

***Claviceps Purpurea* – Halluzinogen und Auslöser von Vergiftungen**

Dr. Sabine Kemmlein



Mutterkorn - Alkaloide

Infektion

Claviceps purpurea

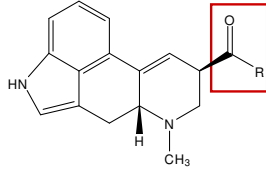
- Infektion von Getreide (z.B. Roggen, Weizen, Gerste) u. Wildgräsern während der Blüte
- Bildung von Sklerotien (Pilzmycel) anstelle des Getreidekorns
- Sklerotien enthalten bis zu 1 % Mutterkorn-Alkaloide (Durchschnitt 0.25 %)



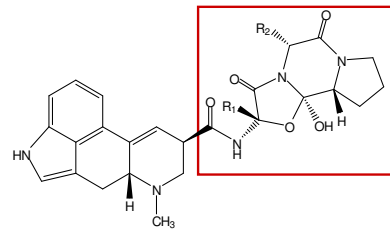
© Lochow-Petkus

Mutterkorn-Alkaloide

Chemische Aspekte



D-Lysergic acid amide



Ergopeptide

Substituent R	Compound
NH ₂	Lysergic acid amid
NHCH(CH ₃)CH ₂ OH	Ergometrin

R1	R2	Compound
CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Ergosin
CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	Ergotamin
CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Ergocornin
CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	α-Ergokryptin
CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	β-Ergokryptin
CH(CH ₃) ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	Ergocristin

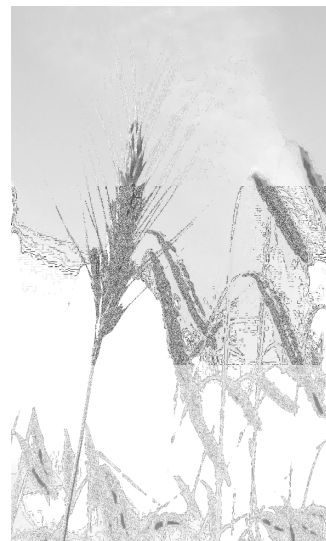
- Keto-Enol-Tautomerie:

Bildung von C-8 (S) – Isomeren – Endung 'in/inin'

Mutterkorn-Alkaloide

Historisches

- Mutterkornvergiftungen im Mittelalter ("St. Antonius Feuer")
- Epidemien⁽¹⁾: 1968 u. 1951 Frankreich, 1976 Indien, 1979 Äthiopien (93 Fälle von Ergotismus, 47 Tote, 50-60 Säuglinge starben), 2002 Äthiopien
- Heute: eher tierärztliches Problem (weltweit)⁽²⁾
- "Mutterkorn-Jahr" – hohe Belastung in 2003⁽³⁾:
2.3 to 7.3 mg/kg in Roggenmehlen in Deutschland



(1) EFSA, EFSA J., 225 (2005), pp. 1-27

(2) Benett und Klich, (2003), Mycotoxins. Clinical Microbiology Reviews 16, 497-516

(3) Max-Rubner-Institut Detmold (früher BAGFK)

Mutterkorn-Alkaloide

Toxikologische Aspekte



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

Ergotismus gangraenosus (Brandseuche) (Frankreich)

- extreme Hautveränderungen, Durchblutungsstörungen, Wundbrand, gefäßverengende Wirkung: Absterben von Gliedmaßen

Ergotismus convulsivus (Krampfseuche) (Deutschland)

- Halluzinationen, Krämpfe, Schädigung zentrales Nervensystem,

• **Lethale Dosis LD₅₀ (Ergotamin) – Kaninchen⁽¹⁾:**

550 mg/kg KG *oral*, 3.0 mg/kg KG *intravenös*

• **Lethale Dosis - Mensch⁽²⁾:**

5 -10 g frisches Mutterkorn \equiv 10-20 mg Mutterkornalkaloide

⁽¹⁾ EFSA, EFSA J., 225 (2005), pp. 1-27

⁽²⁾ Schoch U., Schlatter Ch. Mitt. Gebiete Lebensm Hyg., (1985) 631-644

Mutterkorn-Alkaloide

Rechtliche Regelungen – Europäische Union

Höchstgehalt - Lebensmittel

- Verordnung (EU) Nr. 1272/2009 der Kommission vom 11. Dezember 2009

0.05 % Mutterkorn in Weizen - keine Intervention für Roggen!

