

Auszug
aus dem Tagungsband
„European Mycotoxin Seminar Series“
- Vortragsveranstaltung 9. – 25. Februar 2005 –
(mit freundlicher Genehmigung des Veranstalters Alltech)

überreicht von:

AGROTRADE GmbH

Lange Str. 83 21255 Kakenstorf

Tel.: (041 86) 78 87 Fax: 86 99

eMail: agrotrade@t-online.de

Professor Johanna Fink-Gremmels

Professor Johanna Fink-Gremmels studierte Veterinärmedizin an der Tierärztlichen Hochschule Hannover, Deutschland, und erwarb dort 1974 ihren Dokortitel für Biochemie. 1985 wurde sie zur Wissenschaftlichen Direktorin am deutschen Institut für Fleischforschung und leitete die Abteilung für Nahrungsmitteltoxikologie. Seit 1991 arbeitet sie als Professorin für Veterinärpharmakologie und klinische Toxikologie an der Universität Utrecht und leitet diese Fakultät. In den letzten 10 Jahren wurde sie von der Europäischen Kommission immer wieder in beratender Funktion eingesetzt; sie war Vorsitzende des Wissenschaftlichen Ausschusses der EG für veterinärmedizinische Maßnahmen für die Volksgesundheit, Mitglied des Wissenschaftlichen Lenkungsausschusses des Generaldirektorats Sanco sowie Mitglied des CONTAM Gremiums der Europäischen Agentur für Nahrungsmittelsicherheit (EFSA).

Mykotoxikosen und Tiergesundheit¹

J. Fink-Gremmels

*Abteilung für Veterinärpharmakologie, Pharmazie und Toxikologie
Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Utrecht
3508 TD Utrecht, Niederlande*

Einleitung

Schimmelpilze gibt es überall in der Natur, und sie spielen bei der Rückgewinnung von Nährstoffen aus verrottendem Material in Boden, Pflanzen und Wasser eine wichtige Rolle. Da sie über kein echtes Chlorophyll verfügen, leben Schimmelpilze saprophytisch oder parasitisch, wobei sie das Wachstum und die Entwicklung von Pflanzen fördern oder hemmen können. *Fungi imperfecti zu denen auch die Schimmelpilze zählen* produzieren eine ganze Reihe von sekundären Stoffwechselprodukten, die ihre Wettbewerbsfähigkeit in der Natur anscheinend verbessern (Steyn, 1998). Zunächst richten sich diese sekundären Metaboliten gegen Konkurrenten um dasselbe Substrat, wie Bakterien (Bildung von Antibiotika) anderer Pilzarten (Bildung von Antimykotika); sie können aber gleichzeitig auch die Wirtspflanze vor Infektionen und Insektenbefall schützen. Peramin, ein sekundärer Metabolit endophytischer Schimmelpilze, ist beispielsweise ein starkes Mittel zur Abwehr von Insekten. Da Pilzmetaboliten unterschiedliche biologische Wirkungen entfalten, bleibt eine wirkungs bezogene Kategorisierung willkürlich. Dies zeigt sich am Beispiel der Penizilline, des Fumagillins und der Monakoline, die aus Schimmelpilzen gewonnen und für therapeutische Zwecke zu Pharmazeutika weiterentwickelt wurden. Andere Pilzstoffwechselprodukte sind selbst bei geringen Konzentrationen hochgiftig, so dass sie insgesamt als Mykotoxine bezeichnet werden (Fink-Gremmels und Georgiou, 1996). Der Begriff Mykotoxikose beschreibt die vielen nachteiligen Auswirkungen der Schimmelpilzmetaboliten auf die Gesundheit von Säugetieren einschließlich des Menschen.

Toxinbildende Schimmelpilze gibt es praktisch überall auf der Welt. Ihre regionale oder geographische Verbreitung hängt von ihrer individuellen Toleranz gegenüber geringer Substratfeuchtigkeit, pH-Wert und Temperatur sowie Substratpräferenzen ab (Abramson *et al.*, 1997; Magnoli *et al.*, 1998; Müller *et al.*, 1998; Sweeney und Dobson, 1998). Durch den Ausbruch der so genannten "Turkey-X" Krankheit in Großbritannien Anfang der 60-er Jahre (Blount, 1961) wurde offensichtlich, dass der internationale Handel mit großen Mengen Tierfuttergrundstoffen den Transfer von Mykotoxinen aus endemischen Regionen in Regionen mit intensiver Tierhaltung begünstigt. Derzeit gilt die Kontamination von Grundfuttermitteln durch Schimmelpilze und Mykotoxine als einer der wichtigsten negativen Faktoren für Pflanzenproduktion und Futtermittelqualität (Steyn, 1998; Scudamore *et al.*, 1998a und 1998b). Die Wirkung einzelner Mykotoxine auf die Tiergesundheit variiert jedoch beträchtlich, und nur wenige Mykotoxine wurden mit wichtigen Intoxikationen in Verbindung gebracht. Mykotoxine können akute Vergiftungen auslösen, aber - und das ist viel wichtiger können auch die Produktivität der Tiere durch geringere Gewichtszunahme, schlechtere Futtermittelverwertung und geringere Widerstandskraft gegenüber Infektionskrankheiten beeinflussen (Charmley *et al.*, 1995). In Studien mit gereinigten Toxinen wurden die wichtigsten Zielorgane für toxische Wirkungen bestimmt, und umfangreiche Literaturstudien mit einer Zusammenfassung der in den Experimenten

¹ Übersetzung eines Manuscriptes in Englischer Sprache

gewonnenen Daten sind für alle wichtigen Toxine veröffentlicht worden, unter anderem für die Aflatoxine (Miller und Wilson, 1994), die Trichothecene (Eriksen und Alexander, 1998), sowie für Deoxyynivalenol (Rotter *et al.*, 1996), Zearalenon (Kuiper-Goodman *et al.*, 1987), und Ochratoxin A (Kuiper-Goodman, 1996) und die Gruppe der Fumonisine (Dutton, 1996; Marasas, 1995). Experimentelle Daten können jedoch häufig nicht die vielen klinischen Symptome der Mykotoxikosen unter Praxisbedingungen widerspiegeln. Diese Unterschiede beruhen wahrscheinlich auf der Tatsache, dass toxinbildende Schimmelpilze normalerweise mehr als ein Toxin produzieren und das Grundfuttermittel im allgemeinen von mehreren Schimmelpilzarten befallen sind (D'Mello und Macdonald, 1997). Zusätzlich müssen typische patho-physiologische Eigenarten der jeweiligen Tierart für die aufgezeigten Unterschiede hinsichtlich der Anfälligkeit und der Ausprägung der klinischen Symptome berücksichtigt werden (Smith *et al.*, 1995; Hollinger und Akperigin, 1999).

