

Aflatoxine

MAK-Wert	–
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption (2007)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (2007)	1
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung (2007)	3 A
BAT-Wert	–
Synonyma	–
Chemische Bezeichnung	Aflatoxine
CAS-Nr.	1402-68-2
Formel	–
Molmasse	–
Schmelzpunkt	k. A.
Siedepunkt	k. A.
Log K _{OW}	k. A.

Die vorliegende Begründung basiert im Wesentlichen auf der Zusammenstellung der Daten in den IARC-Monographien (1993, 2002). Neuere oder ergänzende Literatur wird nur, soweit für die Bewertung erforderlich, zitiert.

Im Folgenden werden unter dem Begriff „Aflatoxine“ die von verschiedenen *Aspergillus*-Arten gebildeten, natürlich vorkommenden Aflatoxine B₁, B₂, G₁ und G₂ zusammengefasst, sofern das Mischungsverhältnis bzw. das Aflatoxin nicht explizit angegeben worden ist.

Der größte Anteil der in Nahrungsmitteln gefundenen Aflatoxine wird von *A. flavus* und *A. parasiticus* produziert. Möglicherweise ist auch der auf der südlichen Hemisphäre vorkommende *A. australis* eine wichtige Aflatoxinquelle. Während *A. flavus* nur B-Aflatoxine herstellt, bilden *A. parasiticus* und *A. australis* B- und G-Aflatoxine. Auch andere *Aspergillus*-Arten, wie *A. nomius*, *A. pseudotamarii*, *A. bombycis* und *A. ochraceoroseus*, erzeugen entweder nur B-Aflatoxine oder B- und G-Aflatoxine (IARC 2002). Aflatoxin B₁ tritt am häufigsten auf, während Aflatoxin B₂ und Aflatoxin G₂ in wesentlich geringerer Menge vorhanden sind. Aflatoxin G₁ ist bisher nur auf Proben beobachtet worden, die auch mit Aflatoxin B₁ kontaminiert waren (IARC 1993). Aflatoxin M₁, ein Metabolit des Aflatoxin B₁, ist weltweit in Milch und Milchprodukten nachgewiesen worden (IARC 2002) und findet sich auch allein, d. h. ohne die anderen von *Aspergillus*-Arten gebildeten Aflatoxine (IARC 1993). Mit Aflatoxinen können unterschiedliche landwirtschaftliche Produkte, vor allem Erdnüsse, Mais und Baum-

2 Aflatoxine

wollsaamen, aber auch Importgewürze, wie Pfeffer, Paprika, Chili oder Muskatnuss, kontaminiert sein (IARC 2002).

Natürlich vorkommende Aflatoxine wurden 1993 von der IARC auf der Basis hinreichender Evidenz für Leberkrebs als Humankanzerogen (Gruppe 1) eingestuft (IARC 1993). Diese Einstufung wurde 2002 überprüft und bestätigt (IARC 2002).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Epidemiologische Studien an Menschen, die Aflatoxine über die Nahrung aufgenommen haben, zeigen erhöhte Lebertumorinzidenzen. Bei einer Gruppe beruflich gegen Aflatoxine exponierter Arbeiter ist vermehrt Lungenkrebs aufgetreten. Erhöhte Lebertumorinzidenzen sind auch in zahlreichen Studien an Ratten, Hamstern, Krallenaffen, Spitzhörnchen und Affen nach oraler Gabe sowie an Ratten und jungen Mäusen nach intraperitonealer Gabe belegt. Darüber hinaus werden u. a. vermehrt Nieren- und Dickdarmtumoren bei Ratten (orale Gabe), Leber- und osteogene Sarkome, Gallenblasen- und Bauchspeicheldrüsen-Adenokarzinome bei Affen (orale Gabe) sowie Lungenadenome bei ausgewachsenen Mäusen (intraperitoneale Exposition) beobachtet. Mit Hepatitis infizierte Spitzhörnchen, Waldmurmeltiere oder transgene Mäuse reagieren empfindlicher auf die kanzerogene Wirkung der Aflatoxine als nicht infizierte Tiere. Aflatoxin B₁ führt in Maus-, Hamsterembryo- und Rattenleber-Epithelzellen zu Zelltransformationen.

Aflatoxine bzw. Aflatoxin B₁ wirken genotoxisch beim Menschen und bei verschiedenen anderen Spezies sowie in vitro in Prokaryonten- und Eukaryontenzellen, einschließlich Humanzellen. Sie bilden DNA- oder Albumin-Addukte und induzieren Gen- oder Chromosomenmutationen. Aflatoxine bzw. ihre Metaboliten erreichen die Keimzellen.

Aflatoxine sind beim Menschen plazentagängig und können bei Kindern das Wachstum beeinträchtigen. Bei weiblichen Ratten und deren Nachkommen verursacht während der Trächtigkeit und Säugezeit intraperitoneal verabreichtes Aflatoxin B₁ Tumoren in der Leber und verschiedenen anderen Organen. Bei Mäusen treten nach hohen intraperitonealen Gaben Missbildungen und reduziertes Fetengewicht auf. Ein vermindertes Wurfgewicht und Verhaltensänderungen werden bei Ratten nach niedrigen Dosierungen beobachtet. Effekte, die auf eine Beeinträchtigung der Fertilität schließen lassen, sind bei männlichen Kaninchen bereits ab 15 µg Aflatoxin B₁/kg KG und Tag, oral neun Wochen lang verabreicht, und bei Ratten ab 7,5 mg Aflatoxin B₁/kg KG und Tag nach 14-tägiger oraler Gabe beschrieben.

Aflatoxine wirken bei Mensch und Tier hepatotoxisch, auch eine immunsuppressive Wirkung wird berichtet. Sie werden oral und inhalativ resorbiert. Aflatoxin B₁ zeigt eine geringe dermale Penetrationsfähigkeit, dennoch treten systemische Effekte bei Mäusen nach epidermaler Applikation auf.

Aflatoxin B₁ kann über Cytochrom-P450-Enzyme zum adduktebildenden Aflatoxin-B₁-8,9-epoxid aktiviert werden. Ratten verstoffwechseln Aflatoxin B₂ nach intraperitonealer Gabe zu Aflatoxin B₁.

