

Mykotoxine in Lebens- und Futtermitteln – aktuelle Entwicklungen aus Sicht des NRL

Dr. Sabine Kemmlein

Erweiterung um Pflanzentoxine!

-> Nationales Referenzlabor für Mykotoxine und Pflanzentoxine in Lebens- und Futtermitteln

DAS INSTITUT | **LEBENSMITTELSICHERHEIT** | **PRODUKTSICHERHEIT** | **CHEMIKALIENSICHERHEIT**

Das BfR erhält neue Telefonnummern. Die alten Nummern sind ab dem 22. Februar 2019, 15 Uhr, nicht mehr gültig. Die BfR-Zentrale erreichen Sie wie gewohnt unter 030-18412-0.

Sie befinden sich hier: Startseite > Das Institut > Referenzlaboratorien > Mykotoxine

DAS INSTITUT

| |
|--|
| Leitbild |
| Gesetzlicher Auftrag |
| Zahlen und Fakten |
| Struktur |
| Arbeiten am BfR |
| Wissenschaftlicher Beirat |
| Bibliothek |
| Datenbanken |
| Gute Laborpraxis (GLP) |
| Grundsätze zur Guten wissenschaftlichen Praxis |
| Qualitätsmanagement |
| BfR-Kommissionen |
| Kooperationen |

Nationales Referenzlabor für Mykotoxine



Bei den Mykotoxinen (Schimmelpilzgifte) handelt es sich um sekundäre Stoffwechselprodukte, die durch Schimmelpilze gebildet werden.

Mykotoxine können bereits auf dem Feld oder erst während der Lagerung eines Lebens- oder Futtermittels gebildet werden. So ist ihr Vorkommen z. B. in Getreide, Obst, Gemüse, Nüssen, Schalenfrüchten, Kakao, Kaffee, Gewürzen sowie daraus hergestellten Produkten umfangreich in der Literatur beschrieben.

Gesundheitliche Risiken durch Mykotoxine

Mykotoxine können bei Mensch und Tier bereits in geringen Mengen akute Vergiftungen bzw. bei langfristiger Aufnahme chronische Gesundheitsschäden hervorrufen. Die hauptsächliche Aufnahme erfolgt mit der Nahrung. Bei Futtermitteln muss zudem berücksichtigt werden, dass darin enthaltene Mykotoxine auch in Lebensmitteln tierischen Ursprungs übergehen können (Transfer). Aufgrund ihrer toxikologischen Eigenschaften ist das Vorkommen von Mykotoxinen in Lebens- und Futtermitteln unerwünscht und daher besonders im Fokus der Risikobewertung. Die bekanntesten Vertreter der Mykotoxine sind:

- Aflatoxine

Folgen Sie uns:   

