

**Bedeutung von Mykotoxinen
im Rahmen der arbeitsplatzbezogenen
Gefährdungsbeurteilung**

Dieser Bericht wurde erarbeitet von

Dr. S. Mayer, PD Dr. S. Engelhardt und Dr. A. Kolk

unter Mitwirkung des Arbeitskreises „Arbeitsplatzbewertung“:

Dr. A. Albrecht, Dr. G. Danneberg, Dr. S. Duggal, Dr. C. Felten,

Prof. Dr. J. Hartung, Fr. H. Herrmann, Prof. Dr. Dr. P. Kämpfer,

Dr. K. Kiel, Dr. G. Linsel, Dipl.-Biol. T. Rabente, Dr. F. Riege

Prof. Dr. K.-P. Schaal, Dr. B. Schicht, Prof. Dr. H. Blome

ZUSAMMENFASSUNG

Mykotoxine sind Stoffwechselprodukte von Schimmelpilzen, die zum Teil ein hohes gesundheitsgefährdendes Potenzial aufweisen können und teilweise sogar als kanzerogen (Kategorie 1 oder Verdacht auf kanzerogene Wirkung beim Menschen, *IARC*) eingestuft sind. Daneben weisen einzelne Mykotoxine auch mutagene, toxische, fruchtschädigende und immuntoxische Wirkungen auf. An Arbeitsplätzen kann es zu einer inhalativen und dermalen Exposition gegenüber Mykotoxinen kommen. Dies kann z.B. der Fall sein bei Tätigkeiten, mit organischen Materialien wie Futtermitteln, Lebensmitteln oder Abfall. Verschiedene Studien lassen darauf schließen, dass je nach Expositionshöhe sowohl akute als auch chronische Wirkungen möglich sind. Wie hoch die mögliche Gesundheitsgefährdung durch eine inhalative oder dermale Aufnahme von Mykotoxinen zu bewerten ist, ist derzeit noch weitgehend unklar. Für die Verantwortlichen im Arbeitsschutz besteht dennoch die Verpflichtung aus der Biostoffverordnung, mögliche Gefährdungen durch toxische Wirkungen biologischer Arbeitsstoffe im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung zu berücksichtigen. Die vorliegende Arbeit enthält deshalb grundlegende Informationen, die eine Einschätzung der Bedeutung von Mykotoxinen im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung ermöglichen sollen und gibt Hinweise zur Prävention.

EINFÜHRUNG

Mykotoxine sind natürliche sekundäre Stoffwechselprodukte, die im Wesentlichen von Schimmelpilzen gebildet werden. Solche Stoffwechselprodukte gehören nicht zur stofflichen Grundausstattung der Organismen. Es handelt sich dabei um Stoffe unterschiedlicher chemischer Struktur, die für Menschen und Tiere toxisch sind. Bislang sind weit über 300 verschiedene Mykotoxine bekannt, die etwa 25 Strukturtypen zugeordnet werden. Nicht betrachtet werden in diesem Zusammenhang die Gifte der höheren Pilze wie z. B. das Gift des Knollenblätterpilzes; diese werden nicht zu den Mykotoxinen im eigentlichen Sinne gezählt (*Weidenbörner 1999*).

Weshalb Mykotoxine gebildet werden, ist noch nicht abschließend geklärt. Ein plausibler Erklärungsansatz sieht die Funktion in der Abwehr von Konkurrenten oder Fressfeinden.

Entsprechend des allgemeinen Vorkommens von Schimmelpilzen ist auch das Auftreten von Mykotoxinen zu beobachten. Allerdings ist zu beachten, dass Schimmelpilzwachstum zwar eine Voraussetzung für das Auftreten von Mykotoxinen ist, eine Mykotoxinbildung aber bislang nicht bei allen Schimmelpilzen beobachtet wurde.

Die Aufnahme von Mykotoxinen über die Nahrung wird im Hinblick auf die Gesamtheit der Bevölkerung als die wichtigste Quelle einer Mykotoxinbelastung eingeschätzt. Untersuchungen zum Vorkommen des Mykotoxins Ochratoxin A im Blut von mehr als 927 Personen in einer für Deutschland repräsentativen Zusammensetzung ergab, dass in 98 % der untersuchten Blutseren Ochratoxin A nachzuweisen war (*Rosner et al., 2000*). Allerdings waren die meisten Konzentrationen mit Werten bis zu 0,2 ng/ml sehr gering. Für andere Mykotoxine liegen aufgrund fehlender Humanbiomonitoring-Daten keine Informationen über die Grundbelastung der Bevölkerung vor.

In verschiedenen Arbeitsbereichen kann unter Umständen zusätzlich eine inhalative Aufnahme von Mykotoxinen relevant sein (*Bünger et al., 2000*). Die Kenntnisse über das Vorkommen und die Konzentration luftgetragener Mykotoxine und deren gesundheitliche Bedeutung sind bisher noch gering. Kenntnisse zur möglichen Wirkung inhalativ aufgenommener Mykotoxine basieren überwiegend auf In-vitro-Untersuchungen und Tierstudien, deren Übertragbarkeit auf den Menschen kritisch zu hinterfragen ist. Ein weiteres Problem stellt das Fehlen von standardisierten Nachweismethoden dar, welche die Grundlage für die Vergleichbarkeit von Ergebnissen bilden. Trotz dieser Probleme besteht für die Verantwortlichen im Arbeitsschutz die Verpflichtung gemäß der Biostoffverordnung, mögliche Gefährdungen durch toxische Wirkungen biologischer Arbeitsstoffe im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung zu berücksichtigen. Dies beinhaltet auch mögliche Wirkungen durch die inhalative Aufnahme von Mykotoxinen. Im Folgenden soll daher ein Überblick über das Vorkommen und die medizinische Relevanz von Mykotoxinen sowie über mögliche Schutzmaßnahmen gegeben werden.

VORKOMMEN

Mykotoxinbelastungen finden sich in verschiedenen Bereichen. Aufgrund der intensiven Überwachung von Lebens- und Futtermitteln liegen aus diesen Bereichen die meisten Daten vor. Häufig wurden Mykotoxine beispielsweise in Getreideprodukten, Kaffeebohnen, Gewürzen oder Nüssen nachgewiesen (s.u.). In der Landwirtschaft sind es vor allem Futtermittel, in denen Mykotoxine enthalten sein können.

Schimmelpilze besetzen sehr viele unterschiedliche ökologische Nischen. Unabdingbare Voraussetzungen für Schimmelpilzwachstum sind das Vorhandensein von abbaubarem Substrat und ausreichender Feuchtigkeit. Als Substrat genügen bereits geringe Mengen an organischer Substanz, dagegen muss die für die Pilze verfügbare Feuchtigkeit einen Mindestwert erreichen. Dabei ist nicht die Gesamtfeuchte des Materials ausschlaggebend, sondern nur der Anteil freien Wassers, der nicht von löslichen Substanzen gebunden ist und damit den Pilzen zur Verfügung steht. Dieser Anteil wird ausgedrückt als Wasseraktivität (a_w -

Wert). Je nach Schimmelpilzspezies schwankt der für Wachstum minimal erforderliche a_w -Wert zwischen 0,68 und 0,95. Beispiele von Lebensmitteln mit a_w -Werten von 0,65-0,75 sind Trockenobst, Nüsse, Haferflocken, Nougat; einen a_w -Wert von 0,91-0,95 findet man bei verschiedenen Käsesorten, Kochfleisch und einigen Fruchtsaftkonzentraten. Allerdings ist Wachstum nicht gleichbedeutend mit Mykotoxinbildung. Hierfür sind häufig ganz bestimmte a_w -Werte, Substratvoraussetzungen und andere Bedingungen (z. B. bestimmte pH-Werte) erforderlich. Informationen über das Vorkommen bestimmter Arten und ihrer Feuchtigkeitsansprüche können aber zumindest Hinweise auf die Möglichkeit des Vorkommens bestimmter Mykotoxine geben (Weidenböcker, 1999). Ob unter den Bedingungen vor Ort die entsprechenden Mykotoxine gebildet werden, ist grundsätzlich nur durch den Nachweis mit qualifizierter Mykotoxinanalytik möglich.

Zu den bekanntesten Mykotoxinen zählt Aflatoxin B₁. Dieses Toxin führte 1960 in England nach Fütterung entsprechend belasteter erdnusshaltiger Futtermittel zu einem Massensterben von Puten und hat wesentlich die Forschung zu Mykotoxinen angestoßen. Aflatoxine werden u. a. von den Schimmelpilzen *Aspergillus flavus* und *A. parasiticus* gebildet. Die Bildung erfolgt vorzugsweise unter Bedingungen, wie sie vor allem in Ländern mit tropischem Klima vorliegen. In gemäßigten Klimaten wie in Mitteleuropa können Aflatoxine durch den Import von belasteten Produkten ebenfalls vorkommen, z. B. in Nüssen, Gewürzen oder Soja.