Zur kontaktsensibilisierenden Wirkung der Aflatoxine liegen keine Befunde beim Menschen und nur eine nicht nach einer validierten Methode durchgeführte experimentelle Untersuchung an Meerschweinchen vor, deren Befunde zwar Hinweise auf

eine kontaktsensibilisierende Wirkung liefern, die aber nicht eindeutig zu bewerten sind. Befunde zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

Genotoxizität

Analysen hepatozellulärer Karzinome von Patienten aus Aflatoxin-Hochrisiko-Gebieten mit hohen Lebertumorinzidenzen (z. B. Qidong in China) ergaben eine hohe Prävalenz (über 50%) für die Transversion von AGG zu AGT im Codon 249 des TP53-Tumorsuppressorgens. Dadurch wird bei der Translation entsprechend dem genetischen Code Serin statt Arginin in das Protein eingebaut (249^{Ser}-Mutation)

Kanzerogenität

Die Aflatoxin-assoziierte Kanzerogenese ist hauptsächlich auf ein durch die metabolische Aktivierung entstehendes genotoxisches Epoxid zurückzuführen: Das aus Aflatoxin B₁ gebildete Aflatoxin-B₁-8,9-epoxid reagiert z. B. in Nukleinsäuren mit dem N7 des Guanins. Dies kann zur Transversion des Guanins zu Thymidin führen, wie sie bei Lebertumor-Patienten aus Gebieten mit hohem Aflatoxin-Expositionsrisiko als Mutation des Codon 249 im TP53-Tumorsuppressorgen beobachtet worden ist (siehe Abschnitt 4.6). Wird die Expression der Enzyme, die die Bildung oder den Metabolismus des Epoxids vermitteln, wie CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 oder Glutathion-S-Transferase, durch chemopräventive Mittel moduliert, führt dies zu einer Inhibition der DNA-Adduktbildung und der Hepatokanzerogenese bei Ratten (IARC 2002).

Auch CYP2A13, ein Enzym, das im menschlichen Respirationstrakt in den Epithelzellen von Trachea und Bronchus nachgewiesen worden ist (Zhu et al. 2006), kann die metabolische Aktivierung des Aflatoxin B₁ zum Aflatoxin-B₁-8,9-epoxid katalysieren (He et al. 2006). Somit könnte die Inhalation von Aflatoxinen auch zu Lungentumoren führen.

Unterschiedliche Suszeptibilität

Die durch Glutathion-S-Transferase vermittelte Konjugation von Glutathion mit dem reaktiven Metaboliten Aflatoxin-B₁-8,9-epoxid wird als wichtiger Entgiftungsschritt betrachtet. So haben Mäuse eine 3- bis 5mal höhere Glutathion-S-Transferase-Aktivität und sind gegenüber der hepatokanzerogenen Wirkung des Aflatoxin B₁ resistenter als empfindlichere Spezies, wie Ratten. Menschen haben eine geringere Glutathion-S-Transferase-Aktivität als Ratte oder Maus und damit wohl auch eine geringere Entgiftungskapazität für diesen Metaboliten (IARC 1993; NTP 2005).

Wechselwirkung des Hepatitis-B-Virus mit Aflatoxinen

In Ländern, in denen ein hohes Risiko besteht, Aflatoxine über die Nahrung aufzunehmen, ist die beobachtete hohe Inzidenz für hepatozelluläre Karzinome oftmals mit einer endemischen Hepatitis-B-Infektion assoziiert. In prospektiven Kohortenstudien wurde bei chronisch Hepatitis-B-Infizierten, die über die Nahrung gegen Aflatoxine exponiert waren, ein deutlich höheres relatives Lebertumorrisiko im Vergleich zu nicht

4 Aflatoxine

Infizierten festgestellt (IARC 2002). Studien mit transgenen Mäusen oder Walddarmurmeltieren (vgl. Abschnitt 5.7.2) legen ebenso einen Synergismus zwischen den beiden Risikofaktoren bei der Lebertumor-Induktion nahe. Plausible molekulare Mechanismen für diese Wechselwirkung, z.B. ein durch die Hepatitis-Infektion veränderter Aflatoxin-Metabolismus, werden in der Literatur diskutiert und sind in verschiedenen Reviews ausführlich dargestellt (IARC 2002; Kew 2003).

Zusammenhang zwischen Aflatoxinen und einem Eisen-Überschuss

Möglich ist auch ein Mutagenese-Synergismus zwischen der Aflatoxin-Aufnahme und einem ernährungs- oder genetisch bedingten Eisen-Überschuss, wie er bei der Bevölkerung von Schwarzafrika beobachtet wird: Die gleichzeitige Behandlung mit Eisen und Aflatoxin führte im Vergleich zur Einzelbehandlung bei Wistar-Albino-Ratten zu einer signifikanten Erhöhung des oxidativen Stresses in der Leber (siehe Abschnitt 5.2) und im bakteriellen Mutagenitätstest zu einer signifikanten Erhöhung der Mutationshäufigkeit (siehe Abschnitt 5.6.1) (Asare et al. 2007).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Aflatoxine werden oral und inhalativ resorbiert. Die Resorption war bei Ratten nach intratrachealer Instillation schneller als nach oraler Gabe. Die Verteilung und die Ausscheidung wurden durch die Art der Verabreichung nicht beeinflusst.

Experimentelle Untersuchungen zur Hautpenetration liegen ausschließlich für das Aflatoxin B₁ vor (vgl. auch Abschnitt 5.7.2, dermale Aufnahme). Die Penetration von ¹⁴C-Aflatoxin B₁ durch die isolierte menschliche Epidermis wurde über maximal 143 Stunden sowohl mit offener als auch geschlossener Donorkammer der Diffusionszelle untersucht. 7,5–9,3 µg ¹⁴C-Aflatoxin B₁, gelöst in 10–16 µl Methanol, wurden auf die Oberseite der exzidierten Humanhaut (2 cm²) appliziert. Zu Beginn des Experimentes wurde auf eine Verflüchtigung des Lösungsmittels geachtet. Die Akzeptorlösung war eine Phosphat-gepufferte, mit Antibiotika versetzte Kochsalzlösung. Mit offener Donorkammer ergab sich eine Diffusionsrate von 0,63 ± 0,71 pmol/Stunde (n = 8) und mit abgedeckter Donorkammer eine Diffusionsrate von 27,31 ± 10,15 pmol/Stunde (n = 13). Nach 46 Stunden waren unter offenen Bedingungen weniger als 0,05% und unter okklusiven Bedingungen 3,41% der applizierten Dosis in die Akzeptorlösung penetriert. Insgesamt wurden 98,6 ± 6,4% (n = 10) der eingesetzten Radioaktivität wiedergefunden (Riley et al. 1985).

14 Sprague-Dawley-Ratten wurden über 2 cm² geschorene Rückenhaut gegen je 6,5 µg ¹⁴C-Aflatoxin B₁, gelöst in einer Mischung aus Dimethylformamid und Propylenglykol, exponiert (k. w. A.). Je 2 Tiere wurden nach 0; 0,5; 1; 3; 6; 10 oder 24 Stunden getötet. Der Gehalt der radioaktiv-markierten Testsubstanz in der exzidierten Haut nahm anfangs rasch ab, so dass nach einer Stunde nur noch 50% und nach 24 Stunden 20% der applizierten Menge wiedergefunden wurden. Die Autoren interpretierten die Ergebnisse als Nachweis einer raschen dermalen Resorption von Aflatoxin B₁ (Wei et al. 1970).

