

## II. Toxikologische Bewertung Mutterkornalkaloid-kontaminierter Roggenmehle

B. Dusemund, H.-J. Altmann und A. Lampen

Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin

Korrespondenz an: Priv.-Doz. Dr. Dr. Alfonso Lampen, Abteilung Lebensmittelsicherheit, Bundesinstitut für Risikobewertung, Thielallee 88–92, D-14199 Berlin, Germany

Unter Mutterkorn (*Secale cornutum*, Abb. 1) sind die Sklerotien des Ascomyceten *Claviceps purpurea* zu verstehen, die sich vor allem in Roggenähren finden aber auch bei anderen Getreidearten auftreten können. Sie enthalten als wichtigste Inhaltsstoffe die Mutterkornalkaloide (Ergotalkaloide), von denen bis heute über 30 bekannt sind und die entweder Derivate der Lysergsäure oder Clavine darstellen.

Historisch verursachte Mutterkornbefall die erste Mycotoxikose, die beim Menschen beobachtet wurde. So traten im Mittelalter größere Epidemien auf, als deren Ursache die Pilzinfektion des Getreides zunächst nicht erkannt wurde. Die akuten toxischen Wirkungen sind: Übelkeit, Kopfschmerzen, Parästhesien, Krämpfe, Tod durch zentrale Atemlähmung, häufig auch Uterusblutungen oder Aborte. Chronische Wirkungen sind zum einen bekannt als „Ergotismus gangraenosus“ mit brennenden Schmerzen (ignis sacer, Antoniusfeuer), Gefäßspasmen, Nekrosen, Absterben von Gliedmaßen und Tod. Zum anderen wurde „Ergotismus convulsivus“ mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Krampfanfällen, schmerzhaften Muskelkontraktionen und Psychosen beschrieben. Bei Müttern, die nach der Entbindung mit Mutterkornextrakten therapiert wurden, zeigten 90 % der gestillten Säuglinge Anzeichen von Ergotismus.

Die toxikologisch wichtigsten Ergotalkaloide leiten sich von der Lysergsäure ab. Da Lysergsäure in zwei isomeren Formen vorkommen kann, liegen auch die Ergotalkaloide jeweils in zwei Formen vor, die mit den Namensendungen -in bzw. -inin unterschieden werden (Abb. 2). Von der Lysergsäure abstammende Mutterkornalkaloide werden wie folgt eingeteilt: (a) die Lysergsäurederivate vom Amidtyp, wie z. B. Ergometrin, und (b) die Lysergsäurederivate vom Peptidtyp, hierzu zählen die Ergotamingruppe (z. B. Ergotamin, Ergosin), die Ergotxingruppe (z. B. Ergocryptin und Ergocristin) und die Ergoxingruppe (z. B. Ergostin) (Hänsel und Sticher, 1999).

Die Anteile der pharmakologisch/toxikologisch relevanten Alkaloide am Gesamtalkaloidgehalt, der 0,236 % betrug, waren z. B. in einem kanadischen Mutterkorn (Schoch und Schlatter, 1985) Ergocristin (31,1 %), Ergotamin (17,3 %), Ergocryptin (5,3 %), Ergometrin (5,0 %), Ergosin (4,2 %), Ergocornin (4,0 %). Das Verteilungsmuster der Einzelalkaloide in den Sklerotien variiert

jedoch; so wiesen z. B. Sklerotien in einem schottischen Winterweizen 46 % Ergotamin vom Gesamtalkaloidgehalt (0,272 %) auf.

Die komplexen Wirkungen des Mutterkorns werden vornehmlich zurückgeführt auf die Strukturähnlichkeiten der Lysergsäurederivate mit den Transmittern Noradrenalin, Dopamin und Serotonin. Sie begründen die Affinitäten zu  $\alpha$ -adrenergen, dopaminergen und serotoninergen Rezeptoren, an denen sie als Antagonisten, partielle Agonisten und Agonisten wirken.

