Mykotoxine in Lebensmitteln

Vorkommen, Bedeutung und gesundheitliches Risiko

Einleitung/Problemstellung

Mykotoxine sind sekundäre Metabolite niederer Pilze (*Ascomyceten*); sie können bei Mensch und Tier zu vielfältigen toxischen Wirkungen, Erkrankungen und bei hinreichend hoher Exposition auch zu Todesfällen führen [1, 2]. Schimmelpilzgifte gelangen als Primär- oder Sekundärkontamination und über „carry-over“ in die Nahrungskette¹. Nach älteren Angaben der UN Food and Agricultural Organization sind weltweit etwa 25 % der Produktion an Getreide und daraus hergestellten Grundnahrungsmitteln mit Mykotoxinen belastet. Neuere Studien zum Auftreten in Nahrungs- und Futtermitteln bestätigen die globale Bedeutung dieser Kontaminanten und zeigen in verschiedenen Ländern und Klimazonen deutliche Unterschiede im Muster der analysierten Mykotoxine [3]. In Zeiten des weltweiten Handels mit Lebensmitteln und des Klimawandels, der auch den Schimmelpilzbefall von Erntegut und gelagertem Getreide beeinflussen kann, werden Fragen der Lebensmittelsicherheit noch weiter an Bedeutung gewinnen [4, 5]. Eine große Herausforderung für die Forschung und den Verbraucherschutz stellen daher die sehr hohe Zahl an Mykotoxinen (>400 Substanzen) und deren strukturelle Vielfalt dar sowie das breite Spektrum möglicher toxischer Wirkungen der wichtigsten Gruppen der Schimmelpilzgifte.

Forschung zu Mykotoxinen findet in ganz unterschiedlichen Disziplinen statt, z. B. Agrarwissenschaften, Biologie, Chemie, Phytopathologie, Toxikologie

und Veterinärmedizin, in denen u. a. Aspekte wie Biosynthese, Analytik sowie Wirkungen der Substanzen und deren Metaboliten auf Zellen und Organismen untersucht werden. Den interdisziplinären Ansatz spiegeln auch Programme wissenschaftlicher Tagungen² wider, auf denen aktuelle Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung und zum Auftreten von Mykotoxin-Kontaminanten in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren vorgestellt, aber auch Fragen der Prävention und des gesundheitsbezogenen Schutzes der Verbraucher diskutiert werden. Als Kontaminanten natürlichen Ursprungs werden Mykotoxine in Lebensmitteln nie vollständig vermeidbar sein [1]. Um die nahrungsbedingte Aufnahme durch den Verbraucher so weit zu minimieren, dass Expositionen keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen befürchten lassen, gibt es in vielen Ländern Regelungen über Höchstgehalte („maximal levels“) für besonders häufig betroffene Lebens- und Futtermittel [6]. Während die Höchstgehalte in Ländern der Europäischen Union (EU) einer recht guten Überwachung unterliegen, zeigen Importkontrollen, dass es in anderen Regionen der Welt im Bereich Lebensmittelsicherheit noch klare Defizite gibt (siehe „Annual Reports des Rapid Alert System for Food and Feed“ der EU, kurz RASFF³). Bei gemeldeten Überschreitungen des Mykotoxingehalts („notifications“) werden seit vielen Jahren hauptsächlich Afla-

toxine nachgewiesen, die vor allem in Nüssen und anderen Früchten auftreten [2].

Die durch Mykotoxine entstehenden Risiken werden maßgeblich durch die Art und Stärke ihrer Wirkung (Gefährdungspotenzial, „hazard“) sowie durch die Intensität und den Zeitraum der Exposition bestimmt. Für etliche Schimmelpilzgifte liegen toxikologische Bewertungen vor, unter anderem von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA). Die frei verfügbaren Opinions bzw. Reports⁴ und ausgewählten Zitationen sind Quellen für detaillierte Information. Dieser Übersichtsartikel soll zunächst Interesse wecken mit Abschnitten zum Gefährdungspotenzial wichtiger Mykotoxine (von A bis Z wie Aflatoxin bis Zearalenon), zu ihrem Vorkommen sowie zu spezifischen bewertungsrelevanten Aspekten. Folgend werden Vorgehensweisen zur Expositionsschätzung und zur Risikocharakterisierung vorgestellt. Und abschließend werden die Regulierung und die Herausforderungen kurz thematisiert, um zu verdeutlichen, warum angesichts begrenzter Daten weitere Forschung im Kosmos der Mykotoxine unverzichtbar ist.

Gefährdungspotenzial – Vorkommen – spezifische bewertungsrelevante Aspekte

Als wichtigste in Nahrungsmitteln vorkommende Mykotoxine gelten solche, die von Pilzarten aus den Gattungen *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium* und *Claviceps* oder auch *Alternaria* produziert wer-

¹ <http://www.lgl.bayern.de/lebensmittel/chemie/schimmelpilzgifte/index.htm>

² Siehe Homepage der Gesellschaft für Mykotoxin-forschung e. V. unter: <http://www.mycotoxin.de/docs/public/home.asp>

³ Annual Reports unter: http://ec.europa.eu/food/safety/rasff_en

⁴ Opinions und Reports unter: <http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/mycotoxins>

Tab. 1 Wichtige Mykotoxine in Lebensmitteln

Mykotoxin/Gruppe	Hauptproduzenten	Symptome und toxische Effekte	Literatur (Reviews)
Aflatoxine AFB ₁ , B ₂ , G ₁ , G ₂	<i>Aspergillus flavus</i> und <i>A. parasiticus</i>	Lebertoxisch, mutagen, kanzerogen, immunsuppressiv	[1, 10, 12]
AFM ₁	Säugetier-Metabolit		
Alternaria-Toxine	<i>Alternaria</i> spp., <i>A. alternata</i> , <i>A. lycopersici</i> , <i>A. tenuissima</i>	Einige Stoffe gentoxisch, teratogen	[14]
Citrinin	<i>Penicillium citrinum</i> , <i>Asp. spp.</i> , <i>Monascus ruber</i>	Nierentoxisch, gentoxisch	[18]
Deoxynivalenol Typ B Trichothecen	<i>Fusarium graminearum</i> , <i>F. culmorum</i>	Emetogen, immuntoxisch, neuroendokrin wirksam, Läsionen in G. I.-Trakt	[37, 38]
Ergot-Alkaloide	<i>Claviceps purpurea</i> , <i>C. fusiformis</i>	Ergotismus: Gangrän und neurologische Symptome	[23]
Fumonisine FB ₁ , FB ₂	<i>Fusarium vertillioide</i> s, <i>F. proliferatum</i>	Kanzerogen, leber- und nierentoxisch, Gehirn (Pferd), Lunge (Schwein)	[25]
Nivalenol Typ B Trichothecen	<i>Fusarium</i> spp	Immuntoxisch, hämatotoxisch	[41]
Ochratoxin A	<i>Asp. ochraceus</i> , <i>A. carbonarius</i> , <i>P. verrucosum</i> , <i>P. nordicum</i>	Nierentoxisch, gentoxisch, kanzerogen	[28, 30]
Patulin	<i>Penicillium</i> spp, <i>Aspergillus</i> spp., <i>Byssoschlamis</i> spp	Läsionen in G. I.-Trakt und Niere; gentoxisch	[35]
T-2/-HT-2-Toxin Typ A Trichothecene	<i>F. sporotrichoides</i> , <i>F. langsethiae</i>	Hämatotoxisch, immuntoxisch, zytotoxisch	[43]
Zearalenon	<i>F. graminearum</i> , <i>F. equiseti</i> , <i>F. culmorum</i> , <i>F. vertillioide</i> s	Östrogen, reprotoxisch	[44, 45]

den [7]. Eine Gruppierung/Zuordnung der Mykotoxine kann auf der Grundlage der sie produzierenden Pilze oder der chemischen Struktur erfolgen. Aus toxikologischer Sicht interessieren eher die zumeist in Tieren erkannten pathogenen Wirkungen, also das Gefährdungspotenzial (kanzerogen, mutagen, reprotoxisch, Leber- oder Nieren-toxisch, immuntoxisch oder neurotoxisch). **Tab. 1** listet relevante Mykotoxine auf, deren maßgebliche Pilzproduzenten und toxische Wirkungen. Dazu noch folgende Anmerkungen: i) Schimmelpilze können mehr als nur ein Mykotoxin produzieren, z. B. *Fusarium*-Stämme neben Deoxynivalenol oft auch Zearalenon; ii) ein Mykotoxin kann von mehreren Pilzen gebildet werden, z. B. Ochratoxin A von *Aspergillus*- und *Penicillium*-Stämmen; iii) Es können also komplexe Expositionen auftreten; bei geringen Belastungen sind Interaktionen für multiple Kontaminanten aber von untergeordneter Bedeutung.

Unter den in **Tab. 1** genannten Mykotoxinen sind solche, die ein kanzerogenes und/oder mutagenes Wirkpotenzial aufweisen. Die International Agency for Research on Cancer (IARC) nimmt für Krebsverdachtsstoffe ausgehend von Tierversuchsdaten und epidemiologischen Studien eine Einteilung in fünf Gruppen vor, um die Humanrelevanz anzuzeigen [8]. Für von der IARC eva-

luierte Mykotoxine liegt eine solche Ein-
gruppierung vor (**Tab. 2**). Doch sind
solche primär „hazard“-basierten Ein-
gruppierungen nicht unumstritten: Eine
stärker am Wirkungsmodus orientierte
Charakterisierung kanzerogener Stoffe
erlaubt inzwischen eine differenziertere
Betrachtung bei der toxikologischen Be-
wertung und einem darauf aufbauenden
Risikomanagement [9].