Nachgewiesen ist beim Menschen eine positive Korrelation zwischen der Aflatoxin-Ingestion und der Ausscheidung von Aflatoxin-B₁-N7-Guanin-Addukten über den Urin (IARC 1993). Jedoch ergaben die Untersuchungen beim Menschen sehr unterschiedliche Korrelationen zwischen der Aflatoxinkonzentration in der Nahrung und den Aflatoxin-Protein- oder Aflatoxin-DNA-Addukten in Urin oder Serum (IARC 2002). Aflatoxine sind beim Menschen plazentagängig (IARC 1993).

3.2 Metabolismus

Der Metabolismus und die Hauptmetaboliten des Aflatoxins B₁ sind in den IARC-Monographien (IARC 1993, 2002) dargestellt und werden daher im Folgenden nicht detailliert beschrieben.

Aflatoxin B₁ wird beim Menschen u. a. zum Aflatoxin-B₁-8,9-exo- oder Aflatoxin-B₁-8,9-endo-epoxid verstoffwechselt. Das Epoxid kann über eine Glutathion-S-Transferase-vermittelte Konjugation mit Glutathion oder über Hydrolyse abgebaut werden, es bildet aber auch DNA-Addukte. Die Expression von Cytochrom-P450-Enzymen, wie CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5 oder CYP3A7, die den Metabolismus zum Aflatoxin-B₁-8,9-epoxid vermitteln, kann durch chemopräventive Mittel moduliert werden. Dies führt zu einer Inhibierung der DNA-Adduktbildung und der Hepatokanzerogenese bei Ratten (IARC 2002).

Auch die durch Glutathion-S-Transferase vermittelte Konjugation des Glutathions mit dem Epoxid führt zu einer Reduktion der DNA-Schäden. Menschen haben eine geringere Glutathion-S-Transferase-Aktivität zur 8,9-Epoxid-Konjugation als Ratten oder Mäuse (IARC 1993).

Da epidemiologische Erkenntnisse auch auf einen Zusammenhang zwischen Aflatoxinexposition und Lungentumoren hinweisen, wurde in menschlichen Bronchialepithelzellen die Wirkung der beiden Cytochrom-P450-Enzyme CYP1A2 bzw. CYP3A4 untersucht, die zur metabolischen Aktivierung des Aflatoxins B₁ in der Leber beitragen und in menschlichen Lungengeweben und -zellen nachgewiesen worden sind: Bei zwei transfizierten, menschlichen Bronchialepithelzelllinien, die CYP1A2 bzw. CYP3A4 stabil exprimierten, führte die Exposition gegen Aflatoxin B₁ in niedrigen, umweltrelevanten Konzentrationen zu einer im Vergleich zur Kontrolle (immortalisierte Bronchialepithelzellen) signifikant vermehrten DNA-Adduktbildung (van Vleet et al. 2002) und einer dosisabhängig verminderten p53-Expression (van Vleet et al. 2006). Die CYP1A2 exprimierenden Zellen reagierten empfindlicher als die CYP3A4 exprimierenden oder die nicht transfizierten Kontrollzellen (van Vleet et al. 2002, 2006). Die Inhibierung der Enzyme führte bei beiden Zelllinien zu einer Abnahme der Adduktbildung (van Vleet et al. 2002).

In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass auch CYP2A13, ein Enzym, das überwiegend im menschlichen Respirationstrakt exprimiert wird, die metabolische Aktivierung des Aflatoxin B₁ zum Aflatoxin-B₁-8,9-epoxid, katalysieren kann (He et al. 2006). CYP2A13 wurde mittels Immunhistochemie im menschlichen Respirationstrakt in den Epithelzellen von Trachea und Bronchus nachgewiesen. In den Alveolarzellen hingegen wurde entweder kein CYP2A13 oder nur eine geringe Menge nachgewiesen (Zhu et al. 2006).

Aflatoxin B₂ wurde von Ratten nach intraperitonealer Gabe zu Aflatoxin B₁ metabolisiert (IARC 1993).

6 Aflatoxine

4 Erfahrungen beim Menschen

4.1 Einmalige Exposition

Aflatoxikose, eine Intoxikation durch Aflatoxine, kann akut nach oraler Aufnahme „hoher“ Konzentrationen (k. w. A.) auftreten, führt zur Schädigung der Leber und in ca. 25% der Fälle zum Tod (Williams et al. 2004).

4.2 Wiederholte Exposition

Aflatoxikose mit Ikterus, Fieber, Aszites, Ödemen an den Beinen bzw. Erbrechen wurde nach Ingestion von Aflatoxin-haltiger Nahrung, die 6,25–15,6 mg Aflatoxin B₁/kg enthalten hatte, beobachtet (k. w. A.). Todesfälle traten nach einmonatiger, täglicher Aufnahme von ca. 2–6 mg Aflatoxin auf (IARC 1993).

Signifikante Veränderungen immunologischer Parameter wurden bei Ghanaern mit einer Aflatoxin-B₁-Albumin-Adduktkonzentration im Blut von mindestens 0,9 pmol/mg Albumin im Vergleich zu Ghanaern mit einer Aflatoxin-B₁-Albumin-Adduktkonzentration unter 0,9 pmol/mg Albumin festgestellt (Jiang et al. 2005).

Die kanzerogene Wirkung von Aflatoxin ist in Abschnitt 4.7 beschrieben.

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine Angaben vor.

4.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

4.5 Reproduktionstoxizität

Spermaproben von je 50 fertilen und infertilen Nigerianern enthielten bei 40% der Infertilen, aber nur bei 8% der Fertilen eine nachweisbare Aflatoxin-B₁-Konzentration. Die mittlere Aflatoxin-B₁-Konzentration war in den Spermaproben der Infertilen signifikant höher als bei den Fertilen. Auch der Prozentsatz an Spermienmissbildungen war mit 50% bei den Infertilen mit nachweisbarer Aflatoxin-B₁-Konzentration deutlich höher als mit 10 – 15% bei den Fertilen (IARC 2002).

Aflatoxine sind beim Menschen plazentagängig. Sie können bei Kindern das Wachstum beeinträchtigen (IARC 2002).

In einer 8-monatigen Longitudinalstudie mit 200 zwischen 16 und 37 Monate alten Kleinkindern aus Benin (Afrika) wurden nach Adjustierung bezüglich Alter, Geschlecht, Größe zu Beginn der Untersuchung, sozioökonomischer Status, Wohnort und Entwöhnungsstatus ein mit zunehmendem Aflatoxin-Albumin-Adduktgehalt im Serum signifikant vermindertes Längenwachstum festgestellt (Gong et al. 2004).

4.6 Genotoxizität

Analysen hepatozellulärer Karzinome von Patienten aus Aflatoxin-Hochrisiko-Gebieten mit hohen Lebertumorinzidenzen (z. B. Qidong in China) ergaben eine hohe Prävalenz (über 50%) für die Transversion von AGG zu AGT im Codon 249 des TP53-Tumorsuppressorgens. Dadurch wird bei der Translation entsprechend des genetischen Codes Serin statt Arginin in das Protein eingebaut (249^{Ser}-Mutation). In Gegenden, wie Japan, Europa und Nordamerika, in denen von einer geringen Aflatoxin-Exposition ausgegangen wird, lag die Prävalenz für diese spezifische 249^{Ser}-Mutation in Lebertumoren unter 1%. Die Analysen aus diesen Ländern zeigen auch, dass eine chronische Hepatitis-Infektion allein keine 249^{Ser}-Mutationen induziert. Die relevanten Studien sind bei IARC (2002) zusammengestellt.