A-Z INDEX

A B C D E F G H I J
K L M N O P Q R S T
U V W X Y Z Ä Ö Ü

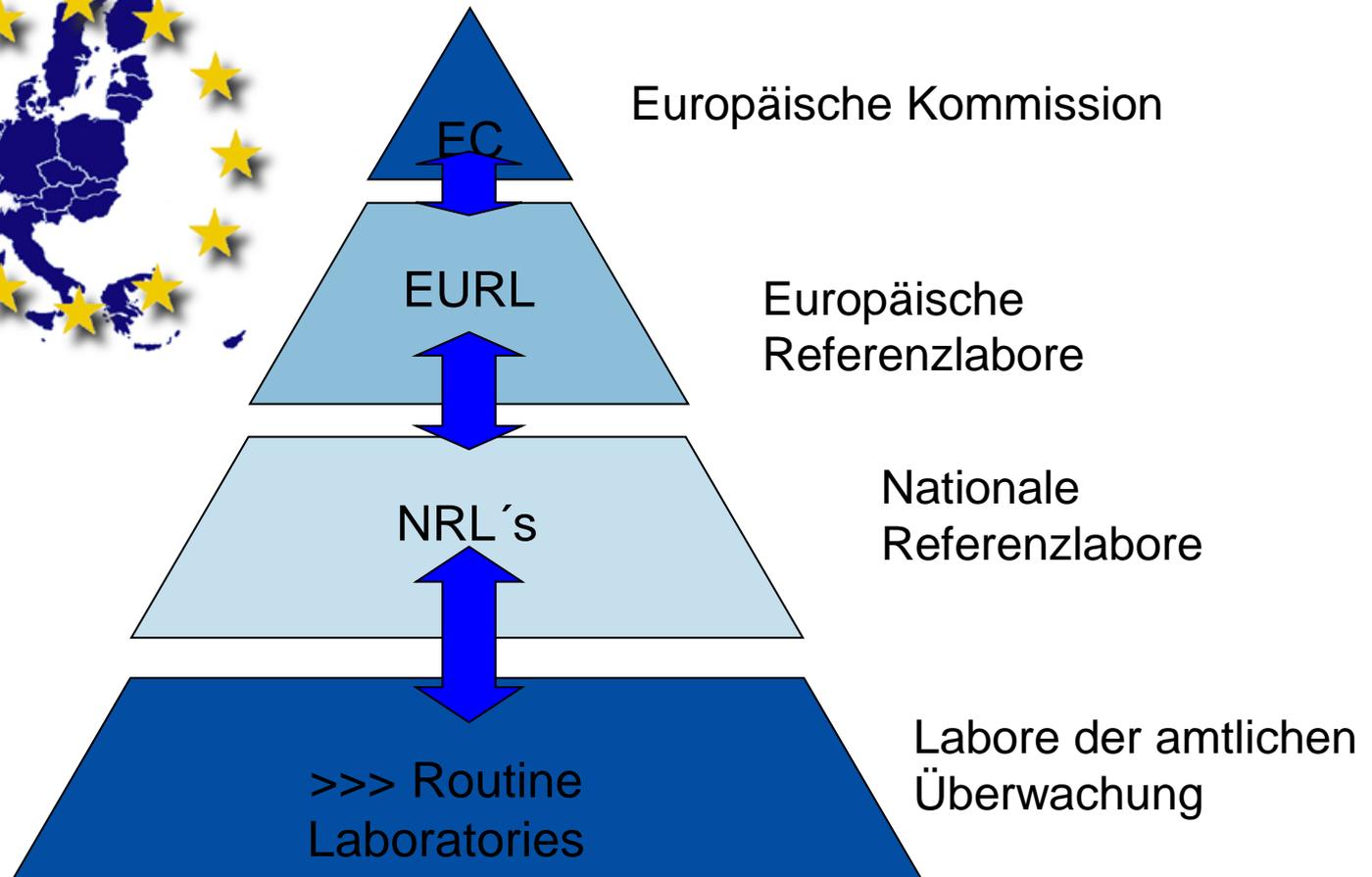
NACHGEFRAGT - UNSERE THEMEN FÜR SIE ERKLÄRT

Hier erhalten Sie einen schnellen und umfassenden Überblick zu verschiedenen Themen des BfR.

KONTAKT

Ansprechpartner
Dr. Sabine Kemmlin (Leiterin)
E-Mail
nrl_mykotoxine@bfr.bund.de
Fax
.....

Nationale Referenzlabore in der EU



Nationale Referenzlabore nach Verordnung (EU) 2017/625

Aufgaben u.a.

- Zusammenarbeit mit dem EURL und Weitergabe der Informationen des EURL an die zuständigen Behörden und amtl. Labore
- Teilnahme an Schulungen und Laborvergleichstests des EURL
- Koordinierung der Tätigkeiten der benannten amtlichen Laboratorien mit dem Ziel Methoden für Laboranalysen zu harmonisieren und zu verbessern
- Ggf. Organisation von Laborvergleichstests oder Eignungsprüfungen zwischen amtlichen Laboratorien – Einleitung von Folgemaßnahmen und Information der zuständigen Behörden
- u.w.

Was sind Mykotoxine?