Gesamtextrakte aus Mutterkorn werden wegen des unterschiedlichen Wirkspektrums der in der Droge enthaltenen Alkaloide nicht therapeutisch eingesetzt (Bundesanzeiger, 1986; Schoch und Schlatter, 1985). Ergotamin und Ergometrin werden in isolierter Form therapeutisch eingesetzt. Ergotamin wird in Form von Ergotamin tartrat vor allem zur Konstriktion von Arterien im Kopfbereich mit der Indikation

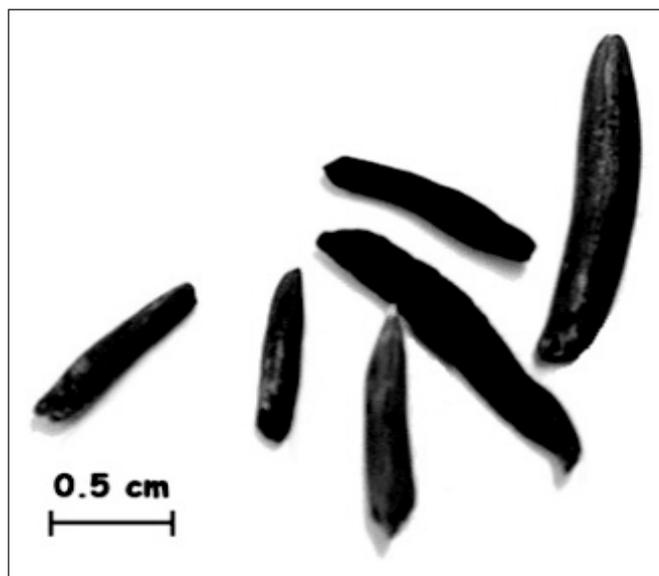
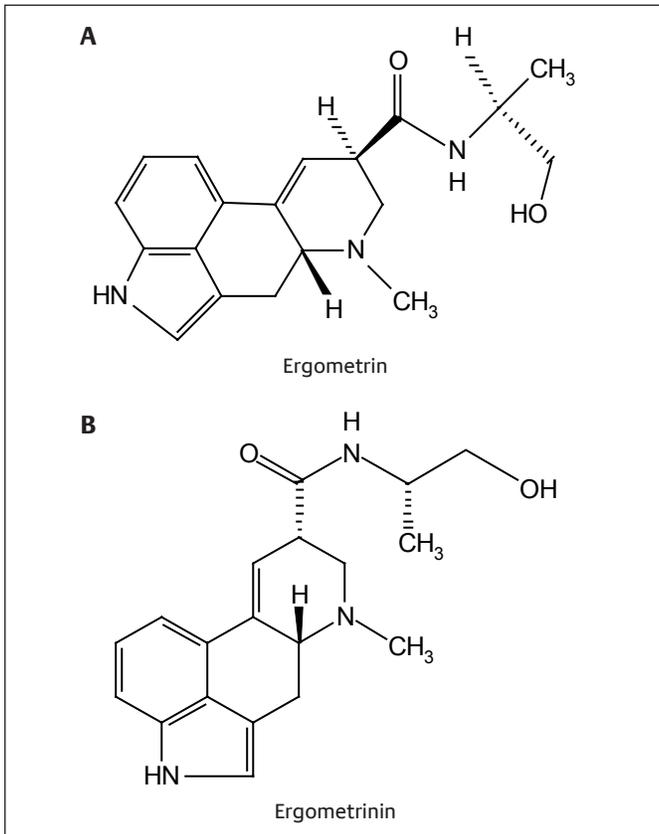


Abb. 1 Mutterkorn-Sklerotien



**Abb. 2** Chemische Struktur der Lysergsäurederivate vom Amidtyp: z. B. Ergometrin (A), Ergometrinin – inaktives Isomer (B).

vaskulärer und vasomotorischer Kopfschmerzen oder akuter Migräneattacken eingesetzt. Seltener findet es Verwendung zur Uteruskontraktion mit der Indikation postpartale und andere gynäkologische Blutungen. Als Empfehlung für die orale Dosierung nennt der Kommentar des Europäischen Arzneibuches (2002): 1,0–2,0 mg, maximal 6,0 mg pro Migräneanfall und Tag, nicht mehr als 10 mg/Woche. Bei ergo sanol® Spezial N Kapseln (1 mg Ergotamintartrat/Kapseln) wird in der Roten Liste (2003) angegeben, dass die Gesamtdosis pro Monat 20 Kapseln, entsprechend 20 mg Ergotamintartrat, nicht überschreiten darf.

