

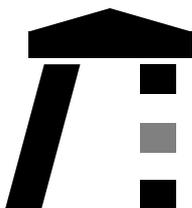
**DFG - Senatskommission zur
Beurteilung der gesundheitlichen
Unbedenklichkeit von Lebensmitteln**

Prof. Dr. G. Eisenbrand - Vorsitzender

SKLM

**Microcystine in Algenprodukten
zur Nahrungsergänzung**

Endfassung vom
28. September 2005



*Technische Universität Kaiserslautern, FB Chemie
Lebensmittelchemie und Umwelttoxikologie
Erwin-Schrödinger-Straße 52
67663 Kaiserslautern*

Microcystine in Algenprodukten zur Nahrungsergänzung

In der Stellungnahme der SKLM zu Algentoxinen vom 10./11. April 2003 hat die SKLM ihre Besorgnis darüber geäußert, dass in Nahrungsergänzungsmitteln auf Algenbasis nennenswerte Kontaminationen mit Microcystinen vorkommen können. Die SKLM weist dort auf Klärungsbedarf bezüglich ihrer Toxikologie und der Expositionssituation hin (SKLM, 2003).

Insbesondere Produkte aus Algen der Spezies *Aphanizomenon flos-aquae* (AFA) werden in Pulver- oder Tablettenform als Nahrungsergänzungsmittel in Internet, Presse und nicht-wissenschaftlichen Publikationen angepriesen. Sie sollen gesundheitlich positive Wirkungen haben, u. a. bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Diese ausgelobten Effekte sind wissenschaftlich jedoch nicht erwiesen (BgVV 2001 und 2002). In Europa erhältliche AFA-Algen stammen nach dem gegenwärtigen Stand der Erkenntnis v.a. aus dem Upper Klamath Lake, Oregon, USA.

Wachsen AFA-Algen zusammen mit andern Blaualgen (Cyanobakterien), können diese als Verunreinigung in AFA-Algenprodukten vorhanden sein. Eine Blaualgenart, *Microcystis aeruginosa*, bildet zyklische Heptapeptide, die Microcystine, die erwiesenermaßen die Leber von Menschen und Tieren schädigen. Zwar ist bisher nur eine unzureichende Anzahl an Proben untersucht, gleichwohl deutet sich an, dass von über 60 Kongeneren vorwiegend Microcystin-LR (zu ca. 90%) in AFA-Algenprodukten vorkommt. Microcystin-LR ist toxikologisch am besten untersucht, die Datenlage ist jedoch für dieses Kongener noch lückenhaft. Bei den anderen bisher bekannten Kongeneren fehlen Daten fast vollständig. In der vorliegenden Stellungnahme wird daher nur auf Microcystin-LR eingegangen. Im Annex findet sich eine ausführliche Beschreibung der Datenlage (www.dfg.de/sklm).

Akute Toxizität

Microcystin-LR ist bei Ratten und Mäusen nach oraler Gabe akut toxisch (LD₅₀ 5-11 mg/kg KG), parenteral gegeben ist Microcystin-LR jedoch noch wesentlich toxischer (LD₅₀ 0.025-0.15 mg/kg KG).

Subakute und subchronische Toxizität

Die subakute und subchronische Toxizität von Microcystin-LR an Ratten, Mäusen und Schweinen nach oraler Gabe lässt sich im Wesentlichen als Lebertoxizität charakterisieren. Bei Mäusen werden zudem auch histopathologische Veränderungen der Niere beobachtet. Aus einer oralen 13 Wochenstudie an Mäusen ergab sich ein NOAEL von 40 µg/kg KG/Tag. Bei der Dosis von 200 µg/kg KG/Tag wurden histopathologische Veränderungen in der Leber gefunden.

Langzeittoxizität und Kanzerogenität

Bewertbare Daten zur Langzeittoxizität sowie adäquate Studien zur Kanzerogenität fehlen. In mehreren Studien an Ratten führte die orale oder i.p. Verabreichung von Microcystin-LR nach vorheriger Gabe eines Tumorinitiators zur Promotion von präneoplastischen Leberzellfoci. Studien an Mäusen führten zu widersprüchlichen Resultaten, sie sind jedoch aufgrund erheblicher experimenteller Mängel nicht aussagekräftig.

Genotoxizität

Microcystin-LR war in den meisten bakteriellen Testsystemen nicht mutagen, stimulierte aber das DNA-Reparatursystem bei *E. coli*. Eine mögliche mutagene Wirkung bei Säugerzellen ist unzureichend untersucht. *In vitro* traten bei Säugerzellen DNA-Schäden bei Konzentrationen auf, bei denen auch Apoptose und/oder Zytotoxizität gefunden wurden. Weitere Studien berichten über oxidative DNA-Schäden in Rattenhepatozyten und humanen Hepatomazellen bei nicht als zytotoxisch bezeichneten Konzentrationen. *In vivo* wurden nach i.p. Gabe an Mäuse DNA-Strangbrüche und bei Ratten oxidative DNA-Schäden in der Leber induziert.

