuzig, R.** (2010): The Reference Manure Concept for Transformation Tests of Veterinary Medicines and Biocides in Liquid Manure. In: *Clean Soil Air Water* 38 (8), S. 697–705
- Kreuzig, R.; Blümlein, K.; Höltge, S.** (2007): Fate of the Benzimidazole Antiparasitics Flubendazole and Fenbendazole in Manure and Manured Soils. In: *Clean Soil Air Water* 35 (5), S. 488–494
- Kreuzig, R.; Höltge, S.; Heise, J.; Schmanteck, I.; Stein, F.; Batarseh, M.** (2007a): Veterinary Medicinal Products in Manures and Manured Soils: Development of a Technical Protocol for Laboratory Tests – The Manure Project; Hrsg. UBA 45/07
- Kreuzig, R., Kullmer, C.; Matthies, B.; Plaga, B.; Dieckmann, H.; Höltge, S.** (2005): Verhalten von in der Umwelt vorkommenden Pharmaka und ihren Metaboliten in Modellsystemen „Modellsystem Boden“; Hrsg. UBA
- Kreuzig, R.; Hartmann, C.; Teigeler, J.; Höltge, S.; Cvetković, B.; Schlag, P.** (2010): Development of a novel concept for fate monitoring of biocides in liquid manure and manured soil taking ¹⁴C-imazalil as an example. In: *Chemosphere* 79 (11), S. 1089–1094

- Kreuzig, R.; Höltge, S.** (2005): Investigations on the fate of Sulfadiazine in manured soil: laboratory experiments and test plot studies. In: *Environ Toxicol Chem* 24 (4), S. 771.
- Kreuzig, R.; Schlag, P.; Teigeler, J.; Hartmann, C.; Cvetković, B.** (2010): Technical Protocol: Transformation of Biocides in Liquid Manures. Hg. v. UBA Umweltbundesamt (Project No. (FKZ) 3707 67 403)
- Kuchta, S. L.; Cessna, A. J.** (2008): Lincomycin and Spectinomycin Concentrations in Liquid Swine Manure and Their Persistence During Simulated Manure Storage. In: *Arch Environ Contam Toxicol* 57 (1), S. 1–10.
- Kühne, M.; Ihnen, D.; Moller, G.; Agthe, O.** (2000): Stability of Tetracycline in Water and Liquid Manure. In: *J Vet Med Series A* 47 (6), S. 379–384.
- Kümmerer, K.** (2008): *Pharmaceuticals in the environment: Sources, Fate, Effects and Risks*; Springer-Verlage, Berlin
- Kues, J. W.; Höper, H.; Pawelzick, H. T.; Pluquet, E.; Hamscher, G.** (2004): Einträge potentieller Schadstoffe in den Boden über Wirtschaftsdünger. Wirkung auf Bodenorganismen und Verlagerung. Berlin. (Zit. in: IWW-Gutachten, 2010)
- Küster, A.; Lehmann, S.; Hein, A.; Schönfeld, J.** (2013): Antibiotika in der Umwelt – Wirkung mit Nebenwirkung Antibiotics in the environment – effects and side-effects. In: *UMID: Umwelt und Mensch-Informationsdienst* 2013 (1).
- Kuschinsky, G.; Lüllmann, H.** (1989); in: *Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*; Georg Thieme Verlag, Stuttgart; 12. Aufl.; S. 451-453
- Kwon, J.-W.** (2011): Mobility of Veterinary Drugs in Soil with Application of Manure Compost. In: *Bull Environ Contam Toxicol* 87 (1), S. 40–44.
- Lallai, A.; Mura, G.; Onnis, N.** (2002): The effects of certain antibiotics on biogas production in the anaerobic digestion of pig waste slurry. *Bioresour. Technol.* 82(2), S. 205–208.