Kontraindikationen von Ergotamin sind: (a) Schwangerschaft, wegen der oxytocinartigen Wirkung auf die Uterusmuskulatur (Cave Tetanus uteri!), der vasokonstriktorischen und der abortiven Wirkung, (b) Stillzeit, da die Substanz in die Milch übergeht und in Abhängigkeit von Dosis, Art der Anwendung und Dauer der Medikation eine ernsthafte Schädigung des Säuglings eintreten kann (Ergotismussymptome; Verursachung von Erbrechen, Durchfall, Kreislaufkomplikationen und Krämpfen beim Kind) und (c) Gefäßerkrankungen, Hypertonie, schwere Koronarinsuffizienz sowie schwere Leber- und Niereninsuffizienz.

Als Nebenwirkungen wird bei der arzneilichen Verabreichung von Ergotamintartrat vor Übelkeit, Erbrechen, Durchfällen und peripherer Mangeldurchblutung (Parästhesien, steno-kardische Beschwerden, Vasospasmen) gewarnt. Goodman

und Gilman (1996) führen aus, dass bereits wiederholte Dosen über 1 mg/Tag infolge der Verursachung peripherer langandauernder Vasospasmen in seltenen Fällen zu Gangrän führen.

Gemäß dem Kommentar zum EUAB (2002) treten bei akuter Überdosierung von Ergotamintartrat Übelkeit, Erbrechen, starke Bauchschmerzen, Benommenheit, Kopfschmerzen sowie Verwirrheitszustände auf. Der Tod tritt durch Atemstillstand und Kreislaufversagen ein. Bei chronischer Überdosierung kommt es zu Krämpfen, zentralnervösen Störungen und Persönlichkeitsveränderungen, weiterhin zu schmerzhaften arteriellen Durchblutungsstörungen der Extremitäten und Gangrän.

Ergometrin wird in Form von Ergometrinhydrogenmaleat eingesetzt. Indikationen (Kommentar zum Europäischen Arzneibuch, 2002) sind Beschleunigung der Plazentaablösung und Uteruskontraktion post partum, atonische Blutung nach Plazentaausstoßung, Abortblutungen und andere gynäkologische Blutungen. Empfehlung für eine orale Dosierung sind 0,2–0,4 mg, 6–12 stündlich. Das Wirkungsspektrum unterscheidet sich deutlich von dem der Peptid-Secalealkaloide, da die Wirkung auf den Uterus dominiert. Heute ist Ergometrin weitgehend durch das halbsynthetische Methylergometrin ersetzt worden. Der EUAB-Kommentar (2002) und die Rote Liste (1983) nennen als Kontraindikationen Schwangerschaft, Laktation, Gefäßerkrankungen, Hypertonie, Angina pectoris, schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen und septische Zustände. Als Nebenwirkungen von Ergometrin können bei höheren Dosierungen Schwindel, Übelkeit, Erbrechen sowie Kopf- und Abdominalschmerzen auftreten. Die Gefahr eines Gangrän ist bei Ergometrin geringer ausgeprägt als bei Ergotamin. Die Symptome bei akuter und chronischer Überdosierung gleichen denen bei der Intoxikation mit Ergotamintartrat.

