

**21. Gemeinsame Tagung der Amtsärzte und Amtstierärzte
Schlemmin, 12. Juni 2013**

Aflatoxine – humanmedizinische Bedeutung

Dr. med. Gerhard Hauk

- **Lebensmittelskandal - Pilzgifte in der Milch sind das Pferdefleisch des Balkans**

In mehreren Balkanstaaten ist Milch zu stark mit Aflatoxinen belastet. Serbiens Regierung verharmlost die Gefahr und verunsichert Verbraucher. Von Thomas Roser, Belgrad

Quelle: ZEIT ONLINE, [26.02.2013](#)

Pilzgifte viel gefährlicher als Pestizide

Insgesamt 4.467 landwirtschaftliche Betriebe in Deutschland haben Tausende Tonnen mit Pilzgiften verseuchten Mais aus Serbien verfüttert. Belastete Milch und möglicherweise kontaminiertes Fleisch werden zwar regelmäßig aus dem Verkehr gezogen, dennoch ist die Aufregung groß. Das ist keine Hysterie: Mykotoxine, wie Pilzgifte in der Fachsprache genannt werden, sind Fachleuten zufolge bis zu hundertmal giftiger als Pestizide.

Kategorie: Futtermittelskandal

Quelle: help – ORF.at; [04.03.2013](#)



- Intoxikationen bereits im Mittelalter dokumentiert

„**St. Antonius-Feuer**“ -

- Bild des Malers Matthias Grünewald (1475-1528) am Isenheimer Altar; gemalt 1512-16

- Erkrankung = **Ergotismus**
(Mutterkornvergiftung durch verpilztes Getreide)

- Ursache:
Ergotalkaloide des Pilzes *Claviceps purpurea*

- ⇒ neurotoxische Wirkung
- ⇒ brennenden und reißenden Schmerzen in den Gliedmaßen;
- ⇒ Halluzinationen;
- ⇒ Gefäßverengung und Gewebstod in den Extremitäten ("Ergotismus grangraenosus")



Quelle: s23.org

- Entdeckung des ***Grabes des Pharaos Tut-ench-amun*** 1922
 - Freilegung und Erforschung der Mumie - insgesamt 30 Todesfälle
 - „Fluch des Pharaos“
 - Neben Bakterien und Pilzen auch der Schimmelpilz *Aspergillus flavus*
 - Aflatoxinproduzent

Mykotoxine

- etwa 200 Mykotoxinbildner;
 - vorwiegend Pilze der Gattungen ***Penicillium***, ***Aspergillus*** und ***Fusarium***
 - niedermolekulare Verbindungen mit unterschiedlichsten chemischen Strukturen, hoher thermischer Stabilität und außerordentlich unterschiedlicher Wirkung auf den menschlichen Organismus
 - Schätzung der FAO: weltweit etwa **25% aller Lebensmittel** durch Mykotoxine kontaminiert

- Mykotoxine sind **sekundäre Stoffwechselprodukte**; nährstoffreiches Substrat
 -  Abgabe an das umliegende Substrat bzw. Verbleib in oder an den Myzelien oder Sporen

Mykotoxine

- Faktoren der Toxinbildung : Nährstoffangebot, Temperatur
Feuchte, Substratwassergehalt,
Zeit, pH-Wert
- „optimalen“ Bedingungen für die Toxinbildung unterscheiden sich von Stamm zu Stamm
 - nicht notwendigerweise identisch mit optimalen Wachstumsbedingungen der Pilze
-  aufgrund des Pilzwachstums - Abschätzung des Toxingehalts nicht möglich

Mykotoxine

➤ wichtige Mykotoxine:

- **Aflatoxine** (*Aspergillus fumigatus, A. parasiticus u.a.*),
- **Ochratoxin A** (*A. ochraceus, Penicillium chrysogenum u.a.*)
- **Patulin** (*A. terreus, P. patulum u.a.*)
- **T-2, Deoxynivalenon und Zearalenon** (*Fusarium spp.*)

➤ toxische Wirkungen der Mykotoxine:

- leichte Haut- bzw. Schleimhautreizungen über schwere Organschäden bis zur Genese von malignen Tumoren
- Zielorgane sind Leber, Nieren und Magen