- Lamshöft, M.; Sukul, P.; Zühlke, S.; Spiteller, M.** (2010): Behaviour of ¹⁴C-sulfadiazine and ¹⁴C-difloxacin during manure storage. In: *Science of The Total Environment* 408 (7), S. 1563–1568
- Lamshöft, M.; Sukul, P.; Zühlke, S.; Spiteller, M.** (2007): Metabolism of ¹⁴C-labelled and non-labelled sulfadiazine after administration to pigs. *Anal. Bioanal. Chem.* 388, S. 1733–1757
- Langhammer, J. P.** (1989): Untersuchungen zum Verbleib antimikrobiell wirksamer Arzneistoffe als Rückstände in Gülle und im landwirtschaftlichen Umfeld. Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Dissertation (Zit. in: Harms, 2006, S.26)
- Langhammer, J. P.; Büning-Pfaue, H.; Winkelmann, J.; Körner, E.** (1988): Chemotherapeutika-Rückstände und Resistenzverhalten bei der Bestandsbehandlung von Sauen post partum. *Tierärztl. Umschau* 43, S. 375 - 382 (Zitiert in: IWW-Gutachten, 2010)
- Lay, J.J.; Li, Y.Y.; Noike, T.; Endo, J.; Ishimoto, S.** (1997): Analysis of environmental factors affecting methane production from high-solids organic waste. *Water Sci Technol.*; 36; S. 493–500.
- Liang, Y.; Denton, M. B.; Bates, R. B.** (1998): Stability studies of tetracycline in methanol solution; *J. Chromatogr. A* 827; S. 45-55 (Zitiert in: Stevens, 2009, S.22)
- Lindermayer, H.** (2007): Maßnahmen zur Minderung von Spurenelementen und Schwermetallen in Gülle, In: *Schweinegülle – Quelle für potentiell unerwünschte Stoffe (Boden, Wasser, Pflanze) ?*; Bayerische Landesanstalt für Landwirtschaft

- Löscher, W.; Ungemach, F. R.; Kroker, R.** (2002): Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. 6. Auflage, Parey Blackwell Wissenschafts-Verlag
- Loftin, K. A.; Henny, C.; Adams, C. D.; Surampali, R.; Mormile, M. R.** (2005): Inhibition of microbial metabolism in anaerobic lagoons by selected sulfonamides, tetracyclines, lincomycin, and tylosin tartrate. *Environ. Toxicol. Chem.* 24 (4), S. 782–788.
- Loke, M.-L.; Ingerslev, F.; Halling-Sørensen, B.; Tjørnelund, J.** (2000): Stability of Tylosin A in manure containing test systems determined by high performance liquid chromatography. In: *Chemosphere* 40 (7), S. 759–765.
- Loke, M. L.; Tjørnelund, J.; Halling-Sørensen, B.** (2002): Determination of the distribution coefficient (log K_d) of oxytetracycline, tylosin A, olaquinox and metronidazole in manure. *Chemosphere* 48; S. 351–361
- Loke, M.-L.; Jespersen, S.; Vreeken, R.; Halling-Sørensen, B.; Tjørnelund, J.** (2003): Determination of oxytetracycline and its degradation products by high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry in manure-containing anaerobic test systems. In: *Journal of Chromatography B* 783 (1), S. 11–23.
- LUFA NRW** (2008): Empfehlungen für die Düngung von Acker- und Grünland.
- Martínez-Carballo, E.; González-Barreiro, C.; Scharf, S.; Gans, O.** (2007): Environmental monitoring study of selected veterinary antibiotics in animal manure and soils in Austria. In: *Environmental Pollution* 148 (2); S. 570–579
- Martinez, E. E.; Shimoda, W.** (1989): Liquid Chromatographic Determination of Epimerization of Chlortetracycline Residue to 4-epi-Chlortetracycline Residue in Animal Feed, Using McIlvaine's Buffer as Extractant; *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 72; S. 848-850 (Zitiert in: Stevens, 2009, S.24)