Im Jahre 2004 wurden u. a. die Gehalte an Gesamtmutterkornalkaloiden bei fünf Roggenmehlen, die als Brotgetreide verwendet wurden, von der damaligen Bundesanstalt für Getreide-, Kartoffel- und Fettforschung – BAGKF (heute: Bundesforschungsanstalt für Ernährung und Lebensmittel – BFEL) gemessen. In vier Mehlen lagen die Werte zwischen 2308 und 3138 µg/kg Mehl. In einem Mehl wurde gar ein Gesamtalkaloidgehalt von 7255 µg/kg bestimmt. Das BfR hatte im Rahmen einer Risikobewertung zu prüfen, ob diese Mehle geeignet sind, eine Gesundheitsschädigung im Sinne des damaligen § 8 LMBG, heute entsprechend § 5 LFGB in Verbindung mit Artikel 14 VO (EG) 178/2002, hervorzurufen. Grundlage war die Verordnung (EG) Nr. 824/2000 der Kommission vom 19. April 2000 über das Verfahren und die Bedingungen für die Übernahme von Getreide durch die Interventionsstellen sowie die Analysemethoden zur Bestimmung der Qualität. Darin wurde festgelegt, dass das Mindestqualitätskriterium für Konsumgetreide 500 mg Mutterkornsklerotien pro kg Mahlgetreide (0,05 %) sei. Der Höchstgehalt für Futtermittel, die ungemahlene Getreide enthalten, ist 1000 mg Mutterkornsklerotien pro kg (0,1 %). Zu berücksichtigen ist, dass seit dem 31.12.2004 Roggen aus Anhang I der VO (EG) Nr. 824/2000 gestrichen worden ist.

Nach Schoch und Schlatter (1985) variiert der Gesamtalkaloidgehalt im Mutterkorn abhängig von der Herkunft zwi-

schen 0,01 und 0,5 %. Der mittlere Gesamtalkaloidgehalt im Mutterkorn wird mit durchschnittlich 0,2 % angegeben, sodass der Gehalt an 0,05 % Mutterkorn einem Gesamtalkaloidgehalt von 1000 µg/kg Getreide gleichzusetzen ist (Wolff et al., 1988). Bei einem täglichen Verzehr von 250 g Roggenmehl ergibt der Konsum von Mehl mit Gehalten an Gesamtmutterkornalkaloiden zwischen 2308 Mikrogramm/kg Mehl und 3138 Mikrogramm/kg Mehl sowie bei 7255 Mikrogramm/kg Mehl eine chronische tägliche Exposition pro Person mit Gesamtmutterkornalkaloiden zwischen 577 Mikrogramm und 785 Mikrogramm sowie von 1814 Mikrogramm. Ausgehend von einem Ergotaminanteil von 46 % an der Gesamtalkaloidfraktion ergibt sich eine Belastung zwischen 265 Mikrogramm und 361 Mikrogramm bzw. von 834 Mikrogramm pro Tag/Person. Ausgehend von einem Ergotaminanteil von 17,3 % an der Gesamtalkaloidfraktion ergibt sich eine Belastung zwischen 100 Mikrogramm und 136 Mikrogramm bzw. 314 Mikrogramm pro Tag/Person. Ausgehend von einem Ergometrinanteil von 5 % an der Gesamtalkaloidfraktion ergibt sich eine Belastung zwischen 29 Mikrogramm und 39 Mikrogramm bzw. von 91 Mikrogramm pro Tag/Person.

Der Gehalt an ursprünglich aktiven Alkaloiden kann in Abhängigkeit von physikalischen Einflüssen während der Lagerung und der Weiterverarbeitung durch chemische Reaktionen (z. B. Umlagerungen) abnehmen. Die BAGKF ging im vorliegenden Fall davon aus, dass der Gesamtalkaloidgehalt durch den Backprozess um ca. 50 % reduziert wird.

Eine Risikobewertung im Hinblick auf die Frage, ob die ermittelten Gehalte an Gesamtmutterkornalkaloiden in fünf Roggenmehlproben eine Gesundheitsschädigung im Sinne des § 8 LMBG (jetzt § 5 LFGB) hervorrufen, ist angesichts zahlreicher Kenntnislücken mit großen Unsicherheiten behaftet. So kann eine Schwellendosis, ab der Gesundheitsschäden auftreten, für die hier gemessene Gesamtheit der Mutterkornalkaloide wissenschaftlich nicht abgeleitet werden. Daher wurden dosisbezogene Wirkungsangaben der pharmazeutisch genutzten Mutterkornalkaloide Ergotamin und Ergometrin als Grundlage für die Einschätzung des Risikos einer Gesundheitsgefährdung genommen. Wegen fehlender Angaben zum tatsächlichen Gehalt dieser Einzelalkaloide in den untersuchten Mehlproben wird dabei auf publizierte Gehaltsangaben von Ergotamin und Ergometrin zurückgegriffen.