Aflatoxine

- 1960 in England entdeckt, Massensterben von Truthühnern; Fütterung mit pilzbefallenem Erdnussmehl „Turkey-X-Disease“
- ca. 25 strukturell eng verwandte Aflatoxine
- Ähnliche chemische, physikalische und biologische Eigenschaften:
 - ⇒ wasserlöslich
 - ⇒ unlöslich in unpolaren Lösungsmitteln
 - ⇒ in Chloroform und Ethanol löslich
 - ⇒ von Alkali und Oxidationsmitteln zerstört
 - ⇒ hitzebeständig

Aflatoxine - Difuranocumarine

⇒ heterozyklisches Grundgerüst
aus fünf Ringen

Dihydrofuranofurane - B₁, G₁, M₁

Tetrahydrofuranofurane - B₂, G₂, M₂

Fluoreszenz im UV-Licht:

Aflatoxin B₁ – blau

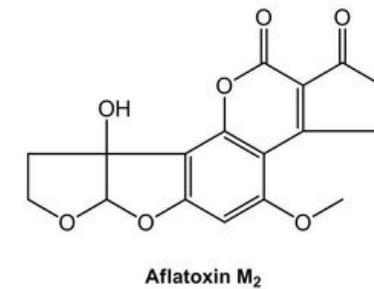
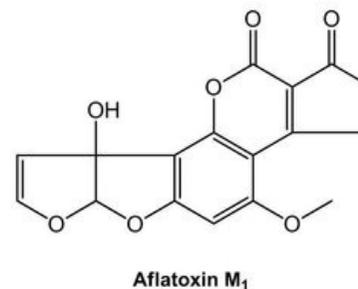
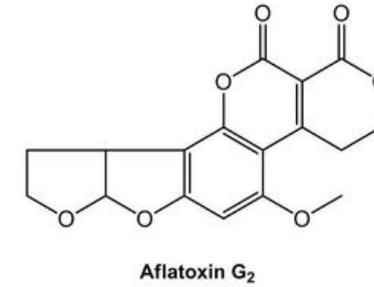
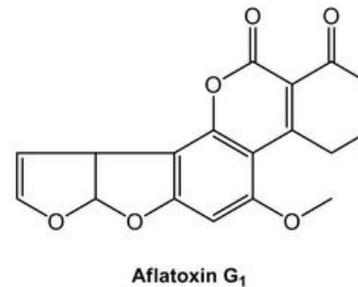
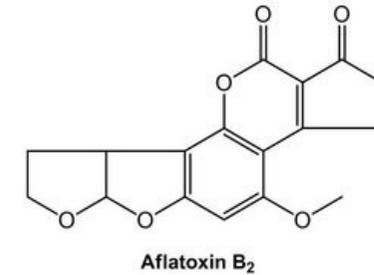
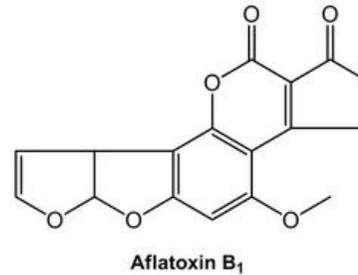
Aflatoxin B₂ – blau

Aflatoxin G₁ – grün

Aflatoxin G₂ – grün

Aflatoxin M₁ – „Milchtoxin“

Aflatoxin M₂ – „Milchtoxin“



Produzenten der Aflatoxine

Hauptproduzenten:

Aspergillus flavus (nur B_1 und B_2) und ***Aspergillus parasiticus*** (alle)

*nur 10 % der Isolate in unseren Breiten
> 90 % in den Tropen*

Temperaturbereich: 9 - 42 °C

Temperaturoptimum: 22 - 35 °C

Wachstumsbereich: 4 - 50 °C

Optimum: 25 - 40 °C



Vorkommen der Aflatoxine – kontaminierte LM

- nährstoffreiche, insbesondere auf fett- und kohlenhydratreiche Lebensmittel
Grund: Synthese von Amylasen  Stärkespaltung
- **Nüsse** und **Nussprodukte** aus Erdnüssen, Haselnüsse, Mandeln oder Pistazien; **Trockenfrüchte** und bestimmte **Getreidesorten** wie Mais, Hirse, Weizen oder Reis.
Produkte aus feucht-warmen Klimagebieten in der Regel stärker betroffen !
- Bestandteil (fütterungsbedingt) tierischer Lebensmittel, die für den menschlichen Verzehr bestimmt sind:(z.B. Leber, Nieren, **Milchpulver**, Schinken, bestimmte Wurstsorten, Käse)
-  Aufnahme von Aflatoxinen: **oral und inhalativ**