- Massé, D. I.; Massé, L.; Xia, Y.; Gilbert, Y.** (2010): Potential of low-temperature anaerobic digestion to address current environmental concerns on swine production. *J Anim Sci* 88 (E. Suppl. 3), E112; E120
- McCormick, J. R. D.; Fox, S. M.; Smith, L. L.; Bitler, B. A.; Reichenthal, J.; Origoni, V. E.; Muller, W. H.; Winterbottom, R.; Doerschuk, A. P.** (1957): Studies of the Reversible Epimerization Occurring in the Tetracycline Family. The Preparation, Properties and Proof of Structure of Some 4-epi-Tetracyclines; *J. Am. Chem. Soc.* 79; S. 2849-2858
- Mohring, S. A. I.; Strzysch, I.; Fernandes, M. R.; Kiffmeyer, T. K.; Tuerk, J.; Hamscher, G.** (2009): Degradation and Elimination of Various Sulfonamides during Anaerobic Fermentation: A Promising Step on the Way to Sustainable Pharmacy? In: *Environ. Sci. Technol.* 43 (7); S. 2569–2574
- Motoyama, M.; Nakagawa, S.; Tanoue, Rumi; Sato, Yuri; Nomiya, Kei; Shinohara, Ryota** (2011): Residues of pharmaceutical products in recycled organic manure produced from sewage sludge and solid waste from livestock and relationship to their fermentation level. In: *Chemosphere* 84 (4); S. 432–438
- Naggar, V.; Daabis, N. A.; Motawi, M. M.** (1974): Effect of Solubilizers on the Stability of Tetracycline; *Pharmazie* 29; S.126-129 (Zitiert in: Stevens, 2009, S.22)
- Naidong, W.; Hua, S.; Roets, E.; Busson, R.; Hoogmartens, J.** (1993): Investigation of keto-enol tautomerism and ionization of doxycycline in aqueous solutions; *Int. J. Pharm.*; 96; S. 13-21
- Naidong, W.; Roets, E.; Busson, R.; Hoogmartens, J.** (1990): Separation of keto-enol-tautomers of chlortetracycline and 4-epichlortetracycline by liquid chromatography on poly(styrene-divinylbenzene)copolymer; *J. Pharm. Biomed. Anal.*; 8 (8); S. 881-889

- OECD** (2002): Guideline for the testing of chemicals, 307. Aerobic and anaerobic transformation in soil.
- Oeneman, O.; Oudentag, D.; Velthof, G. L.** (2007): Nutrient losses from manure management in the European Union. *Livestock Science*; S. 112, 261-272
- Pawelzick, H.** (2005): Tierarzneimittel aus der Intensivtierhaltung als neue Umweltkontaminanten - Untersuchungen zu Eintrag und Verhalten verschiedener Antibiotika in der Umwelt mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie-Tandemmassenspektrometrie. Dissertation, Universität Hannover
- Pena, A.; Carmona, A.; Barbosa, A.; Lino, C.; Silveira, I.; Castillo, B.** (1998): Determination of tetracycline and its major degradation products by liquid chromatography with fluorescence detection; *J. Pharm. Biomed. Anal.* 18; S. 839–845 (Zitiert in: Stevens, 2009, S.26)
- Pfeifer, T.; Tuerk, J.; Bester, K.; Spiteller, M.** (2002): Determination of selected sulfonamide antibiotics and trimethoprim in manure by electrospray and atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry. In: *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 16 (7); S. 663–669
- Rabolle, M.; Spliid, N. H.** (2001): Sorption and mobility of metronidazole, olaquinox, oxytetracycline, and tylosin in soil. *Chemosphere* 40; S. 715–722
- Ratsak, C.; Guhl, B.; Zühlke, S.; Delschen, T.** (2013): Veterinarantibiotikarückstände in Gülle und Garresten aus Nordrhein-Westfalen. In: *Environ Sci Eur* 25 (1); S. 7.
