

# **Bedeutung von Mykotoxinen für die Sicherheit pflanzlicher Lebens- und Futtermittel**

Ronald Maul

# Übersicht

- 1) Einleitung
- 2) Daten und Trends zum Vorkommen
- 3) Einflüsse auf das Vorkommen von Mykotoxinen
- 4) Bedeutung des parallelen Auftretens verschiedener Mykotoxine
- 5) “emerging” und “modified mycotoxins”
- 6) Zusammenfassung und Ausblick



# Einleitung



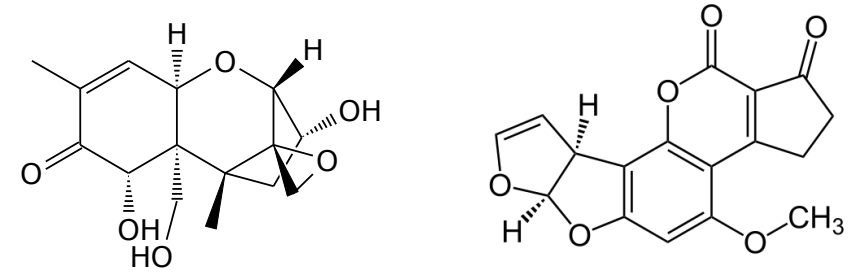
Kontamination von Lebensmitteln v.a. durch Schimmelpilze der Gattungen

*Fusarium*

*Aspergillus*

*Penicillium*

## Mykotoxine



Deoxynivalenol

Zearalenon

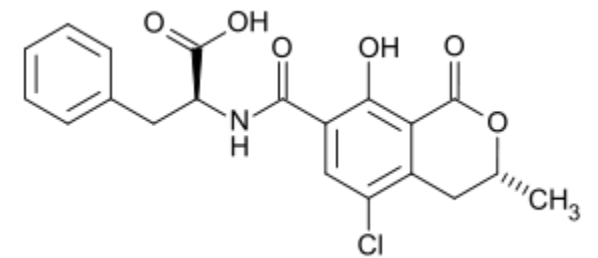
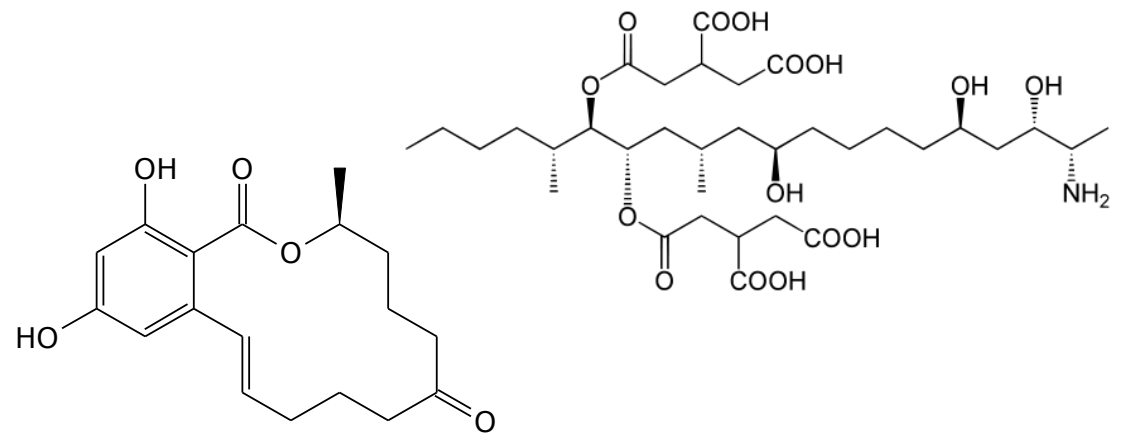
Fumonisine

T-Toxine

Patulin

Ochratoxin A

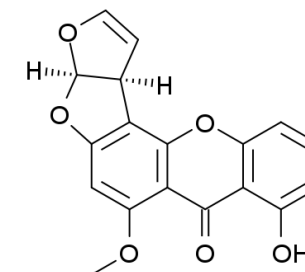
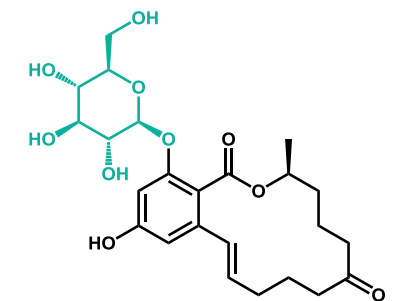
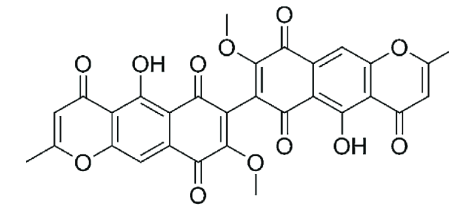
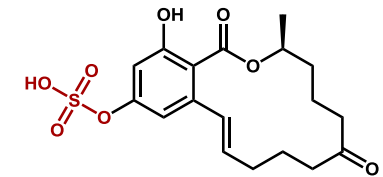
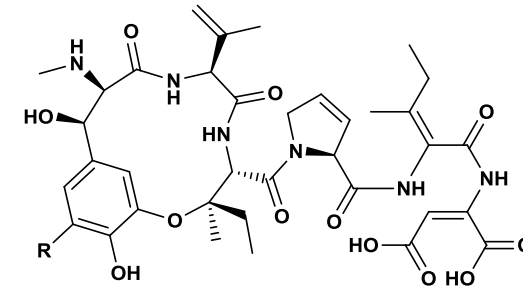
Aflatoxine



# Einleitung



emerging  
& modified  
mycotoxins



*Alternaria*-Toxine, Ergot-Alkaloide

Enniatine, Beauvericin, Phomopsine

„modified mycotoxins“ → Konjugate bekannter Mykotoxine

- Konjugation MIT z.B. Zucker oder Sulfat
- Konjugate AN Matrixbestandteilen



# Einleitung

## - Was ist ein Mykotoxin? -

**John I. Pitt in „Foodborne Infections and Intoxications“:** Mycotoxins are fungal metabolites which when ingested, inhaled, or absorbed through the skin can **cause disease or death** in humans and domestic animals, including birds. [...] Fungi produce a large number of metabolites, but only a few are classified as mycotoxins, i.e., they have been demonstrated to cause illness. in *Foodborne Infections and Intoxications (Fourth Edition)* (Eds.: J. G. Morris, M. E. Potter), Academic Press, San Diego, **2013**, pp. 409-418.

**LAVES:** Als Mykotoxine werden Stoffwechselprodukte bezeichnet, die von Schimmelpilzen gebildet werden und **aufgrund ihrer Toxizität** (=Giftigkeit) zu den unerwünschten Rückständen in Lebensmitteln gehören. Niedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit  
[https://www.laves.niedersachsen.de/lebensmittel/rueckstaende\\_verunreinigungen/73398.html](https://www.laves.niedersachsen.de/lebensmittel/rueckstaende_verunreinigungen/73398.html) (03.09.2018)

**VIS Bayern:** Mykotoxine sind zumeist niedermolekulare, **für Mensch und Tier giftige Stoffwechselprodukte** niederer Pilze, die in Nahrungs- und Futtermitteln bei ungünstigen Bedingungen bereits auf dem Feld und/oder bei Lagerung, Transport und Weiterverarbeitung entstehen  
Bayerisches Staatsministerium für Umwelt und Verbraucherschutz  
[https://www.vis.bayern.de/ernaehrung/lebensmittelsicherheit/unerwuenschte\\_stoffe/mykotoxine.htm](https://www.vis.bayern.de/ernaehrung/lebensmittelsicherheit/unerwuenschte_stoffe/mykotoxine.htm) (03.09.2018)

