



**Toxische Effekte von DON (Deoxynivalenol)
und Abschätzung des TDI (tolerable daily intake)
gemäss JCFA
(Joint FAO/WHO Expert committee on Food Additives)
und EFSA
(European Food Safety Authority)**



Andere Abkürzungen

- DON Deoxynivalenol
- GEMS/Food Diäten von Grossregionen dieser Welt
- NO(A)EL no observable (adverse) effect level
- LO(A)EL lowest observable (adverse) effect level
- MOE margin of exposure



Bildung von Deoxynivalenol

- gebildet durch Fusarium-Arten auf dem Feld (Weizen, Gerste, Mais)
- eher Vorernte- als Lagerungsschimmelpilz
- Bildung hängt ab von Temperatur und der Feuchtigkeit zur Blütezeit (Zeitpunkt von Regenfällen)
- tritt oft mit anderen Fusarium-Toxinen auf
- präventive Massnahmen bei Anbaupraxis, Fungizideinsatz, Bodenbearbeitung
- signifikante saisonale Variabilität



DON in Europäischen Getreiden (Jahre 86-98)

I **Table 2: Collation of data for DON in European grains taken from JECFA (WHO, 2001)**

Sample type	Total no. Samples	Mean (µg/kg)	Maximum level (µg/kg)
Barley Gerste	627	860	26,000
Maize	1300	11	19,000
Oats Hafer	828	140	2,600
Rye Roggen	295	39	1,300
Triticale	10	92	200
Wheat Weizen	10,765	310	21,000

in ganzen (Futter)Körnern, unverarbeitet (vermutlich für den Humanverzehr beabsichtigt)

hohe Inzidenz, höchste Mittelwerte und Maxima aller Fusarium-Toxine



Verarbeitung

- Aufkonzentration von DON in Nebenprodukten (typische Futterkomponenten) : Faktor 2 - 5
- Akkumulierung in kleinen und gebrochenen Körnern
- Maiskolbenschrot und Silagen oft kontaminiert

Humanernährung: Beachtenswerte Verminderung in Feinmehlen



Geschätzte Aufnahme von DON nach GEMS/Food European diet (JECFA)

Commodity	Weighted mean concentration (µg/kg)	Consumption (g/person per day)	Intake			% of total intake
			ng/person per day	µg/person per day	µg/kg bw per day	
Gerste	720	20	14 000	14	0.24	16
Mais	180	8.8	1 500	1.5	0.02	2
Reis	12	12	1 800	1.8	0.03	2
Weizen	390	180	69 000	69	1.2	79
Andere Zerealien	46	4.3	200	0.2	0.003	< 1
Total Aufnahme			87 000	87	1.4	100

Intake eines 75 kg schweren Erwachsenen: ca. 100 µg/Tag

Achtung: Reduktion über Verarbeitung nicht beachtet, entspricht eher dem Vorhandensein von Nahrung, nicht dem tatsächlichen Konsum



Geschätzte Aufnahme von DON nach EFSA (2004)

...Exposition nahe des TDI von
1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KM/Tag ist möglich...



Toxikokinetik (va. Schwein)

Rasche Absorption

orale Bioverfügbarkeit:	55 %
orale Bioverfügbarkeit bei Kuh:	<3%
Halbwertszeit der Absorption:	1.26 h
Maximale Serum DON Konzentration:	> 4.1 h

Verteilung in Organen

hohe Konzentrationen in: Blutplasma, Niere, Leber
über den ganzen Körper messbare Konzentration, was auf ein grosses
Verteilungsvolumen hindeutet (wasser- und fettlöslich)
Eliminations-Halbwertszeit aus Blutplasma: 1.2 - 3.9 h

Exkretion

Exkretion oraler Dosis: 2.5 % (Galle), 20 % (Kot), 68 % (Urin)
De-epoxi DON (durch Mikroorganismen in Dickdarm & im Pansen): in Blut
nicht gefunden, glukuronidiertes DON in Blut und Urin gefunden



Metabolismus und Carry over in Fleisch und Milch

Im Pansen gebildetes de-epoxi DON ist weniger toxisch

Acetyl-DON wird rasch deacetyliert (Pansen) zu DON, anschliessend de-epoxidiert und ausgeschieden

→ nur kleinere Mengen DON gelangen in die systemische Zirkulation der Wiederkäuer

→ Mensch: nur kleinste indirekte Aufnahme über den Verzehr tierischer Produkte von Wiederkäuern

Carry over:

Schweinefleisch: 0.7 – 7.6 mg DON/kg Futter → < 20 µg DON/ kg Gewebe

Geflügel: tiefer als in Schweinen

Milch: kein Carry over bei natürlich vorkommenden Levels



Toxische Effekte in Tieren

Immunotoxizität

- Effekte auf die Immunantwort (Ausschüttung präinflammatorischer Zytokine bei tiefer Dosis und Absterben von Leukozyten bei höherer Dosis)
- erhöhte IgA Antwort

Genotoxizität

Negativ in Tests auf Genmutation (z.B. Ames test)