- Remmers, E. G.; Sieger, G. M.; Doerschuk, A. P.** (1963): Some Observations on the Kinetics of the C-4 Epimerization of Tetracycline; *J. Pharm. Sci.* 52; S. 752-756 (Zitiert in: Stevens, 2009, S.24)
- Römpf** (1999): *Lexikon Chemie*, 10. Völlig überarb. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
- Rönnefahrt, I.; Koschorreck, J.; Kolossa-Gehring, M.** (2002): Arzneimittel in der Umwelt - Teil 2: Rechtliche Aspekte und Bewertungskonzepte. *Mitteil. FG Umweltchemie. Ökotox.*, 8, 6-9. (Zitiert in: Heise, 2007, S.5)
- Sanz, J. L.; Rodriguez, N.; Amils, R.** (1996): The action of antibiotics on the anaerobic digestion process. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 46; S. 587–592
- Sattelberger, R.; Gans, O.; Martínez, E.** (2005): Veterinärantibiotika in Wirtschaftsdünger und Boden; *Berichte BE-272*, Umweltbundesamt, Wien (Zitiert in: IWW-Gutachten, 2010)
- Schlüsener, M. P.; Arb, M. A.; Bester, K.** (2006): Elimination of Macrolides, Tiamulin, and Salinomycin During Manure Storage. In: *Arch Environ Contam Toxicol* 51 (1), S. 21-28
- Schlüsener, M. P.; Bester, K.; Spiteller, M.** (2003): Determination of antibiotics such as macrolides, ionophores and tiamulin in liquid manure by HPLC–MS/MS. In: *Anal Bioanal Chem* 375; S. 942–947
- Schlüsener, M. P.; Spiteller, M.; Bester, K.** (2003a) Determination of antibiotics from soil by pressurized liquid extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr. A* 1003; S. 21–28
- Schmidt, R.** (2006): LC-MS/MS-Analyse von Eicosanoiden; Dissertation, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt
- Seo, Y. H.; Choi, J. K.; Kim, S. K.; Min, H. K.; Jung, Y. S.** (2007): Prioritizing environmental risks of veterinary antibiotics based on the use and the potential to reach environment. *Korean Journal of Soil Science and Fertilizer*, 40(1); S. 43–50 (Zitiert in: Kim et al., 2011, S.164)

- Shelver, W. L.; Varel, V. H.** (2012): Development of a UHPLC-MS/MS method for the measurement of chlortetracycline degradation in swine manure. In: *Anal Bioanal Chem* 402 (5); S. 1931–1939
- Slana, M.; Sollner-Dolenc, M.** (2013): Environmental Risk Assessment of antimicrobials applied in veterinary medicine - A field study and laboratory approach. In: *Environmental Toxicology and Pharmacology* 35 (1); S. 131–141
- Stahlmann, R.; Lode, H.** (2001): Antibiotika und Chemotherapeutika: Antiinfektiöse Therapie S.791-947; In: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 8.Auflage, 2001, Urban und Fischer Verlag; München, Jena Hrsg:Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Förstermann, U.; Starke, K.
- Starkenburger, W.** (1997): Anaerobic treatment of wastewater: state of the art. *Microbiology* 66; S. 705–715 (Zitiert in: Arikian et al., 2006, S.1642)
- Statistisches Bundesamt** (2013): Situationsbericht 2013
- Stevens, H.** (2009): Untersuchungen zum Verhalten von Veterinärpharmaka im Boden. Dissertation, Paderborn. Fakultät für Naturwissenschaften
- Stone, J. J.; Clay, S. A.; Spellman, G. M.** (2010): Tylosin and chlortetracycline effects during swine manure digestion: Influence of sodium azide. In: *Bioresource Technology* 101 (24); S. 9515–9520.
- Stone, J. J.; Clay, S. A.; Zhu, Z.; Wong, K. L.; Porath, L. R.; Spellman, G. M.** (2009): Effect of antimicrobial compounds tylosin and chlortetracycline during batch anaerobic swine manure digestion. In: *Water Research* 43 (18); S. 4740–4750
- Stoob, K.; Singer, H.P.; Stettler, S.; Hartmann, N.; Müller, S.; Stamm, C.** (2006): Exhaustive extraction of sulfamide antibiotics from aged agricultural soils using pressurized liquid extraction. *Journal of Chromatography A* 1128; S. 1-9
- Strittmatter, T.; Siewert, M.** (1981): Zur Qualitätsbeurteilung der Tetracycline: Übersicht zur Stabilität und Analytik der Tetracyclinderivate; *Pharm. Ztg.*; 126 (39); S.1951-1954 (Zitiert in: Stevens, 2009, S.24; Vockel, 2005, S.25)
- Sukul, P.; Lamshöft, M.; Zühlke, S.; Spittler, M.** (2008): Photolysis of ¹⁴C-sulfadiazine in water and manure. In: *Chemosphere* 71 (4); S. 717–725