Aspergillus-Toxine

Gießkannenschimmelpilze (Aspergillen) können auf sehr verschiedenen Nahrungs- und Futtermittelgrundstoffen wie Mais, Getreide, Sojabohnen, Nüsse und Ölsamen nachgewiesen werden. Bestimmte *Aspergillus*-Stämme, wie z.B. *A. oryzae*, sind seit Jahrhunderten in Asien zur Nahrungsmittelfermentierung und -konservierung eingesetzt worden (siehe Sojaprodukte). *Aspergillen* treten häufig in tropischen oder subtropischen Gebieten auf, da ein optimales Schimmelpilzwachstum und die Produktion von Mykotoxinen eine Durchschnittstemperatur von mehr als 24°C erfordern. Die wichtigsten von Aspergillen (*A. flavus*, *A. parasiticus*) gebildeten Toxine sind die Aflatoxine. Zu ihnen gehören Aflatoxin BI, B2 und G1, G2, die unter ultraviolettem Licht aufgrund ihrer Fluoreszenz (blau oder grün) bestimmt und benannt wurden.

Aflatoxin Bi (AFBI), das giftigste aller Aflatoxine, war der Verursacher der "Turkey-X" Mykotoxikose (Blount, 1961). AFB1 entfaltet seine Toxizität nach Aktivierung durch Gewebsoxygenasen (CYP450-Enzyme), die ihre Wirkung hauptsächlich in der Leber sowie in der Lunge entfalten. Diese Biotransformation führt zur Bildung reaktiver Epoxide, von denen insbesondere das Exo-Epoxid leicht an Makromoleküle gebunden wird, wie zum Beispiel Proteine und DNA, was dann zu (Leber-) Zelltoxizität und DNASchäden führt. Die reaktiven Epoxide können mittels Glutathion-S-Transferasen inaktiviert und ausgeschieden werden (Gorelick, 1990; Massey *et al.*, 1995). Die Spezies- und organspezifische Fähigkeit, AFB1 zu aktivieren oder zu inaktivieren erklärt die Organspezifität der Symptome (z.B. Leberschaden) und die von Tierart zu Tierart unterschiedliche Empfänglichkeit gegenüber einer Aflatoxin-Exposition.

Die klinischen Symptomen einer akuten Vergiftung kennzeichnen sich durch Leberzellnekrosen und eine zentrolobuläre fettige Leberzelldegeneration, Gallenganghyperplasie, Ikterus, Gerinnungsstörungen (Koagulopathie), Gewichtsverlust und Futterverweigerung (Miller und Wilson, 1994). Bei Monogastriern werden diese Symptome hauptsächlich nach der Aufnahme von Futtermitteln beobachtet, die mehr als 1000 µg/kg AFB1 aufweisen; es sind jedoch zwischen verschiedenen Tierarten je nach Alter, Geschlecht und Zustand des einzelnen Tieres/des Tierbestandes unterschiedliche AFB1-Toleranzen beobachtet worden. Eine chronische Exposition gegenüber moderaten AFB1-Konzentrationen führt zu erhöhten Leberenzymwerten, einer Störung der Leberfunktion einschließlich Ikterus und Hypoproteinämie, sowie allgemeinen Symptomen wie reduziertem Wachstum, schlechte Futterverwertung und struppiges Fell oder schlechtes Federkleid. Unspezifische Anzeichen für eine

Aflatoxinexposition sind eine deutliche Immunsuppression mit erhöhter Anfälligkeit für Infektionskrankheiten, beispielsweise gegenüber Salmonellen, Candida, Kokzidien und Leberegel (Bondy und Pestka, 2000). Akute Vergiftungen beschränken sich derzeit auf die ländlichen Gebiete tropischer und subtropischer Länder, da weltweit umgesetzte Kontrollmaßnahmen verhindern, dass Tiere hohen Aflatoxinkonzentrationen in Mischfutter ausgesetzt werden (van Egmond *et al.*, 2003).

Grundfuttermittel, die mit aflatoxigenen Schimmelpilzenarten belastet sind, können auch Spuren von Sterigmatocystin (ST), dem natürlichen Vorläufer bei der Entstehung von Aflatoxin, aufweisen (Steyn, 1998). Da ST vergleichbare toxikologische Eigenschaften wie die der Aflatoxine aufweist, wird im allgemeinen empfohlen, den Gesamtgehalt an Aflatoxinen zu analysieren, d.h. die Summe aus ST und den vier natürlichen Aflatoxinen (B1, B2, G1 und G2) zu bilden, um eine Einschätzung des Gefährdungspotentials einzelner Grundstoffe zu ermöglichen. Vom wissenschaftlichen Standpunkt aus gesehen ist dieser pragmatische Ansatz fragwürdig, da die akute Toxizität der Aflatoxine stark variiert.

Aflatoxigene Schimmelpilze produzieren über einen anderen Syntheseweg häufig auch Cyclopiazonsäure (CPA), und das gleichzeitige Auftreten von Aflatoxin und CPA wurde bei mehr als 51 % in Maisproben und bei 90 % der Erdnussproben nachgewiesen (letztere können CPA in Konzentrationen von bis zu 10 µg/kg enthalten; Gqaleni *et al.*, 1996; Martins und Martins, 1999). CPA ist eine Indolyl-Tetraminsäure, die primär neurotoxische Eigenschaften besitzt (Steyn und Vleggaar, 1985). Studien über die Wirkweise von CPA lassen jedoch den Schluss zu, dass vor allem ihre inhibitorische Wirkung auf die Kalzium-ATP-Pyrophosphatase im sarcoplasmatischem Retikulum der Muskelzellen für die klinischen Symptome wie Schwäche, Inkoordination und Lethargie verantwortlich ist. Geflügel scheint besonders empfindlich gegenüber CPA zu sein, und CPA wurde auch als Co-Toxin beim ersten Ausbruch der "Turkey-X" Krankheit diskutiert und wäre somit für die neurologischen Symptome und den Opisthotonus (Rückwärtsbeugung des Kopfes), bei betroffenen Tieren verantwortlich (Cole, 1986). CPA kann in essbarem Gewebe von Tieren Rückstände bilden, aber die gemessenen Konzentrationen sind gering und stellen offensichtlich kein Risiko für den Verbraucher dar. CPA kann jedoch zu einer verschlechterten Fleischqualität bei Schweinen führen, wenn die Tiere unter erhöhtem Stress leiden. (Byrem *et al.*, 1999a; Byrem *et al.*, 1999b).

Die anderen typischen Aspergillustoxine sind Patulin (von *Aspergillus clavatus* aber auch von *Penicillium* spp gebildet) und Gliotoxin, das unter anderem durch *Aspergillus fumigatus* gebildet wird. Patulin-Vergiftungen wurden bei der Verfütterung von Malzprodukten aus Bierbrauereien an Rinder festgestellt (Lopez, Diaz und Flannigan, 1997). Zu den klinischen Symptomen zählen Inkoordination, Lähmungserscheinungen, neuronale Degeneration im Bereich des Gehirnes und unter Umständen können spontane Todesfälle auftreten. Ob diese Symptome allein auf Patulin zurückzuführen sind, ist noch nicht endgültig geklärt. Patulin findet sich häufig als Schadstoff in Apfelsaft und Tomatenprodukten, die für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind (Beretta *et al.*, 2000).