Aflatoxine

Die am besten untersuchten Mykotoxine sind Aflatoxine. Sie werden von Schimmelpilzarten der Gattung *Aspergillus* (*A. flavus* und *A. parasiticus*) gebildet, die vor allem in Regionen mit feuchtwarmem Klima anzutreffen sind. Die Erforschung der Aflatoxine (AF), ihrer Schadwirkungen und der Präventionsstrategien sind in Reviews beschrieben [10–12]. Akute Vergiftungen und sehr hohe Leberkrebsinzidenzen finden sich insbesondere in Regionen in Afrika und Südostasien, wo die Aflatoxinkontamination von Nahrungsmitteln weiterhin eine große Rolle spielt. Aber auch in Deutschland wurde 1973 über einen Todesfall infolge akuten Leberversagens nach Verzehr von kontaminierten Paranüssen berichtet [13]. Die am stärksten toxischen Schimmelpilzgifte sind AFB₁ und AFG₁ sowie der im Organismus

gebildete hydroxylierte Metabolit AFM₁, den Mensch und Tier nach AFB₁-Aufnahme mit Milch und Urin ausscheiden [11, 12]. AFM₁ ist etwa um den Faktor 10 weniger potent als AFB₁; es kann in analoger Weise wie AFB₁ und AFG₁ bioaktiviert werden (s. unten) und ist im Tierversuch kanzerogen wirksam. Die IARC hat im Jahr 2012 AFM₁ nun, wie die anderen Aflatoxine, in die Gruppe 1 (kanzerogen für den Menschen) eingestuft (**Tab. 2**).

Den über fünf Dekaden erforschten molekularen Mechanismus der kanzerogenen Wirkung versteht man heute recht gut [10]: Die zumeist dominierende Aflatoxinkontaminante AFB₁ wird nach Aufnahme zum reaktiven 8,9-Epoxid metabolisiert, welches sich kovalent an die DNA bindet und Genmutationen auslöst, u. a. charakteristische Mutationen im Tumorsuppressorgen TP53. AFB₁-Epoxid kann aber auch von Glutathion-S-Transferasen entgiftet werden oder an Proteine binden. Verschiedene Metabolite, wie das Serum-Albumin-Addukt (im Blut) oder das AF-N⁷-Guanin-Addukt und AFM₁ (im Urin) belegen in epidemiologischen Studien als valide Biomarker zum einen den Zusammenhang zwischen einer Exposition und dem Erkrankungsrisiko, zum anderen den Erfolg von Interventionen zu deren Reduktion. Studien zum AF-induzierten

hepatozellulären Karzinom haben auch die synergistische Rolle von Hepatitis-B-Virus(HBV)-Infektionen aufgedeckt [10, 11]. Weniger gut untersucht sind bislang Mechanismen, die der tumorpromovierenden, der immunsuppressiven und der wachstumsmindernden Wirkung bei Kindern zugrunde liegen. Letztere wurde in Benin und Gambia unter Aflatoxinexposition beobachtet [12]. Frühe (prä- und postnatale) Expositionen verdienen ein besonderes Augenmerk, gerade in Entwicklungsländern, wo es gilt, besser über Gefährdungen durch Aflatoxine und andere Mykotoxine (z. B. Fumonisine) aufzuklären und geeignete Interventionsstrategien zur Minderung dieser Risikofaktoren für akute und chronische Erkrankungen stärker zu etablieren. Wichtige Quellen für Aflatoxine sind kontaminiertes Getreide, primär Mais, aber auch Nüsse und Gewürze [1, 2]. Hinzu kommt, dass nach Aufnahme von AFB₁-belasteter Nahrung Tiere und stillende Frauen AFM₁ mit der Milch ausscheiden (mehr dazu im Abschn. „Expositionsschätzung“).

Alternaria-Toxine

Die weit verbreitete Pilzgattung *Alternaria* infiziert unterschiedliche Produkte wie Getreide, Äpfel, Kartoffeln, Tomaten, Zitrusfrüchte, Oliven und Sonnenblumensamen. *Alternaria* spp. produzieren eine Vielzahl potenziell gefährlicher Substanzen, darunter Alternariol (AOH), Alternariolmonomethylether (AME), Tentoxin (TEN) und Altenuen (ALT), Altartoxin I (ATX-I), Altartoxin II (ATX-II), Altenuisol (ATL), Isoaltenuen (isoALT), Altenuinsäure III (AA-III) und Tenuazonsäure (TeA) sowie die *A. lycopersici*(ALL)-Toxine TB1 und TB2. Die Toxizität ist bislang nur unzureichend charakterisiert [14]. ALT und TeA sind stärker akut toxisch als andere Verbindungen wie AOH und AME, die weniger gut resorbiert werden. In älteren Nagerstudien fanden sich Hinweise auf fetotoxische und teratogene Effekte, aber nur bei subkutaner oder intraperitonealer Gabe hoher Dosen (Tab. 22 in [14]), die viele Größenordnungen über denen einer zu erwarteten (oralen) Humanexposition lagen. Von Interesse sind In-

Bundesgesundheitsbl 2017 · 60:745–756 DOI 10.1007/s00103-017-2560-7
© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

G. H. Degen

Mykotoxine in Lebensmitteln. Vorkommen, Bedeutung und gesundheitliches Risiko

Zusammenfassung

Von Schimmelpilzen produzierte Mykotoxine gelangen als Primär- und Sekundärkontamination und über den Carry-over-Effekt in die Nahrungskette. Das globale Vorkommen vieler Mykotoxine und ihr breites Spektrum an toxischen Wirkungen sind Gegenstand interdisziplinärer Forschung und ein relevantes Thema für den Verbraucherschutz. Dieser Übersichtsartikel soll mit Abschnitten zum Gefährdungspotenzial wichtiger Mykotoxine (von A bis Z wie Aflatoxin bis Zearalenon) vor allem Interesse wecken und aktuelle

Entwicklungen im Bereich der Expositionsabschätzung sowie grundlegende Aspekte der Risikocharakterisierung darstellen. Herausforderungen bei der toxikologischen Bewertung und Forschungsbedarf angesichts neuer Erkenntnisse über modifizierte und bislang nicht regulierte Mykotoxine werden adressiert.

Schlüsselwörter

Biomarker · Exposition · Mykotoxin · Risikocharakterisierung

Mycotoxins in food. Occurrence, importance and health risk

Abstract

Mycotoxins are produced by a variety of fungal species on crops or stored commodities; they appear as primary or secondary contaminants and via the carryover effect in the food chain. The global occurrence of many mycotoxins with a wide spectrum of toxicities is the subject of interdisciplinary research and a relevant topic for consumer protection. This overview aims to raise interest with sections of the hazardous properties of important mycotoxins (from aflatoxin to zearalenone)

and describes recent developments in the area of exposure assessment and basic principles applied in risk characterization. Challenges with regard to new insights about modified and so far unregulated mycotoxins are also addressed.

Keywords

Biomarker · Exposure · Mycotoxin · Risk characterization

vitro-Befunde zu gentoxischen Effekten: AOH und AME sind in Bakterien und Säugerzellen gentoxisch, allerdings nicht so stark mutagen wie die Altartoxine ATX-I und ATX-II. Eine differenzierte Betrachtung ist sinnvoll, denn mechanistische Studien sprechen zum einen für die Annahme von Wirkschwellen, schließen zum anderen aber auch DNA-reaktive Metabolite nicht aus (Literatur in [15]). Überzeugende Daten zu kanzerogenen Wirkungen von *Alternaria*-Toxinen liegen aber nicht vor [14].

Neue Studien mit Methoden, die eine breite Palette an *Alternaria*-Toxinen erfassen, zeigen deren Vorkommen im µg/kg-Bereich in verschiedenen Lebensmitteln [16]. Auf eine häufige Aufnahme deuten im Urin deutscher Probanden ausgeschiedene Metabolite der Tenuazonsäure [17]. Ob diese Expositionen eine toxikologische Relevanz hat, lässt

sich noch nicht abschließend beantworten. Zumeist liegen die berechneten Aufnahmen unterhalb der Werte, die Anlass für eine gesundheitliche Besorgnis geben (siehe Abschn. Risikocharakterisierung).

Citrinin

Citrinin (CIT) ist zuerst als Metabolit von *P. citrinum* entdeckt worden [7]. Doch auch andere *Penicillium*- und einige *Aspergillus*-Arten (*A. oryzae*) sowie *Monascus ruber* und *M. purpurea* produzieren dieses Mykotoxin [18]. CIT (Monascidin A) findet sich als unerwünschte Kontaminante in *Monascus*-Fermentationsprodukten wie Rotschimmelreis, die als Nahrungsergänzungsmittel eine

Tab. 2 IARC Evaluierungen und Einstufungen für verschiedene Mykotoxine^a

IARC-Kat.	Definition Compound is ...	Mykotoxine ^b
1	carcinogenic to humans	AFB ₁ , AFG ₁ , AFB ₂ , AFG ₂ , AFM ₁
2A	probably carcinogenic to humans	–
2B	possibly carcinogenic to humans	FBs, OTA, STER
3	not classifiable as to its carcinogenicity to humans	CIT, DON, FsX, NIV, PAT, sowie T-2/HT-2, ZEN
4	probably not carcinogenic to humans	–

^aIARC (2016) Agents classified by the IARC, Monographs Volumes 1–117; <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/>

^bAbkürzungen im Text und Näheres unter [8]

Rolle spielen⁵. Das Polyketid-Mykotoxin tritt vor allem in Getreiden und anderen pflanzlichen Produkten wie Bohnen, Früchten, Gewürzen sowie Frucht- und Gemüsesäften auf (Appendix B, Tab. B1 in [18]).

Ebenso wie das strukturell verwandte Ochratoxin A (OTA; s. unten.) wirkt CIT in verschiedenen Spezies nierentoxisch. Damit kontaminiertes Futter verursacht z. B. Nephropathien bei Schweinen [19]. Es wird daher ein ursächlicher Zusammenhang von CIT und/oder OTA mit der sog. Balkan-Nephropathie diskutiert, zumal beide Mykotoxine im Getreide der Endemie-Gebiete als Ko-Kontaminanten auftreten [18, 19]. Die IARC hat CIT in Gruppe 3 eingestuft (d. h. hinsichtlich Kanzerogenität für den Menschen nicht einstuftbar; **Tab. 2**). Auch die EFSA (2012) sieht keine klaren Belege für ein kanzerogenes Potenzial von CIT, weist aber auf das Fehlen einer klassischen Langzeitstudie in Nagern hin. Befunde in verschiedenen In-vitro- und In-vivo-Tests zeigen ein gentoxisches Potenzial von CIT, vor allem eine aneuploidogene Wirkung und chromosomale Aberrationen, aber keine Induktion von Mutationen in Bakterien und Säugerzellen (Überblicken in [18, 20]). Gemische von OTA und CIT zeigen in vitro zumeist additive Effekte, wenn jeweils einzeln wirksame Konzentrationen eingesetzt werden. Allerdings liegen die Testkonzentrationen

(µM) weit über den im Blut von Tieren oder Menschen gemessenen (nM) Konzentrationen beider Mykotoxine [20].