In Deutschland wird, mit Blick auf das Vorkommen in Getreide, den Mykotoxinen Ochratoxin A, Zearalenon und Deoxynivalenol die größte Bedeutung beigemessen. Ochratoxin A wird von *Aspergillus ochraceus*, *A. carbonarius* und *Penicillium verrucosum* gebildet. Die zuletzt genannte Art ist insbesondere in gemäßigten und kälteren Klimaten von Bedeutung, da für diese wie auch für die meisten anderen *Penicillium*-Arten das Temperaturoptimum für Wachstum unter 30 °C liegt. *Penicillium verrucosum* gilt als der wichtigste Ochratoxin A-Produzent unter europäischen Klimabedingungen. Ochratoxin A wurde in vielen pflanzlichen Produkten wie Getreide, Getreideprodukten, Erdnüssen, Hülsenfrüchten, Kaffeebohnen oder Gewürzen nachgewiesen. Zearalenon wird von verschiedenen *Fusarium*-Arten gebildet. Diese Pilze besiedeln u. a. Getreide, Stroh, Mais, Heu und Soja. Deoxynivalenol wird ebenfalls von *Fusarium*-Arten gebildet und wurde häufig in Getreide und Mais nachgewiesen. Insbesondere bei Mais kann auch Fumonisin B₁ als weiteres Mykotoxin relevant sein. Stäube von kontaminierten Produkten, z. B. Getreidestäube, enthalten in der Regel höhere Mengen an Mykotoxinen als die Produkte selbst (Gareis und Meussdoerffer, 2000, Krysińska-Traczyk et al., 2001). Untersuchungen von Mayer et al. (2007), Halstensen et al. (2004) sowie von Krysińska-Traczyk et al. (2001) zur Belastung von Getreidestäuben durch verschiedene Mykotoxine zeigten, dass in 90-100 % der 35 bzw. 99 und 10 untersuchten Getreidestaubproben Mykotoxine vorhanden waren.

In Proben von Rohkaffee wurden Ochratoxin-A-Konzentrationen von bis zu 360 ng/g festgestellt (Pohland, 1992). Studer-Rohr et al. (1995) berichten nach Auswertung von Literaturstellen und eigenen Untersuchungen an Rohkaffee über eine Kontaminationshäufigkeit von 18 bis 100 % für Ochratoxin A. Bei Kakao wurde in Großbritannien in ca. 17 % der Proben Ochratoxin A in Konzentrationen bis 500 ng/g nachgewiesen (Pohland 1992). Auch bei Nüssen und Gewürzen wurde teilweise das Vorhandensein hoher Mykotoxinkonzentrationen nachgewiesen. Im Vordergrund stehen hier Aflatoxine, die in importierter Ware vorhanden sein können (Anonymus, 2006). Bei Erdnüssen können auch Citrinin, Verrucologen, Cyclopiazonsäure und Ochratoxin A vorkommen. Walnüsse können neben Aflatoxinen auch Zearalenon und Penitrem A enthalten (Müller, 1997). Bei den Angaben zur Kontamination von Materialien und Produkten ist zu beachten, dass eine hohe Konzentration in den verschiedenen Materialien und Produkten nicht zwangsläufig mit einer hohen Freisetzung dieser Stoffe in die Umgebungsluft verbunden sein muss. Dies kann z. B. dann der Fall sein, wenn belastete Materialien in geschlossenen Kreisläufen geführt werden.

Auch im Bereich der Abfallwirtschaft wurden Mykotoxine nachgewiesen. Mücke et al. (1999) sowie Thißen (2007) ermittelten unter anderem Aflatoxin B₁-Konzentration zwischen und 1 und 830 pg/m³. Büniger et al. (2004) detektierten in Schimmelpilzkulturen aus entsprechenden Arbeitsbereichen Sterigmatocystin, Fumagilin, Verrucologen, Penitrem A und Roquefortin C.

Die Bildung von Mykotoxinen erfolgt nur unter bestimmten Bedingungen, die sowohl zwischen verschiedenen Arten als auch innerhalb einer Art variieren können. Eindeutige Aussagen, unter welchen Bedingungen welche Pilzarten welche Toxine bilden, sind zur Zeit nicht oder nur sehr begrenzt möglich. Ein weiterer Grund für einen fehlenden Zusammenhang zwischen Werten, die das Vorkommen von Schimmelpilzen beschreiben (Gesamtkoloniezahlen in Kolonie bildenden Einheiten, KBE pro Einheit Luft oder Material) und des Vorkommens von bzw. dem Gehalt an Mykotoxinen kann auch darin bestehen, dass Schimmelpilze Mykotoxine in hoher Konzentration auch über Tröpfchen in das umgebende Medium abgeben (Gareis, 2004). Engelhart et al. (2002) wiesen in Stäuben aus feuchten Innenräumen Sterigmatocystin nach, fanden aber keine Korrelation mit dem Auftreten hoher Konzentrationen an toxinbildenden *A. versicolor*-Stämmen. Auch die Tatsache, dass Mykotoxine auf totem Zellmaterial oder nicht mehr lebensfähigen Sporen vorkommen können, legt nahe, dass kein zwingender Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von lebensfähigen bzw. kulturfähigen Schimmelpilzen und Mykotoxinen bestehen muss.

Viele Mykotoxine sind bis zu 400 °C hitzestabil. Deshalb können Mykotoxine auch in verarbeitenden Betrieben relevant sein. Beispielsweise übersteht Ochratoxin A das Rösten von Kaffeebohnen (Studer-Rohr et al., 1995).

Tabelle 2 im Anhang stellt eine Übersicht über bisher ermittelte Mykotoxinkonzentrationen an Arbeitsplätzen in verschiedenen Gewerbebezweigen dar (ohne Anspruch auf Vollständigkeit).

WIRKUNGEN

Es können sowohl akute als auch chronische Wirkungen auftreten. Das mögliche Wirkungsspektrum von Mykotoxinen ist sehr breit und umfasst im Wesentlichen:

- krebsauslösende Wirkungen u.a. auf die Lunge, die Leber, Nieren und Kehlkopf,
- mutagene Wirkungen,
- toxische Wirkungen, die sich besonders in Organen wie Nieren, Leber und Nervensystem manifestieren,
- fruchtschädigende Wirkungen sowie
- immunsuppressive Wirkungen.

Die Erkenntnisse über mögliche Wirkungen von Mykotoxinen wurden überwiegend durch Untersuchungen zur oralen Aufnahme dieser Stoffe gewonnen. An Arbeitsplätzen stellt jedoch vorrangig die inhalative Aufnahme den relevanten Aufnahmepfad für Mykotoxine dar. Hinweise darauf, dass die an Arbeitsplätzen vorkommenden Mykotoxine über die Atemwege in den Körper gelangen finden sich in verschiedenen Arbeiten. In einer Untersuchung von *Javicoli et al. (2002)* bei der Verarbeitung von Gewürzen, Kaffee und Kakao wurden Ochratoxin A (OTA)-Luftkonzentrationen von bis zu 8,15 ng/m³ festgestellt. Während der OTA-Gehalt im Blut einer Kontrollgruppe zwischen 0,03 und 0,95 ng/l betrug, wurden im Blut von exponierten Beschäftigten OTA-Gehalte zwischen 0,94 und 3,28 ng/l nachgewiesen. *Gareis und Meussdoerffer (2000)* verzeichneten bei Beschäftigten von Brauereien ebenfalls erhöhte OTA-Gehalte im Blut, wobei diese Gehalte im Oktober nach Anlieferung von Getreide höher lagen als im Sommer. *Astrup et al. (1993)* wiesen Aflatoxin B₁-Addukte im Blut von Beschäftigten der Futtermittelindustrie nach dem Entladen kontaminierter Futtermittel nach.

Das Ausmaß gesundheitlicher Schäden durch Mykotoxine hängt von verschiedenen Faktoren ab. Dazu zählen u. a. chemische Eigenschaften dieser Stoffe wie z. B. ihre Fähigkeit, Zellmembranen zu durchdringen, aber auch Aufnahmepfad, Höhe, Dauer und Häufigkeit der Mykotoxinexposition, und Empfindlichkeit des Organismus gegenüber den verschiedenen Mykotoxinen. Von Bedeutung ist auch die Größe der Partikel in der Luft; je nach Größe können diese bis in die Lungenbläschen vordringen.

Krebsauslösende Wirkungen

Die Zuordnung möglicher Gesundheitsschäden zu einer inhalativen Belastung durch Mykotoxine wird u. a. durch das breite und teilweise unspezifische Wirkungsspektrum und die eher chronischen Wirkungen von Mykotoxinen erschwert. Dennoch gibt es einige Hinweise aus epidemiologischen Studien, die auf entsprechende Erkrankungen durch eine Mykotoxinexposition hindeuten. Im Vordergrund der Studien stehen Untersuchungen zum krebsauslösenden Potenzial. In Studien zur Belastung von Beschäftigten in Erdnussmühlen, in der Tierfutterproduktion und der Getreideverarbeitung wurden im Vergleich zu Kontrollgruppen bzw. zur Allgemeinbevölkerung in einigen Studien signifikant erhöhte Krebsraten festgestellt (*Alavanja et al., 1987; Olsen et al., 1988*). Als Ursache wurde jeweils eine erhöhte Exposition gegenüber Aflatoxinen angenommen, es waren jedoch in diesen Studien nicht immer die gleichen Organe betroffen. Weiterhin konnten andere Ursachen (z. B. Pestizide, Rauchen oder Alkohol) nicht vollständig ausgeschlossen werden. In Studien von *Hayes et al. (1984)* sowie *Laakkonen et al. (2006)* wurden zumindest Hinweise auf erhöhte Krebsraten beobachtet. Teilweise waren die Zahlen der Beschäftigten zu klein, um statistisch abgesicherte Aussagen zum Krebsrisiko zu ermöglichen.