Gliotoxin, ein Piperizin-Derivat, ist in *in-vitro* Systemen ein stark immunsuppressives Toxin, dessen Vorkommen Anlass zur Sorge gibt (Belkacemi *et al.*, 1999). *Aspergillus fumigatus* ist fakultativ pathogen und kann tierische (und menschliche) Gewebe, wie Lunge und Magen-Darm- sowie den Urogenitaltrakt, besiedeln. Nach der Infektion

kann eine Toxinproduktion direkt am Infektionsort einsetzen (siehe auch Endomykotoxikose) wodurch hohe Toxinkonzentrationen im Gewebe (Richard *et al.*, 1996) entstehen können. Atemwegsprobleme beim Geflügel und Spätaborten bei Rindern werden in einen ursächlichen Zusammenhang mit diesem Gewebstoxin gebracht (Jensen *et al.*, 1991).

Penicillium -Toxine

Penicillien sind typische Lagerpilze, die Grundfuttermittel nach der Ernte befallen. Eine Ausnahme zu dieser Regel bilden Ochratoxin A-produzierende *Penicillien*, die beispielsweise Hafer und Gerste auch vor der Ernte befallen können. Alle *Penicilliumarten* besitzen eine Vorliebe für Futtermittel mit einem hohen Proteinanteil und Substraten mit niedrigem pH-Wert. Diese Eigenschaften machte sich der Mensch zu nutze bei der Produktion von Weichkäseprodukten für die Blauschimmel (*P. roqueforti*) und Weißschimmel (*Penicillium camemberti*) benutzt werden. Penicilliumtoxine, einschließlich CPA, Verrucologen, sowie die Gruppe der Roquefortine und Peniteme, stammen direkt aus dem Aminosäurenstoffwechsel der Schimmelpilze (Steyn, 1985). Sie können auch eine funktionale Aminosäureseitenkette enthalten, wie beispielsweise Ochratoxin A, das ebenfalls ein typisches Penicilliumtoxin ist und eine Phenylalanin-Seitenkette (verbunden mit dem Isocoumarinteil des Moleküls) enthält. Der biosynthetische Ursprung der *Penicillium-Toxine* erklärt möglicherweise eine Reihe ihrer typischen Eigenschaften, wie ihr großes Eiweißbindungsvermögen und damit auch ihre Affinität zu zellulären Enzymen höherer Organismen (Mensch, Tiere) und Eiweißen von Bakterien (siehe Bindung an das so genannte penizillinbindende Protein grampositiver Bakterien). Zudem kann durch dieses hohe Eiweißbindungsvermögen auch die lange biologische Halbwertszeit im Blutserum und in Geweben von Tier und Mensch erklärt werden.

Das häufigste *Penicillium-Toxin* in Grundfuttermitteln ist **Ochratoxin A**, der wichtigste Vertreter einer Reihe strukturell verwandter Toxine die von verschiedenen *Penicillium*Arten, wie *P. aurantiogriseum*, *P. freii*, *P. tricolor*, *P. verrucosum*, *P. viridicatum* und *P. polonicum* gebildet werden. Ihr Auftreten in Grundfuttermitteln, insbesondere in Getreide, folgt einem typischen geographischen Muster (Mills *et al.*, 1995). Ochratoxin A greift hauptsächlich die Nieren an (Nephrotoxikose), führt zur Schädigung der Tubuluszellen und damit zur Nierenfibrose und Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Diese Symptome sind vor allem bei Schweinen beschrieben worden (*porcines Nephropathiesyndrom*). Die Nieren sind jedoch auch bei allen anderen Monogastriern das am stärksten betroffene Organ. Pathologische Veränderungen der Nieren entwickeln sich über mehrere Wochen, wenn die Konzentrationen im Futter über 200 µg/kg liegen (Krogh, 1978). Die klinischen Symptome sind häufig unspezifisch und umfassen Polyurie, Polydipsie sowie reduziertes Wachstum und eine schlechte Futterverwertung. Bei der Schlachtung deutet das Auftreten von blassen und fibrotischen (gelblichen) Nieren auf eine Exposition gegenüber Ochratoxin A. Weitere Symptome sind eine verzögerte Blutgerinnung, Leukopenie, Immunsuppression und im Einzelfall Missbildungen und Tumore im Harntrakt (Marquardt und Frohlich, 1992; IPCS, 2001). Diese toxischen Auswirkungen wurden hauptsächlich bei Fütterungsversuchen festgestellt, bei denen hohe Dosen Toxin verabreicht wurden. Unter Praxisbedingungen sind Ausbrüche von Ochratoxikosen nur bei Schweinen und Geflügel bekannt, da Wiederkäuer das Toxin im Vormagensystem inaktivieren können.

Ochratoxin wird jedoch zunehmend als potentieller Risikofaktor in der menschlichen Ernährung gesehen, da es in vielen Lebensmitteln, wie Getreide, Kaffee und Wein nachweisbar ist. Aufgrund der langen Halbwertszeit beispielsweise bei Schweinen

tragen Ochratoxin A-Rückstände in tierischem Gewebe zu einer kumulativen Exposition bei Menschen bei. Bestimmte, in endemischen Regionen gehäuft auftretende Nierenerkrankungen wie Tumore in den harnableitenden Wegen werden im Zusammenhang mit einer erhöhten Exposition gegenüber Ochratoxin A diskutiert (siehe endemische Balkan-Nephropathie) und dem Kontakt des Menschen mit Ochratoxin A zugeschrieben (Fink-Gremmels, 1998; Peraica et al., 1999).