Studien mit wiederholter Gabe von CIT an etlichen Tierspezies (Schweine, Meerschweinchen, Hamster, Hunde, Ratten) belegen eine nephrotoxische Wirkung und liefern auch Hinweise auf Unterschiede in deren Empfindlichkeit [18]. Ob hier Speziesunterschiede in der Kinetik eine Rolle spielen, ist unklar, denn Daten zur Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung (ADME) von CIT sind rar. In Ratten wird renal vor allem unverändertes CIT ausgeschieden und ein geringer Anteil an Dihydrocitrinon (DH-CIT), einem Metabolit mit deutlich geringerer In-vitro-Toxizität [20]. In humanen Urinproben finden sich dagegen viel höhere Konzentrationen des Metaboliten DH-CIT als nicht-verstoffwechseltes CIT [21], was für eine bessere Entgiftung von CIT im Menschen als im Nager spricht.

Aus einer 90-Tage-Nagerstudie leitet die EFSA eine Dosis ohne toxische Wirkung (NOAEL) von 20 µg/kg Körpergewicht (KG) pro Tag für Effekte auf die Rattenniere ab. Die Division mit dem Extrapolationsfaktor 100 ergibt dann den sog. „level of no concern for nephrotoxicity“ von 0,2 µg/kgKG/Tag für den Menschen, als Orientierungswert für eine erste Risikoabschätzung [18]. In der Stellungnahme der EFSA wird auf erhebliche Unsicherheiten in der Datenlage u. a. zur Humanexposition hingewiesen, da die CIT-Kontamination in Nahrungsmitteln bisher nur unzureichend untersucht ist und Daten zum möglichen „carry-over“ aus Futtermitteln in tierische Produkte fehlen. Vor diesem Hintergrund ist die wei-

tere Forschung u. a. zu den CIT-Quellen angezeigt, zumal neue Humanbiomonitoring-Befunde eine häufige Exposition anzeigen ([21, 22] und Abschnitt „Expositionsabschätzung“).

Ergot-Alkaloide

Der Pilz *Claviceps purpurea* infiziert Getreide, vor allem Roggen, und bildet Sklerotien, die auch als Mutterkorn (*Secale cornutum*) bekannt sind. Sie enthalten eine Reihe von Ergot-Alkaloiden, hauptsächlich Ergotamin, Ergometrin, Ergosin, α- und β-Ergocryptin, Ergocristin und Ergocornin [23]. Die Mutterkornalkaloide gelangen beim Vermahlen der Körner ins Mehl und haben in früheren Zeiten durchaus häufig schwere Vergiftungen (Ergotismus) verursacht [1, 24]. Die zwei Formen, der *Ergotismus gangraenosus* und der *Ergotismus convulsivus* dürften mit der variablen Zusammensetzung toxisch und pharmakologisch wirksamer Mutterkornalkaloide zusammenhängen. Beim sog. Sankt-Antonius-Feuer (der ersten Form), kam es zu Parästhesien und infolge chronischer Verengung der Blutgefäße zu Ischämie und Gangrän an den Gliedmaßen, die nicht selten amputiert werden mussten. Bei der zweiten Form, dem sog. Veitstanz, kommt es zu tonisch-klonischen Krämpfen mit sehr schmerzhaften Dauerkontrakturen sowie Halluzinationen und Psychosen. Heute ist in der EU eine Obergrenze von nicht mehr als 0,05 % Mutterkorn im Getreide allgemein akzeptiert, und moderne Mühlentechnik wird zum Aussortieren der Sklerotien eingesetzt.

Ergot-Alkaloide und -Derivate werden auch in der Medizin eingesetzt, wo die vasokonstriktive und kontrahierende Wirkung des Ergotamin auf glatte Muskulatur beispielsweise in der Migränetherapie und zur nachgeburtlichen Kontraktur der Uterusmuskulatur genutzt wird [24]. Therapeutisch eingesetzte Dosierungen sowie Tierversuchsdaten (zur Vasokonstriktion) dienen der EFSA als Ausgangspunkte zur Ableitung eines Gruppenwertes für Ergot-Alkaloide, und zwar einer tolerierbaren Tagesdosis (TDI) von 0,6 µg/kgKG und einer akuten Referenzdosis von 1 µg/kgKG [23]. Bei

⁵ SKLM (2012) DFG Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln. Toxikologische Bewertung von Rotschimmelreis: Aktualisierung. Erhältlich unter: http://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/2012/sklm_rotschimmelreis_121218.pdf

Aufnahme von Mutterkornalkaloiden in dieser Höhe ist nicht mit toxischen oder pharmakologischen Wirkungen zu rechnen. Die EFSA verweist noch auf gewisse Unsicherheiten bei der Exposition, weil mögliche Beiträge durch andere als die analysierten Lebensmittelgruppen nicht völlig ausgeschlossen werden können.

Fumonisin

Fumonisin sind zumeist von *Fusarium*-Arten (*F. verticilloides*, *F. proliferatum*) produzierte polare Mykotoxine, die hauptsächlich in Mais und daraus hergestellten Produkten auftreten. Fumonisin B₁ (FB₁) gilt aufgrund der Prävalenz und Toxizität als wichtigste Kontaminante aus dieser Gruppe [25]. In Nagerstudien wirkt FB₁ bei chronischer Gabe kanzerogen in Niere (bei männlichen Ratten) und Leber (bei weiblichen Mäusen). Daher und weil man in Regionen mit hoher Exposition auch erhöhte Inzidenzen an Ösophagus- und Lebertumoren findet, werden Fumonisin (FB₁, FB₂) als Krebsrisikofaktor für den Menschen angesehen ([8]; **Tab. 2**). Da für genotoxische Effekte keine Evidenz vorliegt, wird eine tumorpromovierende Wirkung vermutet. Als möglicher zellulärer Mechanismus wird eine Imbalance bei Zellproliferation und Differenzierung diskutiert infolge von Störungen des Sphingolipidstoffwechsels (s. unten) und weiteren Effekten [26].

Fumonisin-kontaminiertes Futter kann ein breites Spektrum toxischer Wirkungen in Nutztieren verursachen: So entwickeln Pferde eine massive Leukoencephalopathie, und bei Schweinen treten Lungenödeme auf. In diesen und anderen Spezies wird eine dosisabhängige Schädigung der Leber und weiterer Organe beschrieben, wobei Leber und Niere als Hauptzielorgane gelten [25, 26]. Auch adverse Wirkungen auf den sich entwickelnden Organismus sollten in Betracht gezogen werden, weil die Gabe von FB₁ an schwangeren Mäusen zu Neuralrohrdefekten in den Embryonen führt (Literatur in [27]).

Als Ursache für die in verschiedenen Spezies beobachteten toxischen Effekte wird eine Hemmung der Ceramidsynthase(n) angesehen; in deren Folge

kommt es zum Anstieg freier Sphingoidbasen und Sphingoid 1-Phosphate sowie zur Depletion komplexerer Sphingolipide [25, 27]. Eine anhaltende Disruption des Sphingolipid- und Glycerolipidmetabolismus kann dann zelluläre Signalwege stören, die für normale Zellfunktionen kritisch sind. Schon früh sind Veränderungen im Sphinganin/Sphingosin(Sa/So)-Verhältnis in Geweben, Blut und Urin exponierter Tiere aufgefallen und werden nun auch als biochemischer Effektmarker für eine Fumonisinbelastung beim Menschen genutzt, so die im Blut ermittelten Konzentrationen an Sa 1-Phosphat und So 1-Phosphat und deren Quotient [27]. Die Messung von FB₁ im Urin ist ein weniger sensibler Expositionsparameter, denn nur etwa 0,5 % einer aufgenommenen Dosis werden renal ausgeschieden. Dies steht in Einklang mit Kinetikstudien in verschiedenen Spezies, die nach oraler Gabe von FB₁ zwar eine rasche Absorption, aber eine sehr geringe Bioverfügbarkeit (<4 % der Dosis) anzeigen⁶ [26, 27]. FB₁ wird überwiegend in unveränderter Form mit den Fäzes ausgeschieden. Da der Metabolismus offenbar keine große Rolle spielt, ist das Mykotoxin selbst als potentes toxisches Wirkprinzip anzusehen.

Trotz eines plausiblen Wirkungsmechanismus – initiale Hemmung der Ceramidsynthase und davon getriggerte Folgeaktionen – besteht weiterer Forschungsbedarf zu Fumonisinen: So sind u. a. Gründe für die Spezies-spezifische Ausprägung der Toxizität noch nicht hinreichend klar. Ferner sind mögliche Kombinationswirkungen von FB₁ und AFB₁, die z. B. in Afrika häufig als Kontaminanten in Mais auftreten, noch unzureichend erforscht.

Ochratoxin A

Ochratoxin A (OTA) wurde zuerst aus *Aspergillus ochraceus* isoliert, in der Folge auch als Produkt weiterer *Aspergillus*- und einiger *Penicillium*-Spezies [2, 7]. OTA ist eine in Nahrungsmitteln weltweit vorkommende Kontaminante, vor allem in Getreide und daraus hergestellten Pro-

dukten sowie in Kaffee, Kakao, Bier, Nüssen, Trauben und Wein [28]. Aus OTA-haltigen Futtermitteln gelangt es auch in tierische Lebensmittel wie Milch, Käse und Wurst. Wegen der Toxizität von OTA (s. unten) gelten Regelungen zu Höchstgehalten in Lebensmitteln [6], und bereits 1999 hat die deutsche OTA-Studie⁷ in einem kombinierten Ansatz (externe und interne Exposition) ermittelt, ob Belastungen der Verbraucher über gesundheitlich unbedenkliche Hintergrundexpositionen hinausgehen.