Mykotoxine sind sekundäre Stoffwechselprodukte, die durch Schimmelpilze gebildet werden

mehr als 300-400 Mykotoxine sind bekannt

sehr hitzestabil

die Exposition von Mensch bzw. Tier erfolgt hauptsächlich über den Verzehr von kontaminierten Lebens- bzw. Futtermitteln

inhomogene Verteilung im Lebens- und Futtermittel!

Mykotoxine – Daten zum Vorkommen in Deutschland/Europa

- Berichte zur Lebensmittelsicherheit des BVL (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit)

https://www.bvl.bund.de/DE/08_PresseInfothek/04_Publikationen/03_Berichte/infothek_berichte_node.html

- Ergebnisse der Futtermittelüberwachung

https://www.bmel.de/DE/Tier/Tierernaehrung/_texte/FuttermittelJahresueberwachung.html

- Jahresberichte der Bundesländer

- Berichte der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA)

Kontaminationswege

Feldpilze

- Befall der Pflanze während bestimmter Wachstumsphasen
- Saisonal unterschiedlich, abhängig von Witterungsbedingungen
- Toxine: z.B. Trichothecene, Fumonisine, Zearalenon

Kontamination befallener Partien *nicht* vermeidbar
– aber durch Agrartechnologie reduzierbar!

Lagerpilze

- Pilzwachstum während der Reife, Lagerung (Aspergillus, Penicillium) und Verarbeitung (z.B. unsachgemäßer Silierung)
- Toxine: z.B. Aflatoxine, Ochratoxine



Mykotoxine – historisch betrachtet

- Mittelalter:** St. Antonius Feuer (Mutterkorn)
- 1891:** neurologische Störungen und Tod bei Pferden
„Moldy corn poisoning“
- 1910:** *Aspergillus flavus* ist giftig (Kühl, 1910)
- 1928:** Nierenerkrankung beim Schwein durch verschimmelteres Futter
- 1943-44:** Alimentäre toxische Aleukie beim Menschen
- 1960:** Turkey X disease (Aflatoxine)
- 1963:** Isolierung von Aflatoxin B1
- 1972:** Isolierung von Deoxynivalenol
- 1988:** Isolierung von Fumonisin B1

...heute: Epidemiologische Studien:
Speiseröhrenkrebs, Neuralrohrdefekte,
Leberkarzinome



