

Mykotoxine sind giftige Stoffwechselprodukte von Schimmelpilzen. Etwa 30–40 % aller bekannten Pilzarten bilden Mykotoxine [1]. Sie wirken bereits in geringen Konzentrationen giftig auf Mensch und Tier, einige höhere Pflanzen und/oder Mikroorganismen. Lebensmittel bieten einen guten Nährboden für Schimmelpilze. Sie sind in allen Stufen der Herstellung, von der landwirtschaftlichen Produktion über die Lebensmittelverarbeitung bis zur Lagerung vom Befall durch Schimmelpilze bedroht. Die Mykotoxin-Belastung ist daher ein wichtiges Thema für die gesamte Kette der Lebensmittelproduktion bis hin zum Verbraucher.

Mykotoxine

Teil 1



Dipl. oec. troph.
Claudia Weiß
Vorholzstr. 39
76137 Karlsruhe
E-Mail: Claudia.
Weiss@gmx.de

Schimmelpilze bestehen aus einem Vegetationskörper (Mycel), der aus mehr oder weniger verzweigten Fäden (Hyphen) besteht. Alle auf Lebensmitteln mit einem sichtbaren Mycel wachsenden Pilze werden unabhängig von ihrer systematischen Zugehörigkeit als Schimmelpilze bezeichnet. Toxine von Hefen und klassischen „Giftpilzen“ (Basidiomyceten) wie dem Knollenblätterpilz werden nicht zu den Mykotoxinen gerechnet.

Die bedeutendsten Toxinproduzenten finden sich unter den *Aspergillen*, *Penicillien* und *Fusarien*. Einen Überblick über die wichtigsten in unseren Breiten nachgewiesenen Mykotoxine, ihre Produzenten und Eigenschaften bietet ♦ Tabelle 1.

Wachstumsbedingungen

Schimmelpilze leben in erster Linie auf dem Erdboden. Das vegetative Mycel dringt in die Erde ein und dient der Ernährung des Zellverbandes, das Luftmycel trägt die zur Vermehrung dienenden Fruchtkörper. Schimmelpilze sind heterotroph und daher auf die Aufnahme organischer Verbindungen angewiesen. Sie finden auf verwesenden tierischen und pflanzlichen Substraten gute Lebensbedingungen. Besonders gut wachsen sie in Gegenwart von Glukose, Maltose und Saccharose [4]. Auf Nahrungsmitteln breiten sie sich häufig besonders

schnell aus. Als nährstoffreiche Substrate fördern diese zudem die Toxinbildung.

Das Pilzwachstum ist außerdem von verschiedenen physikalischen Faktoren abhängig, im Wesentlichen von Temperatur, Wassergehalt und pH-Wert.

Schimmelpilze wachsen in einem sehr weiten mittleren Temperaturbereich ab ca. 0 °C, in der Regel mit einem Optimum zwischen 20 und 35 °C. Deshalb treten Schimmelpilze, obwohl sie weltweit verbreitet sind, bevorzugt in warmen Regionen auf.

Auch die Menge an verfügbarem Wasser im Substrat ist bedeutend für ihr Wachstum. Für zahlreiche *Aspergillus*- und *Penicillium*-Arten liegt das Optimum bei a_w -Werten von 0,95–0,98. Als Minimum wird für die meisten Pilzarten ein a_w -Wert von 0,8–0,85 angegeben.

Schimmelpilze bevorzugen im Allgemeinen leicht saure pH-Werte von 4,5–6,5. Einige Vertreter, z. B. *Aspergillus niger*, wachsen auch bei niedrigeren pH-Werten. Durch Ausscheidung von Stoffwechselprodukten können viele Pilze den pH-Wert ihrer unmittelbaren Umgebung beeinflussen [4].

Schimmelpilze können auch bei niedrigem Sauerstoffpartialdruck noch wachsen. Ein erhöhter CO₂-Gehalt bei gleichzeitig niedriger Sauerstoffkonzentration hemmt jedoch viele Toxinproduzenten in ihrem Wachstum [4].

Glossar:

heterotroph = Organische Nahrung dient als Kohlenstoffquelle. Im Gegensatz dazu binden die autotrophen Pflanzen mittels Photosynthese anorganisches CO₂

a_w -Wert = Wasseraktivität (Activity of Water) Maß für frei verfügbares Wasser in einem Material
Berechnung: Wasserdampfdruck über einem Material / Wasserdampfdruck über reinem Wasser

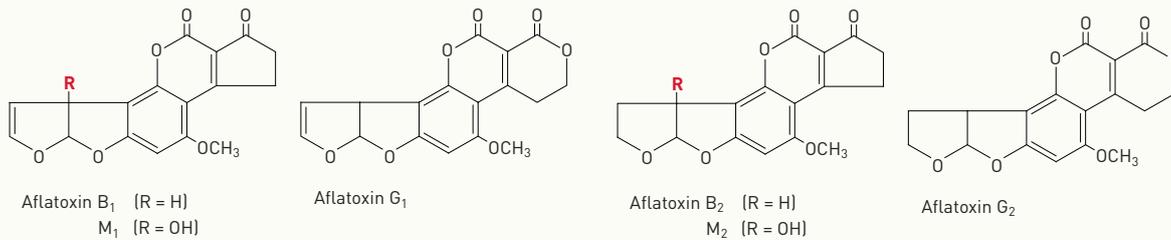


Abb.1: Struktur der Aflatoxine [2]

In Deutschland nimmt die Bedeutung der Mykotoxine zu. Ursache dafür sind Lebensmittelimporte aus Gebieten mit feucht-warmem Klima. Außerdem breiten sich toxinbildende Schimmelpilze, vor allem Fusarien, in unseren Breiten aus. Begründet wird dies durch eine Veränderung des Klimas mit häufigeren Regenfällen, insbesondere zur Blütezeit des Getreides [1].