Mutagene Wirkungen

Mykotoxine können auch zu Veränderungen an der Erbsubstanz und somit zu mutagenen Wirkungen führen. Dies kann über die Bildung von Addukten, über direkte Mutationen an der Erbsubstanz, über Brüche in der Erbsubstanz oder andere Mechanismen erfolgen. Entsprechende Effekte wurden z. B. für Ochratoxin A, Deoxynivalenol, T2- und HT2-Toxin und andere Trichothecene beschrieben (*JECFA, 2001*).

Toxische Wirkungen

Die zytotoxische Potenz von Mykotoxinen schwankt über einen weiten Bereich. *Gareis und Rotheneder (2003)* ermittelten die Zelltoxizität von verschiedenen Mykotoxinen im Zellkulturtest. Dabei reichten die IC₅₀-Werte (IC = inhibitory concentration) von 0,0018 µg/l bei Roridin A bis zu 400 µg/l bei Cyclopiazonsäure. (Zum Vergleich: die IC₅₀-Werte für Ochratoxin A, Satratoxin H, T2-Toxin und Deoxynivalenol liegen bei 15 µg/l, 0,018 µg/l, 0,037 µg/l bzw. 18 µg/l). Anhand von Tierstudien und Zellkulturen wurden auch neurotoxische Effekte von Mykotoxinen in Form von Tremor, Lähmung und Störung der Reizweiterleitung für Verrucologen, Fumitremorgen C, Verrucosidin, Citreoviridin, Deoxynivalenol, T2-Toxin u.a. Mykotoxine nachgewiesen (*Land et al., 1987; Franck und Gehrken, 1980; Hodge et al., 1988; JECFA 2001*). Allerdings erfolgte die Verabreichung z. T. intracerebral, so dass die Praxisrelevanz dieser Studien zumindest teilweise in Frage zu stellen ist. *Singer (2005)*,

Gordon et al. (2005) sowie *Johanning und Landsbergis (2001)* haben bei Personen mit Exposition gegenüber Schimmelpilzen neurokognitive Einschränkungen diagnostiziert.

Fruchtschädigende Wirkungen

Eine fruchtschädigende Wirkung wurde nach oraler, dermaler und intraperitonealer Verabreichung von Ochratoxin A, Deoxynivalenol und T2- Toxin an Mäusen, Ratten bzw. Hasen beobachtet (*WHO, 1990, JECFA, 2001*). *Kristensen et al. (1997, 2000)* stellten in epidemiologischen Studien ein ca. zweifach erhöhtes Risiko für Früh- und Fehlgeburten bei Frauen, die im landwirtschaftlichen Getreideanbau und in der Getreideverarbeitung tätig waren im Vergleich zu solchen Frauen fest, die keine Tätigkeit in der Landwirtschaft ausübten. Die beobachteten Zusammenhänge waren am stärksten ausgeprägt bei Schwangerschaften in Jahren mit kühl-feuchter Witterung, die das Wachstum von Schimmelpilzen begünstigen. Der Nachweis, dass Mykotoxine die Ursache für diese Effekte waren, konnte jedoch nicht abschließend erbracht werden. Von Zearalenon ist aus Tierversuchen bekannt, dass es zu Veränderungen der Geschlechtsorgane führen kann (*Scientific Committee on Food, 2000*).

Immunsuppressive Wirkungen

Neben den vorgenannten Wirkungen wurden auch Effekte auf das Immunsystem beobachtet. Durch die Hemmung der Proteinsynthese kann es zu immunsuppressiven Effekten kommen. Dies wurde u. a. für Aflatoxine, Ochratoxin A und Trichothecene beschrieben (*Pier and McLoughlin, 1985*). Gliotoxin kann die phagocytotische Aktivität von Makrophagen einschränken (*Eichner et al., 1986; Jakab et al., 1994*). Citrinin, Gliotoxin und Patulin können zu Veränderungen im Zytokinmuster führen, die unter Umständen die Ausbildung einer Allergie fördern könnten (*Wichmann et al., 2002*). Die Selbstreinigungsfunktion der Atemwege über Flimmerhaare (Cilien) kann durch Gliotoxin eingeschränkt werden (*Amitani et al., 1995*). Eine erhöhte Empfänglichkeit gegenüber Krankheitserregern nach Exposition gegenüber T2-Toxin, Diacetoxyscirpenol und Deoxynivalenol wurde in verschiedenen Versuchen an Hühnern, Mäusen und Ratten beobachtet (*WHO, 1990*). Dieses Ergebnis unterstützt die Bedeutung der oben genannten Wirkungen auf verschiedene Parameter des Immunsystems. Es wird angenommen, dass Wirkungen auf das Immunsystem bereits bei niedrigeren Konzentrationen auftreten können, als dies für toxische Wirkungen erforderlich ist (*Corrier, 1991; Wichmann et al. 2002*).

Hinweise auf akute Wirkungen nach inhalativer Aufnahme wurden unter anderem von *Dvorackova (1976)*, *Di Paolo et al. (1993)* und *Stange et al. (1998)* beschrieben. Als Auslöser der akuten Erkrankungen wurde in einem Fall die dreimonatige Entwicklung von

Sterilisationsverfahren für Erdnussmehl beschrieben, das mit *Aspergillus flavus* kontaminiert war (Dvorackova, 1976). Der Beschäftigte entwickelte drei Monate nach der Tätigkeit eine Adenomatose der Lunge, an der er 11 Monate später starb. In einem anderen Fall kam es bei einer Beschäftigten, die in einem stillgelegten Getreidesilo an einem Tag verschimmelten Weizen aus einem Silo schaufelte, nach 24 Stunden zu akutem Nierenversagen. Als Ursache wurde eine OTA-Kontamination des Weizens angenommen. Expositionsversuche zur inhalativen Aufnahme mit dem kontaminierten Weizen an Kaninchen und Meerschweinchen führten bei allen Kaninchen nach 5 Tagen zu Nierenschäden, während entsprechende Schäden bei den Meerschweinchen nur bei ca. der Hälfte der Tiere auftraten (Di Paolo et al., 1993). Stange et al. (1998) berichteten über einen Landwirt, der Getreide mit sichtbarem Befall durch Mutterkorn gemahlen hatte und über einen Zeitraum von 6 Monaten einen zunehmenden Verschluss der Beinarterien entwickelte.

Grundsätzlich muss auch eine toxische Wirkung über eine Exposition der Haut gegenüber Mykotoxinen am Arbeitsplatz in Betracht gezogen werden. Kemppainen et al. (1986) konnten zeigen, dass T2-Toxine von menschlicher Haut aufgenommen werden. In Tierversuchen an Mäusen wurden bei dermalen Exposition jedoch deutlich geringere akut toxische Wirkungen verzeichnet als bei einer inhalativen Aufnahme der entsprechenden Stoffe (Creasia et al., 1987).

Unklar ist bisher, ob eine inhalative Aufnahme grundsätzlich stärker wirkt, als die orale Aufnahme. Ein unmittelbarer Vergleich beider Expositionsarten wurde bislang nicht durchgeführt. Es liegen Untersuchungen von Creasia et al. (1990) vor, die belegen, dass die toxische Wirkung von T-2 Toxin bei inhalativer Aufnahme bei Meerschweinchen und Ratten 2 bis 20fach stärker ist als bei Verabreichung in die Bauchhöhle.

Mykotoxine kommen in der Regel nicht als Einzelsubstanz vor. Deshalb sind Wechselwirkungen der Mykotoxine untereinander aber auch mit anderen Stoffen möglich. Inwieweit es dabei zu verstärkenden Effekten oder auch zu sich gegenseitig abschwächenden Effekten kommt, ist weitgehend unbekannt. Mayura et al. (1984) stellten bei Untersuchungen an Föten von Ratten bei gleichzeitiger oraler Exposition der Muttertiere durch Ochratoxin A und Citrinin deutlich stärkere Schäden als bei alleiniger Exposition durch Ochratoxin A oder Citrinin fest.

In Tabelle 3 sind mögliche Wirkungen ausgewählter Mykotoxine in einer Übersicht zusammengefasst (ohne Anspruch auf Vollständigkeit, siehe Anhang).

BEWERTUNG

Die oben beschriebenen Wirkungen im Labor- bzw. Tierversuch können derzeit nur als Hinweise für mögliche Wirkungen beim Menschen herangezogen werden. Die zitierten

Studien stellen daher nur unzureichende Bewertungsgrundlagen für die Abschätzung einer möglichen Gesundheitsgefährdung von Beschäftigten bei Tätigkeiten mit belastetem Material dar.