- Sütterlin, H.** (2007): Untersuchung des Umweltverhaltens ausgewählter quartärer Ammoniumverbindungen und ihrer Wirkung gegenüber Umweltbakterien. Dissertation, Albert-Ludwigs-Universität. Fakultät für Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften
- Swissmedic** (2006): Vertrieb von Antibiotika in der Veterinärmedizin: Erste Daten liegen vor - Information für Fachpersonen. Swissmedic-Schweizerisches Heilmittelinstitut, Abteilung Tierarzneimittel, Bern; S.4 (Zitiert in: Burkhardt, 2007; S.26)
- Szatmári, I.; Laczay, P.; Borbély, Z.** (2011): Degradation of doxycycline in aged pig manure. In: *Acta Veterinaria Hungarica* 59 (1); S. 1–10
- Teeter, J. S.; Meyerhoff, R. D.** (2003): Aerobic degradation of tylosin in cattle, chicken, and swine excreta. In: *Environmental Research* 93 (1); S. 45–51
- Thiele-Bruhn, S.; Peters, D.** (2007): Photodegradation of pharmaceutical antibiotics on slurry and soil surfaces. *Landbauforschung-DL* (Jahrgang 57, Heft 1, S. 13-23). Online verfügbar unter <http://www.bfah.de/bibl/lbf-pdf/lbf-dl.htm>, zuletzt aktualisiert am 18.12.2012, zuletzt geprüft am 22.01.2013
- Thiele-Bruhn, S.** (2007): Verteilung von Antibiotika nach Eintrag in Böden; In: *Tierarzneimittel in der Umwelt*; Oldenbourg Industrieverlag GmbH, 2007; S.115-134

- Thiele-Bruhn, S.; Seibicke, T.; Schulten, H. R.; Leinweber, P.** (2004): Sorption of sulfonamide pharmaceutical antibiotics on whole soils and particle-size fractions. *J. Environ. Qual.*, 33 (4); S. 1331–1342.
- Thiele-Bruhn, S.** (2003): Pharmaceutical antibiotic compounds in soils: a review. *J. Plant Nutr. Soil Sc.* 166; S. 145–167 (Zitiert in: Varel et al., 2012, S.706; Sukul et al., 2008, S.722)
- Tolls, J.** (2001): Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils: A review. *Environmental Science & Technology* 35, No 17; S. 3397-3405
- Tylová, T.; Olšovská, J.; Novák, P.; Flieger, M.** (2010): High-throughput analysis of tetracycline antibiotics and their epimers in liquid hog manure using Ultra Performance Liquid Chromatography with UV detection. In: *Chemosphere* 78 (4); S. 353–359
- Umweltbundesamt** (2013): <http://www.biozid.info/deutsch/biozidverfahren/,03.07.13>
<http://www.umweltbundesamt.de/chemikalien/biozide/index.htm,03.07.13>
- Universitätsklinikum Freiburg** (2009): Identifizierung und Bewertung ausgewählter Arzneimittel und ihrer Metaboliten (Ab- und Umbauprodukte) im Wasserkreislauf (Projektbericht FKZ 206 61 202)
- Varel, V. H.; Wells, J. E.; Shelver, W. L.; Rice, C. P.; Armstrong, D. L.; Parker, D. B.** (2012): Effect of anaerobic digestion temperature on odour, coliforms and chlortetracycline in swine manure or monensin in cattle manure. In: *Journal of Applied Microbiology* 112 (4); S. 705–715.
- Varel, V. H.; Hashimoto, A. G.** (1981): Effect of dietary monensin or chlortetracycline on methane production from cattle waste. *Appl Environ Microbiol* 41; S. 29–34
- Vertesy, L.; Hril, K.; Fehlhaber, H-W.; Ziegler, W.** (1987): Micobial decomposition of salinomycin. *J Antibiotics* 40; S.388–390
- Vockel, A.** (2005): Bestimmung von Chlortetracyclinrückständen in biologischen Proben aus der landwirtschaftlichen Tierhaltung mit HPLC-UV-MS/MS - Methodenentwicklung und Anwendung in Medikationsstudien. Dissertation, Universität Paderborn
- Wang, Q.-Q.; Bradford, S. A.; Zheng, W.; Yates, S. R.** (2006): Sulfadimethoxine Degradation Kinetics in Manure as Affected by Initial Concentration, Moisture, and Temperature. In: *Journal of Environment Quality* 35 (6)
- Wang, Q.; Yates, S. R.** (2008): Laboratory Study of Oxytetracycline Degradation Kinetics in Animal Manure and Soil. In: *J. Agric. Food Chem.* 56 (5); S.1683–1688
- Weidenberg, E.** (2002): Vergleich verschiedener Aufschlußverfahren zur Herstellung von Gelatine aus Knochen im Hinblick auf Rückstände von Tetracyclinen; Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover (Zitiert in: Stevens, 2009; S.26)
- Weinfurtner, K.** (2011): Matrix parameters and storage conditions of manure. Hg. v. Umweltbundesamt. Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied (Project No. (FKZ) 360 04 031). Online verfügbar unter <http://www.uba.de/uba-info-medien-e/4054.html>.