Lebensmittel-Kontamination

Eine Kontamination von Lebensmitteln kann auf drei verschiedenen Wegen erfolgen:

Bei der **Primärkontamination** liegt ein Befall des Lebensmittelrohstoffs

vor. Sie ist nur bei pflanzlichen Lebensmitteln zu finden. Von „Feldpilzen“ spricht man, wenn die Pflanze bereits vor der Ernte infiziert wird und schon dort Mykotoxine entstehen. Die größte wirtschaftliche Bedeutung haben die Fusarien, die in allen Bodenarten vorkommen können. „Lagerpilze“ können sich zwar ebenfalls schon vor der Ernte auf der Pflanze befinden, eine bedeutende Toxinproduktion setzt jedoch erst bei unsachgemäßer Lagerung ein. Hauptvertreter sind Pilze der Gattungen *Penicillium* und *Aspergillus*.

Bei der **Sekundärkontamination** wird das fertig hergestellte Lebensmittel von Schimmelpilzen befallen. Dies ist

sowohl bei pflanzlichen als auch bei tierischen Nahrungsmitteln möglich. Der Befall ist in der Regel sensorisch erkennbar (Aussehen, Geruch, Geschmack). Schimmelpilze werden aber auch absichtlich zur Herstellung bestimmter Lebensmittel eingesetzt. *Penicillium*-Arten sind charakteristisch für einige Weichkäse (*P. camemberti*, *P. roqueforti*) und werden auch auf Rohschinken und Rohwürsten angesiedelt (z. B. *P. nalgiovensis*). Diese Kulturen, die gezielt und kontrolliert zur Herstellung von Lebensmitteln verwendet werden, sind gesundheitlich unbedenklich [4]. Bei unsachgemäßer Herstellung ist jedoch ein zusätzlicher Befall mit toxinbildenden Pilzen möglich. Da der Schimmelbefall

Mykotoxin	Produzent	Häufige Erkrankungen und Wirkungen auf Mensch und/oder Tier	Häufig belastete Lebensmittel
Aflatoxine	<i>A. flavus</i> , <i>A. parasiticus</i>	leberschädigend, kanzerogen	Nüsse, Erdnüsse, Pistazien, Getreide
Ochratoxin A	<i>A. ochraceus</i> , <i>P. verrucosum u. a.</i>	Nierenschäden, immunsuppressiv, evtl. kanzerogen	Getreide, Kaffee, Bier, Wein, Trauben
Patulin	<i>P. expansum</i> <i>P. patulum u. a.</i>	Magen-Darm-Störungen	Obst, Obstsäfte
Ergotalkaloide	<i>Claviceps purpurea</i>	neurotoxisch, Durchblutungsstörungen	Roggen und andere Getreide
Fusarientoxine:			
■ Zearalenon	<i>F. graminearum u. a.</i>	östrogene Wirkung	Getreide
■ Trichothecene (z. B. Nivalenol, Desoxynivalenol)	<i>F. graminearum</i> , <i>F. culmorum u. a.</i>	Haut- und Schleimhautschädigung, Magen-Darm-Störungen, immunsuppressiv	Getreide
■ Fumonisin	<i>F. verticillioides</i> , <i>F. proliferatum</i>	leber- und nierenschädigend, evtl. kanzerogen	Mais
Andere Mykotoxine:			
■ Citrinin	<i>Aspergillus spp.</i> , <i>Penicillium spp.</i>	nierenschädigend	Getreide
■ Citreoviridin	<i>P. citreoviride</i>	neurotoxisch, Herzstörungen	Reis
■ Sterigmatocystin	<i>A. nidulans</i> , <i>A. versicolor u. a.</i>	Leberkarzinome	Nüsse, Getreide

Tab. 1: Wichtige Mykotoxine auf Lebensmitteln [2, 3, 4, 5]

bei diesen Lebensmitteln zum erwarteten Aussehen gehört, kann eine Mykotoxinbildung unbemerkt bleiben.

Beim carry over gelangen Mykotoxine, die aus dem Futter von Nutztieren stammen, in tierische Lebensmittel. Sie werden im Muskelfleisch und in Organen abgelagert. Auch Milch und Eier können betroffen sein. Über diesen Weg gelangen Mykotoxine in unveränderter oder metabolisierter Form in die menschliche Nahrungskette. Ochratoxin A aus Getreide und dessen Metabolite sind beispielsweise in Fleisch nachweisbar. Aflatoxin B₁ wird in Kühen zu Aflatoxin M₁ („Milchaflatoxin“) hydroxyliert und gelangt in die Milch (s. u.).

Im Folgenden werden die wichtigsten im Lebensmittelbereich relevanten Mykotoxine genauer beschrieben.

Aflatoxine

Aflatoxine werden hauptsächlich von den Schimmelpilzen *Aspergillus flavus* und *Aspergillus parasiticus* gebildet. Die wichtigsten Vertreter sind die Aflatoxine B₁, B₂, G₁, G₂, M₁ und M₂ (◆ Abbildung 1). Die Bezeichnungen beruhen auf der Eigenschaft der Toxine,

unter langwelligem UV-Licht blau (B₁ und B₂) bzw. grün (G₁ und G₂) zu fluoreszieren. Die Aflatoxine M₁ und M₂ sind nach ihrem Vorkommen in Milch benannt. Die hohe akute Toxizität der Aflatoxine wurde Anfang der 1960er Jahre in England deutlich, als das Verfüttern verschimmelter Erdnüsse aus Brasilien bei Truthühnern ein Massensterben auslöste („turkey X-disease“).

Aflatoxin B₁ hat die größte Bedeutung, denn es ist das giftigste Aflatoxin und zudem mengenmäßig am meisten in Lebensmitteln enthalten. Daher ist es von allen Aflatoxinen am besten untersucht.