**Wikipedia:** Mykotoxine (Schimmelpilzgifte) sind sekundäre Stoffwechselprodukte aus Schimmelpilzen, die bei Wirbeltieren bereits **in geringsten Mengen** giftig wirken können. <https://de.wikipedia.org/wiki/Mykotoxin> (03.09.2018)

# Einleitung

- Was ist ein Mykotoxin? -

(Minimal)Konsens:

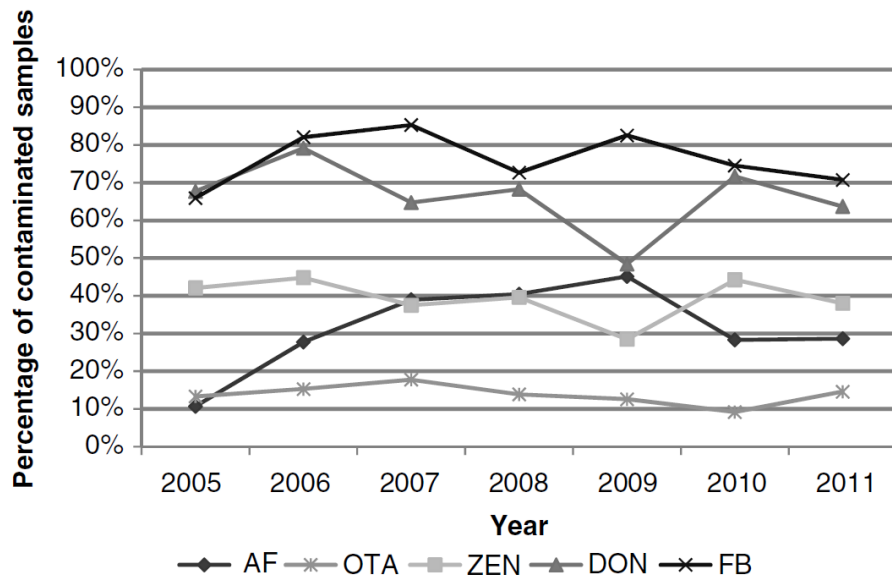
- Von Schimmelpilzen gebildete Naturstoffe
- Giftig für Mensch und (Wirbel)Tiere
- Intensität und Art der toxischen Wirkung sind nicht definiert!

# Vorkommen von Mykotoxinen

**“laut FAO sind etwa 25% der weltweiten Getreideproduktion mit Mykotoxinen verunreinigt”**

*Jedoch...*

aktuelle Publikationen liefern Zahlen von 70% bis zu fast 100%!



**Figure 5.** Percentage of maize samples testing positive for aflatoxins (AF), ochratoxin A (OTA), zearalenone (ZEN), deoxynivalenol (DON) or fumonisins (FB) each year.

“Prozentuales Auftreten” der wichtigsten Mykotoxine in Mais seit ca. 15 Jahren weitgehend konstant

Sensitivität und Multianalytendetektion wurden deutlich verbessert

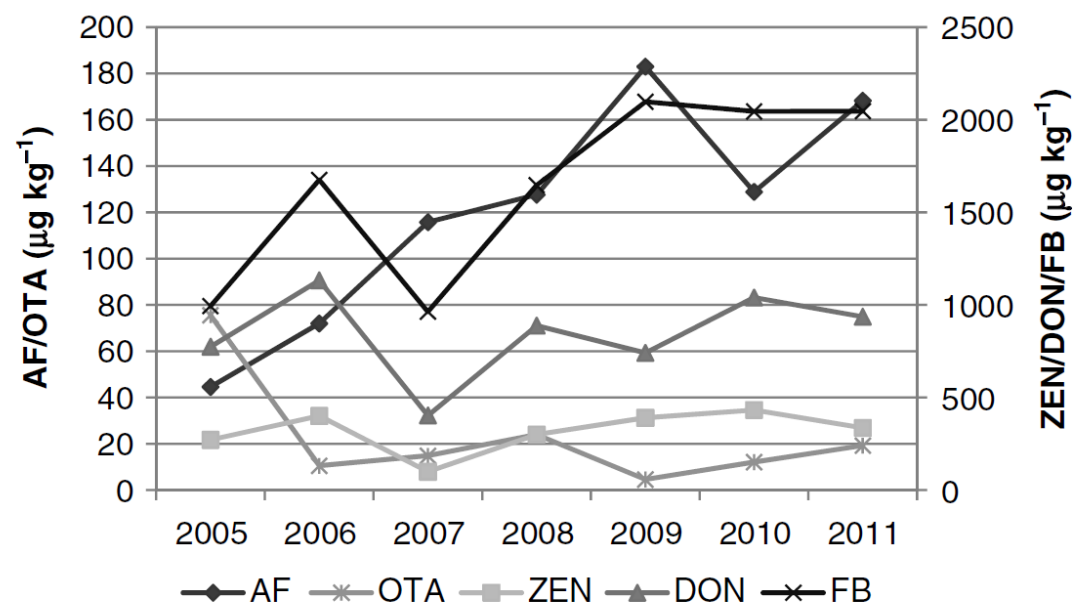
→ Mehr “kontaminierte” Proben

E. Streit, K. Naehrer, I. Rodrigues, G. Schatzmayr, *Journal of the Science of Food and Agriculture* **2013**, 93, 2892-2899.

# Vorkommen von Mykotoxinen

## - Historische Entwicklung -

### Gehalte verschiedener Mykotoxine in Mais aus Asien



**Figure 6.** Average concentrations of aflatoxins (AF), ochratoxin A (OTA), zearalenone (ZEN), deoxynivalenol (DON) or fumonisins (FB) ( $\mu\text{g kg}^{-1}$ ) in contaminated maize samples in Asia.

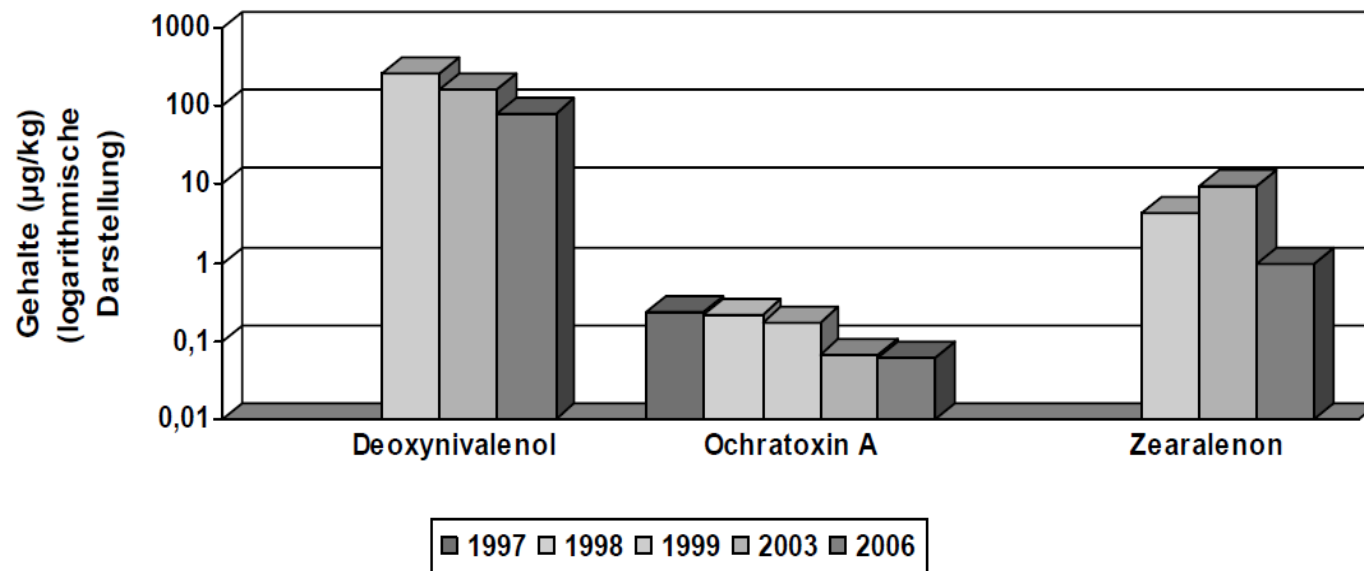
E. Streit, K. Naehrer, I. Rodrigues, G. Schatzmayr, *Journal of the Science of Food and Agriculture* **2013**, 93, 2892-2899.