(\equiv 0.2 % Mutterkorn-Alkaloide \equiv 1000 μ g/kg)

Höchstgehalt - Futtermittel

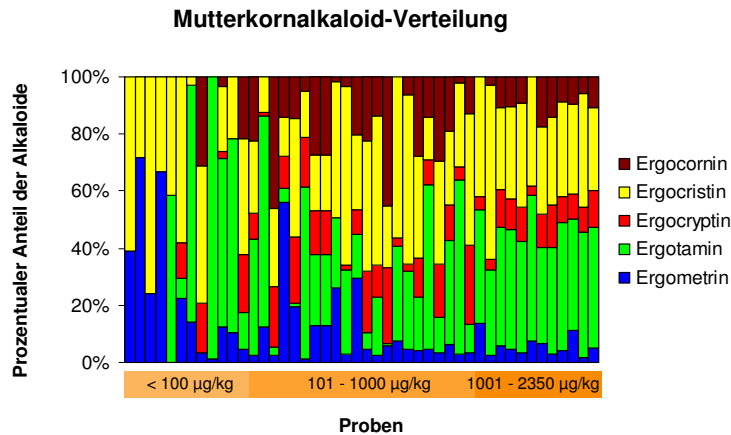
- Richtlinie 2002/32/EG vom 7. Mai 2002 über unerwünschte Stoffe in der Tierernährung

0.1 % Mutterkorn in Futtermitteln, die ungemahlene Getreide enthalten

(\equiv 0.2 % Mutterkorn-Alkaloide \equiv 2000 μ g/kg)

Mutterkorn-Alkaloide

Mutterkornalkaloidanalysen im Rahmen der Besonderen Ernteermittlung 2005



Quelle: S. Masloff, BFEL, Institut für Biochemie von Getreide und Kartoffeln

Mutterkorn-Alkaloide

Aktivitäten im BfR

Mutterkornalkaloide in Roggenmehl - Stellungnahme des BfR vom 22. Januar 2004

„...Im Getreideanbau kann der Befall mit Mutterkorn heute durch landwirtschaftliche Maßnahmen verringert werden. Und auch technologisch stehen Maßnahmen zur Reduktion des Mutterkorngehaltes zur Verfügung. Trotzdem kommen immer wieder Mehle in die Verarbeitung und in den Verkauf, die deutlich höhere Mutterkornalkaloidgehalte aufweisen, als den vorgeschriebenen 0,05 % Mutterkorn in Konsumgetreide entspricht. Die Bundesanstalt für Getreide, Kartoffel- und Fettforschung (BAGKF) ermittelte bei der Untersuchung von 5 Roggenmehlen **Gehalte zwischen 2308 und 3139 Mikrogramm pro Kilogramm Mehl, in einer Probe sogar einen Gesamtalkaloidgehalt von 7255 Mikrogramm.**

Das BfR hält solche Mehle für geeignet, die Gesundheit, insbesondere von Schwangeren bzw. ungeborenen Kindern und gestillten Säuglingen zu schädigen. Das Institut rät dringend davon ab, solche Mehle in den Verkehr zu bringen.

Aus Gründen des vorsorgenden Verbraucherschutzes sollte Getreide weitestgehend frei von Mutterkorn zur Verarbeitung bzw. an den Verbraucher gelangen. Alle verfügbaren technologischen Möglichkeiten müssen genutzt werden, um dies zu erreichen.

Das Institut empfiehlt, EU-einheitliche Richtwerte bzw. Höchstwerte für Gesamtalkaloide sowie für toxikologisch relevante Einzelalkaloide des Mutterkorns festzusetzen...“

http://www.bfr.bund.de/cm/343/mutterkornalkaloide_in_roggenmehl.pdf

Mutterkorn-Alkaloide

Aktivitäten - Bund - Länder

**Bund-Länder-Besprechung „Kontaminanten in Lebensmitteln“
(30./31.03.2005 in Bonn)**

Ergebnis:

- Repräsentative Ermittlung der
 - Belastung von Lebensmitteln des deutschen Marktes mit Mutterkorn-Alkaloiden durch Untersuchungen im Lebensmittel-Monitoring über mehrere Erntejahre
 - Aufnahme von Mutterkorn-Alkaloiden durch den deutschen Verbraucher – besondere Berücksichtigung empfindlicher Bevölkerungsgruppen (Kinder/Hochverzehrer)
- Gesundheitliche Bewertung anhand der ermittelten Daten
- ggf. Maßnahmen zur Minderung der Belastung

Mutterkorn-Alkaloide

Aktivitäten - Bund

▪Erlass des Bundesministeriums für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft (AZ 313-0941/0003) – 16. November 2005 an BfR, BFEL, BVL