OTA ist bekannt für seine in etlichen Spezies beobachtete potente nephrotoxische Wirkung und sein in Nagerstudien dokumentiertes kanzerogenes Wirkpotenzial. Die IARC hat OTA in die Gruppe 2B (möglicherweise kanzerogen für den Menschen) eingestuft (**Tab. 2**); belastbare Daten für eine Rolle bei Humantumoren liegen nicht vor. Der vermutete Zusammenhang zwischen der Balkan-Nephropathie (BEN) und Mykotoxinexpositionen (OTA und CIT) [19, 29] wird inzwischen sehr kritisch gesehen, zum einen wegen der unterschiedlichen Pathologien von BEN und den OTA-induzierten Rattennierentumoren [30, 31], zum anderen belegen neue molekularepidemiologische Studien eine maßgebliche Rolle für Aristolochiasäure⁸ in der Genese von BEN [32].

Da Forschungsbefunde zur Toxikokinetik, zur Toxikodynamik und zum Wirkungsmechanismus von OTA in Reviews ausführlich dargestellt sind [29, 30, 33], werden wesentliche Erkenntnisse hier nur kurz zusammengefasst: Hauptzielorgan der toxischen Wirkung ist die Niere; im Schwein (der empfindlichsten Tierart) wurde für frühe Marker nephrotoxischer Effekte ein „lowest observable effect level“ (LOEL) von 8 µg/kg Körpergewicht/Tag gefunden. Dieser LOEL

⁷ Wolff J, Gareis M (1999) Ochratoxin A in Lebensmitteln und Belastung der Verbraucher. Bericht über eine bundesweite Studie. online unter: https://openagrar.bmel-forschung.de/servlets/MCRFileNodeServlet/Document_derivate_00000100/FoRep_2_1999_14-18_Wolff-gareis.pdf?jsessionid=27DDEF73A97C870797201628A5DC4D3E

⁸ Aristolochiasäuren finden sich in Osterluzei, einem Unkraut in Getreidefeldern der BEN-Regionen.

⁶ FB₂ scheint noch geringer bioverfügbar zu sein.

dient als Startpunkt für die Ableitung tolerabler Aufnahmemengen an OTA für den Menschen [28]. OTA wird im Gastrointestinaltrakt teilweise hydrolysiert zum nichttoxischen Metabolit OT-alpha (OT α), eine in Wiederkäuern viel effizienter ablaufende Reaktion als in monogastrischen Spezies wie Schwein oder Mensch. Nach der Resorption entstehen in geringem Umfang auch hydroxylierte Metabolite (4-HO-OTA, 10-OH-OTA) sowie Konjugate (Glucuronide von OTA und OT α). Die für toxische Effekte maßgebliche Form ist OTA selbst: Es kann sich in Zielgeweben wie der Niere anreichern und wird je nach Spezies unterschiedlich schnell ausgeschieden. Im Menschen beträgt die Halbwertszeit von OTA im Blut etwa 35 Tage; wegen seiner starken Bindung an Plasmaproteine wird täglich nur eine kleine (freie) Fraktion des zirkulierenden OTA renal ausgeschieden. Auch mit Muttermilch wird OTA ausgeschieden. Im Humanbiomonitoring liefern Messungen von OTA in Blut (Plasma oder Serum), Milch und Urin daher wertvolle Hinweise zur Exposition (s. hierzu Abschn. „Expositionsschätzung“).

Ein für die Risikobewertung wichtiger Aspekt sei hier noch kurz genannt. OTA weist zwar ein gentoxisches Potenzial auf: In-vivo-Tests und In-vitro-Tests zeigen aneuploide und klastogene Effekte, aber keine Induktion von Mutationen in Bakterien und Säugerzellen [20, 28]. Für OTA liegen zudem keine belastbaren Daten für eine Bioaktivierung zu DNA-reaktiven Metaboliten vor [30]; daher kann auch für gentoxische Effekte von einer Wirkschwelle ausgegangen werden [9]. Die von der EFSA gewählte Ableitung eines TDI-Wertes für OTA auf der Basis nephrotoxischer Wirkungen (s. oben) ist daher sinnvoll.

Patulin

Als wichtigster Produzent von Patulin (PAT) gilt *Penicillium expansum*, ein Schimmelpilz, der vor allem Äpfel, Birnen und anderes Obst befällt [1, 7]. Nach der Verarbeitung findet sich PAT in Kompott, Säften und ähnlichen Produkten; dafür gelten Höchstgehalte [6], um den Verbraucher vor Expositio-

nen mit unerwünschten Wirkungen zu schützen. In geringen Konzentrationen wird PAT gelegentlich auch in Getreide und Gemüse gefunden.

Bereits 1995 ist PAT von der WHO und dem „Gemeinsamen FAO/WHO-Sachverständigenausschuss für Lebensmittelzusatzstoffe“ (JECFA) evaluiert worden [34]. Neuere Studien zur Biosynthese und Toxizität von PAT und zum gentoxischen Mechanismus fassen andere Artikel zusammen [35, 36]. Das Polyketid-Lakton PAT reagiert mit Sulfhydrylgruppen, kann Enzyme wie membrangebundene ATPasen hemmen, den zellulären Glutathionspiegel absenken, oxidativen Stress auslösen und gentoxisch wirken. Eine kanzerogene Wirkung wurde aber weder nach oraler noch nach intraperitonealer Gabe nachgewiesen [34]. PAT ist daher von der IARC in Gruppe 3 eingestuft worden (■ Tab. 2; [8]). PAT schädigt vor allem Zellmembranen; nach oraler Aufnahme hinreichend hoher Dosen kommt es beim Tier zu Schleimhautreizungen mit Übelkeit, Erbrechen und Durchfällen. Eine wiederholte Gabe kann auch zu Blutungen und zu neurotoxischen Symptomen führen. Ferner beeinflusst PAT verschiedene Parameter des Immunsystems [35]. PAT zeigt im Nager zudem ein reprotoxisches Potenzial, allerdings bei Dosen, die mehrere Größenordnungen über der vom Menschen aufgenommenen Menge liegen. Aus einer kombinierten Langzeitstudie (zur Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität) hat der JECFA den NOEL von 43 $\mu\text{g/kgKG}$ für PAT als Startpunkt zur Ableitung einer tolerablen Aufnahmemenge (PMTDI) von 0,4 $\mu\text{g/kgKG}$ für den Menschen gewählt [34]. Ausgehend davon sind Höchstgehalte für PAT in Fruchtsäften und ähnlichen Produkten gesetzt worden, mit den niedrigsten Gehalten (10 $\mu\text{g/L}$) für Kindernahrung (s. unten, Abschnitt „Regulierung“).

Trichothecene

Als Trichothecene bezeichnet man eine sehr große Gruppe von zyklischen Sesquiterpenen mit einem Epoxidring, die vier Untergruppen (Typ A–D) umfasst. Trichothecene werden von Pilzen aus

verschiedenen Gattungen produziert, u. a. *Fusarium*, *Myrothecium*, *Trichoderma*, *Trichothecium* und *Stachybotrys* [1, 2, 7]. Relevante Kontaminanten in Nahrungsmitteln sind von Pilzen der Gattung *Fusarium* produzierte Mykotoxine wie Deoxynivalenol, Nivalenol und Fusarenon-X aus der Gruppe der Typ B-Trichothecene sowie T-2-, HT-2-Toxin und Diacetoxyscirpenol aus der Gruppe der Typ A-Trichothecene. Diese sind potente Inhibitoren der Proteinsynthese; sie wirken generell zellschädigend und greifen nach Aufnahme den Gastrointestinaltrakt an, beeinträchtigen aber auch die Blutbildung und das Immunsystem und lösen unerwünschte neuronale Wirkungen aus (s. unten). Trichothecene gelten dagegen nicht als erbgutschädigend oder kanzerogen (■ Tab. 2). Wissenschaftliche Gremien der WHO und der EU haben toxikologische Bewertungen für Deoxynivalenol, Nivalenol sowie T-2- und HT-2-Toxin vorgenommen; Diacetoxyscirpenol wird derzeit von der EFSA evaluiert.

Deoxynivalenol und Nivalenol

Von *Fusarium*-Arten (*F. graminearum*, *F. culmorum*) produziertes Deoxynivalenol (DON) ist ein in Getreide (Weizen, Roggen, Mais, Gerste, Hafer) und daraus hergestellten Produkten weit verbreitetes Mykotoxin [37]. Das Typ-B-Trichothecen DON ist die Hauptkontaminante in Lebens- und Futtermitteln, neben seinen Acetylderivaten (3-ADON, 15-ADON), Glucosidkonjugaten sowie Nivalenol (s. unten). Adverse Effekte bei verschiedenen Spezies variieren mit Dauer und Höhe der DON-Exposition und betreffen den Gastrointestinaltrakt, das Immunsystem sowie neuroendokrine Funktionen [38]. Akute Symptome nach Aufnahme höherer Dosen sind Erbrechen (*sic* „Vomitoxin“), Durchfall, Kopfweh und Schwindel. Doch auch bei wiederholter Aufnahme geringerer Mengen an DON ist mit gesundheitlichen Beeinträchtigungen zu rechnen. So sind schon bei vergleichsweise moderat DON-kontaminiertem Tierfutter Läsionen im Verdauungstrakt sowie Veränderungen im Immunsystem und negative Einflüsse auf das Wachstum von Schweinen dokumentiert [39].