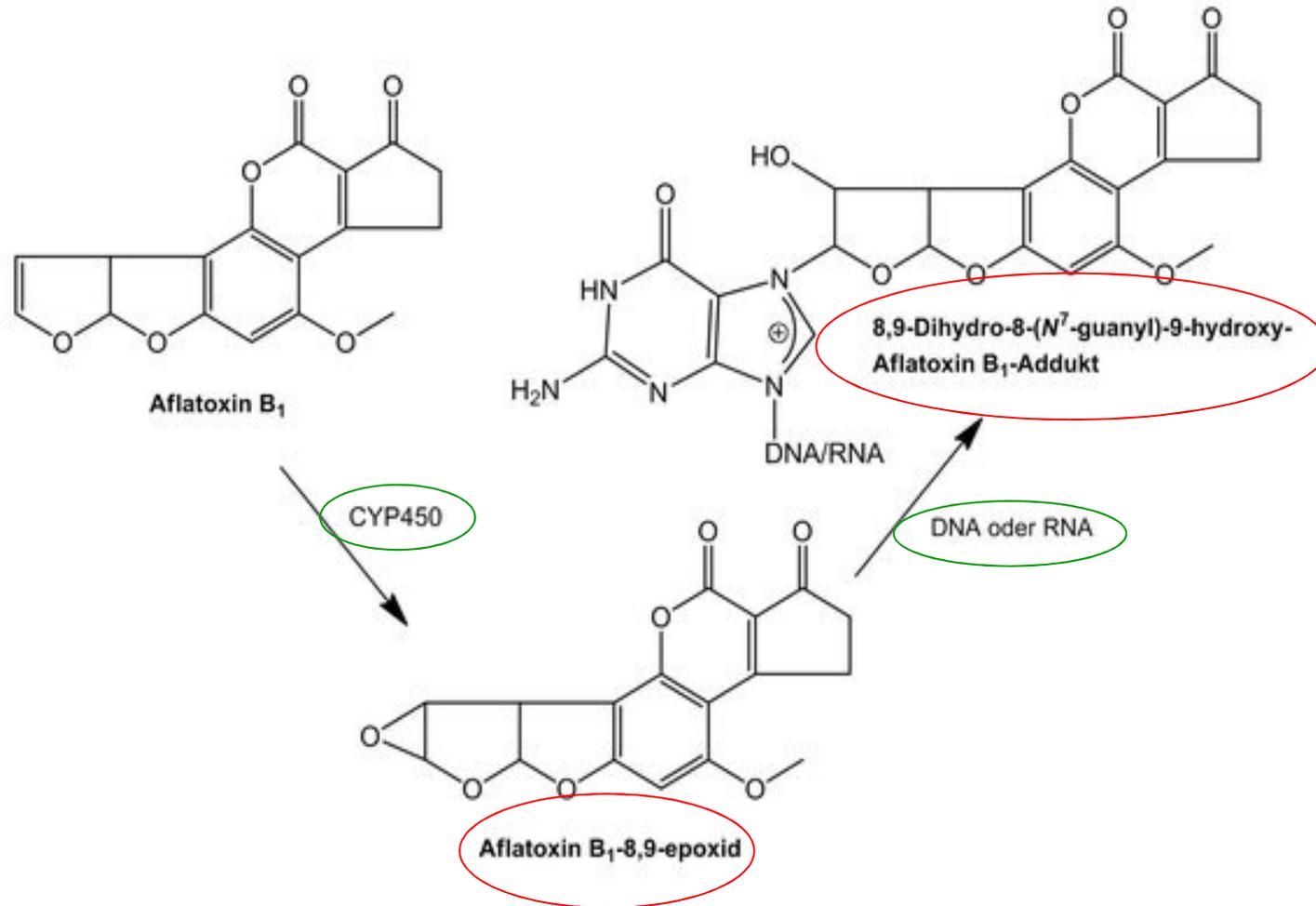
Dekontamination von Lebensmitteln

Entfernung von Aflatoxinen ist mit einfachen Mitteln kaum möglich.