Vorkommen in Lebensmitteln

Hohe Aflatoxingehalte werden vor allem in fettreichen pflanzlichen Lebensmitteln nachgewiesen. Aflatoxin produzierende Pilze befallen besonders häufig Erdnüsse, Mandeln, Pistazien, Haselnüsse, Muskatnüsse, Persipan, Feigen und Sojabohnen sowie verschiedene Getreidesorten (Mais, Hirse, Weizen). Ausschlaggebend für eine Toxinbelastung ist eine zu feuchte Lagerung des Ernteguts. Aflatoxine werden in einem Temperaturbereich

zwischen 9 und 42 °C gebildet, wobei das Temperaturoptimum bei 22 bis 35 °C liegt. Daher sind Lebensmittel besonders gefährdet, die aus feuchtwarmen Klimazonen stammen und von der Ernte bis zum Endverbraucher einen langen Verarbeitungs- und Transportweg haben. Die Aflatoxine M₁ und M₂ gelangen nach Verzehr von kontaminierten Futtermitteln in die Milch von Kühen und Schafen. Kühe scheiden etwa 0,3–1 % des aufgenommenen Aflatoxins mit der Milch aus [4]. Auch die Muttermilch kann Aflatoxine aus der Nahrung enthalten. Das Fleisch von Tieren, die mit belastetem Futter gefüttert wurden, bleibt meist aflatoxinfrei [4].

In den Jahren 2001 bis 2006 wurden in 20 europäischen Ländern Aflatoxingehalte in Lebensmitteln ermittelt. Einige Durchschnittswerte zeigt ◆ Tabelle 2. In 74 % der insgesamt 34 326 Proben lag Aflatoxin B₁ unterhalb der Nachweisgrenze von meist 0,1–0,2 µg/kg, abhängig vom Lebensmittel und der Methode. Die höchsten Werte für wurden in Pistazien (2 625 µg/kg), Paranüssen (1 897 µg/kg) und Erdnüssen (985 µg/kg) gefunden [6].

Resorption und Stoffwechsel

Aflatoxine werden im Magen-Darm-Trakt schnell resorbiert und aus der Blutbahn in Hepatozyten und Zellen anderer Organe aufgenommen. Auch eine inhalative Aufnahme durch toxinbelastete Stäube, z. B. bei Verladearbeiten von Getreide und Nüssen, ist möglich. Aflatoxin B₁ wird fast vollständig verstoffwechselt, nur 5% werden unverändert ausgeschieden [5]. In einem ersten Schritt wird es in Aflatoxin B₁-8,9-epoxid umgewandelt (◆ Abbildung 2). Die Epoxidierung findet hauptsächlich in der Leber statt, die Reaktion ist aber z. B. auch in Lunge, Niere und Dickdarm nachweisbar. Sie wird vorwiegend von den Cytochrom P450-abhängigen Monooxygenasen katalysiert, außerdem von Prostaglandinsynthase und zytosolischer Lipoxygenase [4, 5].

Für die Entgiftung des Aflatoxin-B₁-epoxids sind zytosolische Glutathion-

Lebensmittel(gruppe)	Anzahl der Proben	Anteil der Proben oberhalb der Nachweisgrenze	durchschnittliche Konzentration an Aflatoxin B ₁ in µg/kg*
Paranüsse	622	43 %	22,0–22,2
Pistazien	4 069	44 %	16,7–16,8
Erdnüsse	8 929	20 %	1,80–1,93
Mandeln	1 766	27 %	1,36–1,46
Haselnüsse	3 163	30 %	0,85–0,95
Cashew-Nüsse	336	10 %	0,29–0,42
Mais	943	14 %	0,12–0,26
andere Getreide	3 010	7 %	0,14–0,35
Feigen	2 067	30 %	1,25–1,36
andere Trockenfrüchte	1 396	8 %	0,07–0,26
Gewürze	4 698	42 %	1,33–1,46
Baby-Nahrung	592	4 %	0–0,07

* für den niedrigeren Wert werden Proben unterhalb der Nachweisgrenze als null berechnet, für den höheren Wert wird die Nachweisgrenze in die Berechnung übernommen

Tab. 2: Aflatoxingehalte in Lebensmitteln in Europa [6]

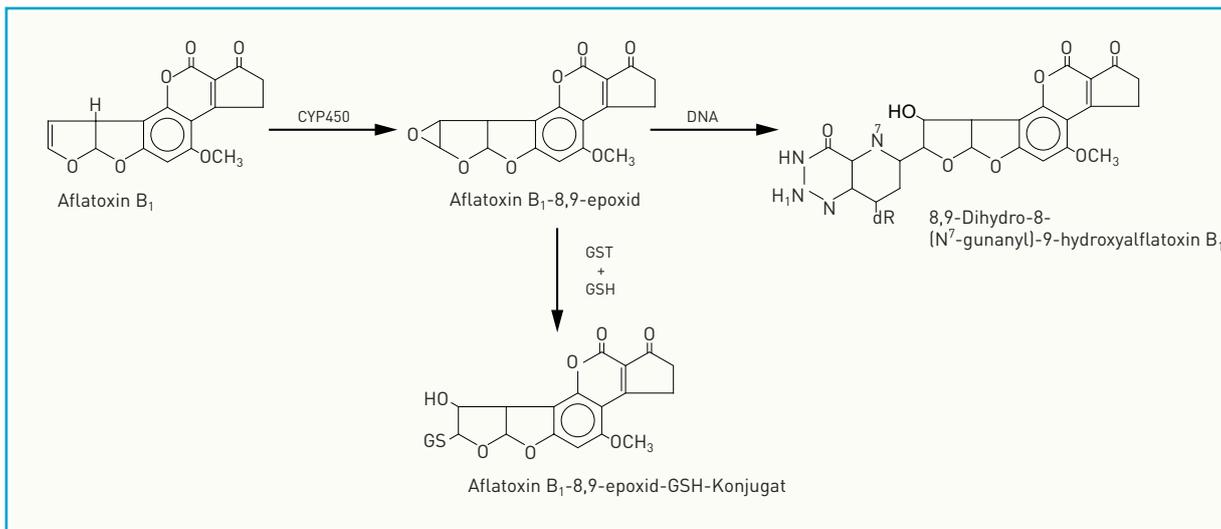


Abb. 2: Aktivierung und Detoxifizierung von Aflatoxin B₁ (CYP450 = Cytochrom P450, GST = Glutathion-S-Transferase, GSH = Glutathion, dR = Desoxyribose) [7]

S-transferasen, die das Epoxid mit Glutathion konjugieren, von großer Bedeutung. Die Konjugationskapazität weist große Unterschiede zwischen den Tierespezies auf. Mäuse besitzen ein effizientes Isoenzym und sind daher sehr resistent gegenüber dem Mykotoxin. Die in der menschlichen Leber vorhandenen Glutathion-S-transferasen weisen dagegen eine geringe Aktivität auf [4, 5]. Das Aflatoxin-B₁-Konjugat wird über die Galle ausgeschieden. Eine Hydrolyse durch die Darmflora ist möglich, wodurch dann ein enterohepatischer Kreislauf besteht [4].

