

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

The screenshot shows the BfR website interface. At the top, there are navigation tabs for 'DAS INSTITUT', 'LEBENSMITTELSICHERHEIT', 'PRODUKTSICHERHEIT', and 'CHEMIKALIENSICHERHEIT'. A search bar is visible in the top right corner. A prominent red banner below the navigation tabs contains the text: '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.' Below this, a breadcrumb trail reads: 'Sie befinden sich hier: Startseite > Das Institut > Referenzlaboratorien > Mykotoxine'. The main content area features a left sidebar with a 'DAS INSTITUT' menu listing various services like 'Leitbild', 'Gesetzlicher Auftrag', 'Zahlen und Fakten', etc. The main heading is 'Nationales Referenzlabor für Mykotoxine', accompanied by an image of peanuts. The text explains that mycotoxins are secondary metabolites of fungi, often found in crops like grains and nuts. It also discusses health risks, noting that acute poisonings are rare but chronic exposure can lead to health issues. A 'Gesundheitliche Risiken durch Mykotoxine' section follows. On the right, there are social media icons, an 'A-Z INDEX' (A-Z INDEX) with a grid of letters, a 'NACHGEFRAGT - UNSERE THEMEN FÜR SIE ERKLÄRT' section with a question mark icon, and a 'KONTAKT' section with contact information for Dr. Sabine Kemmlin.

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

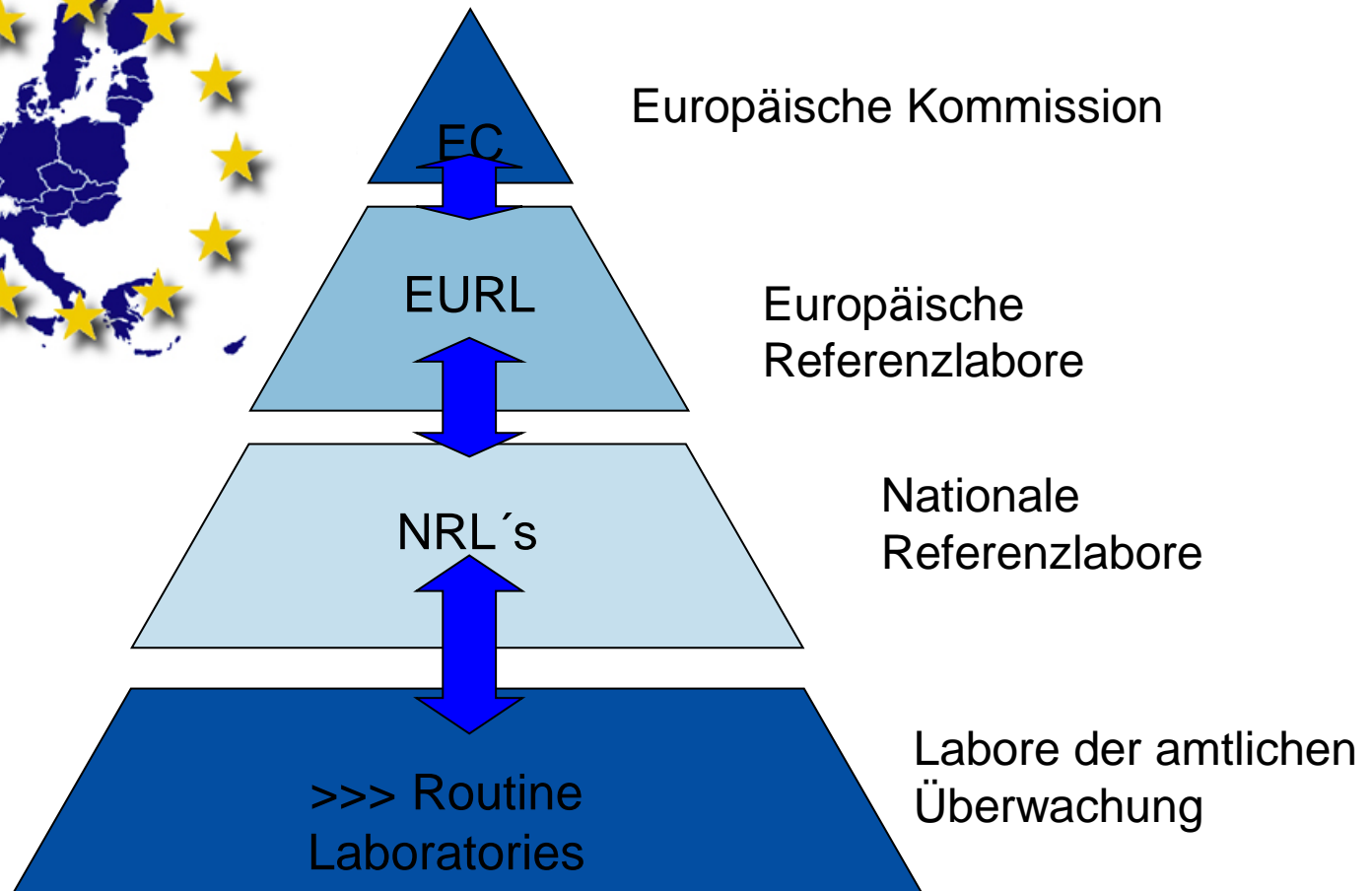
NACHGEFRAGT - UNSERE THEMEN FÜR SIE ERKLÄRT ?