- Aflatoxine sind sehr hitzebeständig (Schmelzpunkt: 237 – 299 °C)
- einfaches Kochen wirkungslos
 -  ratsam, jedes verschimmelte Lebensmittel sofort zu entsorgen.
- Wachstum der der Pilze verhindern!
 - trockene Lagerung der Lebensmittel,
 - kurze Zeitabstände zwischen Ernte und Trocknung
 - regelmäßiges Lüften geachtet werden.

Toxikologie der Aflatoxine

- **immunsuppressiv, teratogen, mutagen** und **carcinogen**
verschiedene Aflatoxin-Typen – unterschiedliche Toxizität
toxikologisch relevanteste Verbindung: Aflatoxin B₁.
- Aflatoxins B₁
schnelle Resorption im Darm/Lunge ⇒ Blutbahn ⇒ verschiedener Organe (eine nahezu vollständige Metabolisierung)
- Das Aflatoxin B₁ ist selbst biologisch inaktiv/nicht toxisch.
- metabolische Aktivierung - Cytochrom P450-abhängige Monooxygenasen
 **Aflatoxin B₁-8,9-epoxid** (elektrophil)
- Bindung (kovalent) an Basen der DNA
 **Aflatoxin-DNA-Addukt** (N⁷-Guanin)



Aktivierung von Aflatoxin B₁ und Bildung eines Addukts

Quelle: www.alc.wzw.tum.de

Toxikologie der Aflatoxine



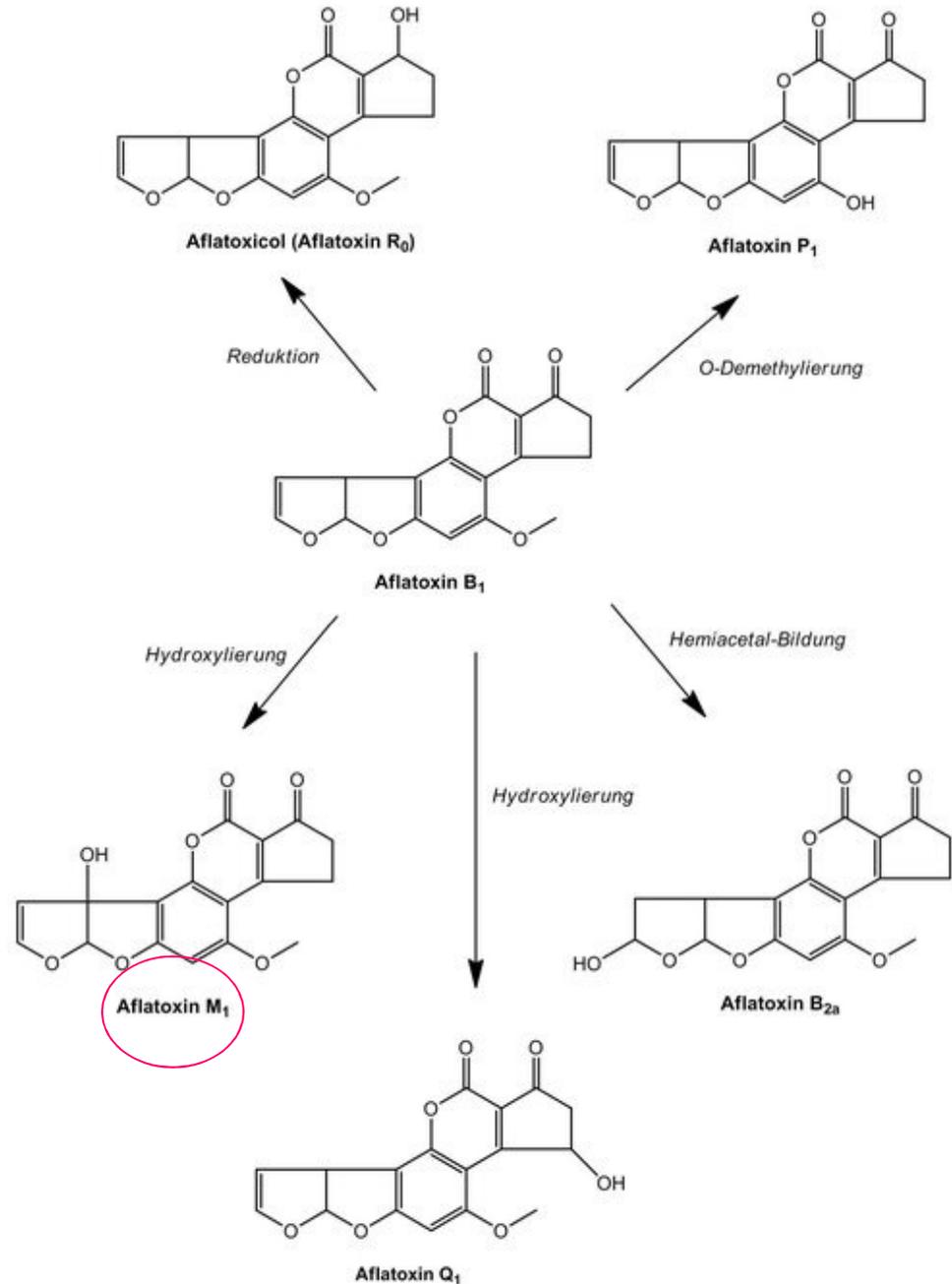
Adduktbildung mit **DNA** → mutagene bzw. kanzerogene Wirkung