Weitere Enzyme tragen zur Entgiftung der Aflatoxine bei. Typische Metabolite sind Glucuronide und Sulfatkonjugate, die über den Urin ausgeschieden werden [4].

Etwa 90 % einer Einzeldosis Aflatoxin B₁ werden innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden, davon 75 % über den Darm und 15–20 % über die Niere [7].

Toxische Wirkungen

Im Vordergrund akuter und chronischer Vergiftungen mit Aflatoxinen steht die Schädigung der Leber. Dabei nimmt die Toxizität in der Reihenfolge B₁>G₁>B₂>G₂ ab. Aflatoxin

B₁ selbst ist biologisch inaktiv. Erst durch die enzymatische Umwandlung in Aflatoxin-B₁-8,9-epoxid entfaltet sich die hepatotoxische Wirkung. Das Epoxid kann an Guaninreste der DNA binden und Mutationen auslösen, die zur malignen Entartung von Hepatozyten führen (◆ Abbildung 2). Aflatoxin G₁ und M₁ werden ebenfalls über eine Epoxidbildung metabolisch aktiviert, sie haben jedoch weniger als 5 % der tumorfördernden Wirkung von Aflatoxin B₁. Die Aflatoxine B₂ und G₂ wirken kaum genotoxisch [7].

Die akute Vergiftung mit Aflatoxin B₁ führt zur Leberschädigung mit Nekrosen im Leberparenchym und akutem Leberversagen. Charakteristisch ist auch eine Proliferation des Gallengangepithels. Außerdem kann es zu Blutungen (Hämorrhagien) der Nieren und des Verdauungstraktes kommen sowie zu Störungen des Nervensystems. Die akut tödliche Dosis wird auf 1–10 mg/kg Körpergewicht geschätzt.

Aufgrund der Expositionsbedingungen ist die chronische Toxizität von größerer Bedeutung. Leberzirrhose

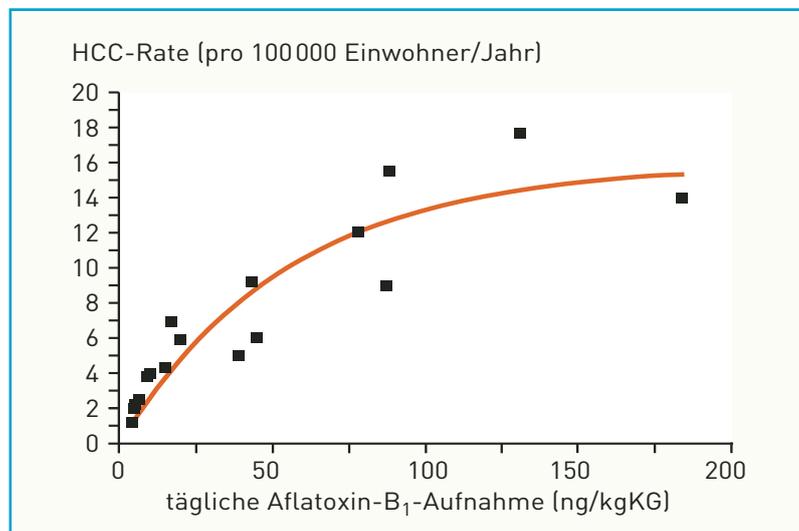


Abb. 3: Korrelation zwischen hepatozellulärem Karzinom (HCC) und Aflatoxinexposition [8]

Glossar:
enterohepatischer Kreislauf = Leber-Darm-Kreislauf
 mehrfaches Zirkulieren von Substanzen im Körper von Säugetieren zwischen Darm, Leber und Gallenblase

Lebensmittel(gruppen)	Höchstmengen (µg/kg)		
	Aflatoxin B ₁	Summe der Aflatoxine B ₁ , B ₂ , G ₁ , G ₂	Aflatoxin M ₁
Schalenfrüchte und Ölsaaten			
■ Erdnüsse und andere Ölsaaten sowie Erzeugnisse daraus (außer raffiniertes Pflanzenöl)	2,0	4,0	
■ Mandeln Pistazien, Aprikosenkerne	8,0	10,0	
■ Haselnüsse, Paranüsse	5,0	10,0	
■ Andere Schalenfrüchte	2,0	4,0	
Trockenfrüchte	2,0	4,0	
Getreide und Getreideerzeugnisse	2,0	4,0	
Milch			0,05
Bestimmte Gewürze (Paprika, Pfeffer, Muskat, Ingwer, Gelbwurz)	5	10	
Enzyme und Enzymzubereitungen zur Herstellung von Lebensmitteln		0,05	
Lebensmittel speziell für Säuglinge und Kleinkinder			
■ Getreidebeikost und andere Beikost (TM)	0,1		
■ Säuglingsanfangs- und Folgenahrung (vf)			0,025
■ Diätetische Lebensmittel für Säuglinge für bes. medizinische Zwecke: Milch und Milcherzeugnisse (vf) und andere Erzeugnisse (TM)	0,1		0,025
■ Andere diätetische Lebensmittel für Säuglinge und Kleinkinder (vf)		0,05	0,01
alle anderen Lebensmittel	2	4	

Tab. 3: Höchstmengen für Aflatoxine in Lebensmitteln nach Verordnung (EG) 1881/2006 und Kontaminanten-Verordnung (vf = bezogen auf das verzehrfertige Erzeugnis, TM = bezogen auf die Trockenmasse)