Schweine gelten als sensitive Spezies, weil die Bioverfügbarkeit von DON bei der Fütterung hoch ist und nur sehr geringe Anteile zum nichttoxischen Metabolit De-epoxy-DON (DOM-1) umgesetzt werden [37]. Auch im Menschen wird DON nur ineffizient zu DOM-1 entgiftet; aufgenommenes DON wird hauptsächlich glucuronidiert (zu DON-3-GlcA und DON-15-GlcA) und in dieser Form renal ausgeschieden. Ein hoher Anteil (etwa 70 %) des aufgenommenen Mykotoxins wird als „Gesamt-DON“ (Aglykon und Glucuronide) im Urin ausgeschieden. Daher werden auch Daten aus Biomonitoringstudien herangezogen, um die Höhe der DON-Exposition zu charakterisieren (s. unten, Abschnitt „Expositionsschätzung“) und in Relation zur tolerierbaren Aufnahme zu setzen [40]. Derzeit wird ein „provisional maximum tolerable daily intake“ (PMTDI) für DON (bzw. die Summe DON plus 3-ADON und 15-ADON) von 1 µg/kgKG⁹ als nicht gesundheitsgefährdend angesehen.

Für Nivalenol (NIV), ein weiteres Typ-B-Trichothecen, hat die EFSA einen „tolerable daily intake“ (TDI) von 1,2 µg/kgKG abgeleitet, und zwar auf Basis von immuntoxischen und hämatologischen Effekten in Nagern [41]. NIV spielt als Kontaminante in Getreide offenbar eine quantitativ deutlich geringere Rolle als DON, und verfügbare Daten zur nahrungsbedingten Exposition der Verbraucher in Europa liegen unterhalb des TDI-Wertes. In Einklang damit zeigen Humanurin-Analysen viel geringere Konzentrationen für NIV als für DON. Da 4-Acetyl-Nivalenol (syn. Fusarenon X) im Schwein effizient zu NIV verstoffwechselt wird, darf zudem angenommen werden, dass NIV-Konzentrationen im Urin die Summe der Aufnahme beider Kontaminanten spiegeln [42]. Vor diesem Hintergrund und in Anbetracht hoher Sicherheitsfaktoren bei der Ableitung tolerierbarer Aufnahmen sind auch bei Ko-Kontamination mit DON und NIV

synergistische Wirkungen eher unwahrscheinlich.

T-2- und HT-2-Toxin

T-2- und HT-2-Toxin werden vor allem von *Fusarium*-Arten wie *F. sporotrichoides* und *F. langsethiae* produziert [7]. Die beiden Typ A-Trichothecene treten als Kontaminanten hauptsächlich in Getreide (Hafer, Gerste, Roggen, Weizen) und daraus hergestellten Produkten auf [43]. Man findet sie in deutlich geringeren Mengen in Getreide als die Typ B-Trichothecene DON oder NIV (s. oben); allerdings sind sie deutlich stärker zytotoxisch als diese. T-2 und HT-2 schädigen lokal das Epithel des Gastrointestinaltrakts und der Haut; sie können systemisch infolge von Hämato- und Myelotoxizität die Blutbildung beeinträchtigen und immunsuppressiv wirken [2, 43]. Nach oraler Gabe ausreichend hoher Dosen zeigen sich Schleimhautirritationen mit Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und blutigen Durchfällen sowie bei anhaltender Exposition erhöhte Infektanfälligkeit infolge der immunsuppressiven Wirkung.

Im Organismus wird T-2-Toxin relativ rasch in verschiedene Metabolite umgewandelt, vor allem in HT-2 und T-2-Triol, die im Urin exponierter Schweine jeweils etwa 20 % der Dosis ausmachen (Literatur in [42]). Zur Toxikokinetik im Menschen liegen kaum Daten vor; das Muster (HT-2 und T-2-Triol) ist aber ähnlich. Im Schwein (der sensitivsten Tierart) sind immunologische und hämatologische Effekte die empfindlichsten Endpunkte. Auf dieser Basis ist unter Anwendung üblicher Extrapolationsfaktoren für die Summe von T-2- und HT-2-Toxin eine tolerable Aufnahme (TDI) von 100 ng/kgKG für den Menschen abgeleitet worden [43]. Umfangreiche Daten zum Vorkommen in Lebensmitteln verschiedener europäischer Länder und der daraus resultierenden Humanexposition liegen deutlich unterhalb dieses TDI-Werts. Das gilt selbst für „upperbound“ (95. Perzentil)-Schätzungen verschiedener Altersgruppen; allerdings erreichen Kleinkinder mit hohem Verzehr an Getreideflocken fast den TDI, auch wegen einer in Relation zum Körper-

gewicht höheren Nahrungsaufnahme als Erwachsene [43].

Zearalenon

Das hydroxylierte Resorcyssäurelacton Zearalenon (ZEN) wird von Stämmen der Gattung *Fusarium*, insbesondere *F. graminearum*, aber auch *F. culmorum* und anderen, produziert [7]. Die Fusarien infizieren Getreide bereits im Feld und spielen als Schadpilze vor allem bei Mais und Weizen eine große Rolle. ZEN ist überwiegend in Mais und Maisprodukten (z. B. Chips und Frühstücksflocken) zu finden, wurde aber auch in anderen Getreidearten (Gerste, Hafer, Hirse, Roggen, Weizen) und in Soja nachgewiesen [2, 44]. Die ermittelten Gehalte an ZEN liegen deutlich unterhalb derer für DON, eine in Getreide viel häufigere Ko-Kontaminante. Über kontaminierte Futtermittel gelangt ZEN auch in tierische Produkte, insbesondere in die Leber der Tiere; in Fleisch ist es dagegen kaum nachweisbar. ZEN bzw. die im Säugerorganismus gebildeten Metabolite (s. unten) können auch in Milch übergehen [44]. Der Beitrag zur Aufnahme lässt sich derzeit nicht quantifizieren, wird aber in Relation zu der aus Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft eher als gering angesehen.

ZEN unterscheidet sich wegen der sehr geringen akuten Toxizität deutlich von anderen *Fusarium*-Metaboliten (z. B. Fumonisine, Trichothecene); aufgrund seiner ausgeprägten hormonellen (östrogenartigen) Wirkung wird es oft als Mykoöstrogen bezeichnet. ZEN wird nach oraler Aufnahme gut resorbiert und im Organismus in verschiedene Metabolite umgewandelt (Abbildungen in [44, 45]). In geringer Menge entstehen am aromatischen Ring hydroxylierte ZEN-Metabolite, katalysiert durch Cytochrom-P450-Enzyme. Dagegen überwiegt eine reduktive Umsetzung durch 3α-/3β-Steroid-Dehydrogenasen zu α-Zearalenol (α-ZEL) und β-Zearalenol (β-ZEL). Je nach Spezies dominiert eine Form. Das ist von Interesse, weil die hormonelle Aktivität variiert: Die am stärksten östrogen wirksame Form ist α-ZEL > ZEN > β-ZEL. Von Phase-II Enzymen werden ZEN und seine

⁹ JECFA (2010). Evaluation of certain contaminants in food. 72nd Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Online at: <http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/en/>

Hauptmetabolite α -ZEL und β -ZEL dann effizient zu Konjugaten (Glucuronide und Sulfate) umgesetzt. ZEN wird im Schwein viel stärker zu α -ZEL als zu β -ZEL metabolisiert; dies wird als Grund für deren im Vergleich mit anderen Tierspezies hohe Empfindlichkeit für endokrine Wirkungen angesehen [44]. Ein aktueller Review zur Ausscheidung beim Menschen zeigt ähnliche Anteile für ZEN und seine Metabolite α -ZEL und β -ZEL im Urin [45].

Auf Basis einer im Schwein nicht mehr hormonell wirksamen ZEN-Dosis (NOEL von 10 $\mu\text{g/kgKG}$) und dem Gesamtextrapolationsfaktor 400 ist eine für Menschen tolerierbare tägliche Aufnahmemenge von 0,25 $\mu\text{g/kg}$ abgeleitet worden. Nach früheren Expositionsschätzungen der EFSA von 2011 wird der TDI bei Erwachsenen in Europa unterschritten; im Fall von Kleinkindern und einem Worst-case-Szenario kann der TDI temporär überschritten werden [44]. Bisher bei Routineanalysen nicht erfasste Formen von ZEN (pflanzliche Glykoside und andere Konjugate), die im Organismus als östrogenaktive freie Form bioverfügbar werden, können aber zur Gesamtexposition beitragen. Dies berücksichtigt die neue Evaluierung der EFSA, die den früheren TDI für ZEN bestätigt, aber nun als Gruppenwert für die Summe von ZEN und dessen modifizierte Formen setzt [46]. Ferner wird auf Unsicherheiten in der Expositionsschätzung verwiesen und auf den daraus resultierenden Forschungsbedarf zur Analyse in Lebensmitteln. Für Risikogruppen wie Kinder sollten zudem mögliche Beiträge zur Exposition über Milch und Muttermilch in Betracht gezogen und untersucht werden. Als komplementärer Ansatz zur Expositionsermittlung kann auch das Humanbiomonitoring dienen: Bei der Umrechnungen der Urinwerte für ZEN und seine Metabolite in Aufnahmemengen (Exposition) muss allerdings die Datenbasis zur Kinetik im Menschen sowie zu renalen Ausscheidungsraten verbessert werden [42, 45].

Expositionsschätzung

Es werden mehrere Vorgehensweisen zur Ermittlung der Exposition vorgestellt

und skizziert, wie diese Erkenntnisse im Folgenden genutzt werden.

Kombination aus Lebensmittelanalysen und Verzehrerhebung

Am häufigsten werden zur Expositionsschätzung die in bestimmten Produktgruppen gemessenen Gehalte der Kontaminanten mit Daten zum Verzehr dieser Produkte in der Bevölkerung kombiniert. Ein frühes gutes Beispiel dafür ist die oben im speziellen Abschnitt zu Ochratoxin A genannte bundesweite Studie zur Belastung der Verbraucher. Weitere Erhebungen finden sich in ausführlichen Reports der EFSA und/oder dem JECFA zu bestimmten Mykotoxinen (Referenzen im Text). Ausgehend von den Analysebefunden für verschiedene Produktgruppen werden neben der mittleren Toxinaufnahme auch Bereiche für Niedrig- und Vielverzehrer solcher Lebensmittel berechnet. Die Expositionsschätzungen für verschiedene Gruppen in der Bevölkerung (auch Kinder und Kleinkinder) lassen sich dann vergleichen mit den für das jeweilige Mykotoxin abgeleiteten tolerablen Aufnahmemengen (TDI- oder PMTDI-Werte). Ferner lässt sich der Beitrag einzelner (besonders wichtiger) Produktgruppen zur Gesamtaufnahme abschätzen.

