Zeitschrift: Mitteilungen aus Lebensmitteluntersuchungen und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène

Herausgeber: Bundesamt für Gesundheit

Band: 96 (2005)

Heft: 6

Artikel: Mykotoxine mit der Niere als Zielorgan

Autor: O'Brien, Evelyn

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-981968

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 17.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Mykotoxine mit der Niere als Zielorgan*

Evelyn O'Brien
Umwelttoxikologie, Universität Konstanz, Konstanz, Deutschland

Einleitung

Die von verschiedenen Schimmelpilzarten, v.a. in den moderaten Klimata Europas gebildeten Mykotoxine, u.a. die sogenannten Ochratoxine, Citrinin, Aflatoxine und Fumonisine, können gelagerte Lebens- und Futtermittel durch Verschimmelung kontaminieren (1). Betroffen sind hauptsächlich Getreide, Mais, Nüsse, Kaffee etc. und aus ihnen gewonnene Produkte wie z.B. Brot, Bier oder Wein. Auch Obst und Obsterzeugnisse, z.B. Früchte, Fruchtsäfte, und verschiedene Gemüse sind betroffen. In Abhängigkeit ihrer optimalen Klimabedingungen (z.B. bevorzugen *Aspergillus* Arten feuchtwarmes, *Penicillium* Arten gemässigtes Klima) können Schimmelpilze bei unsachgemässer Lagerung Nahrungsmittel verschimmeln, sie werden daher auch «Lagerpilze» genannt. Andere Schimmelpilze werden bereits vor der Ernte auf dem Feld gebildet (z.B. *Fusarium* Arten). Viele Schimmelpilze sind sogar in der Lage, verschiedene Mykotoxine simultan zu bilden. Zum Beispiel können *Aspergillus* und *Penicillium* Arten Ochratoxine (OTA, OTB, OTC), Citrinin und Aflatoxine, *Fusarien* Arten eine Reihe von Fumonisinen produzieren. Dies führt zur Kontamination von Nahrungsmitteln mit einer Mischung von Schimmelpilztoxine in geringen, aber messbaren Konzentrationen, die zu einer chronischen Exposition der gesamten Bevölkerung führt.

Einige Mykotoxine greifen primär oder sekundär die Nieren an, wo bereits bei relativ geringen Konzentrationen massive Zellschädigungen auftreten können. Diese Nierenschäden führen bei chronischer Applikation, z.B. bei Schweinen und Geflügel und sogar beim Menschen zu Nephropathien oder auch zur Ausbildung von Nierentumoren. Solche Mykotoxine sind Thema dieses Vortrages.

Ochratoxin A und Citrinin

1928 wurden in Dänemark zum ersten Mal schwere Nierenschäden bei Mastschweinen beschrieben, die mit verschimmeltem Getreide gefüttert worden sind. OTA wurde als wahrscheinliche Ursache dieser Schäden ermittelt. Folglich wurden zahlreiche Untersuchungen in Labor- (Ratte, Maus) und auch in Nutztieren

*Vortrag gehalten an der 117. Jahresversammlung der SGLUC vom 8./9. September 2005

(Schwein, Geflügel) durchgeführt (2–4). OTA hat sich als äusserst potentes, geschlechtsspezifisches Nierenkarzinogen in Ratten erwiesen, wobei die männlichen Tiere bis zu einem Faktor 10 höhere Tumorraten aufweisen als die Weibchen (5, 6). Weiterhin wird eine chronische OTA-Exposition über die Nahrungsaufnahme beim Menschen mit erhöhter Inzidenz von Urothelialtumoren und Nephropathien (BEN, Endemische Balkannephropathie) in Zusammenhang gebracht (7). Untersuchungen von im Handel befindlichen Getreideproben haben gezeigt, dass die OTA- Konzentrationen in europäischen und nordamerikanischen Ländern im gleichen Bereich von 0,1–3,8 µg/kg liegen (8). Trotz intensiver Forschung blieb der Wirkungsmechanismus von OTA weitgehend ungeklärt, wobei Proteinbindung (9) und bei hohen Dosen reaktive Sauerstoffspezies vermutlich eine grosse Rolle spielen (10).