Glossar:
Enzephalopathie = nicht entzündliche Gehirnerkrankung mit neurologischen und/oder psychiatrischen Symptomen

und Lebertumore sind typische Folgen einer dauerhaften Zufuhr. Kinder sind besonders empfindlich: Zirrhotische Veränderungen der Leber traten bei Kindern schon bei einem täglichen Verzehr von 9–18 µg Aflatoxin aus Erdnüssen auf [4]. Von der International Agency for Research on Cancer (IARC) wurden Aflatoxine als „krebserzeugend beim Menschen“ (Kategorie 1) eingestuft. Die kanzerogene Wirkung ist dosisabhängig (◆Abbildung 3). Als genotoxisches Kanzerogen kann für Aflatoxin B₁ kein Grenzwert angegeben werden, unterhalb welchem ein Risiko ausgeschlossen werden kann. Somit wird auch kein Wert für eine tolerierbare Aufnahme festgelegt. Der primäre Leberkrebs gehört in Europa und Nordamerika zu eher sel-

tenen Erkrankungen, weltweit steht er aber auf Platz acht der Tumorerkrankungen, da er in einigen Gebieten wie Südafrika und China gehäuft auftritt. In den Hochrisikogebieten liegt sowohl eine hohe Rate an Hepatitis-B-Infektionen, als auch eine hohe Aflatoxinaufnahme mit der Nahrung vor. Beide Faktoren sind unabhängig voneinander, wirken bei der Entstehung der Leberkarzinome aber deutlich synergistisch. Das kanzerogene Potential von Aflatoxin B₁ ist bei Trägern des Hepatitis-B-Virus 20- bis 30-mal so hoch wie bei Hepatitis-B-negativen Personen [4]. Es wird geschätzt, dass in den südlichen Regionen Afrikas und Chinas die Hälfte der hepatozellulären Karzinome auf die Aflatoxin-Belastung von Lebensmitteln zurückzuführen ist [4].

Aflatoxine werden außerdem als mitverursachend für das so genannte Reye-Syndrom diskutiert. Es tritt häufig bei thailändischen Kindern auf und äußert sich in einer Enzephalopathie und fettigen Degeneration der Leber. Bei Patienten konnten erhöhte Aflatoxinspiegel nachgewiesen werden [4].

Weiterhin ist eine immunsuppressive Wirkung der Aflatoxine bekannt, insbesondere auf die zellvermittelte Immunität. Für einige Gegenden Afrikas wird ein Zusammenhang zwischen erhöhten Serumafatoxinwerten und einer hohen Mortalität aufgrund von Infektionen beobachtet [4].

Lebensmittelrechtliche Regelungen

Höchstmengen für Aflatoxine in Lebensmitteln sind europaweit festgelegt in der Verordnung (EG) 1881/2006 zur Festsetzung der Höchstgehalte für bestimmte Kontaminanten in Lebensmitteln. Diese werden durch die national geltende Konta-

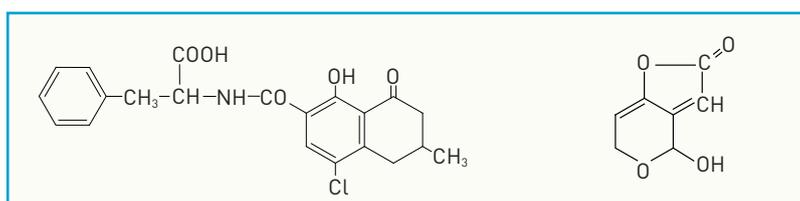


Abb. 4: Struktur des Ochratoxins A (li.) [2] und des Patulins (re) [2]

minanten-Verordnung ergänzt. ♦ Tabelle 3 zeigt die Werte für verzehrfertige Lebensmittel. Weitere Aflatoxin-Höchstgehalte gelten für Erzeugnisse, die vor der Verwendung als Lebensmittel(zutat) noch sortiert oder anderen physikalischen Behandlungen unterzogen werden, um danach die Grenzwerte für Lebensmittel einzuhalten.

Ochratoxin A

Im Gegensatz zu Aflatoxinen lassen sich Ochratoxine häufig auf heimischen Erzeugnissen nachweisen. Sie werden von mehreren Pilzen der Gattungen *Aspergillus* und *Penicillium* gebildet, darunter *Aspergillus ochraceus*, nach dem das Toxin benannt ist. Ein weiterer Hauptproduzent ist *Penicillium verrucosum*. Ochratoxine sind eine Gruppe strukturell verwandter Iso-Cumarine, die über eine Peptidbindung mit der Aminosäure Phenylalanin verknüpft sind (♦ Abbildung 4). Sie werden in einem weiten Temperaturbereich gebildet. *Aspergillus ochraceus* kann zwischen 12 °C und 37 °C wachsen und das Toxin produzieren, *P. verrucosum* zwischen 4 °C und 31 °C [2]. Auf Lebens- und Futtermitteln wird nur Ochratoxin A nachgewiesen. Es hat zudem die stärkste toxische Wirkung. Deshalb beschränken sich die Untersuchungen weitgehend auf dieses Ochratoxin.

Vorkommen in Lebensmitteln

Ochratoxin A wird als Lagerpilz vor allem in Getreide und Getreideprodukten nachgewiesen. Häufig belastet sind außerdem Kaffee, Bier, Wein, Trauben(saft) und Rosinen sowie Tee und Kakao. Eine Kontamination von Lebensmitteln tritt weltweit auf. Auch Fleisch und Fleischerzeugnisse können durch ein *cross over* aus dem Futter belastet sein, insbesondere Innereien. Durchschnittliche Gehalte an Ochratoxin A in Lebensmitteln in Europa zeigt ♦ Tabelle 4. Die tägliche Zufuhr wurde für Frankreich, Italien und Schweden ermittelt und liegt durchschnittlich bei 2–3 ng/kg Kör-

pergewicht. Die wöchentliche Aufnahme wird unter Berücksichtigung von Personen mit hoher Ochratoxin-Aufnahme auf 15–60 ng/kg Körpergewicht geschätzt [9].