Eine Fall-Kontroll-Studie aus Gambia (Westafrika, Aflatoxin-Hochrisiko-Gebiet) an 186 Patienten mit hepatozellulären Karzinomen, 98 Zirrhose-Patienten und 348 Kontrollen zeigte bei Patienten mit dieser 249^{Ser}-Mutation in Plasma-DNA nach Adjustierung bezüglich möglicher Confounder (Alter, Geschlecht, Rekrutierungsstelle und -datum, Ethnizität, sozioökonomischer Status, Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen oder anti-Hepatitis-C-Status) ein erhöhtes relatives Risiko für Zirrhose (OR 4,83; 95% KI 1,71–13,7) bzw. Lebertumoren (OR 20,3; 95% KI 8,19–50,0). Personen, bei denen sowohl die 249^{Ser}-Mutation in Plasma-DNA als auch das Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen nachgewiesen worden war, hatten ein auffallend höheres relatives Risiko für Lebertumoren (OR 399; 95% KI 48,6–3270) (Kirk et al. 2005).

Bei chinesischen Probanden mit einem hohen Aflatoxin-Albumin-Adduktgehalt im Serum (höher als der durchschnittliche Bevölkerungswert in China) wurde im Vergleich zu Probanden mit einem niedrigen Aflatoxin-Albumin-Adduktgehalt eine erhöhte HPRT-Mutantenfrequenz in Lymphozyten beobachtet (OR 19; 95% KI 2,0–183). Keine Korrelation wurde zwischen der Häufigkeit von Chromosomenaberrationen, Mikronuklei oder SCE und dem Aflatoxin-Albumin-Adduktgehalt im peripheren Blut von 32 Erwachsenen aus Gambia mit messbarem Aflatoxin-Albumin-Adduktgehalt festgestellt. Auch in Blutproben von 29 dieser 32 Gambier wurde kein Zusammenhang zwischen den mittels Comet-Assay nachgewiesenen DNA-Schäden und dem Aflatoxin-Albumin-Adduktgehalt oder dem Glutathion-S-Transferase-M1-Genotyp gefunden (k. w. A.; IARC 2002).

Aflatoxin-Protein- und Aflatoxin-DNA-Addukte, vor allem das Aflatoxin-B₁-N7-Guanin-Addukt, wurden im menschlichen Lebergewebe und in Körperflüssigkeiten (vgl. Abschnitt 3.1) nachgewiesen (IARC 1993, 2002).

4.7 Kanzerogenität

Leber

Korrelationsstudien, in denen geographische Unterschiede im Aflatoxin-Gehalt der Nahrung unterschiedlichen Inzidenzen für Lebertumoren gegenübergestellt worden waren, lieferten erste Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung natürlich vorkommender Aflatoxine. Eine Fall-Kontroll-Studie und Kohortenstudien ergaben weitere Hinweise. Auch unter Berücksichtigung einer chronischen Hepatitisinfektion als mögli-

8 Aflatoxine

chem Kokkanzerogen zeigten Studien erhöhte Lebertumorinzidenzen nach Aflatoxinexposition, so dass die International Agency for Research on Cancer natürlich vorkommende Aflatoxingemische 1993 als gesicherte Humankanzerogene (IARC Group 1) einstufte (IARC 1993). Diese Einstufung wurde 2002 überprüft und bestätigt (IARC 2002). Die zahlreichen bis 2002 vorliegenden Studien zur hepatokanzerogenen Wirkung natürlich vorkommender Aflatoxine sind bei IARC (1993, 2002) ausführlich beschrieben. Seither wurden keine weiteren bewertungsrelevanten Studien veröffentlicht.

Für natürlich vorkommende Aflatoxine zeigen die epidemiologischen Untersuchungen beim Menschen somit einen Zusammenhang zwischen einer Exposition und dem Auftreten von Leberkrebs.

Lunge und mögliche weitere Zielorgane

Bei der am Arbeitsplatz im Vordergrund stehenden inhalativen Exposition kann neben der Leber auch die Lunge ein Zielorgan der kanzerogenen Wirkung natürlich vorkommender Aflatoxine sein.

In einer Kohortenstudie wurden für eine Gruppe von 71 niederländischen Ölpresen-Arbeitern, die zwischen 1961 und 1969 für mindestens zwei Jahre gegen Aflatoxin-haltigen Staub exponiert waren, und eine Vergleichsgruppe von 67 nicht exponierten Arbeitern Standardmortalitätsraten mit männlichen Niederländern als Standard errechnet. Für die exponierten Arbeiter, nicht aber für die Vergleichsgruppe, ergab sich eine erhöhte Krebsmortalität (SMR 2,5; 95% KI 1,4 – 4,0). Todesfälle aufgrund hepatozellulärer Karzinome wurden nicht beobachtet, jedoch traten bei 7 Arbeitern Lungentumoren auf. Angaben zum Raucherstatus waren nicht verfügbar (SMR 2,5; 95% KI 1,0–5,0) (Hayes et al. 1984; IARC 1993).

In einer weiteren Kohortenstudie wurden die Daten aller männlichen Arbeiter analysiert, die zwischen 1970 und 1984 dem dänischen Krebsregister gemeldet worden waren, ab April 1964 am längsten bei einem der insgesamt 241 Futtermittelhersteller in Dänemark gearbeitet hatten und dort gegen Aflatoxine exponiert waren. Bestimmt wurde das Risiko der Krebsentstehung an einem bestimmten Organ als standardisierte proportionale Inzidenzrate (SPIR). Als Referenz dienten die nach Alter und kalendarischen Perioden adjustierten Daten aller männlichen Arbeiter, die zwischen 1970 und 1984 dem dänischen Krebsregister gemeldet worden waren. Es ergaben sich erhöhte Inzidenzen für Tumoren an Leber (SPIR 1,41; 95% KI 0,57–2,93), Gallenblase und Gallengang (SPIR 2,19; 95% KI 0,89–4,55), Speicheldrüse (signifikant; SPIR 4,8; 95% KI 1,52–11,57) und Schilddrüse (SPIR 3,08; 95% KI 0,98–7,42). Eine erhöhte Lungentumorinzidenz wurde nicht gefunden (SPIR 0,85; 95% KI 0,67–1,05) (Olsen et al. 1988). Mögliche Confounder wurden nicht berücksichtigt.