Ähnliche Veränderungen wie z.B. Nekrosen mit kompensatorischer Zellteilung sind in den Nieren von Versuchstieren nach Verabreichung von Citrinin beobachtet worden (11–14). Allerdings gibt es bisher keinen Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung von Citrinin. Citrinin weist eine geringe akute Toxizität auf, allerdings auch mit deutlichen Spezies-Unterschieden. So liegt die LD_{50} bei Kaninchen bei 19 mg/kg KG während 35–89 mg/kg bzw. 67 mg/kg KG für Mäuse und Ratten beobachtet werden. Neuere Studien postulieren, dass die pathologischen Veränderungen, welche in Schweinen mit Nephropathien beobachtet wurden, wahrscheinlich auf die Anwesenheit einer Kombination von OTA und Citrinin zurückzuführen sein könnten. Aufgrund des Vorkommens von Citrinin in der menschlichen Nahrung ist eine Belastung des Menschen unvermeidbar. Obwohl einschlägige Untersuchungen zur Toxizität von Citrinin beim Menschen fehlen, lassen Ähnlichkeiten zwischen den pathologischen Veränderungen bei Schweinen und Ratten nach Verabreichung von OTA und Citrinin vermuten, dass die Toxine möglicherweise ähnliche Wirkungsweisen haben. Aufgrund der Strukturähnlichkeit zwischen Citrinin und den Ochratoxinen kann vermutet werden, dass Citrinin einer ähnlichen Toxikokinetik und Toxikodynamik im Menschen unterliegt. Entsprechend sind in der Zukunft Untersuchungen zur Wirkung von Citrinin beim Menschen von grösster Bedeutung.

Aflatoxin B1

Aflatoxin B1 (AFB1) wurde ursprünglich als Hepatotoxin eingestuft. Neuere Untersuchungen haben aber eine deutliche nephrotoxische Wirkung mit Spezies-spezifischen Unterschieden beschrieben, wobei Ratten Lebertumore und Mäuse eher Läsionen der Niere entwickeln. Diese Unterschiede sind wahrscheinlich auf Variationen in der Verteilung des Toxins bzw. seiner Metabolisierung zurückzuführen. Multifokale Nekrose, Proliferation von anaplastischen Zellen und Karyomegalien sind typische Effekte in der inneren Nierenkortex von AFB1-exponierten Ratten (15, 16). Verbunden hiermit sind Verminderung der glomerulären Filtrationsrate und der Glukose-Absorption und eine erhöhte Ausscheidung von Natrium und Kalium. Ähnliche Ergebnisse sind auch für alle anderen untersuchten Tierarten

beschrieben worden. AFB1 wird von Cytochrom P450 Enzymen (hauptsächlich Cyp450 IA2 und IIA1) zu AFB1-8,9-Epoxid verstoffwechselt, welches mit der DNS reagiert und Strangbrüche verursacht (17, 18). Hierbei korreliert die Anzahl der DNS-Addukte mit der Tumor-Entstehungsrate.

Fumonisin B1

Wie bei vielen anderen Mykotoxinen hat die Entdeckung und Charakterisierung von Fumonisin B1 (FB1) in erster Linie wirtschaftlichen Gründe, da es neurotoxisch, hepatotoxisch, nephrotoxisch und Lungen-toxisch in verschiedenen Nutztieren wirkt. Typische Auswirkungen von FB1 in der Ratte sind Zellnekrose und Apoptose und atypische Hyperplasie in den Tubuli, die später zu Adenomen und Karzinomen führen (19, 20). Obwohl die nephrotoxische Wirkung erst relativ spät beschrieben wurde, scheint der Mechanismus aufgeklärt zu sein. Aufgrund starker Struktur-Ähnlichkeiten mit Sphinganin und Sphingosin wird die Aktivität der Ceramid-Synthase von FB1 gehemmt und Sphingoid-Basen akkumulieren (21). Dies führt zu einer Störung mehrerer Signaltransduktionskaskaden, die den Zellzyklus kontrollieren (PKC, Kalzium Retinoblastomprotein u.a.) (22, 23).

Eine verlässliche Risikoabschätzung für den Menschen aus der Übertragung von Daten aus Tierversuchen ist aufgrund der oben beschriebenen Datenlage im Moment äusserst schwierig, wenn nicht unmöglich. Richtlinien zur maximalen Lebensmittel-Belastung sowie aktuelle Forschungsergebnisse und potentielle zukünftige Forschungsrichtungen werden diskutiert.

Literaturverzeichnis

1 *Bennett J.W. and Klich M.:* Mycotoxins, *Clinical Microbiology Reviews* **16** (3), 497–516, 2003

2 *Krogh P., Elling F., Gyrd-Hansen N., Hald B., Larsen A.E., Lillehoj E.B., Madsen A., Mortensen H.P. and Ravnskov U.:* Experimental porcine nephropathy: changes of renal function and structure perorally induced by crystalline ochratoxin A, *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica Section A* **84**, 429–434, 1976

3 *Krogh P., Elling F., Hald B., Jylling B., Petersen V.E., Skadhauge E. and Svendsen C.K.:* Experimental avian nephropathy, *Acta pathol. microbiol. scand. Sect. A* **84**, 215–221, 1976

4 *Stoev S.D.:* The role of ochratoxin A as a possible cause of Balkan endemic nephropathy and its risk evaluation, *Vet Hum Toxicol* **40** (6), 352–60, 1998

5 *Boorman G.A.:* Toxicology and carcinogenesis studies of ochratoxin A in F344/N rats, *NTP Technical Report* NTP TR **358**, 1989

6 *Boorman, G.A., McDonald, M.R., Imoto, S. and Persing, R.:* Renal lesions induced by ochratoxin A exposure in the F344 rat, *Toxicologic Pathology* **20** (2), 236-245, 1992.