Pieter Bruegel the Elder,
The Fight between Carnival and
Lent, 1559

Toxizität

Akut

Bakterientoxine

Botulinus --> LD₅₀ 3.2 x 10⁻⁷ mg/kg KG

Phykotoxine

Saxitoxin → LD₅₀ 2.4 x 10⁻³ mg/kg KG

Einige Pflanzengifte

Aconitin → LD₅₀ 1 mg/kg KG

Mykotoxine

Aflatoxin B1 → LD₅₀ 4,2 mg/kg KG

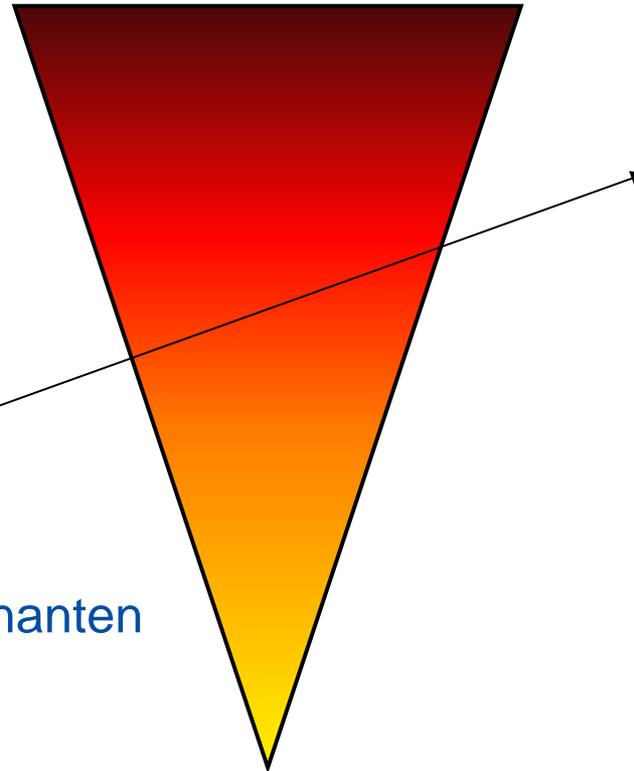
Anthropogene Kontaminanten

Quecksilberchlorid → LD₅₀ 166 mg/kg KG

Pestizide

DDT → LD₅₀(Maus) 150-300 mg/kg KG

Hoch



Niedrig

Chronisch

Mykotoxine

z.B. Aflatoxin B₁

Anthropogene Kontaminanten

z.B. Seveso-Dioxin

Einige Pflanzengifte

z.B. Aconitin

Phykotoxine

z.B. Okadasäure

Bakterientoxine

z.B. Botulismus-Toxin

Pestizide

z.B. Pyrethrum

LD₅₀ - Median Lethal Dose: Letale Dosis, bei der 50% aller Versuchstiere, denen eine bestimmte Giftmenge verabreicht wurde, sterben.

Nach T. Kuiper-Goodman,
FNA/ANA 23, 1999

Toxizität

Tab. 1 Wichtige Mykotoxine in Lebensmitteln

| Mykotoxin/Gruppe | Hauptproduzenten | Symptome und toxische Effekte | Literatur (Reviews) |
|--|---|--|---------------------|
| Aflatoxine AFB ₁ , B ₂ , G ₁ , G ₂ AFM ₁ | <i>Aspergillus flavus</i> und <i>A. parasiticus</i> Säugetier-Metabolit | Lebertoxisch, mutagen, kanzerogen, immunsuppressiv | [1, 10, 12] |
| Alternaria-Toxine | <i>Alternaria spp.</i> , <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: Gangräne und neurologische Symptome | [23] |
| Fumonisine FB ₁ , FB ₂ | <i>Fusarium vertillioides</i> , <i>F. proliferatum</i> | Kanzerogen, leber- und nierentoxisch, Gehirn (Pferd), Lunge (Schwein) | [25] |
| Nivalenol Typ B Trichothecen | <i>Fusarium spp</i> | 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 spp</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Byssoschlamis spp</i> | 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. vertillioides</i> | Östrogen, reprotoxisch | [44, 45] |

G.H. Degen, Bundesgesundheitsbl 2017 · 60:745–756; DOI 10.1007/s00103-017-2560-7

Regelungen zu Höchstgehalten - Lebensmittel

- **Verordnung (EG) Nr. 1881/2006 - Festsetzung der Höchstgehalte für bestimmte Kontaminanten in Lebensmitteln**
 - Aflatoxin B1, Aflatoxin B2, Aflatoxin G1, Aflatoxin G2
 - Ochratoxin A
 - Patulin
 - Deoxynivalenol
 - Zearalenon
 - Fumonisin B1, Fumonisin B2
 - Citrinin
 - Ergotalkaloide indirekt über Mutterkorn-Sklerotien
- **Empfehlung über das Vorhandensein der Toxine T-2 und HT-2 in Getreiden und Getreideerzeugnissen (2013/165/EU); Richtwerte für den Bereich Lebens- & Futtermittel**
- **Verordnung zur Begrenzung von Kontaminanten in Lebensmitteln (Kontaminanten-Verordnung - KmV)**

Regelungen zu Höchstgehalten – Futtermittel

- **Richtlinie 2002/32/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 7. Mai 2002 über unerwünschte Stoffe in der Tierernährung**