Wichtig sind möglichst repräsentative Daten zum Auftreten des betrachteten Mykotoxins in den analysierten Nahrungsmitteln und empfindliche Nachweismethoden sowie geeignete Auswertungen für linksensierte Daten, bei denen die genauen Werte, die kleiner sind als eine bestimmte Schwelle, unbekannt sind. Auch die Probenahme selbst ist nicht trivial, denn gerade bei den von Lagerpilzen¹⁰ produzierten Mykotoxinen ist von einer heterogenen Verteilung dieser Kontaminanten im Substrat auszugehen. Es bleiben somit Unsicherheiten bezüglich der Expositionsschätzung, wenn relevante Quellen einer Mykotoxinaufnahme noch nicht

bekannt sind, wie z. B. im Fall von Citrinin (s. oben), in dem Humanbiomonitoring-Befunde eine häufige Exposition in Deutschland und anderswo belegen [21, 22], die Daten zum Vorkommen in Lebensmitteln aber noch sehr begrenzt sind [18].

Eine weitere Unsicherheit ergibt sich aus dem Vorliegen sogenannter „modifizierter“ Mykotoxine: In Getreide sind dies u. a. glykosylierte Derivate von Deoxynivalenol (DON-3-Glc) oder von Zearalenon (ZEN-14-Glc) sowie matrixgebundene oder nach Prozessierung chemisch modifizierte Fumonisine. In Routineanalysen pflanzlicher Lebensmittel werden sie oft nicht mit erfasst, können aber im Organismus die toxische Ausgangsverbindung freisetzen und so zur internen Exposition beitragen [47]. Beispiele für im Säugerorganismus gebildete modifizierte Mykotoxine sind der Aflatoxin-B₁-Metabolit in Milch (AFM₁) sowie Phase-I- und Phase-II-Metabolite von Zearalenon also Glucuronide von ZEN, α -ZEL und β -ZEL, die nach Hydrolyse biologisch ähnlich aktiv sind wie die Muttersubstanz (s. oben).

Total-Diet-Studien

Eine Total-Diet-Studie (TDS) ermittelt den durchschnittlichen Gehalt chemischer Substanzen wie Kontaminanten in verzehrfertigen Lebensmitteln und verringert so viele Unsicherheiten im Bereich der Expositionsschätzung. Mehr zur ersten deutschen Studie dieser Art, der sog. BfR-MEAL-Studie, die auch ein Modul Mykotoxine beinhaltet, beschreibt ein Artikel in diesem Heft. Für TDS in Frankreich und den Niederlanden, in denen viele Mykotoxine analysiert wurden, liegen inzwischen Ergebnisse vor. In der einen Studie fanden sich nur für Trichothecene (DON sowie T-2 und HT-2) Expositionen oberhalb der TDI-Werte, und zwar bei einem geringen Anteil der Erwachsenen, aber einem höheren Anteil der Kinder [48]. Die zweite Studie fand für „upper-bound“-Schätzungen zur Exposition Überschreitungen der tolerablen Aufnahme für Ochratoxin A in der Altersgruppe 7–69 Jahre, für die Summe T-2 und HT-2 bei Kindern (2–6 Jahre)

¹⁰ Man unterscheidet zwischen Schimmelpilzen, die bereits im Feld das Erntegut infizieren (Feldpilze), und solchen, die Substrate (Rohprodukte oder verarbeitete Lebensmittel) während der Lagerung befallen (Lagerpilze).

sowie für Alternariol und AME in beiden Gruppen [49]. Während für Aflatoxin B₁ der „margin of exposure“ (s. unten, Abschn. „Risikocharakterisierung“) zu gering war, ergaben sich bei einer Reihe weiterer analysierter Mykotoxine keine Anhaltspunkte zur Besorgnis. Solche Daten liefern wichtige Informationen zur Hintergrundbelastung der Bevölkerung und in Verbindung mit Lebensmittelanalysen auch Hinweise, wo noch mehr Kontrollen zu Mykotoxinkontaminanten angezeigt sind.

Biomarkerbasierte Expositionsschätzung

Humanbiomonitoring-Methoden zur Messung von Kontaminanten und ihren Metaboliten in Körperflüssigkeiten sind ein wertvolles Instrument zur Ermittlung interner Belastungen, die aus allen externen Expositionen resultieren (siehe Beitrag über Biomarker in diesem Heft). Ihr Einsatz in der Mykotoxinforschung für unterschiedliche Fragestellungen kann nur cursorisch dargestellt werden. Vorab ein Hinweis: Als im strikten Sinn „validierte“ Expositionsbiomarker (biomarkers of exposure) gelten solche Analyte, für die eine gute Korrelation zwischen den in biologischen Proben (Blut, Muttermilch, Urin) gemessenen Konzentrationen und verzehrten Mykotoxinmengen gezeigt worden ist, wie für Aflatoxine, Fumonisine, Deoxynivalenol und Ochratoxin A [50, 51]. Doch in vielen Publikationen und nachfolgend wird „Biomarker“ im weiteren Sinn auch auf Analyte angewendet, für die das noch darzustellen ist, die aber bereits wichtige Einblicke in Häufigkeit und Muster der Mykotoxinexposition in verschiedenen Populationen liefern.

Übersichtsartikel beschreiben detailliert die Entwicklung und den Einsatz von biomarkerbasierten Analysen für unterschiedliche Fragestellungen: Die ersten Studien in Afrika und in Asien nutzten spezifische Biomarker in Blut oder Urin und wiesen so klare Zusammenhänge zwischen der Höhe einer Aflatoxinexposition und dem Risiko für Leberkrebs nach [10]. Später wurde so auch untersucht, welche Einflüsse Aflatoxine auf das Wachstum bei Kindern

und auf das Immunsystem haben, sowie die Wirksamkeit von Interventionsstrategien zur Expositionsminimierung in diesen Ländern [12]. Auch der Einsatz von Biomarkern für Fumonisine in epidemiologischen Studien ist weiter entwickelt worden: Zum einen vor dem Hintergrund tierexperimenteller Befunde zu adversen Wirkungen (s. oben, Abschn. „Gefährdungspotenzial“), zum anderen aufgrund von vermuteten Assoziationen zwischen Wachstumsminimierung oder vermehrtem Auftreten von Neuralrohrdefekten bei Kindern in Regionen mit hohem Verzehr wahrscheinlich kontaminierter Maisprodukte [27, 50]. Diese Zusammenhänge gilt es noch näher zu untersuchen, ebenso wie eine mögliche Rolle von Ko-Kontaminanten. Für Ochratoxin A und Deoxynivalenol liegen keine belastbaren epidemiologischen Daten vor, die eine Rolle in der Ätiologie von Erkrankungen stützen [30, 32, 50]. Dennoch sind biomarkerbasierte Analysen zur Exposition angezeigt, gerade in Kleinkindern, die aufgrund höherer Nahrungsaufnahme mehr Kontaminanten pro kg Körpergewicht aufnehmen als Erwachsene und wegen der auf anderem Weg für diese Mykotoxine geschätzten Expositionen auch oberhalb der TDI-Werte (s. oben [48, 49]).

Biomarker werden vor allem in Urin analysiert, da die Probenahme nichtinvasiv ist. In Feldstudien werden überwiegend Spot-Urine gewonnen, selten 24-h-Sammelurine, deren Gehalte eine noch bessere Schätzung der individuellen Exposition erlauben, weil Schwankungen in der Biomarkerausscheidung über den Tag dann nicht mehr ins Gewicht fallen. Eine Messung im Blut (Serum oder Plasma) spiegelt am besten die innere Exposition; doch die Blutentnahme aus der Vene erfordert den Einsatz medizinisch geschulter Personen und trifft bei Probanden eher auf Skepsis. Daher ist die Entwicklung neuer sensibler Methoden zur Biomarkernessung in geringen Blutmengen – mit einem kleinen Stich in die Fingerbeere gewonnenen – („dried blood spots“) ein vielversprechender Ansatz. Biomarkeranalysen in Milchproben können zum einen Aufschluss über die Exposition stillender Mütter geben, wenn ein Teil des aufgenommenen Mykoto-

xins aus deren Blut in die Milch übertritt. Zum anderen sind die Befunde für die Exposition der Säuglinge bedeutsam [52]. Gut untersucht in diesem Kontext sind bisher nur Aflatoxine (AFM₁) und Ochratoxin A (OTA). Übersichten für verschiedene Kontinente und Länder zeigen erhebliche Unterschiede in den Gehalten der Muttermilchproben [42, 52]: Analysen in Europa und Südamerika zeigen keine oder nur geringe Kontaminationen mit AFM₁ und OTAm, Analysen in verschiedenen afrikanischen und arabischen Ländern dagegen teilweise sehr hohe Konzentrationen, die Anlass zur Besorgnis geben. Im Biomonitoring beobachtete geografische Unterschiede spiegeln u. a. eine sehr stark nach Regionen variierende Prävalenz von Mykotoxinen in der Nahrung stillender Frauen und eine mangelnde Kontrolle dieser Kontaminanten gerade in Entwicklungsländern wider¹¹.

Die Kontamination von Lebensmitteln kann erheblich variieren, u. a. weil Befall mit toxinbildenden Schimmelpilzen (im Feld oder bei ungünstigen Lagerbedingungen) bekanntlich starke regionale und saisonale Unterschiede zeigt [4, 5]. Für Entwicklungsländer gibt es zwar einige Daten zum Auftreten verschiedener Mykotoxine in Lebens- und Futtermitteln (z. B. [3]), aber keine reguläre Überwachung dieser Kontaminanten. Wenn sich daher auf dem üblichen Weg (s. oben) die Exposition der Bevölkerung nicht oder nur unzureichend schätzen lässt, bieten Biomarkeranalysen einen alternativen Zugang mit der Möglichkeit, zwischen geringen und maßgeblichen Belastungen zu differenzieren [22, 40, 53].