# Vorkommen von Mykotoxinen

## - Historische Entwicklung -

### Mittlere Mykotoxingehalte in Weizenkörnern in D

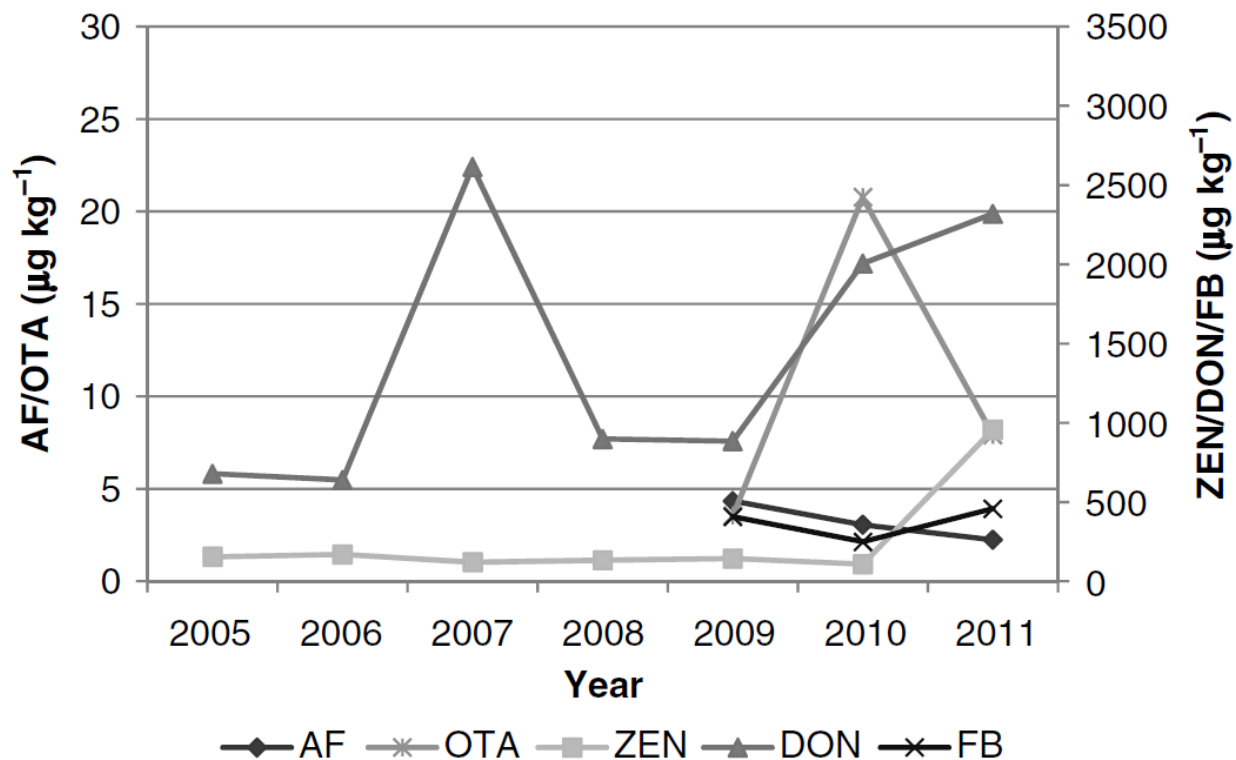
Quelle: BVL-Lebensmittelmonitoring



# Vorkommen von Mykotoxinen

## - Historische Entwicklung -

### Gehalte verschiedener Mykotoxine in Weizen

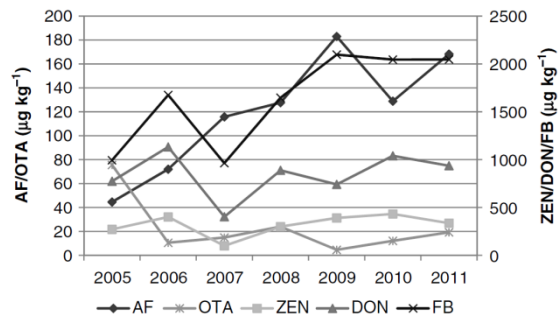


**Figure 13.** Average concentrations of aflatoxins (AF), ochratoxin A (OTA), zearalenone (ZEN), deoxynivalenol (DON) or fumonisins (FB) ( $\mu\text{g kg}^{-1}$ ) in contaminated wheat and wheat bran samples (global).

E. Streit, K. Naehrer, I. Rodrigues, G. Schatzmayr, *Journal of the Science of Food and Agriculture* **2013**, 93, 2892-2899.

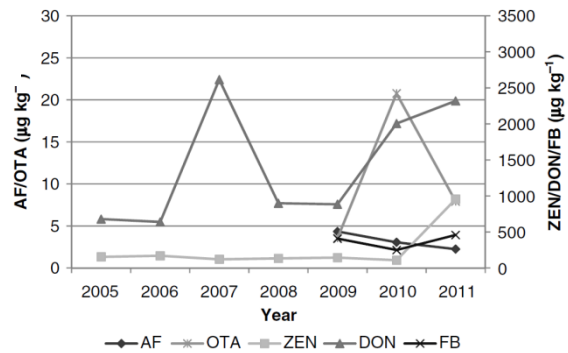
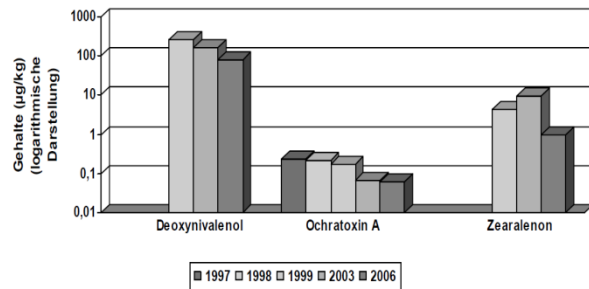
# Vorkommen von Mykotoxinen

## - Historische Entwicklung -



Gehalte verschiedener Mykotoxine in Weizen oder Mais

→ Keine klaren Trends aber eine hohe Varianz!