Die Hinweise auf Wirkungen verschiedener Mykotoxine wurden in der Regel mit Konzentrationen erzielt, die deutlich über den an Arbeitsplätzen gemessenen Gehalten liegen. Ob die oben genannten Wirkungen bei niedrigeren Konzentrationen im gleichen Ausmaß zu beobachten sind, ist weitgehend unklar.

Die meisten bisher veröffentlichten Untersuchungen wurden mit Mykotoxinen in Form von chemischen „Reinsubstanzen“ durchgeführt. *Coulombe et al. (1991)* konnten nach intratrachealer Verabreichung von kristallinem und an Staub gebundenem Aflatoxin B₁ an Ratten zeigen, dass sich die Aufnahmerate und das Verhalten von Reinsubstanzen im Vergleich zu Mykotoxin-haltigen Staubproben im Körper unterschieden. So führte die kristalline Form des Mykotoxins zu einer höheren DNA-Bindung als bei der staubgebundenen Verabreichung desselben Wirkstoffes.

Untersuchungen mit reinen Toxinen führen teilweise auch zu anderen Ergebnissen als Untersuchungen mit Schimmelpilzsporen. Während z. B. die inhalative Verabreichung von Sporen zu einer verstärkten Aktivität von alveolaren Makrophagen (*Sumi et al., 1994*) sowie zu Entzündungsreaktionen im Lungengewebe führte, wurden nach Verabreichung von reinen Mykotoxinen, z. B. Aflatoxin B₁, Hemmungen der Phagozytoseaktivität bei Alveolarmakrophagen von Ratten sowie bei humanen Monozyten festgestellt (*Cusumano et al. 1996; Jakab et al. 1994*).

Inwieweit Mykotoxine sich in ihrer Wirkung gegenseitig beeinflussen oder es zu Wechselwirkungen mit anderen Stoffen kommt, ist bislang nur wenig erforscht. Epidemiologische Studien über Aflatoxin B₁ haben beispielsweise Hinweise darauf ergeben, dass das Risiko einer Krebserkrankung steigt, wenn gleichzeitig zur Mykotoxinbelastung eine Infektion mit Hepatitis B besteht (*IARC, 2002*).

Die Ergebnisse aus Fallstudien zeigten, dass Expositionssituationen auftreten können, in denen es zu akuten Gesundheitsschäden kommen kann (*Dvorackova, 1976, Di Paolo et al., 1993, Stange et al., 1998*). Auch die weiter oben genannten epidemiologischen Studien (*Hayes et al., 1984; Alavanja et al., 1987; Olsen et al., 1988; Laakkonen et al. 2006*) müssen als Hinweis auf mögliche Gesundheitsschäden nach inhalativer Aufnahme von Mykotoxinen am Arbeitsplatz gewertet werden. In diesen Studien wurden weitgehend Zeiträume mit höheren Staubbelastungen am Arbeitsplatz und dem Umschlag von Materialien erfasst, bei denen davon ausgegangen werden konnte, dass sie mit Aflatoxinen kontaminiert waren (*Hayes et al., 1984; Olsen et al., 1988*).

Ob es bei den Mykotoxinkonzentrationen, wie sie in jüngerer Zeit an repräsentativen Arbeitsplätzen bestimmt wurden, zu gesundheitlichen Schäden kommt, bleibt derzeit unklar. Maßgeblich hierfür ist u. a. der fehlende Bewertungsmaßstab für die inhalative Exposition gegenüber Mykotoxinen. Wenngleich auch nicht direkt vergleichbar, können hilfsweise jedoch die aktuell ermittelten inhalativen Expositionsdaten mit den Empfehlungen der WHO für die maximal tolerierbare tägliche Aufnahme über die Nahrung verglichen werden (siehe Tab. 1).

Tab. 1: Vorläufige Empfehlungen für die maximal tolerierbare Aufnahme von Mykotoxinen mit der Nahrung, bezogen jeweils auf 1 kg Körpergewicht (KW) (JECFA, 2001, 2002).

Mykotoxin	Vorläufige empfohlene maximal tolerierbare Aufnahme
Fumonisin B ₁ , B ₂ und B ₃ allein od. zusammen	2 µg/kg pro Tag
Ochratoxin A	0,1 µg/kg pro Woche
Deoxynivalenol	1 µg/kg pro Tag
T2- und HT2-Toxin	0,06 µg/kg pro Woche
Zearalenon	0,2 µg/kg pro Tag

Untersuchungen zur inhalativen Belastung von Beschäftigten durch Mykotoxine beim Umgang mit Getreide zeigten, dass die errechneten täglich inhalativ aufgenommenen Mykotoxinmengen selbst bei ungünstigen Expositionsszenarien die von der WHO vorgeschlagenen maximal tolerierbaren täglichen Aufnahmemengen nicht erreichen (Halstensen et al., 2004, Mayer et al. 2007). Nur unter extremen Bedingungen ist eine Überschreitung dieser Mengen vorstellbar. Für andere Arbeitsbereiche fehlen derartige Untersuchungen bisher. Beim Vergleich mit Angaben für die maximal tolerierbare tägliche Aufnahme von Mykotoxinen über die Nahrung muss berücksichtigt werden, dass bei deren Ableitung bereits Sicherheitsfaktoren mit eingeflossen sind. Für OTA wurde beispielsweise ein Sicherheitsfaktor von 1.500; für Deoxynivalenol und Fumonisine ein Sicherheitsfaktor von 100 und für T2- und HT2-Toxin ein Sicherheitsfaktor von 500 verwendet (JECFA, 2001).

Weitere Hinweise, die bei der Bewertung entsprechender Angaben berücksichtigt werden sollten, sind ggf. vorhandene Daten über die Aufnahme bzw. die Konzentration von Mykotoxinen im Körper. Hier ist an erster Stelle Ochratoxin A zu nennen, das aufgrund einer vergleichsweise langen Halbwertszeit von ca. 30-35 Tagen im Blut nachgewiesen werden kann. Für dieses Mykotoxin existieren Vergleichsdaten zum Vorkommen in der Allgemeinbevölkerung. Iavicoli et al. (1993), Gareis und Meussdoerffer (2000) sowie Degen et al. (2003)

verzeichneten bei Blutuntersuchungen Hinweise auf erhöhte Ochratoxin A-Konzentrationen bei Beschäftigten in der Gewürzindustrie, in einer Mälzerei bzw. bei Deponiearbeitern und Wertstoffsortierern. Untersuchungen von *Degen et al. (2006)* bei Beschäftigten im Getreidehandel ergaben keine Hinweise auf erhöhte Ochratoxin A-Konzentrationen im Blut der Beschäftigten.

Auch im Bereich der Innenräume wird eine gesundheitsrelevante Belastung durch Mykotoxine intensiv diskutiert. Verschiedene Studien kommen jedoch zu dem Schluss, dass die dort bislang nachgewiesenen Konzentrationen an Mykotoxinen nicht ausreichen, um gesundheitliche Schäden auszulösen (*Kelman et al., 2004; Dott et al., 2004; Fung und Clark, 2004*).

Einerseits dürfen die oben genannten Unsicherheiten bei der Bewertung nicht zu einer Überschätzung der Risiken führen, andererseits dürfen aber auch mögliche gesundheitliche Auswirkungen, insbesondere bei einer inhalativen Langzeitexposition, nicht kategorisch ausgeschlossen werden. Auch die Möglichkeit von verstärkenden Effekten durch die Wechselwirkung von Mykotoxinen untereinander oder mit anderen Stoffen kann nicht ausgeschlossen werden.

Wegen bestehender Unsicherheiten bei der Bewertung, sind bei entsprechenden Tätigkeiten Maßnahmen erforderlich, um die Exposition gegenüber Mykotoxinen grundsätzlich zu verhindern bzw. zu minimieren. Wie die weiter oben genannten Fallstudien zeigen, kann es beim Umgang mit stark verschimmelten Materialien zu akuten Wirkungen mit bleibenden Schäden kommen. Beim Umgang mit stark verschimmelten Materialien ist deshalb ein hohes Schutzniveau zu gewährleisten.

ARBEITSPLATZMESSUNGEN

Bisher liegen nur für sehr wenige Arbeitsbereiche Daten über die Belastung der Luft durch Mykotoxine vor. Insofern sind Messungen zur Arbeitsplatzbelastung durch Mykotoxine sinnvoll und wichtig. Die so gewonnenen Informationen stellen zunächst Grundlagendaten dar. Um die Analysenergebnisse aus Staub- oder Materialproben bewerten zu können, ist es erforderlich, diese mit Expositionsabschätzungen zu verknüpfen. Die Ergebnisse zur Exposition können dann hilfsweise mit Empfehlungswerten für maximal tolerierbare orale Aufnahmen gegenüber gestellt werden (s. o.). Eine abschließende Bewertung der Daten im Hinblick auf die Frage, ob eine Gefährdung am Arbeitsplatz vorliegt oder nicht, ist aufgrund der o. g. Schwierigkeiten bei der Bewertung luftgetragener Mykotoxine zur Zeit nicht bzw. nur begrenzt möglich.