Biomarkerbefunde integrieren die orale Aufnahme aus allen Lebensmitteln (fest und flüssig) aber auch eine mögliche Exposition über Inhalation und dermalen Kontakt [51]. Inwieweit es an Arbeitsplätzen und in Innenräu-

¹¹ Obwohl dies bei Säuglingen zu hohen Expositionen an AFM₁ und/oder OTA führen kann, sollte nicht zum Abstillen geraten werden, da die Kontamination der üblichen häuslichen Nahrung in diesen Ländern zu noch höheren Exposition bei Babys führen kann als Muttermilch.

Tab. 3 Regulierte Mykotoxine. Tolerierbare Aufnahmewerte und Angaben (ohne Gewähr) zu Höchstmengen in einigen Produkten für Erwachsene oder Kinder

Mykotoxin	TDI Wert µg/kg KG	Höchstmengen µg/kg bzw. µg/L	Produkte
Aflatoxin B ₁	NA ^a	2–8 0,10	Diverse Nüsse und Trockenfrüchte Formula für Säuglinge und div. Babynahrung
Aflatoxin M ₁	NA ^a	0,05/0,025	Milch und Milch-Produkte/Babynahrung
Citrinin	0,2 ^b (LNC)	2000	Rotschimmelreis-Präparate
Deoxynivalenol mit	1 ^c (gPMTDI)	500–750	Brot, Kleingebäck, Getreideerzeugnisse, Teigwaren
3-ADON und 15-A-DON	–	200	Babynahrung auf Getreidebasis
Fumonisine	2	500 200	Mais und Maiseerzeugnisse Cornflakes und Babynahrung mit Mais
Nivalenol	1,2	NN ^d	–
OTA	0,017	2–10 0,5	Getreideerzeugnisse, Röstkaffee, Traubensaft, Wein Babynahrung und diätetische Produkte
Patulin	0,4 ^e (PMTDI)	50 bzw. 25 10	Apfelsaft bzw. Apfelkompott Kleinkindernahrung
T-2- & H-T2-Toxin	0,1	NE ^f	Kleinkindernahrung
ZEN	0,25	75	Getreideerzeugnisse
ZEN	0,25	20	Babynahrung auf Getreidebasis

^aNA nicht anwendbar (s. Text)^bLNC level of no concern for nephrotoxicity (EFSA 2012 [18])^cgPMTDI vorläufiger Gruppenwert für DON plus 3-ADON und 15-ADON^dNN noch ohne^ePMTDI provisional maximal tolerable intake^fNE nicht erlaubt

men durch mykotoxinhaltige Materialien wie Stäube zu inhalativen Belastungen kommt, lässt sich z. B. über Vergleiche mit Kohorten ohne derartige Expositionen untersuchen. Außer den primär in Lebensmitteln auftretenden Mykotoxinen sind dabei auch andere von Interesse, z. B. Toxine aus *Stachybotrys chartarum* und *Aspergillus fumigatus* (Tab. 2 in [42]). Um deren mögliche Bedeutung bei unklaren gesundheitlichen Beschwerden abzuklären, wären geeignete Biomarker hilfreich.

Risikocharakterisierung

Ausgangspunkt für die Risikocharakterisierung sind Erkenntnisse zu Art und Stärke der Toxizität und zum Wirkmechanismus (unter Gefährdungspotenzial für etliche Mykotoxine beschrieben); sie bilden die Grundlage für das weitere Vorgehen internationaler Expertengremien bei der Ableitung von Standards

zum Schutz der Gesundheit (Grenzwerte für Expositionen ohne Schadwirkung).

Für Aflatoxine sind wegen des Wirkungsmechanismus a priori keine „sicheren“ Dosen ableitbar, weil auch geringe Expositionen noch irreversible Effekte erzeugen könnten. Für solche Kontaminanten (mutagen und kanzerogen) wird der „margin of exposure“ (MoE)-Ansatz gewählt, um die mit ermittelten Expositionen verbundenen Risiken zu bewerten [54]: Beim MoE von 10.000 werden die Restrisiken als tolerabel angesehen; deutlich geringere MoE signalisieren nicht mehr hinnehmbare Risiken und Handlungsbedarf.

Für andere Mykotoxine, bei denen sich für Wirkmechanismen und kritische Effekte die Annahme von Wirkschwellen begründen lässt, werden Dosen abgeleitet, bei denen keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen zu erwarten sind: Im Tierversuch nicht mehr wirksame Dosen (NOAEL, BMDL) werden durch Ex-

trapolationsfaktoren geteilt, um Humanwerte zum „tolerable daily intake“ (TDI) zu definieren. Beispiele sind Fumonisine (kanzerogen, aber nicht gentoxisch), Citrinin und Ochratoxin A (Nierentoxizität als kritischer Effekt) sowie das Mykoöstrogen Zearalenon und weitere Fusarientoxine (■ Tab. 3). Temporär auftretende Expositionen oberhalb des TDI bedeuten (wegen hoher Sicherheitsabstände) zwar noch keine reale Gefahr, geben aber Anlass für eine Suche nach Ursachen und Quellen mit dem Ziel, weitere Expositionen zu minimieren.

Die sehr begrenzte Datenlage zur Toxizität der Alternaria-Toxine gestattet bislang keine volle Risikocharakterisierung. Daher hat das CONTAM-Panel der EFSA für eine allererste Einschätzung den „threshold of toxicologic concern“ (TTC)-Ansatz gewählt, der zwischen gentoxischen und nicht-gentoxischen Substanzen differenziert: In 2011 vorliegende Expositionsschätzungen zeigten an, dass der TTC-Wert für AOH und AME teils überschritten wird, der für TeA dagegen nicht. Die EFSA Opinion [14] verweist auf große Unsicherheiten in der Bewertung und weiteren Forschungsbedarf.

Regulierung – Herausforderungen

Werte zur tolerablen Aufnahme (TDI) sind ein Eckpfeiler in der Risikocharakterisierung, aber auch Startpunkt für die Risikoregulierung von Mykotoxinen und/oder Gruppen von Mykotoxinen: Hier werden, unter Berücksichtigung von Daten zum Auftreten in diversen Produkten und zum Verzehr, dann Höchstmengen für diese Kontaminanten in relevanten Lebensmitteln berechnet [6]. Aktuelle Regelungen (nationale und EU-Verordnungen) sind im Internet verfügbar¹². Für die Nahrung von Kleinkindern als besonders empfindliche Gruppe werden oft strengere Grenzwerte festgelegt ([4]; ■ Tab. 3).

¹² Dokumente verfügbar unter <https://ec.europa.eu/jrc/en/eurl/mycotoxins/legislation> und/oder http://www.lgl.bayern.de/lebensmittel/chemie/schimmelpilzgifte/et_hoehstmengen_mykotoxine.htm

Mithilfe von Multimethoden zum Nachweis vieler Mykotoxine und Metabolite wird inzwischen auch das Vorkommen bislang nicht regulierter Kontaminanten in Lebensmitteln oder in Humanurinen analysiert [53, 55]. Die mögliche Bedeutung von Expositionen mit sog. „emerging mycotoxins“ (u. a. Beauvericin, Enniatine, Fusaroproliferin, Moniliformin) ist noch unklar: Zu deren Toxizität in vivo ist nur wenig bekannt, und es gibt (auch für *Alternaria*-Toxine) bislang keine klaren Zusammenhänge mit Erkrankungen bei Tier oder Mensch [55]. In-vitro-Befunde zur Zytotoxizität und Gentoxizität liefern zwar Hinweise zum Gefährdungspotenzial, doch erst Studien zum Wirkprofil (Art der Schädigung und Zielorgan?), zu Dosis-Effekt-Beziehungen und zur Kinetik erlauben es, die In-vivo-Relevanz bei real auftretenden Belastungen zu beurteilen. Das gilt auch für manchmal bei Tests in vitro mit unrealistisch hohen Konzentrationen beobachtete synergistische Effekte für Gemische.

Die Autorin verzichtet auf konkrete Empfehlungen, in der Hoffnung, dass der dargestellte Sachstand Interesse an Mykotoxinen wecken und verdeutlichen konnte, wo noch Forschungsbedarf zu offenen Fragen besteht. Denken Sie dabei an Aristoteles: „*Der Beginn aller Wissenschaft ist das Erstaunen, dass die Dinge so sind, wie sie sind.*“

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. G. H. Degen

Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund
Ardeystraße 67, 44139 Dortmund, Deutschland
degen@ifado.de

Danksagung. Meinem Doktorvater, Prof. Dr. Hans-Günter Neumann, danke ich den Einstieg ins Thema Mykotoxine: Fragen zum Hintergrund ausgeprägter Speziesunterschiede in der Suszeptibilität gegenüber Aflatoxin B₁ führten zur Identifizierung des Glutathion-Addukts von AFB₁-Epoxid, das in Ratte und Maus in deutlich unterschiedlichem Umfang gebildet wird (Degen & Neumann 1978, 1981). Viel später weckte Prof. Dr. Hermann M. Bolt mein Interesse an Konzepten für die mechanistisch begründete Ableitung von Grenzwerten für kanzerogene Substanzen und für weitere Aspekte der regulatorischen Toxikologie. Großer Dank gebührt auch Kooperationspartnern und ehemaligen Doktoranden (Katherine Muñoz, Nurshad Ali) für die Entwicklung und den Einsatz Biomarker-basierter Methoden zur Ermittlung von Mykotoxinexpositionen in Humanproben aus verschiedenen Teilen der Welt.

nen in Humanproben aus verschiedenen Teilen der Welt.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G.H. Degen gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