Adduktbildung mit **RNA** → akute toxische und immunsuppressive Wirkung

„Entgiftungsreaktionen“

Verbindungen ebenfalls **toxisch** und **kancerogen**
(jedoch nicht so stark als Aflatoxin B₁)



Reaktionen des Aflatoxin B₁

Quelle: www.alc.wzw.tum.de

Aflatoxikosen

- Akute und chronische Vergiftungen

Schädigung der Leber

- $B_1 > G_1 > B_2 > G_2$
- große Speziesunterschiede
Vögel/Forelle > Schaf > Ratte > Maus
- Risiko in Tropen besonders hoch

Toxikologische Daten - Akute Toxizität

LD₅₀ oral mg/kg KG

Aflatoxin B ₁	Entenküken	0,3-0,6
	Schwein	0,6
	Forelle	0,5-0,8
	Ratte	1,7-5
	Mensch	1-10
	Maus, neugeboren	9,5
	Maus, adult	50
Aflatoxin B ₂	Entenküken	1,7
Aflatoxin G ₁	Entenküken	0,8
Aflatoxin G ₂	Entenküken	3,5
Aflatoxin M ₁	Entenküken	0,8
Aflatoxin M ₂	Entenküken	3,1

Akute Toxizität

- Indien 1974 (HAYES et al. 1991)
397 Erkrankte davon 106 Tote
➔ mittlere Aufnahmen von 2,6 mg über mehrere Wochen

- Kinder besonders gefährdet

- Symptome:
 - ➔ **Leberparenchymnekrosen**
 - ➔ **Proliferation des Gallengangepithels**
 - ➔ **Hämorrhagien der Nieren und des Verdauungstraktes**
 - ➔ **Störungen des Nervensystems**

Chronische Toxizität

- chronische Toxizität bedeutsamer als akute Toxizität
- Hauptzielorgan: Leber

➔ **Leberzirrhose** und primäres **Leberzellkarzinom**

Zahlreiche epidemiologische Korrelationsstudien
(Aflatoxingehalt der Nahrung versus Häufigkeit)

➤ ➔ **Lungenkarzinome**

kontaminierte Stäube; Verladen von Erdnüssen
(MASSEY et al. 1995)

➤ ➔ **Genotoxische Wirkung**

➤ ➔ **Reproduktionstoxische Wirkung** Spermienmißbildungen, plazentagängig

Chronische Toxizität

→ **Immunsuppressive Wirkung** im Tierversuch belegt

Zusammenhang mit anderen Erkrankungen in epidemiologischen Studien in „Risikoregionen“

▶ schwererer Verlauf der HIV-Infektion

→ **Synergismus mit Hepatitis B-Virus**

Hohe Inzidenz von Leberzellkarzinomen in Aflatoxin-Hoch-Risiko-Gebieten assoziiert mit hoher Inzidenz an Hepatitis-B-Infektionen;

Aflatoxine und Hepatitis B-Viren unabhängig voneinander und deutlich synergistisch an Kanzerogenese beteiligt

Vielen Dank für
Ihre
Aufmerksamkeit