Die derzeit vorliegenden epidemiologischen Daten reichen nicht aus, um beurteilen zu können, ob natürlich vorkommende Aflatoxine, außer in der Leber, auch in anderen Zielorganen Tumoren induzieren.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

Die „Nose-only“-Inhalation von Aflatoxin-B₁-Aerosolen unterdrückte bei Ratten die Fähigkeit alveolärer Makrophagen zur Phagozytose. Die wirksame Dosis wurde auf 16,8 µg/kg KG abgeschätzt. Der Effekt hielt rund zwei Wochen lang an (IARC 2002). Die orale LD₅₀ liegt für empfindliche Spezies wie Kaninchen oder Ente bei ca. 0,3 mg Aflatoxin B₁/kg KG (Williams et al. 2004). Weniger empfindlich sind Affe (LD₅₀: 2,2 mg Aflatoxin B₁/kg KG), Ratte (LD₅₀: 5,5–17,9 mg Aflatoxin B₁/kg KG) und Maus (LD₅₀: 9,0–60,0 mg Aflatoxin B₁/kg KG). Zielorgan nach oraler und dermalen Exposition ist die Leber (IARC 1993).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Aflatoxine wirken hepatotoxisch, aber auch immunsuppressiv. Aflatoxin B₁ beeinträchtigte die humorale und die zellvermittelte Immunantwort (IARC 1993). Eine erhöhte Anfälligkeit gegen bakterielle und parasitäre Infektionen wurde berichtet, ein NOAEL oder LOAEL wurde nicht angegeben (IARC 2002).

Die Wechselwirkung zwischen Aflatoxin B₁ und einem ernährungsbedingten Eisen-Überschuss wurde an vier Gruppen mit je 20 Wistar-Albino-Ratten (k.w.A.) untersucht: Gruppe 1 wurde als Kontrollgruppe mit normalem Futter ernährt. Gruppe 2 erhielt mit 0,75% Ferrocen angereichertes Futter und Gruppe 3 zusätzlich zu dem mit 0,75% Ferrocen angereicherten Futter 10 Tage lang 25 µg Aflatoxin B₁ per Schlundsonde verabreicht. Gruppe 4 wiederum bekam normales Futter, aber ebenfalls 10 Tage lang 25 µg Aflatoxin B₁ per Schlundsonde. Nach 12 Monaten waren bei Tieren, die mit Eisen und Aflatoxin (Gruppe 3) behandelt worden waren, im Vergleich zu Tieren der anderen Gruppen die oxidativen Schäden in der Leber (Lipidhydroperoxid, 8-Hydroxydesoxyguanosin bzw. 4-Hydroxy-2'-nonenol) signifikant erhöht (Asare et al. 2007).

Leberschäden (k.w.A.) traten bei Kaninchen auf, denen dermal 0,160–1,250 mg Aflatoxin B₁ und B₂ (k.w.A.)/kg KG appliziert worden war. Nach topischer Verabreichung von mehr als 1,400 mg Aflatoxin/kg KG wurden bei acht von zehn behandelten Tieren in der Leber midzonale Nekrosen und fettige Degenerationen beobachtet (IARC 1993). In einer Untersuchung des kanzerogenen Potentials von dermal appliziertem Aflatoxin B₁ (siehe Abschnitt 5.7) wurden neben Hauttumoren und histopathologischen Veränderungen der Leber bei weiblichen Swiss-Albino-Mäusen, die 24 Wochen lang 16 nmol Aflatoxin B₁ (ca. 0,256 mg/kg KG) zweimal pro Woche erhalten hatten, in Haut- und Lebergewebe signifikante Effekte auf die Glutathion-S-Transferase-Aktivität, den Glutathiongehalt und die Lipidperoxidation festgestellt (Rastogi et al. 2006). Die kanzerogene Wirkung von Aflatoxinen ist in Abschnitt 5.7 beschrieben.

10 Aflatoxine

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.4 Allergene Wirkung

Es liegt lediglich eine, nicht nach einer validierten Methode durchgeführte Untersuchung vor, in der je sechs männliche Hartley-Meerschweinchen fünf i.d. Injektionen von jeweils 100 µl einer Lösung von Aflatoxin B₁ in physiologischer Kochsalzlösung in den Nackenbereich und wenige Stunden später Injektionen von insgesamt 100 µg Freundschem kompletten Adjuvans (FCA) in die vier Pfoten erhalten hatten. Diese Induktionsbehandlung wurde zweimal im Abstand von 48 Stunden wiederholt, wodurch den Tieren insgesamt 7,5; 15,0 oder 30,0 µg Aflatoxin B₁ verabreicht worden war. Die Auslösebehandlung erfolgte mittels sechs bis acht i.d. Injektionen von je 100 µl einer Zubereitung von 0,1 bis 20 µg Aflatoxin B₁/ml. Bei der Auswertung der Reaktionen wurde von den Autoren nur der Ausprägungsgrad der Erytheme als Kriterium herangezogen. Obwohl bei den Auslösebehandlungen zumeist positive Befunde bei allen oder den meisten der Tiere erhalten wurden, traten insgesamt offenbar aber nur gering ausgeprägte Effekte bei den Tieren auf, und eine Erhöhung der zur Induktion verabreichten Menge von 7,5 auf 15,0 oder 30,0 µg Aflatoxin B₁ führte zu einer Abnahme der Reaktionsquoten und Reaktionsintensitäten bei der Auslösung mit 1 µg Aflatoxin B₁. Wurde die Auslösebehandlung bei den mit den höheren Induktionskonzentrationen behandelten Tieren insgesamt zweimal und siebenmal durchgeführt, so reagierten wiederum alle Tiere (schwach) positiv. Positive Befunde wurden auch für Tiere beschrieben, die zur Induktion jeweils mit 10 µg Aflatoxin B₂, Aflatoxin G₁ oder Aflatoxin G₂ behandelt worden waren. Zur Induktion mit Aflatoxin B₁ behandelte Tiere reagierten auch auf die Auslösebehandlung mit Aflatoxin B₂, Aflatoxin G₁ und Aflatoxin G₂ (Chung et al. 1970).

Insgesamt deuten die Befunde zwar auf eine kontaktsensibilisierende Wirkung der Aflatoxine hin, sie sind wegen des nicht standardisierten Behandlungsprotokolls, der nur gering ausgeprägten Reaktionen, der zum Teil auch bei den Kontrolltieren bei den 24-Stunden-Ablesungen aufgetretenen Reaktionen und den möglicherweise auf der immunmodulierenden Wirkung der Aflatoxine beruhenden ungewöhnlichen Dosis-Wirkungs-Beziehungen aber nicht eindeutig zu interpretieren.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Effekte, die auf Beeinträchtigung der Fertilität schließen lassen, wie verringerte Größe von Ovar und Uterus, verringerte Anzahl an Oozyten und großen Follikeln, fetale Resorptionen, Störungen des Östruszyklus, verringerte Konzeptionsraten und Wurfgrößen wurden bei Ratten ab 7,5 mg Aflatoxin B₁/kg KG und Tag, 14 bzw. 21 Tage lang oral verabreicht, beobachtet. Bei männlichen Kaninchen wurden ab 15 µg Aflatoxin B₁/kg KG und Tag verringerte Hodengewichte, Testosteronkonzentrationen im Serum, Spermienkonzentration und -motilität sowie vermehrte Anzahl abnormaler

Spermien gesehen. Die Kaninchen waren neun Wochen lang oral exponiert worden. Die Effekte hielten während einer neunwöchigen Nachbeobachtungszeit an (IARC 2002).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Die subkutane Aflatoxin-Gabe (75% Aflatoxin B₁, 25% Aflatoxin B₂) von 0,7; 1,4; 3,5 oder 7,0 mg/kg KG und Tag am 8. oder 16. Trächtigkeitstag induzierte bei Ratten verminderte Fetengewichte (k. A. zur niedrigsten wirksamen Dosis), aber keine vermehrten Missbildungen (IARC 1993).