Niedriger belastete Roggenmehle (Gehalte an Gesamtmutterkornalkaloiden von 2308 bis 3138 µg/kg Mehl):

- Ergotamin: Die berechneten Aufnahmen mit den Mehlen liegen nur um Faktor 2,5 bzw. 1,8 unter der für eine einmonatige Einnahme tolerierten Tagesdosis von 0,67 mg Ergotamintartrat/Tag.
- Ergometrin: Bei Aufnahmen von 29 Mikrogramm bis 39 Mikrogramm/Tag aus diesen Mehlen ergibt sich ein Unterschreiten der therapeutischen Dosis (0,4 mg/24h) mit einem Faktor von 14 bzw. 10.

In Anbetracht des relativ geringen Abstandes der geschätzten Ergotaminaufnahme aus den Mehlen zu den therapeutischen Ergotamindosen kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Verzehr der genannten Mehle unerwünschte Wirkungen auftreten, insbesondere solche, die pharmazeutische Kontraindikationen bedingen (z. B. Uteruskontraktionen bei Schwangeren, Ergotismus bei Säuglingen stillender Mütter oder Menschen mit Gefäßerkrankungen). Dabei ist zu berücksichtigen, dass für diese bei therapeutischen Dosen von Ergotamin beschriebenen unerwünschten Wirkungen keine Schwellenwerte bekannt sind und unerwünschte Effekte durch die anderen Mutterkornalkaloide, wie Ergometrin, verstärkt werden können. Darüber hinaus sind additive Effekte möglich.

Hochbelastetes Roggenmehl (Gehalt an Gesamtmutterkornalkaloiden von 7255 µg/kg Mehl): Mit 250 g dieses Mehles würden maximal 834 Mikrogramm Ergotamin und 91 Mikrogramm Ergometrin pro Tag dauerhaft aufgenommen. Damit wäre allein für Ergotamin die niedrigste therapeutische Tagesdosis von 1 mg fast erreicht und die für einmonatige Einnahme vorgesehene Höchstdosis von 0,67 mg/Tag bereits überschritten.

Die Ergometrinaufnahme aus dem Mehl liegt um Faktor 4 unter der niedrigsten therapeutischen Dosis von 0,4 mg/24 h. Selbst wenn ein Teil der Gesamtmutterkornalkaloide bei der Weiterverarbeitung deaktiviert würde, muss unter Berücksichtigung möglicher additiver Effekte zwischen den einzelnen Alkaloiden auf der Grundlage der vorstehenden Ausführungen davon ausgegangen werden, dass mutterkornalkaloidtypische Gesundheitsschädigungen durch den Verzehr solcher Mehle hervorgerufen werden können. Aus toxikologischer Sicht muss daher bei Verzehr des mit 7255 Mikrogramm Gesamtmutterkornalkaloiden/kg kontaminierten Roggenmehls von einer Eignung zur Gesundheitsschädigung ausgegangen werden.

## Literatur

- Hänzel, R., Sticher, O. und Steinegger, E. (1999) *Pharmakognosie – Phytopharmazie*. Springer Verlag.
- Kommentar des Europäischen Arzneibuches (2002) Verlagsgesellschaft Stuttgart.
- Negativ-Monographie des BfArM (1986) *Secale Cornutum* – Mutterkorn. Bundesanzeiger Nr. 173 vom 18.09.1986.
- Rote Liste (1983) *Arzneimittelverzeichnis für Deutschland*. Editio Cantor Verlag.
- Rote Liste (2003) *Arzneimittelverzeichnis für Deutschland*. Editio Cantor Verlag.
- Rote Liste (2005) *Arzneimittelverzeichnis für Deutschland*, Editio Cantor Verlag
- Schoch, U. und Schlatter, C. (1985) Gesundheitsrisiken durch Mutterkorn in Getreide. *Mitt Gebiete Lebensm Hyg* 76:631–644.
- Schilcher, H. und Kammerer, S. (2003) *Leitfaden Phytotherapie*. Urban und Fischer Verlag, München.
- Wolff, J., Neudecker, C., Klug, C. und Weber, R. (1988) Chemische und toxikologische Untersuchungen in Mehl und Brot. *Ernährungswiss* 27:1–22.