7 *Tatu C.A., Orem W.H., Finkelman R.B. and Feder G.L.:* The etiology of balkan endemic nephropathy: still more questions than answers, *Environmental health perspectives* **106** (11), 689–700, 1998

8 JEFCA, WHO Technical report series, 47th report, 2001

9 *Heussner A.H., O'Brien E. and Dietrich D.R.:* Species- and sex-specific variations in binding of ochratoxin A by renal proteins in vitro, *Exp Toxicol Pathol* **54**, 151–159, 2002

10 *O'Brien E. and Dietrich D.R.:* Ochratoxin A: The continuing enigma, *Critical Reviews in Toxicology* **35**, 33–60, 2005
11 *Krogh P., Hesselager E. and Friss P.:* Occurrence of ochratoxin A and citrinin in cereals associated with mycotoxic porcine nephropathy, *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. B* **81**, 689–695, 1973
12 *Jordan W.H. and Carlton W.W.:* Citrinin mycotoxicosis in the rat. I Toxicology and pathology, *Food and cosmetic toxicology* **16**, 431–449, 1978
13 *Jordan W.H., Carlton W.W. and Sansing G.A.:* Citrinin mycotoxicosis in the rat. II Clinicopathological observations, *Food and cosmetic toxicology* **16**, 441–447, 1978
14 *Jordan W.H., Carlton W.W. and Sansing G.A.:* Citrinin mycotoxicosis in the Syrian hamster, *Food and cosmetic toxicology* **16**, 355–363, 1978
15 *Morrissey R.E., Norred W.P. and Hinton D.M.:* Combined effects of the mycotoxins aflatoxin B1 and Cyclopiazonic acid on Sprague-Dawley rats, 25 **11**, 837–842, 1987
16 *Valdivia A.G., Martinez A., Damian F.J., Quezada T., Ortiz R., Martinez C., Llamas J., Rodriguez M.L., Yamamoto L., Jaramillo F., Loarca-Pina M.G. and Reyes J.L.:* Efficacy of N-acetylcysteine to reduce the effects of aflatoxin B1 intoxication in broiler chickens, *Poultry Science* **80**, 727–734, 2001
17 *Autrup H., Jorgensen C.B. and Jensen O.:* Aflatoxin B1 induced lac I mutation in liver and kidney of transgenic mice C57BL/6N: effect of phorone, *Mutagenesis* **11** (1), 69–73, 1996
18 *Almeida R.M.A., Correa B., Xavier J.G., Mallozzi M.A.B., Gambale W. and Paula C.R.:* Acute effect of aflatoxin B1 on different inbred mouse strains II, *Mycopathologia* **133**, 23–29, 1996
19 *Voss K.A., Plattner R.D., Riley R.T., Meredith F.I. and Norred W.P.:* In vivo effects of fumonisin B1-producing and fumonisin B1-nonproducing Fusarium moniliforme isolates are similar: Fumonisins B2 and B3 cause hepato- and nephrotoxicity in rats, *Mycopathologia* **141**, 45–58, 1998
20 *Prozzi C.R., Correa B., Xavier J.G., Direito G.M., Orsi R.B. and Matarazzo S.V.:* Effects of prolonged oral administratin of fumonisin B1 and aflatoxin B1 in rats, *Mycopathologia* **151**, 21–27, 2000
21 *Wang E., Ross P.F., Wilson T.M., Riley R.T. and Merrill A.H.:* Increases in serum sphingosine and sphinganine and decreases in complex sphingolipids in ponies given feed containing fumonisin, *Journal of Nutrition* **122**, 1706–1716, 1991
22 *Norred W.P., Plattner R.D., Vesonder R.F., Bacon C.W. and Voss K.A.:* Effects of selected secondary metabolites of Fusarium moniliforme on unscheduled synthesis of DNA by primary rat hepatocytes., *Fd. Chem. Toxic.* **30**, 233–237, 1992
23 *Howard P.C., Warbritton A., Voss K.A., Lorentzen R.J., Thurman J.D., Kovach R.M. and Bucci T.J.:* Compensatory regeneration as a mechanism for renal tubule carcinogenesis of fumonisin B1 in the F344/N/Nctr BR rat., *Envionmental Health Perspectives* **109**, 309–314, 2000a

Korrespondenzadresse: Dr. Evelyn O'Brien, Umwelttoxikologie,
Universität Konstanz, 78457 Konstanz, E-Mail: evelyn.obrien@uni-konstanz.de