Das zweite Nephrotoxin, das oft von derselben *Penicillium*-Art produziert wird, ist Citrinin, das zwar strukturelle Ähnlichkeiten mit Ochratoxin A aufweist, aber keine Aminosäuren-Seitenkette hat. Citrinin ist bisher kaum untersucht worden, es zeigte jedoch in Fütterungsversuchen mit Geflügel vergleichbare (synergistische) Eigenschaften wie Ochratoxin A (Braunberg et al., 1994). Andere bekannte *Penicillium*-Toxine sind Gliotoxin, das bereits angesprochen wurde, und die Gruppe der *P. roqueforti*-Toxine (Boysen et al., 2000), einschließlich Patulin, Mycophenolsäure, Roquefortine (Isofumiclavine) (Beretta et al., 2000). PR-Toxin und Penicillinsäure ist häufig in Silagen nachzuweisen, da sich *P. roqueforti* an geringe pH-Werte anpassen kann (Müller und Amend, 1997). Unabhängig von der in experimentellen Studien nachgewiesenen Toxizität ist ihre Bedeutung als Schadstoffe in Futtermitteln begrenzt, da ihre geringe biologische Verfügbarkeit nach oraler Aufnahme eine klinische Intoxikation zu verhindern scheint. Sie können aber aufgrund ihrer nachgewiesenen antimikrobiellen Aktivität eine Dysbakteriose (vor allem im Pansen) auslösen. Die Pansenflora ist besonders empfindlich und eine Beeinträchtigung der bakteriellen Fettsäuresynthese kann zur Ketose führen, die ihrerseits das Risiko subklinischer Mastitis bei Milchkühen erhöht (Hochsteiner et al., 2000) und zur Abmagerung der Tiere führen kann. Eine beeinträchtigte Pansenfunktion bedeutet jedoch auch, dass andere Mykotoxine weniger gut inaktiviert werden können. Dies trifft auch auf Fusariumtoxine, wie beispielsweise DON zu, die dann - im Gegensatz zu gesunden Tieren - nicht mehr im Pansen inaktiviert werden und vor allem bei Milchkühen zu Krankheitserscheinungen führen, die denen des Schweins entsprechen.

Einige *P. roqueforti*-Toxine sind als tremorgene Mykotoxine klassifiziert worden. Hierbei handelt es sich um eine Gruppe von Mykotoxinen die alle einen typischen Indolring als gemeinsames Strukturmerkmal besitzen. Zu diesen Indolderivaten gehören beispielsweise die Penitreme, die Verruculogen-Fumitremorgen-Gruppe und die Aflatreme (Steyn, 1985). In experimentellen Untersuchungen mit Labortieren wurde für alle diese Toxine eine tremorgene Wirkung nachgewiesen, insbesondere nach parenteraler Injektion. Ihre Neurotoxizität scheint auf Interaktionen mit GABA-Rezeptor gesteuerten Ionenkanälen und Natriumionenkanäle zurückzuführen zu sein, was in aufschlussreichen Studien mit Penitrem A (Breton et al., 1998; Knaus et al., 1994) nachgewiesen wurde. Penitrem A ist bereits früher als Hauptursache für Intoxikationen bei Schafen diskutiert worden (McLeay et al., 1999).

Fusarium-Toxine

Auf der nördlichen Halbkugel sind die *Fusarium*-Arten die häufigsten Schimmelpilze auf Getreide- und Maispflanzen; es handelt sich um phytopathogene Schimmelpilze, die sowohl die Erntemenge als auch deren Qualität beeinträchtigen. Als Mykotoxinproduzenten beeinträchtigen sie bekanntermaßen Gesundheit und Produktivität von Nutztieren. Es gibt über 100 Fusarium-Toxine, von denen drei Gruppen, die Trichothecene, die Fumonisine und das Lacton-Derivat Zearalenon, als wichtige Kontaminanten von Futtermitteln angesehen werden müssen (Nelson et al., 1994).

Trichothecene, die hauptsächlich von *F. graminearum* und *F. sporotrichoides* produziert werden, besitzen eine gemeinsamen Trichothecen-Struktur mit einer charakteristischen 12,13-Epoxidkomponente, die für die unmittelbare Toxizität verantwortlich ist (Smith, 1992). Trichothecene der Gruppe A, wie T-2 Toxin und Deacetoxyscirpenol (DAS), sind Hauttoxine, die nach Kontakt mit Haut oder Schleimhaut nekrotische Läsionen verursachen (Wu *et al.*, 1997). Hautläsionen aufgrund von Futtermittelstäuben, die T-2 Toxine enthalten, sind bei Schweinen, und nekrotische Läsionen im oberen Magen-Darm-Trakt bei Geflügel nach Aufnahme von mit T-2 Toxinen oder DAS kontaminiertem Futter beschrieben worden. Als Folge dieser Schleimhautschädigung war die Futteraufnahme beeinträchtigt (und die Gewichtszunahme reduziert bei schlechter Futtermittelverwertung), was wiederum zu geringerer Fruchtbarkeit führen kann (Brake *et al.* 1999; Brake *et al.* 2000).

Trichothecene werden aus dem Magen-Darm-Trakt gut aufgenommen und in der Leber metabolisiert, was zu einer teilweisen De-Epoxidierung führt. Epoxide beeinträchtigen vitale Zellfunktionen, wie die Eiweißsynthese, die DNA-Synthese und somit die Zellreplikation. Die von T-2 Toxinen ausgelöste allgemeine Entzündungsreaktion wird von einer Pancytopenie begleitet, da die Zellreifung der Progenitorzellen beeinträchtigt wird. Klinisch werden Leukopenie und Anämie beobachtet. Weitere Symptome sind Läsionen im Magen-Darm-Trakt, reduziertes Wachstum und eine stärkere Anfälligkeit für Infektionskrankheiten. Die Toleranz gegenüber T-2 Toxin im Futter variiert zwischen einzelnen Tierarten beträchtlich; als Grenzwerte einer Gefährdung werden 100 - 500 ppb angegeben.

Deoxyynivalenol (DON oder Vomitoxin) ist der wichtigste Vertreter der Gruppe der B Trichothecene, zu der auch Nivalenol und Fusarinsäure gehören (s.a. Rotter *et al.* 1996). DON ist zwar nicht so aggressiv wie T-2 Toxin, kann aber dennoch nach oraler Aufnahme zu Reizungen und Entzündungsreaktionen im Magen-Darm-Trakt führen. Nach der Resorption erreicht DON die *Area postrema* des Gehirns, wo es über Dopaminrezeptoren Brechreiz auslöst; aufgrund dieser pharmakologischen Reaktion entstand auch die Bezeichnung 'Vomitoxin'. Erbrechen wird allerdings bei Schweinen erst ab einer Dosis von mehr als 1,2 ppm festgestellt; vorübergehende Futterverweigerung und geringere Leistung sind die unter Praxisbedingungen häufiger beobachteten Symptome.