Das Wachstum Ochratoxin bildender Schimmelpilze wird durch hohe Luftfeuchtigkeit während der Ernte, Trocknung, Lagerung und des Transportes begünstigt. Vorbeugend sollten Getreide und Kaffeekirschen sorgfältig getrocknet und mechanische Verletzungen z. B. bei Trauben vermieden werden.

Resorption und Stoffwechsel

Ochratoxin A wird nach oraler Zufuhr schnell resorbiert. Im Blut ist es fast vollständig an Albumin gebunden. Aus dieser Bindung wird es nur langsam freigesetzt und hat deshalb im Organismus eine lange Halbwertszeit von ca. 35 Tagen [2, 7]. In Deutschland wird Ochratoxin A in nahezu allen Humanblutproben nachgewiesen [7]. Auch die Eigenschaft, sich in der Nahrungskette anzureichern (*carry over*) hängt mit der Proteinbindung zusammen. Strukturell ähnliche Substanzen wie z. B. Aspartam bzw. Stoffe mit einer hohen Affinität zu Plasmaproteinen können Ochratoxin aus der Albuminbindung verdrängen und die Eliminierung beschleunigen [4]. Ochratoxin A reichert sich in den Nieren an. Höhere Konzentrationen finden sich auch in Leber, Muskeln und Fettgewebe. Es wird größtenteils unverändert ausgeschieden und nur in geringem Umfang metabolisiert. Ein wesentlicher Abbauweg ist die Hydrolyse von Ochratoxin A in das weniger toxische Ochratoxin α und Phenylalanin. Die Reaktion findet an verschiedenen Stellen im Organismus statt, insbesondere im Magen-Darm-Trakt unter Einwirkung der Darmflora [7]. In der Leber erfolgt eine Cytochrom P450 vermittelte Hydroxylierung zu 4-Hydroxyochratoxin A. Bei verschiedenen Tierspezies wurden weitere Metabolite identifiziert. Ochratoxin A wird beim Menschen hauptsächlich über die Niere ausgeschieden. Zum

Lebensmittel(gruppe)	Anzahl der Proben	durchschnittliche Konzentration an Ochratoxin A ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
Getreide und Getreideprodukte	5 180	0,29
Bier	496	0,03
Wein	1 470	0,36
Kakao	547	0,24
getrocknete Früchte	800	2,30
Fleisch und Fleischerzeugnisse	1 860	0,20

Tab 4: Durchschnittliche Gehalte an Ochratoxin A in Lebensmitteln in Europa [9]

Teil erfolgt die Exkretion über die Galle und unterliegt dem enterohepatischen Kreislauf. Ochratoxin A kann die Plazentaschranke durchdringen und geht bei monogastrischen Säugetieren in die Milch über. Auch in Frauenmilch ist es nachweisbar [4].

Toxische Wirkungen

Ochratoxin A führt in erster Linie zu Nierenschädigungen. Zudem wirkt es hepatotoxisch, kanzerogen und immunsuppressiv.

Die Wirkungsmechanismen sind noch nicht vollständig geklärt. Es gibt Anzeichen dafür, dass die Wirkungen der Ochratoxine im Wesentlichen durch zellulären oxidativen Stress verursacht werden. Dies gilt sowohl für die Nierentoxizität als auch für die genotoxische Wirkung (Induktion von DNA-Einzelstrangbrüchen) [4, 5, 9]. Ochratoxin A fördert die Peroxidation von Membranlipiden und bewirkt Funktionsstörungen von Membranen. Dies führt beispielsweise über Fehlfunktionen des endoplasmatischen Retikulums zu einer gestörten zellulären Kalzium-Homöostase [4]. Ein wesentlicher Effekt scheint außerdem die Hemmung der Proteinbiosynthese zu sein. Dabei bindet der Phenylalanin-Anteil des Toxins reversibel an die Phenyl-RNA-Synthetase und blockiert so die Proteinsynthese. Vor allem Proteine mit

einem hohem Turn-over sind davon betroffen.

Bei allen untersuchten Tierarten führt eine akute oder chronische Belastung mit Ochratoxin A zu Schädigungen der Niere, beginnend mit degenerativen Veränderungen der proximalen Tubuli. Es folgen Zellnekrosen und fibrotische Veränderungen und aufgrund derer eine eingeschränkte Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen.

In Tierversuchen führte Ochratoxin A außerdem zu Tumoren von Nieren und Leber. Eine genotoxische Wirkung sowie die Induktion von DNA-Reparatur und DNA-Strangbrüchen wurde mehrfach beschrieben. Für den Menschen ist eine kanzerogene Wirkung bisher jedoch nicht nachgewiesen worden. Ochratoxin A wurde von der IARC als „möglicherweise krebserzeugend beim Menschen“ (Kategorie 2b) eingestuft.

Eine in Bulgarien, Rumänien und dem ehemaligen Jugoslawien auftretende Nierenerkrankung, die Balkan-

Nephropathie, wird mit Ochratoxin A in Verbindung gebracht. Sie ist charakterisiert durch fortschreitende fibrotische Veränderungen der äußeren Nierenrinde, Degeneration der Nierentubuli sowie Schrumpfung und Gewichtsverlust der Niere bis hin zur Niereninsuffizienz. Auch die Inzidenz für Tumore der ableitenden Harnwege ist erhöht. In den betroffenen Gebieten wurden zum Teil erhöhte Ochratoxin-A-Blutspiegel gemessen. Ein kausaler Zusammenhang konnte bisher jedoch nicht nachgewiesen werden [7, 10].

Ochratoxin A wirkt darüber hinaus immunsuppressiv, indem es sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunität beeinträchtigt. In hohen Dosen hemmt Ochratoxin A die Aktivität der natürlichen Killerzellen. Für diese Wirkungen wird die Hemmung der Proteinsynthese verantwortlich gemacht [4].

Im Tierversuch wirkte Ochratoxin A außerdem embryotoxisch und terato-

gen. Hohe Ochratoxin-Dosen im Futter führten bei Ratten zu Missbildungen und erhöhter pränataler Mortalität [4, 7].

Aus den bisher zur Verfügung stehenden Daten leitet die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) eine tolerierbare wöchentliche Aufnahme (TWI, tolerable weekly intake) von 120 ng/kg Körpergewicht ab. Dieser Wert liegt deutlich über der geschätzten wöchentlichen Aufnahme.