Aflatoxin B1

Ergotalkaloide indirekt über Mutterkorn

- **Empfehlung betreffend das Vorhandensein von Deoxynivalenol, Zearalenon, Ochratoxin A, T-2- und HT-2-Toxin sowie von Fumonisin in zur Verfütterung an Tiere bestimmten Erzeugnissen (2006/576/EG)
Richtwerte**
- **Empfehlung (EU) 2016/1319 zur Änderung der Empfehlung 2006/576/EG in Bezug auf Deoxynivalenol, Zearalenon und Ochratoxin A in Heimtierfutter;
Richtwerte**
- **Futtermittelverordnung**

Regelungen zur Probenahme und Analytik

- **VERORDNUNG (EG) Nr. 401/2006 DER KOMMISSION vom 23. Februar 2006 zur Festlegung der Probenahmeverfahren und Analysemethoden für die amtliche Kontrolle des Mykotoxingehaltes von Lebensmitteln**
- **VERORDNUNG (EG) Nr. 152/2009 DER KOMMISSION vom 27. Januar 2009 zur Festlegung der Probenahmeverfahren und Analysemethoden für die amtliche Untersuchung von Futtermitteln**

Analytik

1. Extraktion

2. Probenaufreinigung

3. Aufkonzentration



Anzahl publizierter standardisierter Analyseverfahren für die Futter- und Lebensmittelüberwachung

- CEN (European Committee for Standardization)/
DIN (Deutsches Institut für Normung): **27**
- §64 amtliche Sammlung von Untersuchungsverfahren (LFGB): **35**

Weitere Analyseverfahren in der Vorbereitung



Aktuelle Entwicklungen - Risikobewertung

Table 1. Mycotoxin opinions of the EFSA CONTAM Panel including the health-based guidance values (HBGVs) and reference points used in the human and animal risk assessments, where reported.¹

| Mycotoxin(s) covered in the opinion | Opinion on | | Reference points for risk assessments | | Year of EFSA reference |
|-------------------------------------|------------|------|---|--|------------------------|
| | Food | Feed | HBGV for human risk assessment | Reference points for animal risk assessment ² | |
| Aflatoxin B ₁ | | x | | not identified | 2004a |
| Deoxynivalenol | | x | | NOAELs, LOAELs | 2004b |
| Zearalenone | | x | | not identified | 2004c |
| Ochratoxin A | | x | | LOAELs | 2004d |
| Ergot alkaloids | | x | | not identified | 2005a |
| Fumonisin | | x | | NOAELs, LOAELs | 2005b |
| Ochratoxin A | x | | TWI 120 ng/kg bw | | 2006 |
| Aflatoxins ³ | x | | BMDL 170 ng/kg bw per day | | 2007a |
| Aflatoxins ⁴ | x | | | | 2009 |
| Ochratoxin ⁵ | x | | | | 2010a |
| Zearalenone | x | | TDI 0.25 µg/kg bw | | 2011b |
| <i>Alternaria</i> toxins | x | x | TTC approach applied | NOAELs, LOAELs | 2011c |
| T-2 and HT-2 toxins | x | x | group TDI 100 ng/kg bw | NOAELs, LOAELs, BMDL | 2011a |
| Ergot alkaloids | x | x | group ARfD 1 µg/kg bw group TDI 0.6 µg/kg bw | NOAELs | 2012b |
| Phomopsis | x | x | not established | not identified | 2012c |

Aktuelle Entwicklungen - Risikobewertung

Table 1. Mycotoxin opinions of the EFSA CONTAM Panel including the health-based guidance values (HBGVs) and reference points used in the human and animal risk assessments, where reported.¹