DON verursacht eine geringere Gewichtszunahme bei allen untersuchten Monogastriern, wenn die Futterkonzentrationen über 1000 µg/kg (1 ppm) liegen. Die geringere Gewichtszunahme erklärt sich z. T. durch die anfängliche Futterverweigerung, scheint aber auch auf einen beeinträchtigten Nährstofftransport durch die entzündete Darmschleimhaut zurückzugehen. Nach längerer Exposition kann sowohl bei Mäusen als auch bei Schweinen eine typische Steigerung des IgA-Wertes im Lymphsystem des Darmtraktes beobachtet werden. Darauf folgt eine Erhöhung des IgA-Wertes im Blut, und IgA wird an den Membranen der Nierenglomeruli abgelagert; dieser Prozess ist ähnlich dem von Autoimmunkrankheiten. (Glomerulo-Nephritis) (Rotter *et al.*, 1996). Neuere Daten über den Wirkmechanismus von DON zeigen eindeutig dass die bei Tieren beobachtete, erhöhte Empfindlichkeit für Infektionskrankheiten (einschließlich vieler viraler Infektionen) auf die entzündungsfördernde Reaktion der Trichothecene zurückzuführen sind. DON induziert die Bildung von Zytokinen, was wiederum zu einer Beeinträchtigung der angeborenen und erworbenen Immunität führt (Kinser *et al.*, 2004; Pestka *et al.*, 2004)

Es ist äußerst schwer, Grenzwerte für die Toxizität einzelner Trichothecene, wie DON, festzulegen, weil meist mehr als ein Toxin in Futtermitteln enthalten ist. Der spezifische Beitrag gleichzeitig vorhandener anderer Toxine, wie beispielsweise makrozyklischer Trichothecene (Lee *et al.*, 1999) oder Fusarinsäure (mit ähnlicher Wirkung wie DON) und T-2 Toxin zu den beschriebenen Vergiftungssymptomen bedarf weiterer Untersuchungen (Hedman *et al.*) 1997; Kubena *et al.*, 1997, Wang und Ng, 1999).

Fumonisine

Fumonisine (Polyhydroxyalkylamine) bilden eine Gruppe von mindestens 6 verschiedenen Fusarium-Toxinen, die von *F. verticillioides* (früher *F. moniliforme*) gebildet werden und erst später als die anderen Mykotoxine aufgrund ihrer ungewöhnlichen chemischen Struktur identifiziert werden konnten; sie haben große Ähnlichkeit mit den Sphingolipiden in der Zellmembran von Säugetieren. Der grundlegende Wirkmechanismus der Fumonisine, von denen Fumonisin B₁ (FB₁) am giftigsten ist, ist ihre Fähigkeit, das Enzym Ceramid-Synthetase, eine N-Acetyl-Transferase, die als Katalysator bei der Synthese von komplexen Sphingolipiden dient, zu hemmen. Aufgrund dieser Enzymhemmung steigen die intrazellulären Konzentrationen von Sphinganine und Sphingosine bis zu toxischen Konzentrationen (Riley *et al.*, 1996). Der erhöhte Wert für das Verhältnis von Sphinganine:Sphingosine im Harn kann daher als diagnostischer Marker für eine Fumonisinexposition herangezogen werden. Obwohl die grundlegenden biochemischen Wirkungen der Fumonisine bekannt sind, muss die Ursache der verschiedensten klinischen Vergiftungserscheinungen bei den einzelnen Tierarten noch weiter untersucht werden (Diaz und Boermans, 1994). Bei Pferden werden Fumonisinvergiftungen als ELEM (Equine Leukoencephalomalazie) bezeichnet, die mit einer fortschreitenden Nekrose der Neuronen im zentralen Nervensystem einhergeht. Diese spezifisch neurotoxischen Auswirkungen sind bei anderen Tierarten nicht festgestellt worden. Bei Schweinen treten im Falle einer Fumonisinvergiftung Lungenödeme (PPE - *Porcines pulmonares Ödem*) auf, die allerdings eher auf eine Herzfehlfunktion als auf eine spezifische Beeinträchtigung der pulmonaren Endothelfunktion und eine pulmonare Entzündungsreaktion zurückzuführen sind (Smith *et al.*) 2000). Zusätzlich zeigen Schweine nach chronischer Exposition eine Leberhyperplasie mit erhöhten Leberenzymwerten im Serum sowie typische degenerative Veränderungen in der Pankreas. Während Rinder auf experimentelle hohe Fumonisindosen nur mit leichten Lebersymptomen reagieren (Baker und Rottinghaus, 1999), wurde die Niere als Zielorgan bei kleinen Wiederkäuern (Schafen) identifiziert (Bucci *et al.*, 1998).

Fumonisine sind polare Moleküle, die eine sehr geringe orale biologische Verfügbarkeit besitzen; sie werden selbst von Monogastriern nur geringgradig über den Magen-Darm-Trakt aufgenommen (ca. 1% der verabreichten Dosis). Fumonisine werden von der Pansenflora nur wenig abgebaut und scheinen deshalb im Dünndarm im gleichen Maße wie bei Monogastriern aufgenommen zu werden. Nach der Resorption werden Fumonisine rasch metabolisiert und ausgeschieden, so dass es fast unmöglich ist, Plasmawerte unter Praxisbedingungen zu messen. Toxische Schwellenwerte sind bisher für einzelne Tierarten noch nicht festgelegt worden. Die meisten Untersuchungen zeigen jedoch, dass Werte bis zu 10 ppm (im Einzelfall bis zu 100 ppm (mg/kg Futter)) toleriert werden. Diese im Vergleich zu anderen *Fusarium*-Toxinen hohen Werte reflektieren die sehr geringe orale Bio-Verfügbarkeit der Fumonisine.

Zearalenon

Viele Fusarium-Arten, wie *F. graminearum* und *F. culmorum*, die Trichothecene und Fumonisine bilden, produzieren auch Zearalenon (ZEN, ZEA, F-2 Toxin) (KuiperGoodman et al., 1987). ZEN tritt weltweit als Kontaminante überall in Mais und Maisprodukten auf. ZEN ist ein Resorcycl-Lacton und Ligand für Östrogenrezeptoren in mehreren Zielgeweben. Die Bindungsaffinität zu diesen Rezeptoren ist wesentlich geringer als die des 17 beta Östradiols. Die oestrogene Aktivität nimmt jedoch nach der Metabolisierung von Zearalenon im Organismus zu, und die primären Metaboliten alpha-Zearalenol und (in mindere Masse) auch beta-Zearalenol besitzen eine höhere Aktivität als das Toxin selbst (Olsen und Kiessling, 1983; Malekinejad et al., 2004a). Schweine und insbesondere Jungsauen scheinen die empfindlichste Tiergruppe zu sein; zu den klinischen Anzeichen nach der Aufnahme ZEN-kontaminierter Futtermittel gehören geschwollene und farblich veränderte Scheiden (Vulvae), ein vergrößerter Uterus und vergrößerte Milchdrüsen und in einigen Fällen wurden auch Mastdarm- und Gebärmuttervorfall beschrieben (Diekman und Greene, 1992). Die Geschlechtsreife kann sich zeitlich verzögern und bei rauschigen Jungsauen, die vorher ZEN aufgenommen hatten, kann sich der Zeitraum zwischen den Rauschen verlängern bzw. kann es aufgrund persistierender Gelbkörper zu einer verminderten Fruchtbarkeit kommen. Beim Abferkeln der Sauen fallen Sauen, die ungewöhnlich kleine oder große Würfe mit hoher peripartaler Sterblichkeitsrate haben, auf. Die Ferkel entwickeln sich schlecht und nehmen nur langsam zu. Männliche Läuferschweine haben häufig ein praeputiale Schwellungen, und junge Eber zeigen eine geringere Libido sowie geringere Plasmatestosteronspiegel und eine reduzierte Spermaqualität als Folge der Aufnahme von ZEN-belasteten Futtermitteln. Die klinischen Symptome variieren je nach Alter, Geschlecht und Expositionszeitraum. Bei präpubertären Schweinen sind so geringe Werte wie 0,06 mg/kg Körpergewicht mit klinischen Symptomen eines Hyperöstrogenismus in Verbindung gebracht worden, während adulte Tiere das über Futtermittelkonzentrationen von bis zu 200 - 400 ppb (JECFA, 2000) tolerieren können. Die Toleranz bei Geflügel und Wiederkäuern ist etwas höher und reicht von 300 ppm bei Hennen bis zu 2000 ppm bei präpubertären Färsen. Die unterschiedlichen Werte, die für die Toxizität von ZEN angegeben werden, können auf die Biotransformation des ZEN zurückzuführen sein, wo es - je nach Tierart - in unterschiedlichen Massen in das potentere Alpha-Zearalenol umgesetzt wird (Miles et al., 1996). Die Biotransformationskapazität ist tierartspezifisch. Geflügel ist weniger empfindlich als Puten; außerdem hängt dies auch von Alter, Geschlecht und Fütterungsprogramm ab (Diekman und Green, 1992; Malekinejad et al., 2004b).