Die direkte Bestimmung von Mykotoxinen in der Luft ist in der Regel nicht möglich. Um die für die Analysen erforderlichen Mengen zu erhalten, wird sowohl die Staubkonzentration in

der Luft bestimmt als auch abgelagerter Staub gesammelt, in dem die Mykotoxinkonzentration bestimmt wird. Aus diesen Angaben kann anschließend die Mykotoxinkonzentration in der Luft abgeschätzt werden.

Eine pauschale Anwendbarkeit von Verfahren aus der Lebensmittelanalytik für den Mykotoxinnachweis in Staubproben ist nicht gegeben. Sofern Aufträge für Mykotoxinanalysen vergeben werden, sollte das Untersuchungslabor seine einschlägige Erfahrung nachweisen und belegen können, dass die verwendeten Verfahren für die zu untersuchenden Proben geeignet sind.

PRÄVENTION

Im Rahmen einer Gefährdungsbeurteilung nach BiostoffV müssen auch mögliche toxische Wirkungen biologischer Arbeitsstoffe berücksichtigt werden. Auf der Grundlage einer solchen Gefährdungsbeurteilung muss dann entschieden werden, ob und ggf. welche Schutzmaßnahmen zu ergreifen sind. Mit Blick auf die Mykotoxine ist zunächst zu klären, ob solche Stoffe bei der Ausübung bestimmter Tätigkeiten in den jeweiligen Arbeitsbereichen vorkommen können. Informationen hierzu können der Tabelle 2 im Anhang sowie weiterer Literatur entnommen werden oder durch gezielte Messungen gewonnen werden. In der Regel liegen kaum konkrete Daten über das Vorkommen von Mykotoxinen an Arbeitsplätzen vor. Die Bildung solcher Stoffe und ihr Vorkommen an Arbeitsplätzen hängen von einer Vielzahl von Einflussfaktoren ab. Deshalb kann nicht in allen Fällen davon ausgegangen werden, dass das Auftreten von Schimmelpilzen zwangsläufig auch mit dem Vorhandensein von Mykotoxinen verbunden ist. Aus präventiver Sicht ist jedoch zunächst davon auszugehen, dass beim Vorliegen einer Schimmelpilzbelastung auch eine Belastung durch Mykotoxine grundsätzlich möglich ist. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass Mykotoxine auch dann noch vorhanden sein können, wenn die Schimmelpilze beseitigt oder abgetötet wurden.

Auch wenn der Vergleich der rechnerisch inhalativ aufgenommenen Mykotoxinmengen bei Tätigkeiten mit Getreide unter üblichen Bedingungen (*vgl. Halstensen et al, 2004; Mayer et al., 2007*) mit den Empfehlungen für eine maximal tolerierbare Aufnahme entsprechender Stoffe mit der Nahrung dafür spricht, dass zumindest in diesem Bereich keine maßgebliche Gefährdung durch inhalativ aufgenommene Mykotoxine besteht, verbleiben dennoch eine Reihe von Unsicherheitsfaktoren (s. o.).

In der Regel kommen in Arbeitsbereichen nicht nur Mykotoxine, sondern auch Schimmelpilze vor. Das bedeutet, dass in den meisten Fällen bei einer Gefährdungsbeurteilung auch das sensibilisierende Potenzial und ggf. auch das Infektionspotenzial der potenziellen Mykotoxinproduzenten (Schimmelpilze) berücksichtigt werden muss. Spezifische Schutzmaßnahmen

für Mykotoxine sind denkbar bei Tätigkeiten mit entsprechenden Reinsubstanzen im Rahmen von Labortätigkeiten.

In den meisten Fällen werden Schutzmaßnahmen gegenüber Mykotoxinen deshalb durch solche Maßnahmen mit abgedeckt, die aufgrund des sensibilisierenden Potenzials der Mykotoxinproduzenten erforderlich sind. Die möglichen und unter Umständen schwerwiegenden gesundheitlichen Auswirkungen einer Exposition gegenüber Mykotoxinen unterstreichen jedoch, dass beim Auftreten von Schimmelpilzen Schutzmaßnahmen erforderlich sind.

Das bloße Vorkommen von Mykotoxinen muss nicht zwangsläufig zu einer Gefährdung führen. Voraussetzung für eine mögliche Gefährdung ist die Exposition gegenüber Schimmelpilzen bzw. Mykotoxinen. Solange Mykotoxine nicht über die Atemwege oder über die Haut aufgenommen werden können, wird nicht von einer Gefährdung ausgegangen. Die Aufnahme von Mykotoxinen über die Nahrung oder Verletzungen wird hier nicht betrachtet. Aus den vorgenannten Gründen muss beim möglichen Vorkommen von Schimmelpilzen das Gesamtmaß einer Exposition abgeschätzt werden (infektiöse, sensibilisierende und toxische Wirkung). Bewertungskriterien hierfür sind die Art, die Häufigkeit, die Dauer und die Höhe der Exposition.

Grundsätzlich können Mykotoxine auch dort vorkommen, wo kein Schimmelpilzwachstum feststellbar ist; sei es weil die Schimmelpilze abgetötet wurden oder weil die Mykotoxine z. B. durch Luftströmungen verfrachtet wurden. Deshalb sind auch frühere Befallssituationen oder Luftströmungen aus belasteten Bereichen in der Gefährdungsbeurteilung zu berücksichtigen.

Das Gesamtmaß der Exposition ist maßgeblich für das Niveau der Schutzmaßnahmen. Grenzwerte im Hinblick auf die toxische oder die sensibilisierende Wirkung von Schimmelpilzen gibt es nicht. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass mit steigender Höhe der Exposition das Risiko toxischer oder sensibilisierender Wirkungen ebenfalls steigt.

Den primären Ansatz zur Prävention von Belastungen durch Mykotoxine stellt die Vermeidung von Schimmelpilzwachstum dar. Dazu zählt in erster Linie die Einhaltung allgemeiner Hygienemaßnahmen und, soweit dies betriebsbedingt möglich ist, die Minimierung von Feuchtigkeit. Ausreichende Feuchtigkeit ist die entscheidende Voraussetzung für Schimmelpilzwachstum. Deshalb sollten Produkte, die von Schimmelpilzen befallen werden können, trocken gelagert werden. Die Tatsache, dass Materialien oder Produkte wie Getreide bereits im feldfrischen Zustand mit Mykotoxinen belastet sein können, unterstreicht, dass eine korrekte Lagerung als Schutzmaßnahme nicht immer ausreicht. Sofern es also bereits vor der Lagerung zur Bildung von Mykotoxinen gekommen ist, oder Trockenheit betriebsbedingt nicht gewährleistet werden kann, muss die Prävention bei der Vermeidung und ggf. bei der Minimierung einer Belastung durch Schimmelpilze oder schimmelpilzhaltige Stäube ansetzen.

Grundsätzlich muss geprüft werden, ob Tätigkeiten, bei denen Schimmelpilze oder entsprechend belastete Stäube in die Luft gelangen, vermieden werden können. Beispielsweise ist die Belüftung von Getreideboxen abzustellen, bevor Tätigkeiten wie Temperaturkontrolle (oder anderes) auf der Oberfläche des Getreides oder im Einflussbereich der Lüftung durchgeführt werden. Ist das Vermeiden nicht möglich, sollte Staub bereits an der Entstehungsstelle abgesaugt werden. Die abgesaugte Luft darf nur dann wieder in den Arbeitsbereich zurückgeführt werden, wenn sie wirksam gefiltert wird. Aus verschiedenen Publikationen ergeben sich Hinweise, dass z. B. die alveolengängige Fraktion von Getreidestäuben im Vergleich zur einatembaren Staubfraktion relativ gesehen höhere Mykotoxingehalte aufweist (*Gareis und Meussdoerffer, 2000, Gosh et al. 1997*). Es muss daher zunächst geklärt werden, in welcher Form die Mykotoxine an den Arbeitsplätzen vorliegen. In Abhängigkeit vom Vorliegen der Mykotoxine in der Luft muss die Filterleistung bzw. die Rückhaltefunktion der Filter angepasst werden. Ob es in Ultrafeinstäuben zu einer weiteren Anreicherung von Mykotoxinen kommt, ist bisher nicht bekannt. Erste Messungen im Getreidehandel haben keine Hinweise darauf ergeben, dass an entsprechenden Arbeitsplätzen relevante Anteile von Ultrafeinstäuben auftreten (*unveröffentlichte Daten, Großhandels- und Lagerei Berufsgenossenschaft*).

Sind technische Maßnahmen nicht möglich, muss versucht werden, die Staubbelastung durch organisatorische und ggf. persönliche Schutzmaßnahmen zu minimieren. Bei hohen Schimmelpilzkonzentrationen muss Atemschutz getragen werden, welcher mindestens der Partikelfilterklasse 2 entsprechen muss. Vorteilhaft ist der Einsatz von gebläseunterstützten Hauben, die neben dem Atemschutz auch einen Schutz des Gesichts und damit auch der Augenschleimhäute bieten. Da Mykotoxine auch über die Haut aufgenommen werden können, muss an den Arbeitsplätzen mit Staubbelastung körperbedeckende Kleidung getragen werden. Die exponierten Hautstellen sollten nach Abschluss der Arbeiten gewaschen werden.