# Vorkommen von Mykotoxinen in Mais

## - Geographische Trends -

**Table 2.** Mycotoxin occurrence in corn samples surveyed in North and South America and in Central and Southern Europe (no corn samples sourced in Northern Europe were surveyed).  
→ 2009 bis 2011 Analyse von 23781 Maisproben weltweiter Herkunft

CORN	North America					South America					Central Europe					Southern Europe				
	Afla	ZEN	DON	FUM	OTA	Afla	ZEN	DON	FUM	OTA	Afla	ZEN	DON	FUM	OTA	Afla	ZEN	DON	FUM	OTA
Number of tested samples	375	395	390	466	126	809	321	322	807	147	16	379	535	30	21	42	52	59	48	31
Positive (%)	26	29	79	39	10	25	43	17	92	12	31	39	72	60	10	36	21	47	90	29
Average of positive (ppb)	67	251	1,085	1,357	5	7	176	214	3,226	133	2	123	1,421	2,180	2	9	290	985	2,271	15
Maximum (ppb)	920	4,787	24,900	22,900	18	273	1,800	939	53,700	355	3	849	26,121	7,680	3	44	1,546	3,851	11,050	46
Average (ppb)	17	74	857	533	1	2	75	37	2,966	16	1	47	1,028	1,308	0	3	61	468	2,035	4
Median of positive (ppb)	10.1	86.4	565.0	490.0	2.3	1.8	87.1	172.0	2,008.0	71.3	1.5	78.5	716.0	684.0	2.4	4.0	166.0	523.0	1,407.0	9.3
1st quartile of positive (ppb)	2.6	59.9	300.0	280.0	1.4	1.0	40.4	140.0	859.5	20.0	1.4	42.3	431.5	276.3	2.2	1.6	73.5	308.5	756.0	1.5
3rd quartile of positive (ppb)	62.3	167.8	931.0	1,160.5	3.1	4.9	222.0	241.4	3,890.0	274.8	1.8	155.0	1,575.5	4,503.8	2.5	11.6	275.5	705.0	3,265.5	28.8

**Table 3.** Mycotoxin occurrence in corn samples surveyed in North, South-East and South Asia and in Oceania.

CORN	North Asia					South-East Asia					South Asia					Oceania				
	Afla	ZEN	DON	FUM	OTA	Afla	ZEN	DON	FUM	OTA	Afla	ZEN	DON	FUM	OTA	Afla	ZEN	DON	FUM	OTA
Number of tested samples	447	470	477	443	420	330	319	218	326	218	108	108	106	108	107	11	11	11	11	11
Positive (%)	12	67	92	75	10	71	20	45	83	12	82	9	22	74	27	18	27	27	64	9
Average of positive (ppb)	114	437	1,154	2,816	4	146	288	307	1,568	9	240	269	278	845	31	3	636	182	2,823	1
Maximum (ppb)	4,687	7,446	15,073	23,499	19	6,105	2,601	4,805	19,289	80	2,230	1,099	1,150	6,196	400	5	1,251	249	5,438	1
Average (ppb)	13	292	1,062	2,111	0	104	59	140	1,293	1	197	25	60	626	8	1	173	50	1,796	0
Median of positive (ppb)	7.0	176.0	640.0	1,518.5	1.4	38.0	97.0	182.0	1,033.0	3.0	96.0	78.5	190.0	541.0	7.4	3.0	626.0	179.0	2,344.0	1.2
1st quartile of positive (ppb)	2.0	63.9	309.5	592.5	0.7	11.0	51.0	103.5	552.0	0.75	13.0	67.3	104.0	293.3	2.0	2.0	328.0	148.5	1,453.0	1.2
3rd quartile of positive (ppb)	35.5	435.0	1,444.5	3,593.5	4.1	137.5	206.0	351.5	1,720.0	6.3	312.0	174.3	348.5	796.0	15.0	4.0	938.5	214.0	4,023.0	1.2

Rodrigues, K. Naehrer, *Toxins* 2012, 4, 663-675.

- 81% positiv für mindestens ein Mykotoxin
- Klare regionale Unterschiede erkennbar

# Ökologischer vs. Konventioneller Anbau

## - Agronomische Auswirkungen auf die Mykotoxingehalte -

**Table 2**  
Fungal incidence (*Fusarium* spp., *Aspergillus* spp. and *Penicillium* spp.) in organic and conventional maize in 2010–2011.

Maize type	Year	Samples (total)	Fungal incidence (%)			<i>Fusarium</i> spp. incidence (%)		
			Min	Max	Avg	Min	Max	Avg
Organic	2010	24	16	100	74.8	8	96	47.3
Conventional		6	20	100	60.7	10	42	29.0
Organic	2011	35	22	100	62.2	2	82	27.1
Conventional		4	52	98	72.0	0	24	7.5

I. Lazzaro, A. Moretti, P. Giorni, C. Brera, P. Battilani,  
*Crop Protection* **2015**, 72, 22-30.

**Table 5**  
Mycotoxin content in oat kernels from organic and conventional farming systems from 2006 to 2008.

Mycotoxin	Farming system	Number of positive samples (%)	Toxin in positive samples ( $\mu\text{g kg}^{-1}$ )		
			Range	Mean	Median
DON	Organic	35 (97)	250–1700	636 $\pm$ 361	640
	Conventional	18 (78)	220–2150	697 $\pm$ 450	740
	Both	53 (90)	220–2150	657 $\pm$ 390	660
T-2	Organic	14 (39)	32–154	95 $\pm$ 34	81
	Conventional	11 (48)	34–311	123 $\pm$ 74	114
	Both	25 (42)	32–311	107 $\pm$ 56	104
HT-2	Organic	12 (33)	30–651	192 $\pm$ 211	90
	Conventional	8 (35)	113–647	229 $\pm$ 178	175
	Both	18 (31)	30–651	206 $\pm$ 194	120
DAS	Organic	11 (31)	21–336	127 $\pm$ 119	79
	Conventional	10 (43)	100–980	484 $\pm$ 299	456
	Both	21 (36)	21–980	297 $\pm$ 284	210
NIV	Organic	22 (61)	15–704	132 $\pm$ 185	53
	Conventional	13 (57)	13–1031	214 $\pm$ 317	65
	Both	35 (59)	13–1031	162 $\pm$ 241	54
Aflatoxins	Organic	18 (50)	1.02–3.04	1.43 $\pm$ 0.5	1.16
	Conventional	6 (26)	1.08–2.08	1.3 $\pm$ 0.4	1.17
	Both	24 (41)	1.02–3.04	1.4 $\pm$ 0.5	1.17
Ochratoxins	Organic	23 (64)	1.4–5.77	3.6 $\pm$ 1.4	3.31
	Conventional	19 (83)	1–5.66	3.2 $\pm$ 1	3.14
	Both	42 (71)	1–5.77	3.4 $\pm$ 1.3	3.2



A. Kuzdraliński, E. Solarska, J. Mazurkiewicz,  
*Food Control* **2013**, 33, 68-72.

# Ökologischer vs. Konventioneller Anbau

## - Agronomischer Einfluss auf Mykotoxingehalte -

- DON Gehalte tendenziell aber nicht signifikant niedriger in ökologisch produzierten Getreide (n=33)
- Ebenso niedrigere T2- und HT2-Gehalte (n=11)
- Keine Unterschiede für ZEN erkennbar (n=13)
- Einzelne Studien zeigen höhere PAT Gehalte in ökologisch produzierten Äpfeln (n=12)

G. Brodal, I. S. Hofgaard, G. S. Eriksen, A. Bernhoft, L. Sundheim, *World Mycotoxin Journal* **2016**, 9, 755-770.

- Fusarienbefall bzw. Zusammensetzung der Fusarienspezies ohne Korrelation mit ökologischem oder konventionellen Anbau
- Intensivere landwirtschaftliche Praxis korreliert mit verstärktem Fusarienaufreten

Karlsson, H. Friberg, A.-K. Kolseth, C. Steinberg, P. Persson, *International Journal of Food Microbiology* **2017**, 252, 53-60.