Lebensmittelrechtliche Regelungen

Höchstmengen für Ochratoxin A werden in der Verordnung (EG) 1881/2006 geregelt und sind in **◆** Tabelle 5 aufgeführt. Für grünen Kaffee, Trockenobst (ausgenommen getrocknete Weintrauben), Bier, Kakao(erzeugnisse), Likörweine und Fleischerzeugnisse gibt es derzeit noch keine EU-weit einheitlichen Höchstgehalte. Allerdings sind national geltende Grenzwerte für Trockenfrüchte in der Kontaminanten-Verordnung (KmV) festgelegt.

Glossar:
Humorale Immunität = (lat. umor = Feuchtigkeit) Immunität durch in den Körperflüssigkeiten gelöste Substanzen

Patulin

Patulin wurde schon 1943 beschrieben. Synonyme sind Clavacin, Clavatin, Leukopenin und Expansin. Patulin ist ein sehr effektives Breitbandantibiotikum, konnte aber wegen seiner toxischen Eigenschaften therapeutisch nicht eingesetzt werden [4]. Es wird von verschiedenen Schimmelpilzen der Gattungen *Aspergillus* (*A. clavatus*, u. a.), *Penicillium* (*P. expansum*, *P. urticae*, *P. patulum*) und *Byssoschlamys* (*B. fulva*, *B. nivea*) gebildet [5].

Vorkommen in Lebensmitteln

Patulin produzierende Schimmelpilze wachsen auf vielen pflanzlichen Substraten wie Obst, Gemüse und Getreide. Der bedeutendste Patulinbildner ist *Penicillium expansum*, ein weit verbreiteter Lagerpilz auf Obst und Gemüse [4]. Patulin befindet sich vor allem in braunfaulem Obst und wird

Lebensmittelgruppe	Höchstmengen für Ochratoxin A (µg/kg)
Unverarbeitetes Getreide	5
Alle Getreideerzeugnisse sowie Getreidekörner zum direkten Verzehr	3
Getrocknete Weintrauben (Korinthen, Rosinen und Sultaninen)	10
Getrocknete Feigen	8
Trockenobst, ausgenommen getrocknete Weintrauben und Feigen	2
Geröstete Kaffeebohnen, auch gemahlen	5
Löslicher Kaffee (Instant-Kaffee)	10
Wein, Schaumwein, Fruchtwein sowie Getränke aus Wein (Weinlese ab 2005)	2
Traubensaft, -nektar oder Traubenmost (zum unmittelbaren Verzehr), auch aus Konzentrat	2
Getreidebeikost und andere Beikost für Säuglinge und Kleinkinder (TM)	0,5
Diätetische Lebensmittel für Säuglinge für bes. medizinische Zwecke: Milch und Milcherzeugnisse (vf) und andere Erzeugnisse (TM)	0,5
Bestimmte Gewürze (Paprika, Pfeffer, Muskat, Ingwer, Kurkuma)	30*
Süßholzwurzel (für Kräutertees)	20*
Süßholzextrakt als Zutat für Getränke, Zuckerwaren u. a. Lebensmittel	80*

Tab. 5: Höchstgehalt für Ochratoxin A in Lebensmitteln nach Verordnung (EG) 1881/2006 und Kontaminanten-Verordnung [* = gilt ab dem 1.7.2010, vf = bezogen auf das verzehrfertige Erzeugnis, TM = bezogen auf die Trockenmasse]

Lebensmittel	Probenanzahl	Anteil der Proben, in denen Patulin nachgewiesen wurde	durchschnittliche Patulin-Konzentration in ng/kg	maximale Patulin-Konzentration in ng/kg
Apfelsaftkonzentrat, klar	35	8,6 %	0,87	7,2
Apfelsaftkonzentrat, naturtrüb	11	–		
Direktsaft, klar	12	25,0 %	1,96	8,7
Direktsaft, naturtrüb	35	17,1 %	2,24	15,6

Tab. 6: Patulingehalt in unterschiedlichen Sorten von Apfelsaft [12]

in Apfelsaft gefunden, wenn vermehrt angefaultes Fallobst zur Herstellung dient. Bei Äpfeln und Birnen können bis zu 250 mg Patulin pro kg Faulstelle gebildet werden. Das Toxin diffundiert vor allem in weichen Früchten wie Pfirsichen von der Faulstelle aus in gesunde Gewebe, bei Konfitüre in tiefere Schichten [4]. Da Patulin hitzestabil ist, bleibt es bei der Verarbeitung zu Obstsäften, Kompott und Konfitüre erhalten [4]. Durch alkoholische Gärung wird es abgebaut. Allerdings ließ sich Patulin in gegorenen Erzeugnissen nachweisen, denen nach der Gärung Apfelsaft zugesetzt wurde [11]. ♦ Tabelle 6 zeigt die im Jahr 2008 gemessenen Patulin-Konzentrationen in verschiedenen Apfelsäften [12].

Penicillium expansum und *Penicillium patulum* haben einen weitgehend identischen Wachstums- und Toxinbildungsbereich von etwa 0 °C bis 40 °C mit einem Optimum zwischen 20 und 25 °C. Der optimale pH-Bereich für die Patulinproduktion liegt zwischen pH 3 und 6,5 [2].

Da Patulin wie andere ungesättigte Laktone leicht mit Thiolgruppen reagiert, entgiften SH-Gruppen-haltige organische Verbindungen wie Cystein und Glutathion sowie Alkalien Patulin schnell. In proteinreichen Lebensmitteln wie Fleisch- und Wurstwaren ist daher nicht mit einer bedeutenden Patulinkonzentration zu rechnen [4].