Wie die oben genannten Beispiele zu Erkrankungsfällen zeigen, sind bei einer sehr hohen Exposition gegenüber Mykotoxinen akute Wirkungen wie zum Beispiel Nierenversagen möglich. Von einer sehr hohen Mykotoxinexposition ist auszugehen, wenn Tätigkeiten mit sichtbar verschimmelten Materialien durchgeführt werden, bei denen Schimmelpilze in großen Mengen und über längere Zeit in die Luft gelangen. Dies kann zum Beispiel dann der Fall sein, wenn verschimmeltes Getreide über Stunden hinweg aus Lagereinrichtungen geschaufelt werden muss (*Di Paolo et al., 1993*). In Fällen mit vergleichbar hoher Exposition muss ein entsprechend hohes Schutzniveau gewährleistet werden. Dazu zählt zum Beispiel, dass Atemschutzgeräte die Partikelfilterklasse 3 aufweisen müssen. Hinweise für die Auswahl des geeigneten Atemschutzes können der BGR 190 entnommen werden.

Ein anderes Beispiel ist die Verwendung von verschimmeltem Ausgangsmaterial bei entsprechenden Tätigkeiten (hier mit Pflanztöpfen), wodurch es über mehrere Tage zu unmittelbarem Hautkontakt kommt (Dill, 1997). Dieses Beispiel belegt, dass auch der Hautkontakt durch das Tragen von Schutzkleidung bzw. Handschuhen wirksam verhindert werden muss.

Dass von Mykotoxinen Gefährdungen ausgehen können und welche Gefährdungen dies ggf. sind, ist den Beschäftigten häufig nicht bekannt. Im Rahmen der regelmäßigen Unterweisungen nach § 12 Abs. 2 und der arbeitsmedizinischen Beratung nach § 15 Abs. 1 der Biostoffverordnung sind die Beschäftigten auf die ggf. auftretenden Gefährdungen und die erforderlichen Schutzmaßnahmen hinzuweisen.

Sofern möglich, sollte durch arbeitsmedizinische Untersuchungen überprüft werden, ob und ggf. in welchem Umfang Mykotoxine aufgenommen werden und ob Beanspruchungsreaktionen vorliegen. Welche Beanspruchungsreaktionen zu betrachten sind, muss im Einzelfall geklärt werden.

FORSCHUNGSBEDARF

Um Expositionsdaten miteinander vergleichen zu können, sind standardisierte Messverfahren zu entwickeln bzw. festzulegen. Für die Analytik sind zertifizierte Reinsubstanzen bereitzustellen. Für bislang nicht erfasste Mykotoxine müssen neue analytische Verfahren entwickelt werden.

Auf der Grundlage standardisierter Messverfahren sollte die Exposition der Beschäftigten in Arbeitsbereichen, in denen ein Vorkommen von Mykotoxinen wahrscheinlich ist, detailliert erfasst werden. Dazu ist es erforderlich, auch mögliche Spitzenbelastungen mit zu erfassen.

In Beschäftigtengruppen mit inhalativer Mykotoxinexposition sollten epidemiologische Studien durchgeführt werden, um die bislang vorliegenden Hinweise auf mögliche gesundheitliche Effekte, z. B. kanzerogene Wirkungen, zu überprüfen.

Um die inhalative Aufnahme von Mykotoxinen am Arbeitsplatz bzw. die Mykotoxinkonzentration im Körper beurteilen zu können, sind weitergehende Informationen zur Grundbelastung der Bevölkerung erforderlich. Bislang liegen solche Daten nur für OTA vor. In Querschnittsstudien sollte für weitere Mykotoxine die Grundbelastung der Bevölkerung ermittelt werden. Dies ist insbesondere für die Gruppe der Trichothecene erforderlich.

Experimentelle Untersuchungen sollten verstärkt praxisrelevante Aspekte berücksichtigen (repräsentative Expositions Dosen, Bindung von Mykotoxinen an Staubpartikeln im Vergleich zur Exposition gegenüber Reinsubstanzen, gleichzeitige Exposition gegenüber mehreren Mykotoxinen, Wechselwirkungen mit weiteren Staubinhaltsstoffen etc.). Im Rahmen experi-

menteller Untersuchungen sollte auch geklärt werden, wie eine inhalative Aufnahme im Vergleich zur oralen Aufnahme zu bewerten ist. Die Untersuchungen sollten so angelegt werden, dass Grunddaten für die Risikobewertung (Dosis-Wirkungsbeziehungen, LOAEL- und NOAEL-Werte) ermittelt werden können.

Arbeitsmedizinische Vorsorge:

Vor dem Hintergrund der vielfältigen möglichen gesundheitlichen Wirkungen von Mykotoxinen sollte geprüft werden, inwieweit spezifische Wirkungen bei den arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen berücksichtigt werden können.

Tabelle 2: Literaturbeispiele für bislang ermittelte Mykotoxinbelastungen in verschiedenen Gewerbszweigen und Arbeitsbereichen

Arbeitsbereich	Probenahme	Mykotoxinkonzentration	Nachweisverfahren	Quelle
Erdnussmühle,	Im abgesetzten Staub In der Luft	250-410 ng AfB ₁ /g Staub 0,9-72 ng AfB ₁ /m ³	Dünnschichtchromatographie, errechnet	<i>Van Nieuwenhuize et al., 1973</i>
Erdnussschälerei	In der Luft	0,4-7,6 ng AfB ₁ /m ³	Dünnschichtchromatographie, errechnet	<i>Sorenson et al., 1984</i>
Getreidelager	Im abgesetzten Staub In der Luft	4 ng OTA/g (2-128) 40 pg/m ³ (2-600)	ELISA, errechnet	<i>Halstensen A. et a., 2004</i>
Getreidelager	Im abgesetzten Staub	104 ng OTA/g Staub (17-318) 244 ng Citrinin/g Staub (137-344)	HPLC	<i>Tangni und Pussemier, 2006</i>
Getreidelager	In der Luft	2 pg OTA/m ³ (0,07-690) 2 ng DON/m ³ (0,2-720) 1 ng ZEA/m ³ (0,1-501)	ELISA, errechnet	<i>Mayer et al., 2007</i>
Kaffee, Kakao, Gewürze	In der Luft, personengetragen	0,006-0,087 ng OTA/m ³	HPLC	<i>Iavicoli I. et al., 2002</i>
Mälzerei	Im abgesetzten Staub	0,99 ng OTA/g (0,05-9,90 ng OTA/g) bei Braugerste 1,11 ng OTA/g (0,05-3,35) bei Malz	HPLC	<i>Gareis M. und F. Meussdörfer 2000</i>
Getreideernte	Im abgesetzten Staub	<20 ng DON/g 54 ng HT2-/g <50 ng T2-/g	GC-MS	<i>Nordby K.-C. et al., 2004</i>

Getreideernte	In der Luft, personenge tragen und stationär	0,023-6,86 ng Aft/m ³	Dünnschichtchromatographie, errechnet	<i>Burg W. et al., 1981</i>
Getreideernte	In der Luft, personenge tragen und stationär	0,3-91 ng AfB ₁ /m ³	HPLC, errechnet	<i>Selim M. et al., 1998</i>
Getreideumschlag	In der Luft, personenge tragen und stationär	0,226-54,5 ng Aft/m ³	Dünnschichtchromatographie, errechnet	<i>Burg W. et al., 1981</i>
Schweine stall	In der Luft, stationär	5-421 ng AfB ₁ /m ³	HPLC, errechnet	<i>Selim M. et al., 1998</i>
Schweine stall, Reinigung	In der Luft, personenge tragen und stationär	124-4849 ng AfB ₁ /m ³	HPLC, errechnet	<i>Selim M. et al., 1998</i>
Kuh stall	Im sedimentierten Staub	0,2-70 ng OTA/g	HPLC	<i>Skaug et al., 2000</i>
Innenraum	Teppichstaub	2-4 ng Sterigmatocystin/g	HPLC-MS/MS	<i>Engelhart et al., 2002</i>
Abfallbehandlung	In der Luft	1,1-6,1 pg AfB ₁ /m ³ 3,3-31 pg OTA/m ³	Keine Angaben zur Analytik, errechnet	<i>Gerbl-Rieger et al., 1999</i>
Abfallbehandlung	In der Luft	2-830 pg AfB ₁ -Äquivalente/m ³	ELISA, errechnet	<i>Thißen et al., 2007</i>
Lüftungssystem	In Materialproben	Qualitativer Nachweis von: Roridin A, T-2 Toxin, Diacetoxyscirpenol, T-2 Tetraol	Dünnschichtchromatographie	<i>Smoragiewicz et al., 1993</i>

Abkürzungen: Aft = Aflatoxine, AfB₁ = Aflatoxin B₁, DON = Deoxynivalenol, OTA = Ochratoxin A, ZEA = Zearalenon