# Klima(wandel)

## Auswirkung auf Mykotoxingehalte?

- Einfluss der klimatischen Bedingungen auf Mykotoxinbildung ist sehr hoch
- Wärme begünstigt das Pilzwachstum – aber nicht zwingend die Toxinbildung
- Bildung von Toxinen abhängig von Sorte und vegetativem Status des Getreides, vegetativem Status des Pilzes und dem Klima (Temperatur und Feuchte)
- allgemein hohe Temperatur und Feuchte als Ursache für Mykotoxine beschrieben

ABER positive Korrelation von Trockenheit in Juli/August mit T-Toxin-Bildung in Hafer

S. G. Edwards, *Food Additives & Contaminants: Part A* **2017**, 34, 2230-2241.

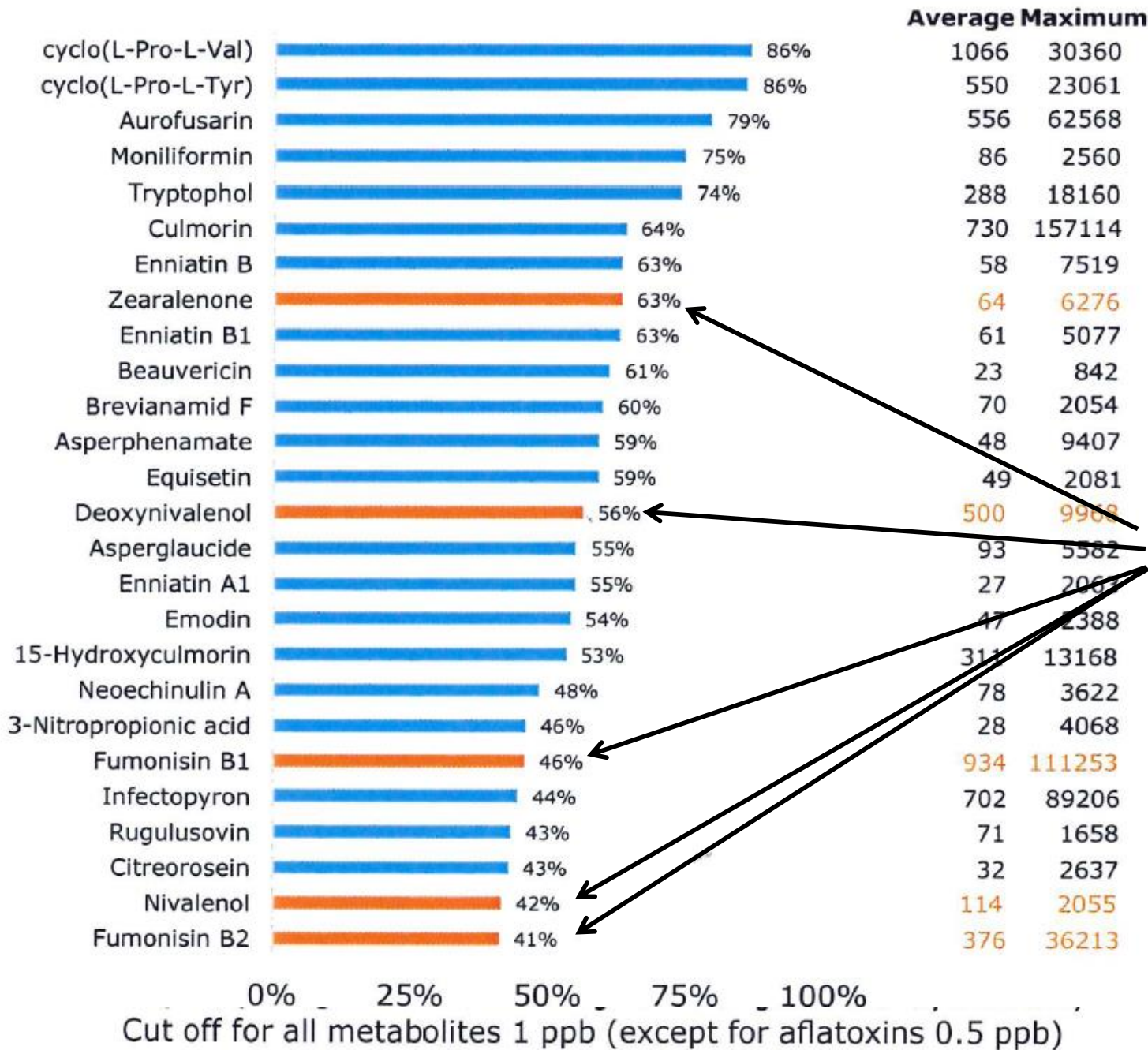
- Klimaerwärmung in Mittel- und Nordeuropa wird zu einem verstärkten Auftreten von *Fusarien* führen
- In Mittel- und Südeuropa könnte sich die Verbreitung von *Aspergillus sp.* verstärken

P. Battilani, P. Toscano, H. J. Van der Fels-Klerx, A. Moretti, M. Camardo Leggieri, C. Brera, A. Rortais, T. Goumperis, T. Robinson, *Scientific Reports* **2016**, 6, 24328.; A. Moretti, M. Pascale, A. F. Logrieco, *Trends in Food Science & Technology* **2018**.