Wirkmechanismus

Microcystin-LR hemmt die Serin/Threonin Proteinphosphatasen 1 und 2A durch kovalente Bindung. Die hieraus resultierende Hyperphosphorylierung zellulärer Proteine wird als zentraler Wirkmechanismus der Hepatotoxizität von Microcystin-LR betrachtet.

Richtwerte

Unter Zugrundelegung eines NOAEL von 40 µg/kg KG/Tag (13 Wochenstudie an Mäusen) wurde für Microcystin-LR eine provisorisch tolerierbare tägliche Aufnahme (P-TDI) von 0.04 µg/kg KG abgeleitet (WHO 1998) und ausführlich begründet (WHO, 1999). Diese Ableitung beinhaltet einen zusätzlichen Sicherheitsfaktor von 10 aufgrund fehlender Studien zu Langzeittoxizität und widersprüchlicher Daten zur Kanzerogenität. Hieraus ergab sich ein Gesamtsicherheitsfaktor von 1000. Basierend auf dem P-TDI leitete die WHO einen Trinkwasser-Richtwert von 1 µg/l ab, wobei eine tägliche Aufnahme von 2 Liter pro Person (60 kg KG) zugrunde gelegt wurde. Dieser Wert berücksichtigt zusätzlich die Annahme, dass Microcystin-LR zu 80% über das Trinkwasser aufgenommen wird. Dieser Trinkwasser-Richtwert wird nach vorliegenden Erkenntnissen in Deutschland und z.B. auch in Norwegen und der Schweiz eingehalten.

Unter Bezugnahme auf den P-TDI der WHO wurde für AFA-Algen in den USA ein Richtwert von 1 µg Microcystin-LR/g AFA-Alge festgelegt. Bei dieser Festlegung wurde angenommen, dass Algenprodukte die einzige Aufnahmequelle für Microcystine darstellen und täglich 2g AFA Algen pro Person (60 kg) aufgenommen werden. In kommerziell erhältlichen AFA-Algenprodukten wurden aber Microcystin-LR Gehalte bis zu 33 µg/g gemessen. In den USA wurden in den Jahren 1996 bis 1999 insgesamt 87 Proben auf Microcystin-LR untersucht, wobei 70% der Messwerte über dem Richtwert von 1 µg/g lagen. Die von Seiten der Hersteller empfohlene Aufnahmemenge von bis zu 3 g AFA-Algen/Tag kann somit zu einer beträchtlich Überschreitung des P-TDI der WHO führen. Hierbei ist eine mögliche zusätzliche Exposition über das Trinkwasser nicht berücksichtigt.

In Nahrungsergänzungsmitteln aus *Spirulina*- und *Chlorella*-Algen wurde ebenfalls Microcystin-LR nachgewiesen, jedoch deuten sich geringere Kontaminationen als bei AFA-Produkten an. Diese Befunde müssen jedoch weiter abgesichert werden.

Schlussfolgerung

Microcystin-LR ist ein stark hepatotoxisches Agens. Es gibt Hinweise darauf, dass Microcystin-LR als Tumorpromotor in der Leber von Nagern wirksam sein kann. Ebenso gibt es Hinweise, dass Microcystin-LR *in vitro* und *in vivo* DNA-Schäden auszulösen vermag. Adäquate Studien zur Langzeittoxizität und Kanzerogenität von

Microcystin-LR fehlen jedoch. Die von Herstellern empfohlene tägliche Aufnahmemenge an AFA-Algenprodukten kann angesichts der Kontaminationsdaten zu einer Überschreitung des P-TDI für Microcystin-LR führen. Beim gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse ist daher beim regelmäßigen Verzehr solcher Produkte eine gesundheitliche Gefährdung nicht auszuschließen.

Forschungsbedarf

Forschungsbedarf besteht bezüglich der Entwicklung geeigneter Analysemethoden toxikologisch relevanter Microcystine in Algenprodukten. Der Mechanismus der *in vitro* und *in vivo* beobachteten genotoxischen Wirkung ist zu klären. Für eine adäquate Bewertung von Microcystin-LR in Algenprodukten zur Nahrungsergänzung sind insbesondere Daten zur Langzeittoxizität und Kanzerogenität erforderlich. Weiterhin besteht erheblicher Forschungsbedarf in Bezug auf die Toxikologie weiterer Toxine aus Blaualgen, die in die Nahrung gelangen können.

Literatur

BgVV (2001) AFA Algen und AFA Algenprodukte, Stellungnahme vom 23.09.2001.

BgVV (2002) BgVV und BfArM warnen: Nahrungsergänzungsmittel aus AFA-Algen können keine medizinische Therapie ersetzen. Gemeinsame Pressemitteilung, 21.03.2002.

SKLM (2003) Stellungnahme der DFG-Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln (SKLM) zu Algentoxinen.

WHO (1998) Guidelines for Drinking-Water Quality. Second edition, Addendum to Volume 2, Health Criteria and Other Supporting Information. World Health Organization, Geneva.

WHO (1999) Toxic Cyanobacteria in Water: A guide to their public health consequences, monitoring and management. World Health Organization, Geneva.