Tabelle 3: Mögliche Wirkungen von Mykotoxinen und zugeordnete Mykotoxinbildner

Wirkung	Verantwortliches Mykotoxin	Relevante Produzenten	Vorkommen	Quelle
Kancerogen	Aflatoxine (Kat. 1)	<i>A. flavus, A. parasiticus</i>	Nüsse, Gewürze, Getreide Baumwollsamens	IARC, 2002
	Fumonisin B ₁ (Kat 2B)	Versch. Fusariumarten	Mais	IARC, 2002
	Griseofulvin (Kat 2B)	<i>P. griseofulvum</i>	Getreide, Futtermittel	IARC 2001
	Ochratoxin A (Kat. 2B)	<i>A. ochraceus, A. carbonarius, P. verrucosum</i>	Getreide, Bier, Kaffee, Nüsse	JECFA, 2001
	Sterigmatocystin (Kat. 2B)	<i>A. versicolor, Emericella nidulans, Chaetomium spp., A. flavus, A. parasiticus</i>	Käse, Getreide, Hausstaub	IARC, 1976 Engelhart, 2002
-----	-----	-----	-----	-----
Mutagen	<i>Deoxynivalenol</i>	<i>Fusarium spp.</i>	Getreide	JECFA 2001
	OTA	<i>A. ochraceus, A. carbonarius, P. verrucosum</i>	Getreide, Bier, Kaffee, Nüsse	
	T-2, HT-2 Toxin	<i>Fusarium spp.</i>	Getreide	
-----	-----	-----	-----	-----
Frucht-schädigend	<i>Fumonisin B₁</i>	<i>Fusarium spp.</i>	Mais	IPCS 2000
-----	-----	-----	-----	-----
Neurotoxisch	Verruculogen,	<i>A. fumigatus</i>	Holzabfall, Abfall,	Land et al., 1987
	Fumitremorgen C,	<i>P. aurantiogriseum u.a.</i>	Holzabfall, Obst, Mehl	Land et al. 1987
	Verrucosidin,	<i>Penicillium verrucosum</i>	Getreide	Hodge et al, 1988
	Citreoviridin,	<i>A. terreus</i>	Getreide	Frank und Gehrken, 1980

	Deoxynivalenol, T-2 Toxin	<i>Fusarium spp.</i> <i>Fusarium spp.</i>	Getreide Getreide	JECFA, 2001 JECFA, 2001
-----	-----	-----	-----	-----
Nephrotoxisch	Ochratoxin A	<i>A. ochraceus</i> , <i>A. carbonarius</i> , <i>P. verrucosum</i>	Getreide, Bier, Kaffee, Nüsse	IARC, 1993
-----	-----	-----	-----	-----
Immun-suppressiv	Ochratoxin A	<i>A. ochraceus</i> , <i>A. carbonarius</i> , <i>P. verrucosum</i>	Getreide, Bier, Kaffee, Nüsse	IARC, 1993
	Patulin	<i>Penicillium spp.</i> , <i>Aspergillus spp.</i>	Obst	Wichmann et al., 2002
	Citrinin	<i>P. citrinum</i> , <i>P. verrucosum</i>	Zitrusfrüchte, Getreide	Wichmann et al., 2002
	Gliotoxin	<i>A. fumigatus</i> , <i>A. terreus</i> , <i>Eurotium chevalieri</i>	Lebensmittel, Boden, Silage, Gewürze, Abfall	Wichmann et al., 2002

Literatur

- Alavanja M. C. R., Malke H. and R. B. Hayes (1987): Occupational cancer risk associated with the storage and bulk handling of agricultural foodstuff. *J. Toxicol. Environ. Health.* 22: 247-254.
- Amitani R., Taylor G., Elezis E.-A., Llewellyn-Jones C., Mitchell J., Kuze F., Cole P. J. und R. Wilson (1995): Purification and characterization of factors produced by *Aspergillus fumigatus* which affect human ciliated respiratory epithelium. *Infection and Immunity* 63: 3266-3271.
- Anonymus (2006): Ergebnisse der amtlichen Lebensmittelüberwachung in Hessen. Hrsg. Hessisches Ministerium für Umwelt, ländlichen Raum und Verbraucherschutz, Wiesbaden.
- Autrup J. L., Schmidt J. und H. Autrup (1993): Exposure to Aflatoxin B₁ in animal-feed production plant workers. *Environ. Health Perspectives* 99: 1995-1997.
- Bünger, J.; Möller, A.; Hallier, E. (2000): Tumorerkrankungsrisiken durch Mikroorganismen am Arbeitsplatz; Forschungsbericht Fb 900 der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Wirtschaftsverlag NW Verlag für neue Wissenschaft GmbH.
- Bünger, J.; Westphal, G.; Mönnich, A.; Hinnendahl, B.; Hallier, E.; Müller, M. (2004): Cytotoxicity of occupationally and environmentally relevant mycotoxins; *TOXICOLOGY*, 202 (3) 199-211.
- Burg, W. A., O. L. Shotwell, et al. (1981). "Measurements of airborne aflatoxins during the handling of contaminated corn." *Am Ind Hyg Assoc J* 42: 1-11.
- Corrier, D. E. (1991). "Mycotoxicosis: mechanisms of immunosuppression." *Vet Immunol Immunopathol* 30: 73-87.
- Coulombe, R. A., J. M. Huie, et al. (1991). "Pharmacokinetics of intratracheally administered aflatoxin B₁." *Toxicol Appl Pharmacol* 109: 196-206.
- Creasia, D. A., Thurman J.D., Jones III L.J., Nealley C.G. York C.G., Wannemacher Jr. R.W. und D.L. Bunner (1987). "Acute inhalation toxicity of T2- mycotoxin in mice." *Fundam Appl Toxicol* 8: 230-5.
- Creasia, D. A., Thurman J.D., Wannemacher Jr. R.W. und D.L. Bunner et al. (1990). "Acute inhalation toxicity of T2- mycotoxin in the rat and guinea pig." *Fundam Appl Toxicol* 14: 54-9.
- Cusumano V. (1991): Aflatoxins in sera from patients with lung cancer. *Oncology* 48: 195.
- Cusumano V., Rossano F., Merendino R.A., Arena A. Costa G.B., Mancuso G., Baroni A. und E. Losi (1996): Immunobiological activities of mould products: Functional impairment of human monocytes exposed to aflatoxin B₁. *Res. Microbiol.* 147: 385-391.
- Degen G.H., Blaszkewicz M., Lektarau Y., und C. Grüner: Ochratoxin A Anaylysen im Blut von Arbeitnehmern in der Abfallwirtschaft. *Mycotoxin Research* 19: 3-7.
- Degen G.H., Mayer S. und M. Blaszkewicz (2007): Biomonitoring of Ochratoxin A in grain workers. *Mycotoxin Research*, in press
- Dill I., Trautmann C. und R. Szewzyk (1997): Massenentwicklung von *Stachybotrys chartarum* auf kompostierbaren Pflanztöpfen aus Altpapier. *Mycoses* 40: 110-114.
- Di Paolo, N., A. Guarnieri, Loi A., Sacchi G., Mangiarotti A.M. und M. Di Paolo (1993). "Acute renal failure from inhalation of mycotoxins." *Nephron* 64: 621-625.

- Dott W., Fischer G., Müller T., Thißen R. und G.A. Wiesmüller (2004): Belastung der Arbeitnehmer bei Schimmelpilzbelastung in Innenräumen. Literaturstudie im Auftrag der Tiefbau-Berufsgenossenschaft München (A.Z. 612.17TB12 AK Gebäudesanierung).
- Dvorackova I. (1976): Aflatoxin and alveolar cell carcinoma. Br. Med. J. 1: 691-694.
- Eichner R.D., Al Salami M., Wood P.R. und A. Müllbacher (1986): The effect of gliotoxin upon macrophage function. Int. J. Immunopharmac. 8 : 789-797.
- Engelhart S., Looock, A., Skutlarek D., Sagunski H., Lommel A., Färber H. und M. Exner (2002): Occurrence of toxigenic *Aspergillus versicolor* isolates and sterigmatocystin in carpet dust from damp indoor environments. Applied and Environmental Microbiology 68 :3886-3890.
- Fischer G., Thißen R., Müller T., Braun S. und W. Dott (2004): Mikrobielle Stoffwechselprodukte als Messparameter bei Emissionsbetrachtungen an Bioabfall-Behandlungsanlagen. Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft 64: 229-238.
- Franck B. und H.P. Gehrken (1980): Citreoviridins from *Aspergillus terreus*. Angewandte Chemie 19: 461-462.
- Fung, F. and R. F. Clark (2004). "Health effects of mycotoxins: a toxicological overview." J Toxicol. Clin. Toxicol 42: 217-34.
- Gareis M. (2004): Bildung von Mykotoxinen in Guttationströpfchen. 26. Mykotoxin-Workshop, Tagungsband S. 46.
- Gareis M. und F. Meussdoerffer (2000): Dust of grains and malts as a source of ochratoxin A exposure. Mycotoxin Research 16: 127-130.
- Gareis M. und Rotheneder (2003): BALF Mitteilungsblatt.
- Gerbl-Rieger S., Hoppenheidt K., Mücke W., Wallnöfer P. (1999): Keimemissionen aus Kompostierungs- und Vergärungsanlagen. Mücke W. (Hrsg.) Forschungsvorhaben E32 und E33 im Auftrag des Bayerischen Staatsministeriums für Landesentwicklung und Umweltfragen.
- Gordon W. A., Cantor J., Charatz H. Ashmann T. and E. Johanning (2005): The chronicity of cognitive impairment associated with exposure to toxic mold. In Bioaerosols, Fungi, Bacteria, Mycotoxins and Human Health: Patho-physiology, Clinical effects, Exposure assessment, Prevention and Control in Indoor environment and Work. Ed. E. Johanning. Fungal Research Group Foundation Albany, New York
- Gosh S.K., Desai M.R., Pandya G.L. und K. Venkaiah (1997): Airborne aflatoxin in grain processing industries in India. Am. Industr. Hygiene Assoc. J. 58: 583-586.
- Halstensen A S, Nordby K C, Elen O, Eduard W (2004) Ochratoxin A in grain dust – estimated exposure and relations to agricultural practices in grain production. Ann. Agric. Environ. Med. 11: 245-254.
- Hayes R. B., van Niewenhuize J. P., Raatgever J. W. and F. J. W. ten Kate (1984): Aflatoxin exposure in the industrial setting: an epidemiological study of mortality. Fd. Chem. Toxic. 22: 39-43.
- Hodge R.P., Harris C. M. und T. M. Haris (1988): Verrucofortine, a major metabolite of *Penicillium verrucosum* var. *cyclopium*, the fungus that produce verrucosidin. Journal of natural products 51: 66-73.
- IARC (1976): Sterigmatocystin: Summaries & Evaluation Vol 10.
- IARC (2001): Griseofulvin: Summaries & Evaluation Vol 79.
- IARC (2002): Aflatoxins: Summary & Evaluation Vol. 82.