# MULTI-Mykotoxinvorkommen

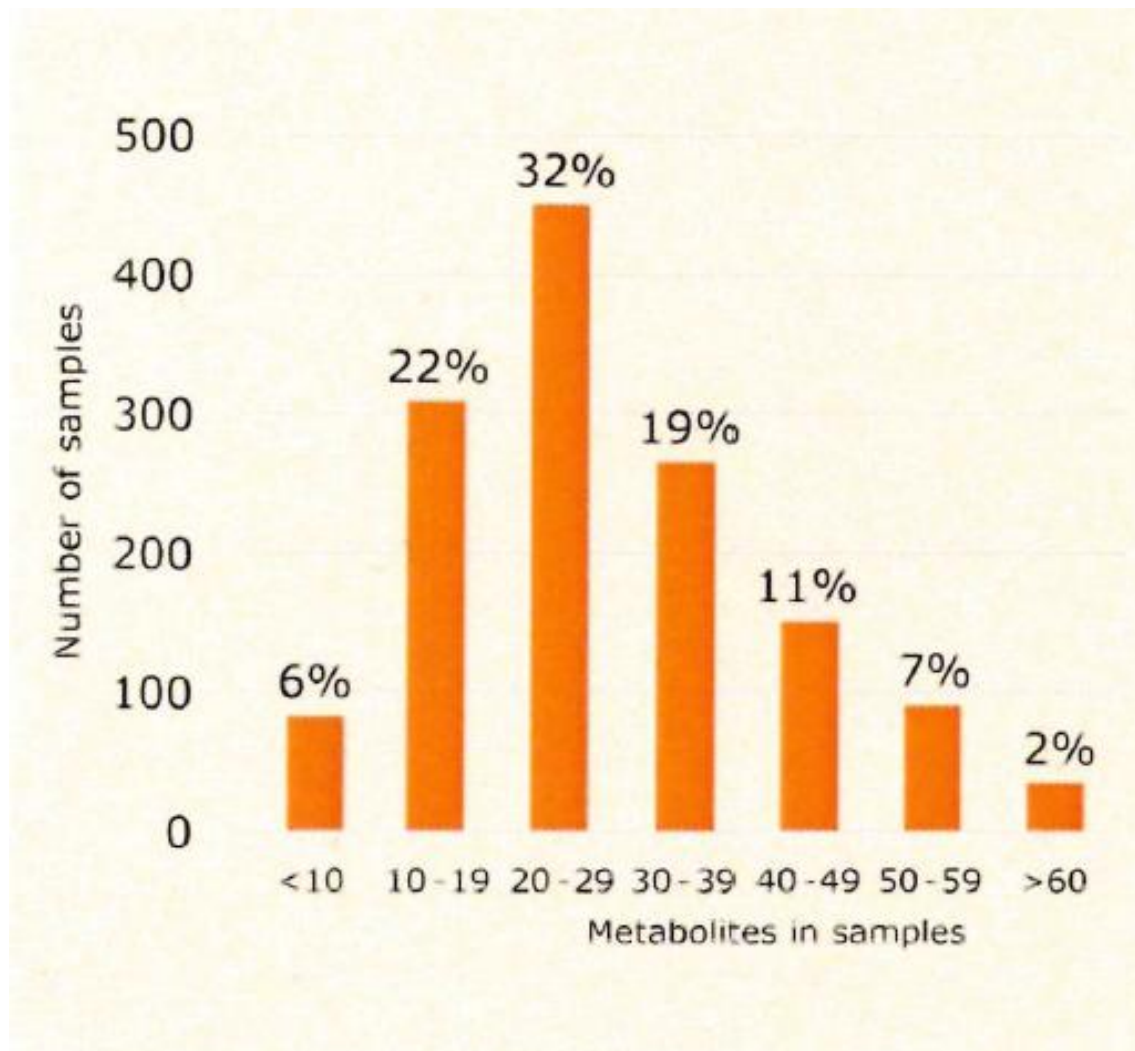
## Mycotoxins & metabolites



Aktuell in der EU rechtlich geregelt

Quelle: biomin.net  
World mycotoxin survey 2016

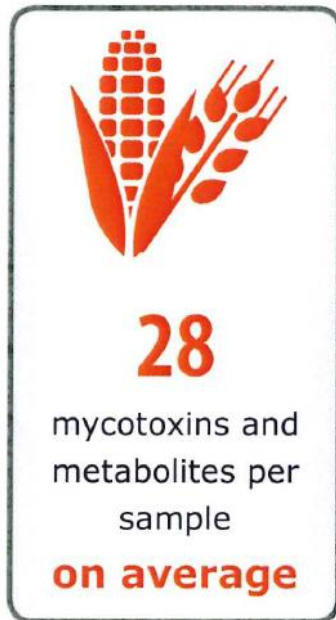
# MULTI-Mykotoxinvorkommen



- In > 90% von ca. 1400 analysierten Getreideproben mehr als 10 fungale Sekundärmetabolite > 1ppb enthalten
- Im Mittel 28 Substanzen nachweisbar

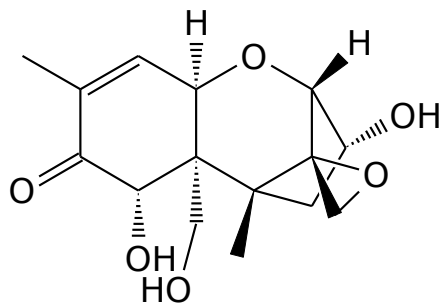
# Kombiniertes Auftreten von Mykotoxinen

- Toxikologische Bedeutung -



Quelle: biomin.net, World  
mycotoxin survey 2016

Bioaktive Sekundärstoffe mit unterschiedlichen Zielstrukturen!  
Gibt es eine Beeinflussung der Effekte untereinander?  
Additiv? Synergistisch? Antagonistisch?



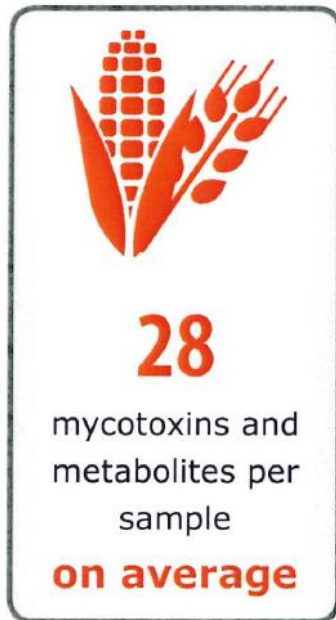
## Beispiel 1: Typ-B- Trichothecene

- Art der Effektbeeinflussung variiert mit den jeweiligen Konzentrationen
- niedrige Dosen zeigen synergistische Effekte
- Mischungen aus 3 Komponenten ergaben antagonistische Effekte

I. Alassane-Kpembé, M. Kolf-Clauw, T. Gauthier, R. Abrami, F. A. Abiola, I. P. Oswald, O. Puel, *Toxicology and Applied Pharmacology* **2013**, 272, 191-198.

# Kombiniertes Auftreten von Mykotoxinen

- Toxikologische Bedeutung -



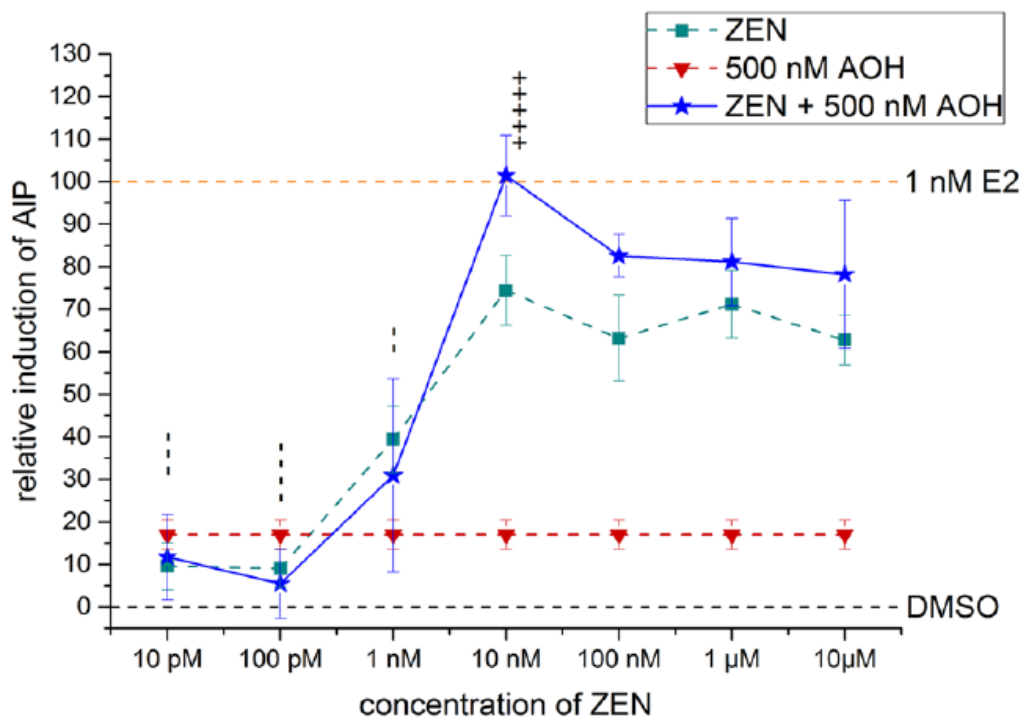
Quelle: biomin.net, World  
mycotoxin survey 2016

Bioaktive Sekundärstoffe mit unterschiedlichen Zielstrukturen!  
Gibt es eine Beeinflussung der Effekte untereinander?  
Additiv? Synergistisch? Antagonistisch?