| Mycotoxin(s) covered in the opinion | Opinion on | | Reference points for risk assessments | | Year of EFSA reference |
|--|------------|------|---|-------------------------------------|------------------------|
| | Food | Feed | HBGV for human | Reference points for animal | |
| Citrinin | x | x | other approach, see opinion | NOAELs, LOAELs | 2012d |
| Sterigmatocystin | x | x | other approach, see opinion | not identified | 2013a |
| Nivalenol | x | x | TDI 1.2 µg/kg bw | LOAELs | 2013b |
| Deoxynivalenol ⁶ | x | | PMTDI 1 µg/kg bw ⁷ | | 2013c |
| Beauvericin and enniatins | x | x | other approach, see opinion | NOAELs, other approach, see opinion | 2014a |
| Fumonisin, zearalenone, T-2 and HT-2 toxins and nivalenol + modified forms | x | x | group PMTDI 2 µg/kg bw for fumonisins + modified forms ⁷ HBGVs established by EFSA (2011b,a, 2013b) used for other toxins | NOAELs, LOAELs, BMDL | 2014b |
| Zearalenone + modified forms | x | | group TDI 0.25 µg/kg bw | | 2016a |
| T-2 and HT-2 toxins + modified forms | x | | group ARfD 0.3 µg/kg bw group TDI 0.02 µg/kg bw | | 2017c |
| Nivalenol + modified forms | x | | group ARfD 14 µg/kg bw group TDI 1.2 µg/kg bw | | 2017d |
| Zearalenone + modified forms | | x | | NOAELs, LOAELs | 2017e |
| Deoxynivalenol and acetylated + modified forms | x | x | group ARfD 8 µg/kg bw per eating occasion group TDI 1 µg/kg bw | NOAELs, BMDLs | 2017a |

¹ ARfD = acute reference dose; BMDL = 95% lower confidence limit for the benchmark dose response (note that BMDL is not a health based guidance value but a reference point from which it could be calculated by applying uncertainty factors); bw = body weight; LOAEL = lowest-observed-adverse-effect level; NOAEL = no-observed-adverse-effect level; PMTDI = provisional maximum tolerable daily intake; TDI = tolerable daily intake; TWI = tolerable weekly intake; TTC = threshold of toxicological concern.

Aktuelle Entwicklungen - Risikobewertung

EFSA Publikationen in 2018

- Daten zur Exposition von **Ergotalkaloiden**
- **4,15-Diacetoxyscirpenol** in Lebens- und Futtermitteln
- **Fumonisine**, deren modifizierte und maskierte Formen in Futtermitteln
- Gesundheitsbezogene Richtwerte für **Fumonisine** und deren modifizierten Formen
- Umfangreiche Literaturrecherche zu **Fumonisinen** and deren modifizierten Formen
- Effekte auf die Gesundheit: Erhöhung des Höchstgehaltes für **Aflatoxine** von 4 to 10 µg/kg in Erdnüssen u.w.
- **Moniliformin** in Leben- und Futtermitteln

Aktuelle Entwicklungen - Aufgaben für das NRL

- ❖ **Erweiterung der Analytik um neue Analyten**
- ❖ **Weiterentwicklung der bestehenden Analytik für neue Analyt-Matrixkombinationen**
- ❖ **Erhöhung der Robustheit einzelner Verfahren**
- ❖ **Multitoxinanalytik: Bestätigungs-/Screeningverfahren**
- ❖ **Harmonisierung der analytischen Qualitätssicherung in den Laboren der amtlichen Überwachung**
- ❖ **Referenzmaterialien**



Aktuelle Entwicklungen - Fokus des NRL in 2018/2019

I. Standardisierung eines Analyseverfahrens für Ergotalkaloide in Mehl, Brot und Backwaren mittels LC-MS/MS

- LFGB § 64 amtliche Sammlung von Untersuchungsverfahren
- in Zusammenarbeit mit:
BVL, Max Rubner Institut Detmold, Chemisches Veterinär- und Untersuchungsamt Sigmaringen
- Methodvalidierungsstudie in 2018/2019
- Publikation des amtlichen Untersuchungsverfahrens vsl. in 2020