Tägliche subkutane Injektionen von 0,3 mg/kg KG vom 11. bis zum 14. bzw. vom 15. bis zum 18. Trächtigkeitstag beeinträchtigten die frühe postnatale Entwicklung, die lokomotorische Koordination sowie das Lernverhalten der Nachkommen von Wistar-Ratten (IARC 2002).

Missbildungen und reduziertes Fetengewicht traten bei Mäusen ab 45 mg/kg KG und Tag auf, die Aflatoxin B₁ am 12. und 13. Trächtigkeitstag intraperitoneal erhalten hatten, nicht aber nach oraler Verabreichung von 45 mg/kg KG und Tag am 12. und 13. Trächtigkeitstag (IARC 1993).

Während Trächtigkeit und Laktationszeit intraperitoneal verabreichtes Aflatoxin B₁ verursachte bei weiblichen Ratten und deren Nachkommen Tumoren in der Leber (IARC 2002).

5.6 Genotoxizität

Die zahlreichen bis 2002 publizierten Daten zur Genotoxizität der Aflatoxine wurden in den IARC-Monographien (IARC 1993, 2002) dargestellt und bewertet. Die Untersuchungen zur genotoxischen Wirkung *in vitro* und *in vivo* an Somazellen werden daher im Folgenden nicht detailliert beschrieben, sondern lediglich kurz zusammengefasst. Im Original zitiert werden nur eine seither publizierte Studie und die Studien, die für eine Beurteilung der keimzellmutagenen Wirkung relevant sind.

5.6.1 In vitro

Aflatoxin B₁ wirkte in den zahlreich durchgeführten, unterschiedlichen *In-vitro*-Tests mit Bakterien, Pilzen und Säugerzellen genotoxisch. In Humanzellen beispielsweise bildete es DNA-Addukte und induzierte SCE, UDS, Chromosomenaberrationen, Mikronuklei sowie Genmutationen (IARC 1993).

Die gleichzeitige Behandlung von *S. typhimurium* TA100 bzw. TA102 mit Eisen und Aflatoxin (k. w. A.) führte unter Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems zu einer fünf- bzw. zweifach höheren Mutationshäufigkeit im Vergleich zur Behandlung mit Eisen oder Aflatoxin allein (Asare et al. 2007). Die eingesetzten Konzentrationen sind in der Veröffentlichung nicht angegeben.

5.6.2 In vivo

Drosophila

Aflatoxin B₁ induzierte im *Drosophila*-Test somatische Mutationen, Rekombinationen und rezessive Letalmutationen auf dem X-Chromosom (IARC 1993).

12 Aflatoxine

Säugetiere

Bei Nagern bildete Aflatoxin B₁ das Aflatoxin-B₁-N⁷-Guanin-Addukt, das auch im menschlichen Urin und in Lebergewebe gefunden wurde. Aflatoxin B₁ verursachte SCE, Strangbrüche und UDS (IARC 1993).

Genmutationen am HPRT-Locus wurden durch Aflatoxin B₁ in Milz-Lymphozyten männlicher F344-Ratten und in der Leber männlicher Big-Blue-F344-Ratten am LacI-Locus induziert. In der Leber männlicher Big-Blue-C57BL/6-Mäuse erzeugte Aflatoxin B₁ keine Veränderungen am LacI-Locus (IARC 2002).

In Knochenmarkszellen von Ratten führte Aflatoxin B₁ zu Mikronuklei und in Knochenmarkszellen von Rhesusaffen bzw. Nagern sowie in Leukozyten von Ratten zu Chromosomenaberrationen. Keine Zunahme von Chromosomenaberrationen wurde in einer Studie an Mäuse-Spermatogonien gefunden (IARC 1993).

In einem Dominant-Letal-Test mit Mäusen wirkte Aflatoxin B₁ einmal schwach und einmal nicht mutagen (Epstein et al. 1972). Die Befunde wurden jedoch nur summarisch aufgelistet und können daher nicht zur Bewertung herangezogen werden. In einem weiteren Dominant-Letal-Test mit Ratten, die gegenüber Aflatoxinen (siehe Abschnitt 2) wesentlich empfindlicher reagieren als Mäuse, induzierte eine Mischung von 75% Aflatoxin B₁ und 25% Aflatoxin B₂ nach einmaliger subkutaner Gabe von 0; 0,7; 1,4; 3,5 oder 7,0 mg/kg KG 8 Stunden vor der Verpaarung ab der niedrigsten Dosierung dominante Letalmutationen im gesamten Verpaarungszeitraum von 5 Wochen (Sharma et al. 1988). Die Studie weist jedoch Mängel auf. Die Autoren unterscheiden nicht zwischen den verschiedenen Stadien toter Implantate. Auch die Reinigung und Gewinnung der Aflatoxine ist nicht nachvollziehbar; die Applikation erfolgte subkutan.

5.7 Kanzerogenität

5.7.1 Kurzzeittests

Aflatoxin B₁ führte in BALB/3T3- oder C3H-10T^{1/2} -Maus-, Hamsterembryo- (IARC 1993) und Rattenleberepithelzellen (IARC 2002) zu Zelltransformationen.

5.7.2 Langzeittests

Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

Orale Aufnahme

Bei Ratten, die mit Erdnüssen (k. w. A.) gefüttert worden waren, wurde erstmals 1961 über die Induktion hepatozellulärer Tumoren berichtet. 1965 wurde eine dosisabhängige Zunahme der Hepatominzidenzen durch Aflatoxin-haltiges Futter dokumentiert. 1967 wurde gezeigt, dass bereits die einmalige Aflatoxingabe (5,1 mg/kg KG einer Mischung von 40% Aflatoxin B₁ und 60% Aflatoxin G₁) zu erhöhten Lebertumorzinidenzen führte (IARC 1993).

Weitere Studien ergaben, dass Aflatoxinmischungen oder Aflatoxin B₁, oral appliziert, außer bei Mäusen (siehe Abschnitt 2), bei allen anderen getesteten Spezies, wie Ratten,

Hamstern, Krallenaffen, Spitzhörnchen und Affen, hepato- oder cholangiozelluläre Tumoren induzierten. Zudem traten Nieren- und Dickdarmtumoren bei Ratten sowie Lebersarkome, osteogene Sarkome, Gallenblasen- und Bauchspeicheldrüsen-Adenokarzinome bei Affen auf (NTP 2005).