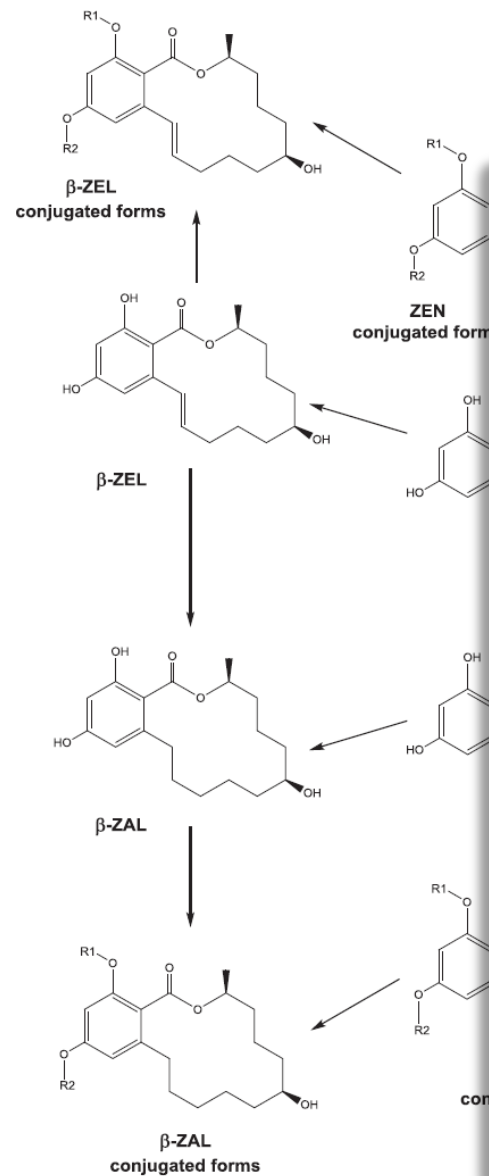
## Beispiel 2: Estrogenwirksame Mykotoxine

- ZEN und AOH induzieren die alkalische Phosphatase, mit geringerer maximaler Effektstärke als Estradiol
- Synergistische Effekte für ZEN und AOH
- Effektstärken erreichbar, die Einzelsubstanzen nicht erreichen

K. Vejdovszky, K. Hahn, D. Braun, B. Warth, D. Marko, *Archives of Toxicology* **2017**, *91*, 1447-1460.



# modified mycotoxins



**Table 6:** Relative potencies factors (RPFs) given on a molar basis for the phase I and phase II metabolites of ZEN proposed by the EFSA CONTAM Panel

Compound	Relative potency factor (RPF)
ZEN	1.0
ZENGlcs and ZENSulfs	1.0
α-ZEL	60
α-ZELGlcs and α-ZELSufls	60
β-ZEL	0.2
β-ZELGlcs and β-ZELSufls	0.2
ZAN	1.5
ZANGlcs and ZANSufls	1.5
α-ZAL	4.0
α-ZALGlcs, α-ZALSufls	4.0
β-ZAL	2.0
β-ZALGlcs, β-ZALSufls	2.0
cis-ZEN	1.0
cis-ZENGlcs and cis-ZENSufls	1.0
cis-α-ZEL	8.0
cis-α-ZELGlcs and cis-α-ZELSufls	8.0
cis-β-ZEL	1.0
cis-β-ZELGlcs and cis-β-ZELSufls	1.0

ZEN: zearalenone; Glc: glucose; Sulf: sulfate; ZEL: zearalenol; ZAN: zearalanone; ZAL: zearalanol; ER: oestrogen receptor.

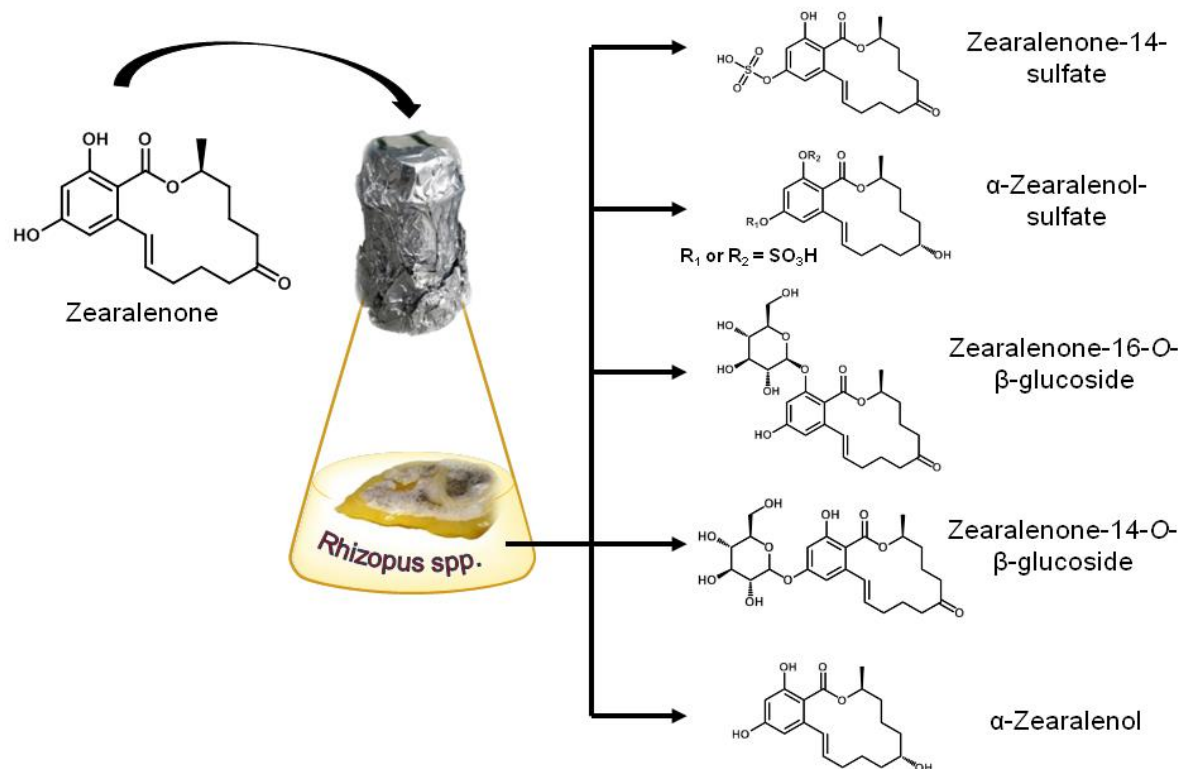
R1=R2=Glc, Sulf, GlcA; ZEL: zearalenol; ZAL: β-zearalanol.