Positiv in Zelltests auf chromosomale Abweichungen *in vitro* & *in vivo*

Dr. B. Roelen, Veterinary Faculty Utrecht University. NL:

„Diverse Mykotoxine haben Effekte auf meiotische Zellteilung und Reifung ab Konzentrationen im ng DON pro ml-Bereich. Verursacht werden anormale Spindelformationenverursachen“



Kanzerogenität:

Negativ in 2-Jahresstudie mit Mäusen und auf Mäusehaut

Positiv in einzelnen Tests auf Zelltransformationen

Reproduktionstoxizität

vermindertes Gewicht der Nebenhoden (Maus) ↓

verminderte Fruchtbarkeit (Ratte) ↓

vermindertes Körpergewicht und Futteraufnahme in
Maus, Kaninchen, Ratte, Schwein ↓

Embryonale, fötale und postnatale Entwicklung

vermehrte Resorptionen des Fötus (Maus, Schwein, Kaninchen) ↑

verminderte KM (Schwein) ↓

Anormalitäten im Skelett, verspätete Knochenbildung (Maus, Ratte) ↑

anormale Eingeweide

erhöhtes Gewicht der Nieren ↑

erhöhte postnatale Mortalität (Maus) ↑



Toxische Effekte beim Menschen

Generell

keine Todesfälle beobachtet

keine verlässlichen epidemiologischen Studien

Kein LOEL aus Studien abgeleitet

Reproduktionstoxizität

Schwangerschaft: keine Daten vorhanden

Stillen: keine Daten vorhanden

Vorklinik: Transfer in Brustmilch unwahrscheinlich



PMTDI- Extrapolation gemäss JECFA

Provisorischer maximaler TDI von 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KM, basierend auf NOEL von 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ (2-Jahresstudie mit Mäusen) und Sicherheitsfaktor 100 (Präsenz von Gewichtsreduktion)

Der Verzehr dieser Mengen Deoxynivalenol hat keine Effekte auf Immunsystem, Wachstum oder Reproduktion



Extrapolation des TDI basierend auf NOEL Werten zu reproduktionstoxikologischen Endpunkten aus anderen, nicht so umfänglichen Studien

Fruchtbarkeit

Schwein < 140 µg/kg/Tag

Embryo-fötale Entwicklung

Maus 500 – 2500 µg/kg/Tag

Ratte 200 µg/kg/Tag

Kaninchen 600 µg/kg/Tag

Schwein 40 – 90 µg/kg/Tag

Extrapolation über das Schwein als sensitivste Spezies mit
NOEL: 40 – 90 µg/kg/Tag

Vorgehen?



Extrapolation auf Humanexposition

Schätzung basierend auf Risk Assessment für Medikamente

Ungeeignet, da für kontrollierte Applikation, bekannte & gewünschte Exposition

Sicherheitsfaktor: 2 (Versuchstier Schwein) x 10 (Mensch)

NOEL: $40 : 20 = 2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$

Schätzung basierend auf Risk Assessment chemischer Substanzen

Geeignet, da für unkontrollierte, unbekannte und ungewollte Exposition

Sicherheitsfaktor: 10 (Versuchstier) x 10 (Mensch) x [10 (Kanzerogenität)]

NOEL: $40 : 100 [-1000] = 0.4 [-0.04] \mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ (Schwein)

Schätzung für genotoxische und kanzerogene Substanzen, aus diesem Grund

Ungeeignet

MOE = Dosis, die bei Tieren zu Tumoren führt
Aufnahmemenge Mensch

→ **erfordert Management der Kontamination ab MOE < 10'000**



Bedeutung?

NOEL von 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG/Tag würde, basierend auf vorklinischen Studien bezüglich Reproduktion der empfindlichsten Spezies (Schwein), für den Menschen einen tieferen TDI ergeben.

Provisorischer maximaler TDI (täglich): 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KM/Tag (JECFA)

Möglicher maximaler täglicher Intake: 1 - 1.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KM/Tag

→ Je nach Bezug und Extrapolation existiert für den Intake von DON für den Menschen

- **kein grössere Risiko**
- **kein ausreichender Sicherheitsfaktor** zw. Exposition und Intake
- **erhöhtes Risiko**



Schlussfolgerung

schwache Datenlage bezüglich

1. Humanexposition
2. toxische Effekte in empfindlichster Spezies
3. toxische Effekte in Menschen

Nötig wären Informationen zu

1. (Produkt)Kontamination (jährlich)
2. (Human)Verzehr
3. Toxikologie
4. Einigung über die Kalkulation von genotoxischen Substanzen mit Wirkungsschwelle (in adaptiertem MOE-Konzept?)

Achtung: Folgen von TDI-Veränderung (Getreideverknappung, Kosten)



Wichtige Quellen

- http://www.efsa.europa.eu/de/science/contam/contam_opinions/478.html
- http://www.inchem.org/documents/jecfa/jeceval/jec_527.htm
- Kursunterlagen Reproductive Toxicology, Utrecht, 2006