- Iavicoli I., Brera C., Carelli G., Caputi R., Marinaccio A., Miraglia M. (2002): External and internal dose in subjects occupationally exposed to ochratoxin A. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 75: 381-386.
- IPCS (2000): Environmental Health Criteria 219: Fumonisin B₁. WHO (ed.)
- Jakab G.J., Hmieleski R.R., Zarba A., Hemenway D.R. und J.D. Groopman (1994): Respiratory aflatoxicosis: Suppression of pulmonary and systemic host defense in rats and mice. *Toxicol. Applied Pharmacology* 125: 198-205.
- JECFA (2001): WHO Food Additives Series: 47.
- JECFA (2002): WHO Report on meetings of expert committees and study groups – Evaluation of certain mycotoxins. 110th session, 19. April 2002.
- Johanning E. and P. Landsbergis (2001): Clinical findings related to indoor fungal exposure - review of clinical data of a specialty clinic. In *Bioaerosols, Fungi and Mycotoxins: Health effects, Assessment, Prevention and Control*. Edited by E. Johanning. Boyd Printing Albany, New York
- Kelman B. J., Robbins C. A., Swenson L.J. und B. D. Hardin (2004): Risk from inhaled mycotoxins in indoor office and residential environments. *Int. J. Toxicol.* 23: 3-10.
- Kemppainen B.W., Riley R.T., Pace J.G. und F.J. Hoerr (1986): Effects of skin storage conditions and concentration of applied dose on [³H]T-2 Toxin penetration through excised human and monkey skin. *Fd. Chem. Toxic.* 24: 221-227.
- Kristensen P., Andersen A., Irgens L.M. (2000): Hormone-dependent cancer and adverse reproducing outcomes in farmers families – effects of climatic conditions favouring fungal growth in grain. *Scand. J. Work Environ. Health* 26: 331-337.
- Kristensen P., Irgens L.M., Andersen A., Snellingen Bye A. und L. Sundheim (1997): Gestational age, birth weight, and perinatal death among births to norwegian farmers. *Am. J. Epidemiol.* 146: 329-338.
- Krysińska-Traczyk I., Kiecana I., Perkowski J. und J. Dutkiewicz (2001): Levels of fungi and mycotoxins in samples of grain and grain dust collected on farms in eastern poland. *Ann. Agric. Environ. Med.* 8:269-274.
- Laakkonen A, Kauppinen T, Pukkala E. (2006): Cancer risk among Finnish food industry workers. *Int. J. Cancer.* 118:2567-71.
- Land C.J., Hult K., Fuchs R., Hagelberg S. und H. Lundström (1987): Tremorgenic mycotoxins from *Aspergillus fumigatus* as a possible occupational health problem in sawmills. *Applied and Environmental Microbiology* 53: 787-790.
- Mayer S., Curtui V., Usleber E. und M. Gareis (2007): Airborne mycotoxins in dust of grain elevators. *Mycotoxin Research*, in press
- Mayura K., Parker R., Berndt W.O., und T.D. Phillips (1984): Effect of simultaneous prenatal exposure to ochratoxin A und citrinin in the rat. *J. Toxicol. and Environ. Health* 13: 553-561.
- Müller G. (1997): Nüsse, Mandeln, Sonnenblumenkerne und daraus hergestellte Erzeugnisse. In: Müller G., Holzappel W., Weber H. (Hrsg.): *Mikrobiologie der Lebensmittel – Lebensmittel pflanzlicher Herkunft*. Hamburg, Behr's Verlag 1997 395-403.
- Niewenhuize van, J.P., Herber R.F.M., De Bruin A., Meyer P.B., Duba W.C. (1973): Epidemiologisch onderzoek naar carcinogeniteit bij langdurige low level expositie van een fabriekspopulatie. *T. Soc. Geneesk.* 51: 754-760
- Nordby, K. C., A. S. Halstensen, et al. (2004). "Trichothecene mycotoxins and their determinants in settled dust related to grain production." *Ann Agric Environ Med* 11: 75-83.

- Olsen J.H., Dragsted L. und H. Autrup (1988): Cancer risk and occupational exposure to aflatoxins in Denmark. *Br. J. Cancer* 58: 392-396.
- Pohland A.E. (1992): Ochratoxin A: a review (technical report). *Pure Appl. Chem.* 64: 1029-1046. Zitiert in: Weidenbörner M. (1999): *Lebensmittelmykologie*. Behr's Verlag Hamburg 376 S.
- Pier A.C. und M.E. McLoughlin (1985): Mycotoxin suppression of immunity. In: *Trichothecenes and other mycotoxins*. Lacey J.C. (Hg.). New York: John Wiley and Sons.
- Rosner H., Rohrmann B. und G. Peiker (2000): Ochratoxin A im Serum. *Arch. Lebensmittelhyg.* 51: 104-107.
- Scientific Committee on Food (2000): Opinion of the Scientific Committee on Food on fusarium toxins part 2: Zearalenon. European Commission.
- Selim, M. I., A. M. Juchems, et al. (1998). "Assessing airborne aflatoxin B1 during on-farm grain handling activities." *Am Ind Hyg Assoc J* 59: 252-6.
- Singer R. (2005): Clinical evaluation of suspected mold neurotoxicity. In *Bioaerosols, Fungi, Bacteria, Mycotoxins and Human Health: Patho-physiology, Clinical effects, Exposure assessment, Prevention and Control in Indoor environment and Work*. Ed. E. Johannung. Fungal Research Group Foundation Albany, New York
- Skaug M. A., Eduard W. und F. C. Stormer (2000): Ochratoxin A in airborne dust and fungal conidia. *Mycopathologica* 151: 93-98.
- Smoragiewicz W., Cossette B., Boutard A. und K. Krzystyniak (1993): Trichothecene mycotoxins in the dust of ventilation systems in office buildings. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 65: 113-117.
- Sorenson, W. G., W. Jones, et al. (1984). "Aflatoxin in respirable airborne peanut dust." *J Toxicol Environ Health* 14: 525-33.
- Stange K., Pohlmeier H., Lübbesmeyer A., Gumbinger G., Schmitz W. und P. Baumgart (1998): Vaskulärer Ergotismus durch Getreidestaub-inhalation. *Dtsch. med. Wschr.* 123:1547-1550.
- Studer-Rohr I., Dietrich D.R., Schlatter J. and Schlatter C. (1995) The occurrence of ochratoxin A in coffee. *Fd. Chem. Toxic.*, 33, 341-355.
- Sumi Y., Hamasaki T., Nagura H., Takeuchi M., Miyakawa M. (1994): Granulomatous lesions in the lung induced by inhalation of mold spores. *Virchows Archiv* 424: 661-668.
- Tangni E.K. und L. Pussemier (2006): Ochratoxin A und citrinin loads in stored wheat grains: Impact of grain dust and possible prediction using ergosterol measurement. *Food Additives and Contaminants* 23: 181-189.
- Thißen, R. (2007): Nachweis und Bewertung von Mykotoxinen, insbesondere Aflatoxin, in Bioaerosolen und deren Bedeutung für die pulmonale Exposition an Arbeitsplätzen in Kompostierungsanlagen, Dissertation, RWTH – Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen.
- Weidenbörner M. (1999) *Lebensmittel-Mykologie*. Behr's Verlag Hamburg 376 S.
- WHO (1990): Selected Mycotoxins: Ochratoxin A, Trichothecenes, Ergot. *Environmental health criteria* 105.
- Wichmann, G., O. Herbarth, et al. (2002). The mycotoxins citrinin, gliotoxin, and patulin affect interferon-gamma rather than interleukin-4 production in human blood cells. *Environ. Toxicol.* 17: 211-8.