Neotyphodium-Toxine

Neotyphodium-Arten (früher *Acremonium spp*) sind eine Familie endophytischer Schimmelpilze, die in einer einzigartigen Symbiose mit verschiedenen Futtergräsern leben (Cheeke, 1995). Da sie Peramin produzieren (und deren Bildung stimulieren), das eine abwehrende Wirkung auf Insekten und Nematoden hat, ist das Vorhandensein von *Neotyphodium* in einigen Teilen der Welt, insbesondere Australien und Neuseeland, für die Weidewirtschaft von großer Bedeutung. Gleichzeitig produzieren *Neotyphodium*-Arten mehrere sekundäre Stoffwechselprodukte, die für die Gesundheit der Tiere ein Risiko darstellen. Bisher sind zwei wichtige toxinbildende Arten, *Neotyphodium coenophialum*, mit der Bildung von Ergovalin (einem ErgopeptinAlkaloid), und *Neotyphodium lolii*, der die Gruppe der Lolitrema produziert und vor allem auf Rotschwingel (*Lolium perenne*) anzutreffen ist weltweit als wichtige Toxinbildner beschrieben.

Ergovalin wurde als das wichtigste Toxin identifiziert, das die s.g. Weidegraslahmheit auslöst (Fecue foot) (Porter 1995). Ergovalin hat eine dopaminähnliche Wirkung (Larson et al., 1999; Larson et al., 1994). Als Antagonist des Prolactins verursacht es Agalaktie (fehlende Milchsekretion) sowie eine Verzögerung der Geburt insbesondere bei Fohlen. Ergovalin führt zu Hyperthermie, Temperaturintoleranz und allgemeinem Unbehagen bei Rindern sowie Gewichtsverlust und schlechter Schlachtkörperqualität. In den USA leiden jährlich mehr als 2 Millionen Rinder unter dieser Mykotoxikose. Obwohl selten lebensbedrohliche Situationen auftreten, sind die damit einhergehenden wirtschaftlichen Verluste enorm (Emile et al., 2000).

Neotyphodium lolii, als Produzent einer Gruppe komplexer Indolterpenoide - von denen Lolitrem B als giftigstes Stoffwechselprodukt betrachtet wird - nicht nur in den Ursprungsgebieten Neuseeland und Australien, sondern auch in Südamerika (Argentinien) und Europa gefunden. Da Weidelgras eine in Europa heimische Pflanze ist, gab es *Neotyphodium lolii* wahrscheinlich schon seit vielen Jahren (Plumlee und Galey, 1994). In der jüngsten Vergangenheit hat die wachsende Beliebtheit von Ziergräsern zur Selektion (und zum Import) von mit Endophyten kontaminierten Grassamen geführt, die Peramin enthalten und somit resistent gegen Insekten sind. Tremorgene Erscheinungen wurden daraufhin bei Pferden, Rindern und Schafen in Europa häufiger beobachtet (van Essen et al., 1995; Sloet van Oldruitenborgh Oosterbaan et al., 1999). Typische klinische Fälle zeigen ein desorientiertes Tier, mit feinschlägigem *Tremor* an Kopf und Hals, fortschreitende Ataxie vor allem unter Bewegung. Zusätzlich können auch - aber selten - leichte parasympatikomimetische Symptome auftreten. *Oft* wird gar keine oder eine falsche Diagnose gestellt, da nur die Untersuchung des Heus auf Lolitreme eine klinische Diagnose bestätigen würde.

Bei Futterkonzentrationen unter 0,8 ppm wird Lolitrem B im Allgemeinen toleriert; die typischen neuro-toxikologischen Anzeichen treten auf, wenn die Konzentrationen im Futter oder auf der Weide über 1,2 ppm steigen (Fink-Gremmels und Bull, 2000). Nach Absetzen des kontaminierten Futters erholen sich die Tiere spontan, aber die motorische Instabilität kann noch Tage (bei Pferden) oder Wochen (bei Rindern) anhalten. Es sollte auch erwähnt werden, dass Lolitrem B von der "natürlichen Mikroflora im Heu abgebaut wird und somit das Vergiftungsrisiko im Laufe des Winters abnimmt (Fink-Gremmels und Bull, 2000).

Mykotoxikosen in Europa: Eine Trendanalyse

Obwohl Aflatoxine in unterschiedlichen landwirtschaftlichen Produkten weltweit auftreten, gibt es in Europa aufgrund der strengen Einfuhrbestimmungen relativ wenige Fälle von Aflatoxikose. Die EG- Bestimmungen schreiben die Kontrolle kommerzieller Grundfutter auf die natürlichen Aflatoxine (AFB₁, B₂, G₁, G₂ oder Gesamtaflatoxinwerte) sowie die Kontrolle der Milch auf das Stoffwechselprodukt Aflatoxin M₁ (de Koe, 1999) vor. Diese strengen Maßnahmen werden auch als Vorbeugung zur größtmöglichen Verringerung der menschlichen Exposition verstanden, da Aflatoxin B₁ karzinogen ist und Leberkrebs (HCC) verursachen kann. Nationale Untersuchungen bestätigen die Effizienz dieser präventiven Maßnahmen für Futter- und Nahrungsmittel. Klinische Aflatoxikose bei Geflügel wurde kürzlich in den baltischen Staaten festgestellt, wo in einzelnen Betrieben Mischfutter hohe Konzentrationen an Aflatoxinen enthielt.