# Modifizierte Zearalenonderivate

## ➤ Vorkommen in verschiedenen Lebensmitteln

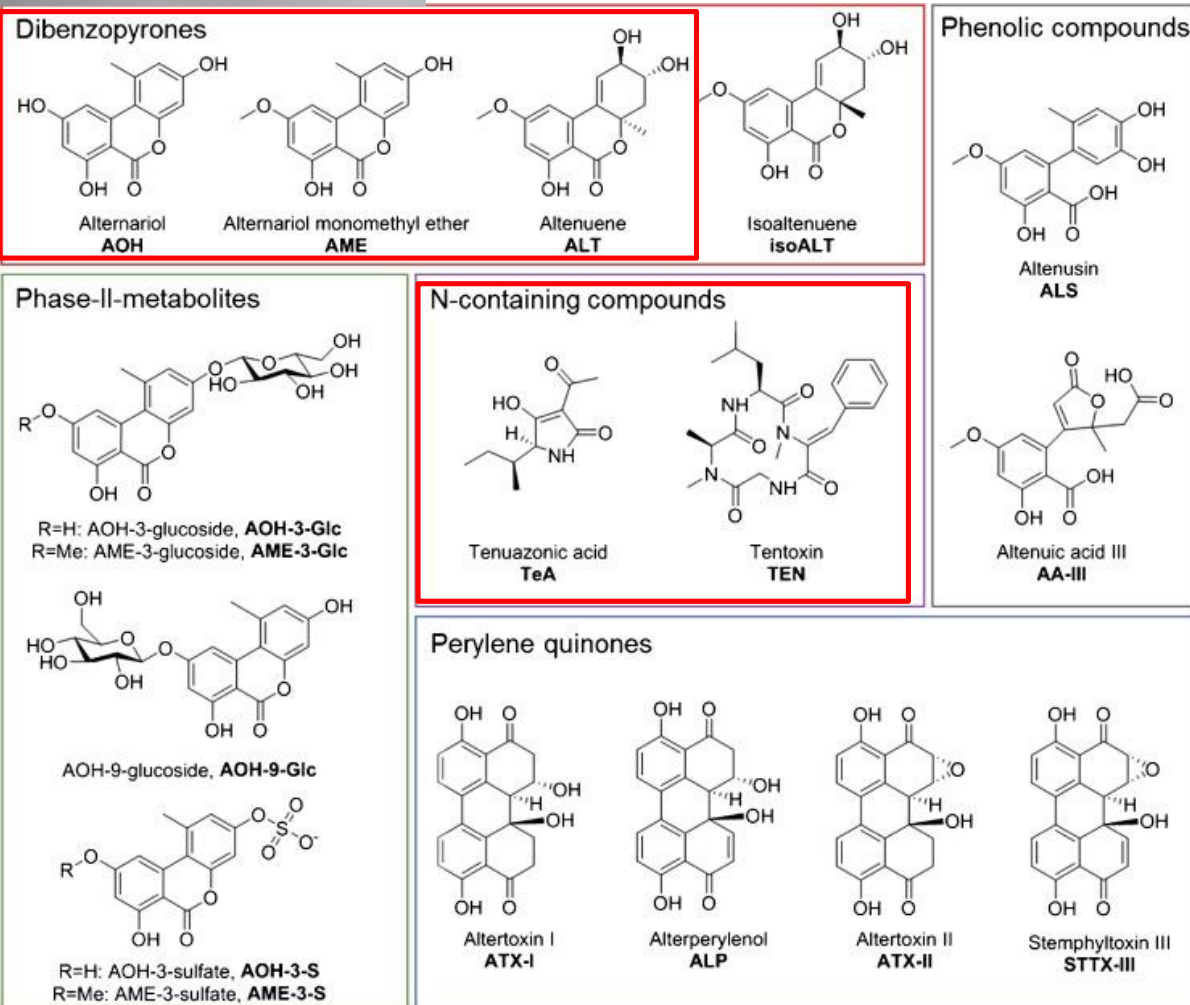
	Brot Ballaststoff angereichert	Brot Kleie angereichert	Cornflakes	Popcorn
Stoffmengenanteil Derivate an "Gesamt ZEN" [%]				
<b>ZEN Derivate</b>	<b>41</b>	<b>47</b>	<b>60</b>	<b>9</b>
<b>Glucoside</b>	<b>25</b>	<b>24</b>	<b>23</b>	<b>1</b>

## ➤ Modifizierung in speziellen lebensmittel- und biotechnologischen Prozessen



M. D. Boevre, J. D. D. Mavungu, S. Landschoot, K. Audenaert, M. Eeckhout, P. Maene, G. Haesaert, S. D. Saeger, *World Mycotoxin Journal* **2012**, 5, 207-219.  
 A. Brodehl, A. Möller, H.-J. Kunte, M. Koch, R. Maul, *FEMS Microbiology Letters* **2014**, 359, 124-130.

# emerging mycotoxins



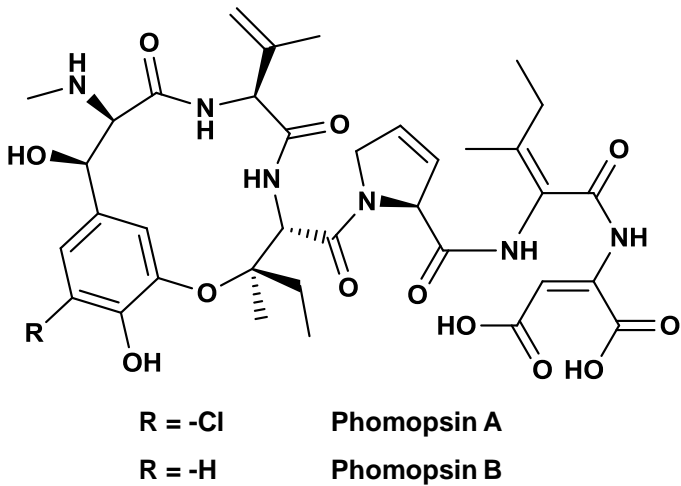
## Alternariatoxine

- Heterogene Gruppe von Toxinen
- Variable Bildner der Gattung *Alternaria* sp.
- AOH und AME mit genotoxischen und mutagenen Effekten in vitro
- ATX-II das deutlich stärkere Mutagen
- Daten zur Exposition fehlen bislang
- Methodenentwicklung / Validierung auf AOH, AME, TEN, TeA und ALT beschränkt



K. Jarolim, G. Del Favero, D. Ellmer, T. D. Stark, T. Hofmann, M. Sulyok, H.-U. Humpf, D. Marko, *Archives of Toxicology* **2017**, 91, 2007-2016.  
 T. Zwickel, S. Kahl, H. Klaffke, M. Rychlik, M. Müller, *Toxins* **2016**, 8, 344.

# emerging mycotoxins

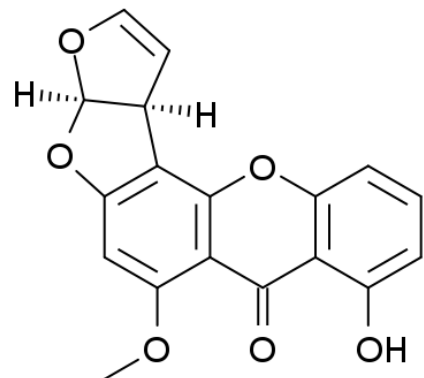
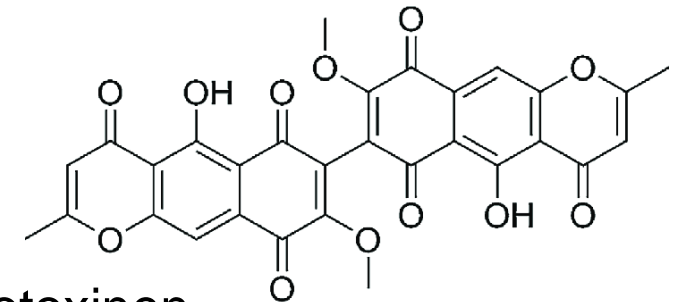


## Phomopsine

- Hepatotoxine und Auslöser der als Lupinose bei Schafen
- Gebildet durch *Diaporthe toxica* auf Leguminosen (v.a. Lupine)
- In AUS/NZL bestehende Höchstmenge von 5µg/kg in Lebensmitteln

## Aurofusarin

- Visuell gut detektierbar (*red kernels?*)
- Toxizität eher gering
- Weit verbreitet und häufig mit weiteren (Fusarien)Mykotoxinen detektierbar



## Sterigmatocystin

- Toxische Effekte ähnlich dem Aflatoxin B1
- In Lebensmitteln wenig beschrieben
- *Aspergillus versicolor* bekannt aus Schimmelbefall in Räumen

# Take home messages



<http://www.gibbons.de/main3/03cartoons2.html>

- Keine gravierende Steigerung der Mykotoxinbelastung in den letzten Jahren
- Ökologischer und konventioneller Anbau gleichermaßen betroffen
- Verteilungsmuster wandelt sich (Klimawandel, Handelsströme)
- Kombinationswirkungen kaum untersucht
- Eine Reihe von sog. „emerging“ und „modified mycotoxins“ bedürfen noch weiterer Untersuchung
- Gemeinsame Anstrengungen zur Minimierung des Mykotoxinauftretens ratsam
- Nicht jeder Sekundärstoff eines niederen Pilz ist ein Mykotoxin

# **Danke für Ihre Aufmerksamkeit**

Ronald Maul

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](mailto:bfr@bfr.bund.de) • [www.bfr.bund.de](http://www.bfr.bund.de)