„Mutterkorn-Alkaloide in Lebensmitteln des deutschen Marktes

– Erfassung und Bewertung der Kontaminationslage“

➔ Schaffung der erforderlichen analytischen Voraussetzungen für eine valide Datenerhebung

Mutterkorn-Alkaloide

Aktivitäten im BfR - Forschung

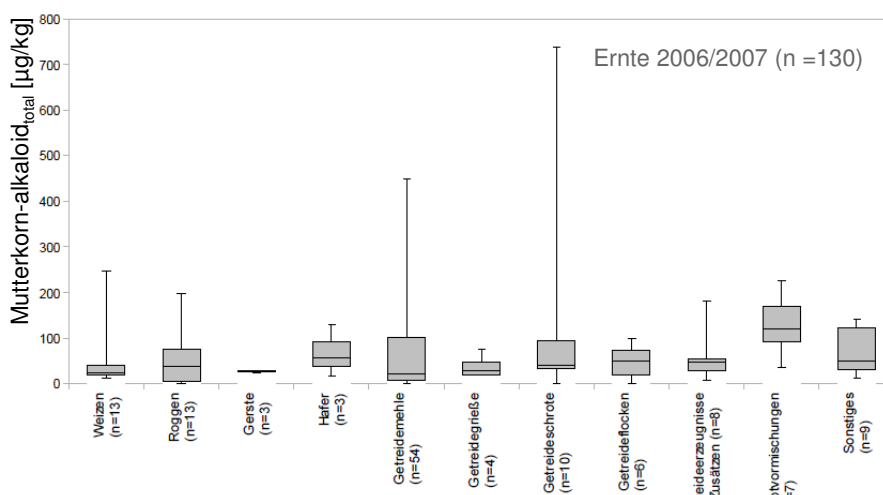
▪ BfR - Sonderforschungsprojekt 2005-2009

Erarbeitung von Analysemethoden zur Bestimmung von Mutterkornalkaloiden und Untersuchung ausgewählter Lebens- und Futtermittel

- Müller C. Analytik und Vorkommen von Mutterkornalkaloiden in ausgewählten Lebensmitteln, BfR, Berlin 2010 (Dissertation 1/2010) ISBN 3-938163-55-0⁽¹⁾
(1) Müller, C., Kemmlin, S., Klaffke, H., Krauthaus, W., Preiß-Weigert, A., Wittkowski, R., 2009. A basic tool for risk assessment: A new method for the analysis of ergot alkaloids in rye and selected rye products. Mol. Nutr. Food Res., 53, 500 – 507
- Technische Regel: "Untersuchung von Lebensmitteln – Bestimmung von Ergotalkaloiden in Roggen und Weizen - HPLC-Verfahren mit Reinigung an einer basischen Aluminiumoxid-Festphase"; BVL L15.01/02-5:2012-01
- Analyse von Proben des Marktes:
 - 130 unverarbeitete/verarbeitete Getreideproben (Ernte 2006/2007)
 - 53 unverarbeitete/ verarbeitete Getreideproben (Ernte 2008)
 - 33 Futtermittel (2008)

Mutterkorn-Alkaloide

Getreidebasierte Lebensmittel - Ernte 2006/2007



Müller C. Analytik und Vorkommen von Mutterkornalkaloiden in ausgewählten Lebensmitteln, BfR, Berlin 2010 (Thesis 1/2010) ISBN 3-938163-55-0

Mutterkorn-Alkaloide

Bundesweite Aktivitäten - Lebensmittel-Monitoring nach §§ 50 ff LFGB

Projektmonitoring 02 (Zeitraum 2008-2010)

Mutterkorn-Alkaloide in Roggenmehl und Roggenvollkornschrot

Fazit

- Bestimmung von 13 der 30 bekannten Mutterkorn-Alkaloide
- 98 % (Zeitraum 2008–2010) d. untersuchten Proben < Orientierungswert 1000 µg/kg
- Aufgrund vorhandener Kenntnislücken zur toxikologischen Relevanz ist deren Bedeutung in Bezug auf den gesundheitlichen Verbraucherschutz derzeit nicht abschätzbar.