- Weiß, K.** (2008): Austrag von Tierarzneimitteln aus Wirtschaftsdünger in Sickerwasser, Grundwasser und oberirdische Gewässer. Abschlussbericht. Hg. v. Bayerisches Landesamt für Umwelt, Augsburg, 56
- Weiß, K.; Schüssler, W.; Porzelt, M.** (2007): Auswaschung von Sulfadimidin, Enrofloxin und Flubendazol in das Sickerwasser. In: *Umwelt, B.L.f.* (Hrsg.), Tierarzneimittel in der Umwelt, München, Oldenbourg Industrieverlag; S. 37-60 (Zitiert in: IWW-Gutachten, 2010)

- Wessels, J. M.; Ford, W. E.; Szymczak, W.; Schneider, S.** (1998): The Complexation of Tetracycline and Anhydrotetracycline with Mg²⁺ and Ca²⁺: A Spectroscopic Study; *J. Phys. Chem. B* 102; S. 9323-9331 (Zitiert in: Stevens, 2009; S.26)
- Wetzstein, H.-G.** (2001): Biologische Abbaubarkeit der Gyrasehemmer. *Pharmazie in unserer Zeit* 30(5); S. 450-457
- Wiesner, E.; Ribbeck, R.** (2000): *Lexikon der Veterinärmedizin*. Enke Verlag, 4. Aufl. (Zitiert in: Küster et al., 2013, S.19)
- Winckler, C.; Engels, H.; Steffens, G.; Hund-Rinke, K.; Luckow, T.; Simon, M.** (2004): Verhalten von Tetrazyklinen und anderen Veterinärantibiotika in Wirtschaftsdünger und Boden (Wirkung von Tetrazyklinen und anderen Tierarzneimitteln auf die Bodenfunktion) *Forschungsbericht 200*. Berlin: Umweltbundesamt. Online verfügbar unter: <http://worldcatlibraries.org/wcpa/oclc/263419597>
- Winckler, C.; Grafe, A.** (2001): Use of Veterinary Drugs in Intensive Animal Production Evidence for Persistence of Tetracycline in Pig Slurry. In: *Journal Soils & Sediments* 1 (2); S. 66–70
- Winckler, C.; Grafe, A.** (2000): Charakterisierung und Verwertung von Abfällen aus der Massentierhaltung unter Berücksichtigung verschiedener Böden. UBA-Text 44/00. Umweltbundesamt. Umweltforschungsplan des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit, *Forschungsbericht 297 33 911:1-145* (Zitiert in: Winckler et al., 2004, S.8)
- Wu, X.; Wei, Y.; Zheng, J.; Zhao, X.; Zhong, W.** (2011): The behavior of tetracyclines and their degradation products during swine manure composting. In: *Bioresource Technology* 102 (10); S. 5924–5931
- Zheng, W.; Li, X.; Yates, S. R.; Bradford, S. A.** (2012): Anaerobic Transformation Kinetics and Mechanism of Steroid Estrogenic Hormones in Dairy Lagoon Water. In: *Environ. Sci. Technol.* 46 (10); S. 5471–5478
- Zheng, W.; Yates, S. R.; Bradford, S. A.** (2008): Analysis of Steroid Hormones in a Typical Dairy Waste Disposal System. (Supporting Information). In: *Environ. Sci. Technol.* 42 (2); S. 530–535
- Zielezny, Y., Groeneweg, J., Vereecken, H. and Tappe, W.** (2006): Impact of sulfadiazine and chlortetracycline on soil bacterial community structure and respiratory activity. *Soil Biol. Biochem.* 38, S. 2372-2380.