Ochratoxin A und andere nierenschädigende Stoffwechselprodukte der *Penicillium*-Arten, einschließlich Citrinin, haben nachweislich in den nordeuropäischen Ländern und auch in anderen europäischen Regionen mit einem gemäßigteren Klima zu Toxikosen bei landwirtschaftlichen Nutztieren geführt. Bereits 1986 verabschiedete Dänemark ein Gesetz zur Kontrolle von Futtermitteln und Schlachtkörpern von Schweinen als vorbeugende Maßnahme zur Minderung der menschlichen Exposition über Ochratoxin-Rückstände in Fleisch und Fleischprodukten. Da die regelmäßige Analyse von Grundfuttermitteln schwierig und kostenintensiv ist, beschreiben die meisten epidemiologischen Studien den Nachweis von Ochratoxin in Blutproben von Schlachtschweinen. Wie bereits erwähnt, bindet sich Ochratoxin A mit hoher Affinität an Plasmaproteine, was auch seine lange Halbwertszeit erklärt. Mit der Überprüfung der Blutwerte kann also die Expositionsfrequenz ohne weiteres überwacht werden. Vergleichsstudien wurden in Deutschland, Frankreich, Schweden und Dänemark durchgeführt, wo Ochratoxin A regelmäßig in Getreide gefunden wird. Außerdem könnte Ochratoxin A auch in ost- und südosteuropäischen Ländern ein häufiges Toxin sein; umfassende Studien stehen allerdings nicht zur Verfügung.

Ochratoxin A wird mittlerweile auch international mehr Aufmerksamkeit geschenkt, da dieses Toxin möglicherweise an der Aethiopathogenese von Nierenerkrankungen des Menschen beteiligt ist. Viele Studien zeigten, dass Menschen regelmäßig aus verschiedenen Nahrungsquellen (Getreide, Wein, Kaffee) dieses Toxin aufnehmen. Deshalb wurden in EU-Richtlinien kürzlich Höchstgrenzen für Toxine in diesen Lebensmitteln festgelegt.

Hyperöstrogenismus ist das typische von Zearalenon (ZEN) ausgelöste Syndrom, das insbesondere bei Schweinen und Ferkeln beobachtet wird. In den meisten Fällen liegt die Ursache bei verunreinigtem Mais oder Maisprodukten. Landwirte und Futtermittelfirmen verwenden für die Fütterung von Schweinen immer häufiger Mais, was vielleicht eine Erklärung für die steigende Zahl von Fällen im letzten Jahrzehnt sein könnte. Ein großes Problem in der täglichen Praxis ist die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der Futtermittelanalyse und den klinischen Symptomen. Hierfür gibt es möglicherweise mehrere Erklärungen: (1) die typischen Symptome für ZEN-Exposition treten mit Verzögerung ein, was auf seine Wirkweise als Östrogen-Rezeptor-Antagonist zurückzuführen ist. Aufgrund des raschen Verbrauchs der Futterlieferungen auf modernen Betrieben werden Proben häufig zu spät entnommen, so dass die verunreinigte Charge bereits verfüttert worden ist. (2) ZEN liegt auf den Pflanzen (Futtermittelbestandteilen) in gebundener Form, als komplexes Glycosid (Gareis *et al.*, 1990) vor. Mit gängigen Extraktions- bzw. Untersuchungsverfahren kann dieses gebundene Toxin nicht nachgewiesen werden, so dass die Toxinwerte in der analysierten Futtercharge unterschätzt werden. In solchen Fällen wird derzeit die Überwachung der Toxinkonzentrationen in der Gallenflüssigkeit als zuverlässigere Maßnahme zur Überwachung der ZEN-Exposition und zur Definition der arten- und altersspezifischen Toleranzwerte empfohlen (Meyer *et al.* 1997).

Eine weitere Komplikation geht auf die Tatsache zurück, dass hormonelle Wachstumsförderer in Europa verboten sind; ZEN scheint aber *in vivo* in Zeranol (Kennedy *et al.*, 1998) umgewandelt zu werden, das seinerseits zur Gruppe der verbotenen Wachstumsförderer gehört. Eine Fehlinterpretation der Kontrollmaßnahmen könnte eine Konsequenz daraus sein.

Trichothecenwerte in Mischfutter unterliegen hohen, jahreszeitlichen Schwankungen. Studien, die Ende der 80'er Jahre durchgeführt wurden, beschrieben die Jahre 1987 und 1999 als typische "Trichothecen"-Jahre, da in den Jahren davor und danach die Toxinbelastung in dem in Europa vermarkteten Futter wesentlich geringer war. Der Ausbruch akuter Vergiftungen bei Schweinen aufgrund von hohen DON Konzentrationen im Getreide im Erntejahr 1998 kam deshalb völlig unerwartet. Der 1998 geerntete Weizen enthielt DON in Konzentrationen von mehr als 30 ppm. Eine intensivere Überwachung von Futter- und Lebensmitteln in den folgenden Jahren zeigte zwar leichte regionale Schwankungen, insgesamt blieben die DON-Werte jedoch hoch. Es sind mehrere Hypothesen zur Erklärung dieser hohen Werte erstellt worden. Zusätzlich zu den klimatischen Bedingungen, die den *Fusarium-Befall* förderten, haben wahrscheinlich auch Änderungen in der landwirtschaftlichen Praxis zu einem erhöhten Fusariumbefall des Getreides geführt. Beck und Lepsc1:y (2000) schlossen aus einem Überwachungsprogramm in den letzten 10 Jahren, dass erosionsschonende Bodenbearbeitung im Winter und Anfang Frühjahr, der häufige Anbau von Mais vor Weizen und eine intensivere Nutzung fungistatischer Mittel zum Schutz der Ernte vor phytopathogenen Schimmelpilzen günstige Bedingungen für Toxin produzierende *Fusarium-Arten* einschließlich *F. graminearum* und *F. culmorum* geschaffen haben. Da bisher keine zuverlässigen Verfahren zur Vorbeugung von Trichothecenosen bei landwirtschaftlichen Nutztieren zur Verfügung stehen, müssen die neueren Trends im modernen Ackerbau angesichts des Risikos der Besiedelung durch Toxinbildende *Fusarium-Arten* neu bewertet werden. Sie stellen auch zusätzlich ein Risiko für die Getreidekonsumenten dar. Im Gegensatz zu Aflatoxinen und Ochratoxinen haben Fusariumtoxine bei allen Tierarten eine kurze Halbwertszeit; eine Belastung des Menschen durch Toxinrückstände in essbarem Gewebe kann daher ausgeschlossen werden

In Europa sind Fumonisin-Vergiftungen in der klinischen Praxis nur gelegentlich bei Pferden beobachtet worden, insbesondere in Südfrankreich (Le Bars und Le Bars, 1996). Obwohl *F. verticillioides* häufiger in Getreide festgestellt wurde, weisen neuere Studien darauf hin, dass die Toxinproduktion unter europäischen Klimaverhältnissen gering zu sein scheint. Importiertes Getreide aus Gebieten mit einer hohen Fumonisin-Kontamination ist ein möglicher Risikofaktor für landwirtschaftliche Nutztiere in Europa.