Mutterkorn-Alkaloide

Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit - EFSA

EFSA Journal (2005) 225,1-27

Opinion of the Scientific Panel on Mycotoxins
...related to ergot alkaloids

Scientific / Technical Group
(CFP/EFSA/SCG)
Scientific information
Chapter 2 Ergot alkaloids

Fazit: Datenbasis zu gering

- Vorkommen
- Variabilität
- Analyseverfahren
- Epidemiologische Studien zu Effekten geringer Gehalte
- Pharmakologie
- Toxikologie (Chronische Toxizität geringer Gehalte)
- Carry-Over in tierische Lebensmittel

Mutterkorn-Alkaloide - 2012

Monitoring in Lebens- und Futtermitteln – Europäische Union

EMPFEHLUNG DER KOMMISSION vom 15. März 2012 (2012/154/EU) zum Monitoring von Mutterkorn-Alkaloiden in Futtermitteln und Lebensmitteln

- Ergocristin/ Ergocristinin
 - Ergotamin/ Ergotaminin
 - Ergocryptin/ Ergocryptinin
 - Ergometrin/ Ergometrinin
 - Ergosin/ Ergosinin
 - Ergocornin/ Ergocorninin
- Zusätzlich: Bestimmung Anteil Mutterkorn in der Probe



Ermittlung des Verhältnisses: Gehalt Mutterkorn - Mutterkornalkaloide

Mutterkorn-Alkaloide

Aktuelle Bundesweite Aktivitäten

- **Projekt im Monitoring 2013**
„Mutterkornalkaloide in Brot und Brotvormischungen“
Probenzahl 93
- **Kontrollprogramm Futtermittel für die Jahre 2012 bis 2016***
Zeitraum 2012/2013

	DE	BB	BE	BW	BY	HE	HH	MV	NI/HE	NW	RP	SL	SN	ST	SH	TH
Proben zur Analyse der Ergotalkaloide in Einzelfuttermitteln	238	61	0	4	19	7	0	22	53	8	4	2	15	27	10	6
Anzahl Einzelanalysen der Ergotalkaloide sowie auf Mutterkorn in Einzelfuttermitteln	1.666	427	0	28	133	49	0	154	371	56	28	14	105	189	70	42

*http://www.bmelv.de/SharedDocs/Downloads/Landwirtschaft/Tier/Futtermittel/KontrollprogrammFuttermittel_2012_2016.html

Mutterkorn-Alkaloide

Aktuelle Aktivitäten im BfR – 2012/2013

▪ Methodenvalidierungsstudie zur Analyse von Mutterkorn-Alkaloiden in Futtermitteln (Kooperation BfR/VDLUFA/MRI)

- Fettbasierte, getreidebasierte und rohfaserbasierte Mischfuttermittel
- Herstellung und –charakterisierung erfolgt
- Versand geplant für 2. Halbjahr 2012



Mutterkorn-Alkaloide

Aktuelle Aktivitäten im BfR – 2012/2013

▪ Sonderforschungsprojekt (Kooperation BfR/TU München)

Überprüfung der Reinheit kommerziell verfügbarer Mutterkorn-Alkaloidstandards

Problemstellung

mangelnde Verfügbarkeit reiner Analysenstandards mit zuverlässiger Konzentrationsangabe

- Feststoffe: Reinheitsangabe nicht immer verfügbar
- In Lösung: Frage nach der Stabilität – Isomerisierung, Abbau usw.

Überprüfung im Labor: photometrisch (Ermittlung d. Extinktionskoeffizienten)
Quantitative Protonen-Kernresonanzspektrometrie (qNMR)

Mutterkorn-Alkaloide

Aktuelle Aktivitäten im BfR – 2012/2013

- **Herstellung eines zertifizierten Referenzmaterials 2012/2013 (Kooperation BAM/BfR)**

- Mutterkorn-Alkaloide in Roggenmehl
(Einsatz f.d. Analyse Lebensmittel/Einzelfuttermittel)

Mutterkorn-Alkaloide

Ausblick

- ✓ Analyseverfahren “Mutterkorn-Alkaloide in Roggen und Weizen”
- ✓ Analyseverfahren “Mutterkorn-Alkaloide in Mischfuttermitteln”
- ✓ Analyseverfahren “Mutterkorn-Alkaloide in Brot und Backwaren” (§64/MRI)
- ✓ Vorkommen in Lebensmitteln/Futtermitteln
- ✓ Toxikologie der Einzelverbindungen

-> Höchstgehalt für 12 Mutterkorn-Alkaloide?



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Dr. Sabine Kemmlein

Federal Institute for Risk Assessment
Max-Dohrn-Str. 8-10 • D-10589 Berlin
Tel. +49 30 - 184 12 - 3298 • Fax +49 30 - 184 12 - 3685
bfr@bfr.bund.de • www.bfr.bund.de