Bei Spitzhörnchen, die mit menschlichen Hepatitis-B-Viren infiziert und gegen 150 µg Aflatoxin/kg KG 105 Wochen lang, 6 Tage/Woche, exponiert worden waren, lag die Inzidenz der hepatozellulären Karzinome signifikant höher, und die Tumoren traten deutlich früher auf als bei nicht Hepatitis-infizierten, aber Aflatoxin-exponierten Tieren. Auch Walddarmtiere, die mit einem dem menschlichen Hepatitis-Virus ähnlichen Erreger infiziert worden waren, reagierten im Vergleich zu nicht infizierten Tieren empfindlicher auf die kanzerogene Wirkung von Aflatoxin B₁ (IARC 2002).

Dermale Aufnahme

Das kanzerogene Potential von topisch auf ca. 6,4 cm² geschorener Rückenhaut appliziertem Aflatoxin B₁ wurde in einer 24-wöchigen Untersuchung an je 12 weiblichen Swiss-Albino-Mäusen pro Gruppe studiert: Die Tiere der ersten Gruppe erhielten einmalig 80 nmol Aflatoxin B₁ (ca. 1,28 mg/kg KG) als Initiator und anschließend zweimal pro Woche 4 nmol 12-O-Tetradecanoylphorbolmyristinsäureacetat. Die Tiere der zweiten Gruppe bekamen ausschließlich 16 nmol Aflatoxin B₁ (ca. 0,256 mg/kg KG) als alleiniges Kanzerogen zweimal pro Woche und die Tiere der dritten Gruppe 4 nmol Aflatoxin B₁ (ca. 0,064 mg/kg KG) als Promotor zweimal pro Woche nach einmaliger Applikation von 120 nmol Dimethylbenzanthracen. Weitere Gruppen dienten als Negativ- oder Positivkontrollen. Für die Applikation des Aflatoxins als alleiniges Kanzerogen sowie als Promotor resultierten kumulative Dosen von 12 mg/kg KG sowie 3 mg/kg KG und für die Initiation eine Dosis von 1,2 mg/kg KG. Nach 24 Wochen wies das Lebergewebe der Tiere, die mit Aflatoxin B₁ als Initiator, als alleiniges Kanzerogen oder als Promotor behandelt worden waren, degenerative und nekrotische Veränderungen auf. Darüber hinaus führte die zweimalige wöchentliche Applikation von Aflatoxin B₁ als alleiniges Kanzerogen zu einer signifikanten Induktion der Glutathion-S-Transferase-Aktivität in der Haut und in der Leber sowie zu einem Anstieg der Lipidperoxidation und einer Abnahme der Glutathionkonzentration in beiden Organen. Dabei wurde nur in der Gruppe mit Aflatoxin B₁ als Initiator, nicht aber in den Gruppen mit Aflatoxin B₁ als alleiniges Kanzerogen oder als Promotor die Bildung von Hauttumoren beobachtet. Die Autoren wiesen aber darauf hin, dass Mäuse aufgrund ihrer Glutathion-S-Transferase-Aktivität als resistenter gegenüber der hepatokanzerogenen Wirkung gelten (vgl. Abschnitt 2) (Rastogi et al. 2006).

Subkutane Aufnahme

Die wiederholte subkutane Injektion von Aflatoxin B₁ oder G₁ führte bei Ratten zu Sarkomen an der Einstichstelle (IARC 1993).

Intraperitoneale Aufnahme

Aflatoxin B₁, mehrmals intraperitoneal verabreicht, induzierte Lungenadenome bei ausgewachsenen Mäusen sowie Leberzelltumoren bei jungen Mäusen und ausgewachsenen Ratten. Während Trächtigkeit und Säugezeit intraperitoneal verabreichtes Afla-

14 Aflatoxine

toxin B₁ verursachte bei weiblichen Ratten und deren Nachkommen gut- und bösartige Tumoren in der Leber und verschiedenen anderen Organen, wie Verdauungstrakt, Urogenitalsystem, zentralem und peripherem Nervensystem (IARC 1993).

Untersucht wurde auch der synergistische Effekt von Hepatitisinfektion und Aflatoxinexposition unter dem Einfluss des TP53-Gens: Bei transgenen Mäusen, die heterozygot bezüglich des TP53-Gens waren und das Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen exprimierten, induzierte Aflatoxin B₁ signifikant mehr Leberzelltumoren (100%) als bei Hepatitis-infizierten Homozygoten (Wildtyp: TP53^{+/+}) (62,5%), bei nicht Hepatitis-infizierten Heterozygoten (14,2%) oder bei nicht Hepatitis-infizierten Homozygoten (0%). Darüber hinaus wurden bei 71% der Aflatoxin-exponierten, nicht Hepatitis-infizierten Heterozygoten mit einer nachgewiesenen Mutation am Codon 246 des TP53-Gens (maushomologe Mutation zur humanen am Codon 249; vgl. Abschnitt 4.6) Lebertumoren festgestellt. In der nicht infizierten, nicht exponierten heterozygoten Kontrollgruppe waren es 25%. Die exponierten Tiere hatten einmalig 10 mg Aflatoxin B₁/kg KG intraperitoneal erhalten und waren 13 Monate später untersucht worden (IARC 2002).

5.8 Sonstige Wirkung

Aflatoxine wirken bei Tieren immunsuppressiv (vgl. Abschnitt 5.1 und 5.2; IARC 2002).

Veränderungen immunologischer Parameter wurden auch bei Aflatoxin-exponierten Menschen festgestellt (siehe Abschnitt 4.2; Jiang et al. 2005).

In In-vitro-Untersuchungen an menschlichen Monozyten führten bereits Konzentrationen von 0,5 – 1,0 pg Aflatoxin B₁/ml zu einer reduzierten Phagozytose und mikrobiziden Aktivität gegenüber *Candida albicans*. Interleukin 1 und 6 sowie TNFα wurden schon bei einer Konzentration von 0,05 pg Aflatoxin B₁/ml reduziert freigesetzt (IARC 2002).

6 Bewertung

Eine Reihe epidemiologischer Studien zeigt einen Zusammenhang zwischen der Ingestion von Aflatoxinen und erhöhten Lebertumorinzidenzen auch nach Berücksichtigung einer Hepatitisinfektion als möglichem Kokanzero-gen. Zudem ist in einer Untersuchung ein vermehrtes Auftreten von Lungenkrebs bei Aflatoxin-exponierten Arbeitern beobachtet worden, allerdings wurde Rauchen als möglicher Confounder nicht berücksichtigt. Die kanzerogene Wirkung natürlich vorkommender Aflatoxine ist in zahlreichen tierexperimentellen Studien belegt. Darüber hinaus wirken Aflatoxine in vivo und in vitro genotoxisch. Natürlich vorkommende Aflatoxine werden deswegen in die Kanzerogenitäts-Kategorie 1 eingestuft.