Resorption und Stoffwechsel

Über Resorption und Metabolisierung von Patulin ist bisher wenig be-

kannt. Ein Tierversuch an Ratten ergab, dass das Toxin schnell aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert wird, wobei es bei der Diffusion durch die Mucosa zum Teil abgebaut wird [13]. In einer Untersuchung am Menschen war nach dem Konsum von einem Liter Apfelsaft mit einem Patulingehalt von 50 µg/l kein Patulin im Blut der Probanden messbar. Ergänzende In-vitro-Tests zeigten einen schnellen und vollständigen Abbau des Toxins, sobald es mit Blut in Kontakt kommt. Es wurden verschiedene Glutathion-Addukte im Blut nachgewiesen, so dass der schnelle Abbau von Patulin vermutlich auf die Bindung an Glutathion zurückzuführen ist [13].

Toxische Wirkungen

Patulin ist ein breit wirksames Zellgift. Es greift in die Atmungskette ein und hemmt membrangebundene ATPasen. Nach oraler Zufuhr kommt es zu Schleimhautreizungen im Magen-Darm-Trakt, die von Übelkeit, Erbrechen und Durchfall begleitet werden. In Versuchstieren führte Patulin zu Ödemen und Blutungen in Lunge

und Gehirn sowie Kapillarschäden in Leber, Milz und Niere [4, 8].

Patulin ist weder kanzerogen noch teratogen. Im Vergleich zu Aflatoxinen ist das lebensmitteltoxikologische Risiko deutlich geringer. Bisher liegen keine Befunde über Erkrankungen von Menschen und Nutztieren vor, die durch Patulin in Lebens- bzw. Futtermitteln hervorgerufen wurden [4, 10]. Studien zeigen, dass das Toxin in Dosierungen, wie sie in Lebensmitteln üblicherweise vorkommen können, im Verdauungstrakt und Blut abgebaut wird, bevor es andere Gewebe erreicht. Patulin kann somit zumindest in geringen Konzentrationen nur lokal wirken und keine systemischen Effekte im Organismus hervorrufen [13]. Diese Ergebnisse müssen noch durch weitere Untersuchungen abgesichert werden.

Der Wissenschaftliche Ausschuss der Europäischen Union hat eine vorläufig maximal duldbare täglich Aufnahmemenge (provisional maximum tolerable daily intake, PMTDI) von 0,4 µg/kg Körpergewicht festgelegt [5].

Erzeugnis	Höchstmengen für Patulin (µg/kg)
Fruchtsäfte und -nektare, auch aus Konzentrat	50
Spirituosen, Apfelwein, andere fermentierte Getränke aus Äpfeln oder Apfelsaft	50
Apfelkompott, -püree u. a. feste Apfelerzeugnisse, zum direkten Verzehr bestimmt	25
Apfelsaft, -kompott, -püree u. a. feste Apfelerzeugnisse für Säuglinge und Kleinkinder	10
Andere Beikost als Getreidebeikost für Säuglinge und Kleinkinder (verzehrsmäßig)	10

Tab. 7: Höchstgehalt für Patulin nach Verordnung (EG) 1881/2006

Lebensmittelrechtliche Regelungen

Höchstmengen für Patulin sind EU-weit einheitlich in der Verordnung (EG) 1881/2006 festgelegt (◆ Tabelle 7).

Damit diese Grenzwerte eingehalten werden, hat die Europäische Kommission Empfehlungen zur Prävention und Reduzierung der Patulinkontamination in Apfelsaft herausgegeben [11]. Sie enthalten zahlreiche Maßnahmen für alle Herstellungsstufen, angefangen bei der Pflege der Apfelbäume, Ernte und Transport über die Sortierung für die Verarbeitung bis hin zur Qualitätskontrolle.

Der 2. Teil dieses Beitrags, in dem es unter anderem um Fusariumtoxine und Ergotalkaloide (Toxine des Mutterkorns) geht, wird in der nächsten Ausgabe der Ernährungs Umschau erscheinen.

Literatur

1. Gniffke H. *Mykotoxine in der Landwirtschaft und in der Nahrung. Vorkommen und Bedeutung von Mykotoxinen in der landwirtschaftlichen Urproduktion und Nahrungsmitteln.* Verlag Dr. Müller, Saarbrücken (2009)
2. Krämer J. *Lebensmittel-Mikrobiologie.* 5. Aufl. Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart (2007)
3. Diehl, FD. *Chemie in Lebensmitteln. Rückstände, Verunreinigungen, Inhalts- und Zusatzstoffe.* Wiley-VCH Verlag, Weinheim (2000)
4. Mücke M, Lemmen C. *Schimmelpilze. Vorkommen, Gesundheitsgefahren, Schutzmaßnahmen.* 3. Aufl. Ecomed Medizin, Landsberg (2004)
5. Nau H, Steinberg P, Kietzmann M. *Lebensmitteltoxikologie. Rückstände und Kontaminanten: Risiken und Verbraucherschutz.* Blackwell Verlag, Berlin (2003)
6. Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (Hg) (2007): *Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain [CONTAM] related to the potential increase of consumer health risk by a possible increase of the existing maximum levels for aflatoxins in almonds, hazelnuts and pistachios and derived products.* The EFSA Journal 446: 1–127
7. Dunkelberg H, Gebel T, Hartwig A. *Handbuch der Lebensmitteltoxikologie. Belastungen, Wirkungen, Lebensmittelsicherheit, Hygiene.* Wiley-VCH-Verlag, Weinheim (2007)
8. Marquardt H: *Lehrbuch der Toxikologie.* 2. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart (2004)
9. Europäische Kommission (Hg): *Assessment of dietary intake of ochratoxin A by the population of EU Member States. Report of the Scientific Cooperation, Task 3.2.7.* (2001)
10. Bennett JW, Klich M. (2003) *Mycotoxins.* Clin Microb Rev 16: 497–516
11. Europäische Kommission (Hg): *Empfehlungen der Kommission vom 11. August 2003 zur Prävention und Reduzierung der Patulinkontamination von Apfelsaft und Apfelsaftzutaten in anderen Getränken.*
12. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL): *Berichte zur Lebensmittelsicherheit 2008. Lebensmittel-Monitoring. Gemeinsamer Bericht des Bundes und der Länder.*
13. Rychlik M (2005) *Studies on the Degradation of the mycotoxin Patulin in Blood.* Ernährung/Nutrition 29, Nr. 2