Aktuelle Entwicklungen - Fokus des NRL in 2018/2019

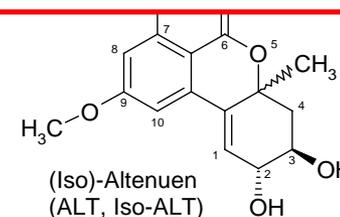
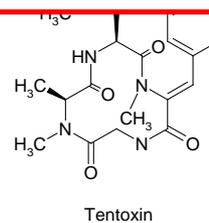
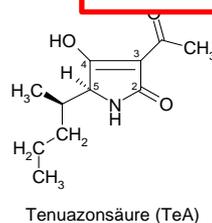
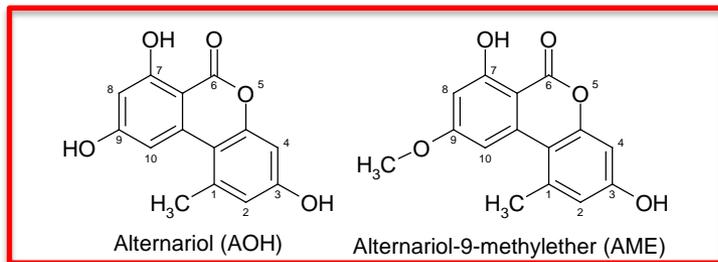
II. Laborvergleichsuntersuchung für die Labore der amtlichen Überwachung zu Alternariatoxinen in Tomatenprodukten



- Zur begleitenden Vorbereitung des Projektmonitoring durch die Bundesländer im Rahmen des Monitoring §§ 50–52 LFGB

- Alternariol, Alternariamonomethylether

Expositionsabschätzung der EFSA ergab Überschreitung des Threshold of Toxicological Concern (TTC) für AOH und AME



- Tomatenketchup, Tomatensaft, passierte und gestückelte Tomaten



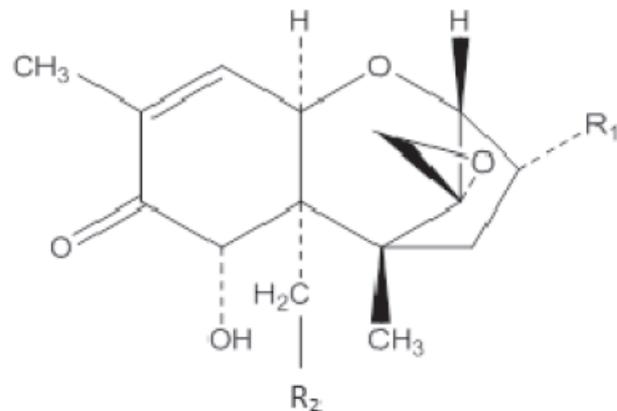
Danke für Ihre Aufmerksamkeit

Dr. Sabine Kemmlein

Bundesinstitut für Risikobewertung
Max-Dohrn-Str. 8-10 ● 10589 Berlin
Tel. 030 - 184 12 - 0 ● Fax 030 - 184 12 - 47 41
bfr@bfr.bund.de ● www.bfr.bund.de

Aktuelle Entwicklungen - Fokus des NRL in 2018/2019

III. Einbindung der modifizierten Formen von Deoxynivalenol (DON) in die Analytik von Getreide und Getreideprodukten:



| | R ₁ | R ₂ |
|-----------------|----------------|----------------|
| DON | -OH | -OH |
| 3-Ac-DON | -OAc | -OH |
| 15-Ac-DON | -OH | -OAc |
| DON-3-glucoside | -Ogluc | -OH |

- Validierung des Analyseverfahrens



Unterstützung der Labore der amtlichen Überwachung

Nationale Referenzlabore nach Verordnung (EU) 2017/625

Aufgaben

- Ggf. Validierung von Reagenzien und die Reagenzienchargen
- Führen von aktuellen Listen über verfügbare Referenzsubstanzen und Reagenzien sowie der Hersteller und Lieferanten
- Durchführung von Schulungen für das Personal der amtlichen Laboratorien, falls erforderlich
- u.w.

Kontaminationswege – Lagerpilze

- Pilzwachstum während der Reife, Lagerung (Aspergillus, Penicillium) und Verarbeitung (z.B. unsachgemäßer Silierung)
- Toxinbildung (z.B. **Aflatoxine**, Ochratoxine, Mycophenolsäure)