Aflatoxine bilden DNA- sowie Albumin-Addukte und induzieren Genmutationen beim Menschen. Bei Nagern führt Aflatoxin B₁ zu Gen- bzw. Chromosomenmutationen und ebenfalls zu DNA-Addukten. Auch zahlreiche In-vitro-Tests mit Bakterien, Pilzen, Säuger- und Humanzellen zeigen die mutagene Wirkung von Aflatoxin B₁. In einem Dominant-Letal-Test mit Ratten sind bei den Aflatoxin-exponierten Tieren vermehrt

dominante Letalmutationen aufgetreten. Die Studie weist zwar Mängel auf, zeigt jedoch, dass Aflatoxine in die Testes gelangen. Aflatoxine werden daher in die Kategorie 3 A für Keimzellmutagene eingestuft.

Sowohl die In-vitro- als auch die In-vivo-Experimente zeigen eine geringe dermale Penetrationsfähigkeit des Aflatoxins B₁ durch die tierische und menschliche Haut, jedoch systemische Effekte bei Mäusen nach epidermaler Applikation. Da es sich bei den Aflatoxinen um für den Menschen nachgewiesene genotoxische Kanzerogene handelt, für die derzeit kein MAK-Wert angegeben werden kann, muss bei den gemessenen Resorptionsraten von einem zusätzlichen kanzerogenen Risiko ausgegangen werden. Deshalb werden Aflatoxine mit „H“ markiert.

Zur kontaktsensibilisierenden Wirkung der Aflatoxine liegen keine Befunde beim Menschen und nur eine nicht nach einer validierten Methode durchgeführte experimentelle Untersuchung an Meerschweinchen vor, deren Befunde zwar Hinweise auf eine kontaktsensibilisierende Wirkung liefern, die aber nicht eindeutig zu bewerten sind. Befunde zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen nicht vor. Aflatoxine werden daher weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

Aflatoxin B₁ beeinträchtigt die Fertilität von Ratten und Kaninchen. Missbildungen sind nach oraler Verabreichung bis 45 mg/kg KG und Tag an Mäuse oder bis 7,0 mg/kg KG und Tag an Ratten nicht induziert worden. Jedoch sind nach zweimaliger intraperitonealer Gabe einer hohen Aflatoxin-B₁-Dosis vermehrt Missbildungen bei Mäusen beobachtet worden. Da Aflatoxine in Kategorie 1 für krebserzeugende Arbeitsstoffe eingestuft sind und kein MAK-Wert abgeleitet werden kann, erfolgt auch keine Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

7 Literatur

- Asare GA, Bronz M, Naidoo V, Kew MC (2007) Interactions between aflatoxin B₁ and dietary iron overload in hepatic mutagenesis. *Toxicology* 234: 157–166
- Chung CW, Giles Jr AL, Carson TR (1970) Induction of delayed hypersensitivity in guinea pigs by aflatoxins, other coumarins and furazolum. *J Invest Dermatol* 55: 396–403
- Epstein SS, Arnold E, Andrea J, Bass W, Bishop Y (1972) Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 23: 288–325
- Gong Y, Hounsa A, Egal S, Turner PC, Sutcliffe AE, Hall AJ, Cardwell K, Wild CP (2004) Post-weaning exposure to aflatoxin results in impaired child growth: a longitudinal study in Benin, West Africa. *Environ Health Perspect* 112: 1334–1338
- Hayes RB, van Nieuwenhuize JP, Raatgever JW, ten Kate FJW (1984) Aflatoxin exposures in the industrial setting: An epidemiological study of mortality. *Food Chem Toxicol* 22: 39–43
- He X-Y, Tang L, Wang S-L, Cai QS, Wang J-S, Hong J-Y (2006) Efficient activation of aflatoxin B₁ by cytochrome P450 2A13, an enzyme predominantly expressed in human respiratory tract. *Int J Cancer* 118: 2665–2671
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1993) Some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Band 56, IARC, Lyon, FR, 245–395
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2002) Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Band 82, IARC, Lyon, FR, 171–274
- Jiang Y, Jolly PE, Ellis WO, Wang JS, Phillips TD, Williams JH (2005) Aflatoxin B₁ albumin adduct levels and cellular immune status in Ghanaians. *Int Immunol* 17: 807–814
- Kew MC (2003) Synergistic interaction between aflatoxin B₁ and hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis. *Liver Int* 23: 405–409

16 Aflatoxine

- Kirk GD, Lesi OA, Mendy M, Szymańska K, Whittle H, Goedert JJ, Hainaut P, Montesano R (2005) 249^{ser} TP53 mutation in plasma DNA, hepatitis B viral infection, and risk of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 24: 5858–5867
- NTP (National Toxicology Program) (2005) Report on carcinogens 11th ed. NIEHS, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA
- Olsen JH, Dragsted L, Autrup H (1988) Cancer risk and occupational exposure to aflatoxins in Denmark. *Br J Cancer* 58: 392–396
- Rastogi S, Dogra RKS, Khanna SK, Das M (2006) Skin tumorigenic potential of aflatoxin B₁ in mice. *Food Chem Toxicol* 44: 670–677
- Riley RT, Kemppainen BW, Norred WP (1985) Penetration of aflatoxins through isolated human epidermis. *J Toxicol Environ Health* 15: 769–777
- Sharma A, Sahai R, Sikka AK, Sarma HK (1988) Induction of dominant lethals in rat (*Rattus norvegicus*) by aflatoxins. *Indian J Anim Res* 22: 13–19
- Van Vleet TR, Macé K, Coulombe Jr RA (2002) Comparative aflatoxin B₁ activation and cytotoxicity in human bronchial cells expressing cytochromes P450 1A2 and 3A4. *Cancer Res* 62: 105–112
- Van Vleet TR, Watterson TL, Klein PJ, Coulombe RA Jr (2006) Aflatoxin B₁ alters the expression of p53 in cytochrome P450-expressing human lung cells. *Toxicol Sci* 89: 399–407
- Wei RD, Liu GX, Lee SS (1970) Uptake of aflatoxin B₁ by the skin of rats. *Experimentia* 26: 82–83
- Williams JH, Phillips TD, Jolly PE, Stiles JK, Jolly CM, Aggarwal D. (2004) Human aflatoxicosis in developing countries: a review of toxicology, exposure, potential health consequences, and interventions. *Am J Clin Nutr* 80: 1106–1122
- Zhu LR, Thomas PE, Lu G, Reuhl KR, Yang GY, Wang LD, Wang SL, Yang CS, He XY, Hong JY (2006) CYP2A13 in human respiratory tissues and lung cancers: an immunohistochemical study with a new peptide-specific antibody. *Drug Metab Dispos* 34: 1672–1676

abgeschlossen am 28. 03. 2007