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

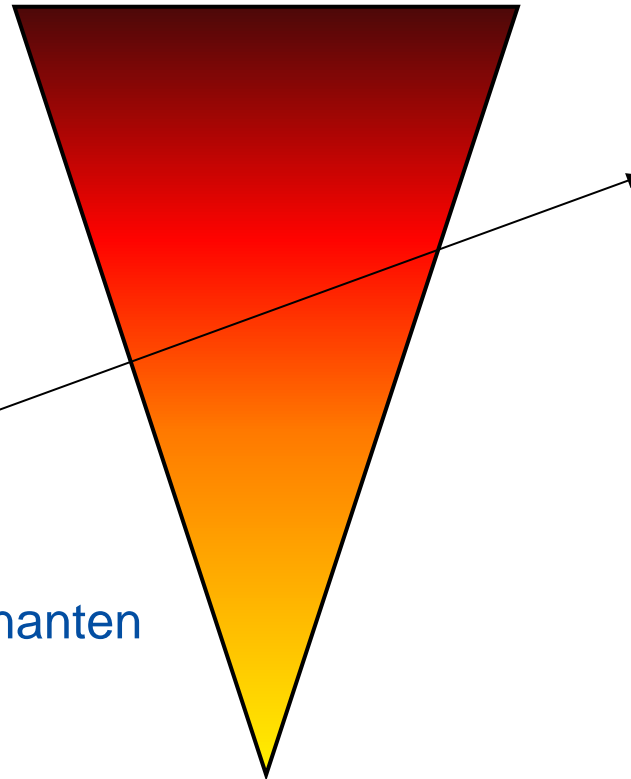
Anthropogene Kontaminanten

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
Phomopsins	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

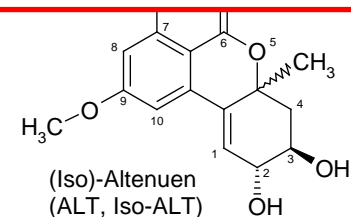
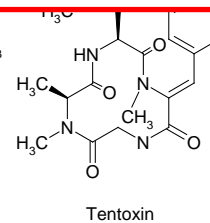
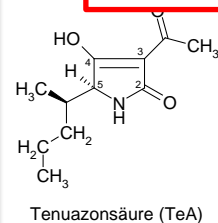
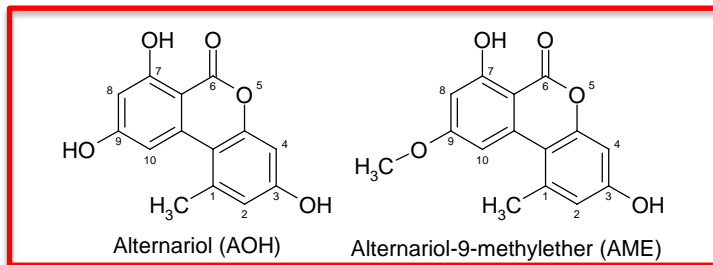
II. Laborvergleichsuntersuchung für die Labore der amtlichen Überwachung zu Alternariatoxinen in Tomatenprodukten



- 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



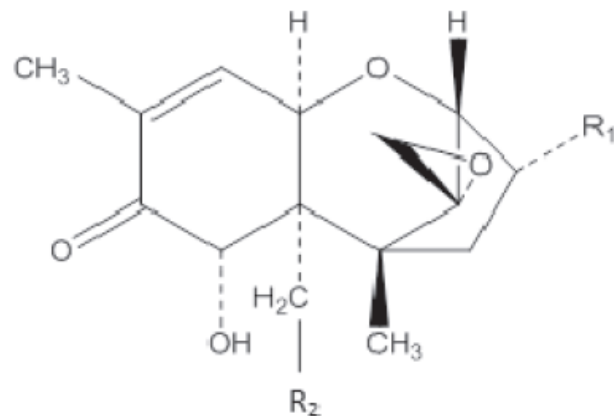
Danke für Ihre Aufmerksamkeit

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)