Andere Mykotoxikosen:

Klinische Studien haben gezeigt, dass Mykotoxine an einigen anderen Erkrankungen landwirtschaftlicher Nutztieren beteiligt sind, die nur zufällig beobachtet wurden (Le Bars und Le Bars, 1996). In vielen Fällen wird aber wahrscheinlich die abträgliche Wirkung der mit Schimmelpilz kontaminierten Futtermittel unterschätzt. Dies gilt für *P. roqueforti* als auch für *A. fumigatus* und *A. clavatus* (Fink-Gremmels, 2003).

Außerdem muss den Mykotoxinen auf Weideflächen verstärkte Aufmerksamkeit gewidmet werden, da viele Schimmelpilzarten, insbesondere die Toxinbildenden *Fusarium* spp sowie Endophyten regelmäßig in Gras und Heu nachgewiesen werden (Fink-Gremmels, 2004). Sie können lokale Entzündungen verursachen (Wu *et al.*, 1997) oder zu unspezifischen allgemeinen Symptomen führen, die nur schwer zu diagnostizieren sind. Zusätzlich scheinen Mykotoxine an einer Reihe neurologischer Erkrankungen beteiligt zu sein, und die ursächliche Beziehung zwischen spezifischen Toxinen und Weidegraserkrankungen erfordert weitere Untersuchungen (Porter, 1995).

Dazu gehört natürlich auch die Rolle neuerer Toxine wie Terpendol (Gatenby *et al.*, 1999).

Die schwierigsten Probleme ergeben sich jedoch aufgrund der Tatsache, dass in Futtermitteln mehrere Toxine gleichzeitig vorhanden sind, die möglichen Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Toxinen jedoch kaum untersucht werden können (Kubena *et al.*, 1997). Wechselwirkungen zwischen Toxinen können synergistisch (wie bei verschiedenen Trichothecenen) oder antagonistisch sein, wie bei der gleichzeitigen Exposition von Zearalenon und Trichothecenen; dabei scheint sich die Toleranz gegenüber typischen Trichothecenen, wie DON und T-2 Toxinen, zu verringern. Es liegen jedoch nur wenige Untersuchungen über eine derartige Co-Exposition vor, und die Ergebnisse variieren je nach geprüften Parametern. Widersprüchliche Ergebnisse sind zu erwarten, da die einzelnen Symptome wie Immunsuppression oder verlangsamtes Wachstum auf unterschiedliche molekulare Mechanismen zurückzuführen sind. Widersprüchliche Ergebnisse sind auch bei der Beurteilung der minimal toxischen Dosis zu erwarten. Untersuchungen zur Immuntoxizität zeigten, dass sehr geringe Konzentrationen eine stimulierende Wirkung haben können (Müller *et al.*, 1999b) während eine längere Exposition und/oder hohe Konzentrationen eines oder mehrerer Toxine die humorale und zelluläre Immunität negativ beeinträchtigen können (Bondy und Pestka, 2000). Aufgrund der Tatsache, dass die meisten Schimmelpilze mehr als ein Toxin produzieren und die meisten Grundfuttermittel von mehr als einer Pilzart befallen sind, lässt sich schließen, dass unter praktischen Bedingungen die Tiere in den meisten Fällen einer Mischung verschiedener Toxine ausgesetzt sind, was die Beurteilung einzelner Untersuchungen erschwert.

Volksgesundheit

In Lebensmitteln (Vasanthi und Bhat, 1998) sind vor allem die Mykotoxine von Bedeutung, für die epidemiologische Daten auf eine Gefährdung des Menschen hinweisen. Dies gilt für die Initiation von Leberkrebs (HCC und Aflatoxine), typischen Nierenerkrankungen im Balkan (OTA), und Speiseröhrenkrebs in China (Fumonisine). Das Problem, das sich Tierärzten und Ernährungswissenschaftlern stellt, ist das Risiko eines möglichen Übergangs von Mykotoxinen in essbares Gewebe, Milch und Eier. Eine solche mögliche Übertragung wurde zunächst für Aflatoxin M₁, dem in die Milch ausgeschiedenen Aflatoxin-Metaboliten, festgestellt. Da die EU strenge Grenzwerte für Grundfuttermittel vorschreibt, ging man davon aus, das Risiko der AfM₁-Kontamination in Milch gelöst zu haben. Bei Hochleistungsmilchkühen ist jedoch ein Übergang in die Milch nicht auszuschließen, auch wenn die Bestimmungen der Futtermittelgesetzgebung beachtet wurden.

Außer den Aflatoxinen ist Ochratoxin A in tierischem Gewebe von Bedeutung, da dieses Toxin eine sehr lange Halbwertszeit hat und sich in Nieren und in geringerem Maße auch in der Leber anreichert. Die in tierischem Gewebe festgestellten Konzentrationen scheinen jedoch im Vergleich zu der direkten Exposition des Verbrauchers gegenüber Ochratoxin A (und Citrinin) aus pflanzlichen Nahrungsmitteln unbedeutend zu sein. Trichothecene haben eine kurze Halbwertszeit, aber Zearalenon zirkuliert lange zwischen Darm und Leber (enterohepatischer Kreislauf). Die Rückstände von Zearalenon, insbesondere in Geflügelfleisch, werden daher widersprüchlich diskutiert. Fumonisinrückstände sind in essbaren Geweben nachgewiesen worden; sie wurden jedoch noch keiner Risikobewertung unterzogen, da

sie in zu geringer Konzentration vorliegen und keine signifikanten toxischen Wirkungen zu erwarten sind (Prelusky *et al.*, 1996).

Schlussfolgerungen

Obwohl Mykotoxine im Tierfutter zu akuten Vergiftungen führen können, ist der wichtigste Aspekt einer Belastung von Futtermitteln mit Mykotoxinen die schlechtere Leistung und Produktivität. Tierärzte werden mit unspezifischen Vergiftungserscheinungen konfrontiert, für die sie keine Diagnose haben. Landwirte, die optimale Bedingungen für ihren Bestand sichern wollen, müssen die Qualität der Grundfuttermittel hinterfragen und den Tierarzt und Fütterungsexperten zur Prävention und Behandlung um Rat bitten. Die Behandlung der Patienten durch den Tierarzt beschränkt sich bei akuten Vergiftungen derzeit noch auf die Behandlung der Symptome, da es noch keine speziellen Gegenmittel (Antidota) für Mykotoxine gibt. Futtermittelhersteller unterstreichen, dass effektive Toxinbinder eingesetzt werden sollten, um die Aufnahme der Toxine und somit die Exposition zu vermeiden. Andere Formen über das Futter verabreichter Zusätze (Antioxidantien, Probiotika) könnten auch zur Minderung der abträglichen Wirkungen von Mykotoxinen auf die Produktivität der Tiere beitragen und sollten berücksichtigt werden.