- Bennett JW, Klich M (2003) Mycotoxins. Clin Microbiol Rev 16:497–516
- Marin S, Ramos AJ, Cano-Sancho G, Sanchis V (2013) Mycotoxins: occurrence, toxicology and exposure assessment. Food Chem Toxicol 60:218–237
- Schatzmayr G, Streit E (2013) Global occurrence of mycotoxins in the food and feed chain: facts and figures. World Mycotoxin J 6:213–222
- Marroquin-Cardona AG, Johnson NM, Phillips TD, Hayes AW (2014) Mycotoxins in a changing global environment – a review. Food Chem Toxicol 69:220–230
- Paterson RRM, Lima N (2011) Further mycotoxin effects from climate change. Food Res Int 44:2555–2566
- Van Egmond HP, Schothorst RC, Jonker MA (2007) Regulations relating to mycotoxins in food. Anal Bioanal Chem 389:147–157
- Frisvad JC, Thrane U, Samson RA, Pitt JI (2006) Important mycotoxins and the fungi which produce them. Adv Exp Med Biol 571:3–31
- Ostry V, Malir F, Toman J, Grosse Y (2017) Mycotoxins as human carcinogens – the IARC Monographs classification. Mycotoxin Res 33:65–73. doi:10.1007/s12550-016-0265-7
- Boobis AR, Cohen SM, Dellarco VL, Doe JE, Fenner-Crisp PA, Moretto A et al (2016) Classification schemes for carcinogenicity based on hazard identification have become outmoded and serve neither science nor society. Regul Toxicol Pharmacol 82:158–166
- Kensler TW, Roebuck BD, Wogan GN, Groopman JD (2011) Aflatoxin: a 50-year odyssey of mechanistic and translational toxicology. Toxicol Sci 120:S28–S48
- Wogan GN, Kensler TW, Groopman JD (2012) Present and future directions of translational research on aflatoxin and hepatocellular carcinoma: a review. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess 29:249–257
- Turner PC (2013) The molecular epidemiology of chronic aflatoxin driven impaired child growth. Scientifica (Cairo). doi:10.1155/2013/152879
- Bösenberg H (1973) Aflatoxinwirkung bei Tier und Mensch. Z Lebensm Unters Forsch 151:245–249
- European Food Safety Authority (2011) Scientific opinion on the risks for public and animal health related to the presence of *Alternaria* toxins in food and feed. EFSA J 9:2407
- Solhaug A, Eriksen GS, Holme JA (2016) Mechanisms of action and toxicity of the mycotoxin alternariol. Basic Clin Pharmacol Toxicol 119:533–539
- Hickert S, Bergmann M, Ersen S, Cramer B, Humpf HU (2016) Survey of *Alternaria* toxin contamination in food from the German market using a rapid HPLC-MS/MS approach. Mycotoxin Res 32:7–18
- Hövelmann Y, Hickert S, Cramer B, Humpf HU (2016) Determination of exposure to the *Alternaria* toxin tenuazonic acid in a German population by stable isotope dilution HPLC-MS³. J Agric Food Chem 64:6641–6647
- European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Contaminants in the Food Chain (2012) Scientific opinion on the risks for public and animal health related to the presence of citrinin in food and feed. EFSA J 10:2605
- Flajs D, Peraica M (2009) Toxicological properties of citrinin. Arch Ind Hyg Toxicol 60:457–464
- Föllmann W, Behm C, Degen GH (2014) In vitro toxicity of citrinin and its metabolite dihydrocitrinone. Arch Toxicol 88:1097–1107
- Ali N, Blaszkewicz M, Degen GH (2015) Occurrence of the mycotoxin citrinin and its metabolite dihydrocitrinone in urines of German adults. Arch Toxicol 89:573–578
- Ali N (2016) Biological monitoring and exposure assessment for mycotoxins in inhabitants of Bangladesh and Germany. PhD Thesis, TU Dortmund, Germany. <https://eldorado.tu-dortmund.de/bitstream/2003/34862/1/Dissertation.pdf>. Zugriffen: 03.04.2017
- EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (2012) Scientific Opinion on ergot alkaloids in food and feed. EFSA J 10(7):2798. doi:10.2903/j.efsa.2013.3262
- Schiff PL (2006) Ergot and its alkaloids. Am J Pharm Educ 70(5):Article 98
- FAO, WHO (2012) Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Fumonisin. Who Food Addit Ser 65:325–794
- Voss KA, Smith GW, Haschek WM (2007) Fumonisin: Toxicokinetics, mechanism of action and toxicity. Animal Feed Sci Technol 137:299–325
- Riley RT, Torres O, Matute J, Gregory SG, Ashley-Koch AE, Showker JL et al (2015) Evidence for fumonisin inhibition of ceramide synthase in humans consuming maize-based foods and living in high exposure communities in Guatemala. Mol Nutr Food Res 59:2209–2224. doi:10.1002/mnfr.201500499
- European Food Safety Authority (2006) Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the commission related to ochratoxin A in food. EFSA J 365:1–56
- Pfohl-Leschkowicz A, Manderville RA (2007) Ochratoxin A: an overview on toxicity and carcinogenicity in animals and humans. Mol Nutr Food Res 51:61–99
- Mally A, Dekant W (2009) Mycotoxins and the kidney: modes of action for renal tumor formation by ochratoxin A in rats. Mol Nutr Food Res 53:467–478
- Mantle P (2016) Rat kidney cancers determined by dietary ochratoxin A in the first years of life. J Kidney Cancer VHL 3:1–10. doi:10.15586/jkcvhl.2016.58
- Stiborova M, Arlt V, Schmeisser H (2016) Balkan endemic nephropathy: an update on its aetiology. Arch Toxicol 90:2595–2615

33. Ringot D, Chango A, Schneider YJ, Larondelle Y (2006) Toxicokinetics and toxicodynamics of ochratoxin A, an update. *Chem Biol Interact* 159:18–46
34. WHO Food Additives Series 35, 647 Patulin (Inchem Report of 1995); verfügbar unter <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v35je16.htm>
35. Puel O, Galtier P, Oswald IP (2010) Biosynthesis and toxicological effects of patulin. *Toxins (Basel)* 2:613–631. doi:10.3390/toxins2040613
36. Glaser N, Stopper H (2012) Patulin: mechanisms of genotoxicity. *Food Chem Toxicol* 50:1796–1801
37. European Food Safety Authority (2013) Deoxynivalenol in food and feed: occurrence and exposure. *EFSA J* 11(10):56–3379. doi:10.2903/j.efsa.2012.2798
38. Payros D, Allasane-Kpembli I, Pierron A, Loiseau N, Pinton P, Oswald IP (2016) Toxicology of deoxynivalenol and its acetylated and modified forms. *Arch Toxicol* 90:2931–2957
39. Alizadeh A, Braber S, Akbari P, Garssen J, Fink-Gremmels J (2015) Deoxynivalenol impairs weight gain and affects markers of gut health after low-dose, short-term exposure of growing pigs. *Toxins (Basel)* 7:2071–2095
40. Ali N, Blaszkewicz M, Degen GH (2016) Assessment of deoxynivalenol exposure among Bangladeshi and German adults by a biomarker-based approach. *Toxicol Lett* 258:20–28. doi:10.1016/j.toxlet.2016.06.006
41. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (2013) Scientific opinion on risks for animal and public health related to the presence of nivalenol in food and feed. *Efsa J* 11(6):119–3262. doi:10.2903/j.efsa.2013.3262; (www.efsa.europa.eu/efsajournal)
42. Fromme H, Gareis M, Völkel W, Gottschalk C (2016) Overall internal exposure to mycotoxins and their occurrence in occupational and residential settings. *Int J Hyg Environ Health* 219:143–165
43. European Food Safety Authority (2011) Scientific opinion on the risks for public and animal health related to the presence of T-2 and HT-2 toxin in food and feed. *EFSA J* 9:2481
44. European Food Safety Authority (2011) Scientific opinion on the risks for public and animal health related to the presence of zearalenone in food. *EFSA J* 9:2197
45. Mally A, Solfrizzo M, Degen GH (2016) Biomonitoring of the mycotoxin zearalenone: current state-of-the art and application to human exposure assessment. *Arch Toxicol* 90:1281–1292
46. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (2016) Scientific opinion on the appropriateness to set a group health-based guidance value for zearalenone and its modified forms. *EFSA J* 14(4):4425. doi:10.2903/j.efsa.2016.4425
47. Rychlik M, Humpf HU, Marko D, Dänicke S, Mally A, Berthiller F et al (2014) Proposal of a comprehensive definition of modified and other forms of mycotoxins including “masked” mycotoxins. *Mycotoxin Res* 30:197–205
48. Sirot V, Fremy JM, Leblanc JC (2013) Dietary exposure to mycotoxins and health risk assessment in the second French total diet study. *Food Chem Toxicol* 52:1–11. doi:10.1016/j.fct.2012.10.036
49. Sprong RC, de Wit-Bos L, te Biesebeek JD, Alewijn M, Lopez P, Mengelers MJB (2016) A mycotoxin-dedicated total diet study in the Netherlands in 2013: Part III – exposure and risk assessment. *World Mycotox J* 9(1):109–127. doi:10.3920/WMJ2015.1905
50. Turner PC, Flannery B, Isitt C, Ali M, Pestka J (2012) The role of biomarkers in evaluating human health concerns from fungal contaminants in food. *Nutr Res Rev* 25:162–179
51. Degen GH (2011) Tools for investigating workplace-related risks from mycotoxin exposure. *World Mycotoxin J* 4(3):315–327. doi:10.3920/WMJ2011.1295
52. Warth B, Braun D, Ezekiel CN, Turner PC, Degen GH, Marko D (2016) Biomonitoring of mycotoxins in human breast milk: current state and future perspectives. *Chem Res Toxicol* 29:1087–1097. doi:10.1021/acs.chemrestox.6b00125
53. Gerding J, Ali N, Schwartzbord J et al (2015) A comparative study of the human urinary mycotoxin excretion patterns in Bangladesh, Germany and Haiti using a rapid and sensitive LC-MS/MS approach. *Mycotoxin Res* 31:127–136. doi:10.1007/s12550-015-0223-9
54. Benford D, Leblanc JC, Setzer RW (2010) Application of the margin of exposure (MoE) approach to substances which are genotoxic and carcinogenic. Example: Aflatoxin B₁ (AFB₁). *Food Chem Toxicol* 48:S34–S41
55. Gruber-Dorninger C, Novak B, Nagl V, Berthiller F (2016) Emerging mycotoxins: beyond traditionally determined food contaminants. *J Agric Food Chem*. doi:10.1021/acs.jafc.6b03413