

Myxotoxinen

Deskstudie naar de belasting van éénmagige landbouwhuisdieren en de overdracht naar het dierlijk product

GMP+ D 4.10

Versie NL: 1 januari 2014

GMP+ Feed Certification scheme



Inhoudsopgave

1. INLEIDING	4
1.1. ALGEMEEN.....	4
1.2. STRUCTUUR VAN HET GMP+ FEED CERTIFICATION SCHEME	4
2. VOORWOORD	6
3. LIJST MET AFKORTINGEN VAN MYCOTOXINEN	7
4. SUMMARY AND CONCLUSIONS	8
4.1. SUMMARY	8
4.2. CONCLUSIONS	12
5. SAMENVATTING EN CONCLUSIES	13
5.1. SAMENVATTING	13
5.2. CONCLUSIES	17
6. BELASTING VAN DE LANDBOUWHUISDIEREN MET MYCOTOXINEN	18
6.1. ALGEMEEN.....	18
6.2. TOXICOLOGIE.....	19
6.2.1. <i>Aflatoxinen</i>	19
6.2.2. <i>Citrinine</i>	20
6.2.3. <i>Cyclopiazonzuur</i>	20
6.2.4. <i>Ergot alkaloiden</i>	20
6.2.5. <i>Fumonisin</i>	20
6.2.6. <i>Moniliformine</i>	21
6.2.7. <i>Ochratoxine A</i>	22
6.2.8. <i>P.roqueforti toxinen</i>	22
6.2.9. <i>Trichothecenen</i>	23
6.2.10. <i>Zearalenon</i>	24
6.3. NEGATIEVE EFFECTEN VAN MYCOTOXINEN OP LANDBOUWHUISDIEREN.....	25
6.3.1. <i>Pluimvee</i>	25
6.3.2. <i>Varkens</i>	27
6.3.3. <i>Vleesvee</i>	30
6.4. EVALUATIE OF VOLDOENDE KENNIS AANWEZIG IS VOOR VOORSTELLEN M.B.T. GEEN EFFECT (GE-)WAARDEN.....	30
6.4.1. <i>Algemeen</i>	30
6.4.2. <i>Pluimvee</i>	30
6.4.3. <i>Varkens</i>	31
6.4.4. <i>Vleesvee</i>	32
6.5. VOORSTELLEN VOOR GE-WAARDEN.....	32

6.5.1.	<i>Algemeen</i>	32
6.5.2.	<i>Pluimveevoeders</i>	34
6.5.3.	<i>Varkensvoeders</i>	35
6.5.4.	<i>Voeders voor vleesvee</i>	35
6.6.	MICOTOXINENBELASTING LANDBOUWHUISDIEREN OP GROND VAN MYCOTOXINEN INVENTARISATIE GRONDSTOFFEN.....	36
6.7.	INVENTARISATIE VAN MYCOTOXINEN NORMEN VOOR LANDBOUWHUISDIEREN	38
6.8.	INVENTARISATIE NATIONALE EN INTERNATIONALE REGELGEVING VOOR MYCOTOXINEN IN DIERVOEDER(GRONDSTOFFEN)	41
7.	OVERDRACHT VAN MYCOTOXINEN OF METABOLIETEN DAARVAN NAAR HET DIERLIJK PRODUCT	43
7.1.	ALGEMEEN.....	43
7.2.	PROCES VAN MYCOTOXINENOVERDRACHT	43
7.2.1.	<i>De diersoort</i>	44
7.2.2.	<i>Absorptie uit het maagdarmkanaal</i>	44
7.2.3.	<i>Farmacokinetiek van mycotoxinen</i>	44
7.2.4.	<i>Metabolisme van mycotoxinen</i>	45
7.2.5.	<i>Verdeling van mycotoxinen over de weefsels</i>	46
7.2.6.	<i>Uitscheidingsroutes van mycotoxinen</i>	46
7.2.7.	<i>Evaluatie mycotoxinenoverdracht binnen een familie</i>	47
7.3.	MYCOTOXINEN IN VLEES, ORGANEN EN EIEREN.....	47
7.3.1.	<i>Aflatoxine B1</i>	47
7.3.2.	<i>Cyclopiazonzuur</i>	47
7.3.3.	<i>Fumonisin</i>	48
7.3.4.	<i>Ochratoxine A</i>	48
7.3.5.	<i>Trichotecenen</i>	49
7.3.6.	<i>Zearalenon</i>	50
7.3.7.	<i>Overige mycotoxinen</i>	51
7.4.	LACUNES IN DE –VOOR PRODUCTVEILIGHEID RELEVANTE- KENNIS.....	51
7.4.1.	<i>Kennislacunes mycotoxinenoverdracht</i>	52
8.	LITERATUURLIJST.....	53
	BIJLAGE 1: KLINISCHE EN SUBKLINISCHE EFFECTEN VAN MYCOTOXINEN BIJ PLUIMVEE...64	
	BIJLAGE 2: ZOÛTECHNISCHE EFFECTEN VAN MYCOTOXINEN BIJ PLUIMVEE	69
	BIJLAGE 3: KLINISCHE EN SUBKLINISCHE EFFECTEN VAN MYCOTOXINEN BIJ VARKENS....75	
	BIJLAGE 4: ZOÛTECHNISCHE EFFECTEN VAN MYCOTOXINEN BIJ VARKENS	83
	BIJLAGE 5: KLINISCHE EN SUBKLINISCHE EFFECTEN VAN MYCOTOXINEN BIJ VLEESVEE ..85	
	BIJLAGE 6: PROCENTUELE GRONDSTOFSAMENSTELLING VAN DOORSNEE MENGVOEDERS VOOR PLUIMVEE, VARKENS EN HERKAUWERS	86

1. Inleiding

1.1. Algemeen

Het GMP+ Feed Certification scheme is geïnitieerd en ontwikkeld in 1992 door de Nederlandse diervoederindustrie als reactie op verschillende ernstige en minder ernstige incidenten met betrekking tot de besmetting van voedermiddelen. Het werd in eerste instantie opgezet als een nationaal schema, maar is uitgegroeid tot een internationaal schema dat wordt beheerd door GMP+ International in samenwerking met verschillende internationale belanghebbenden.

Hoewel het GMP+ Feed Certification scheme is ontstaan vanuit het perspectief van de veiligheid van diervoeder, is in 2013 de eerste standaard voor verantwoord diervoeder gepubliceerd. Daartoe zijn twee modules ontwikkeld; GMP+ Feed Safety Assurance (gericht op diervoederveiligheid) en GMP+ Feed Responsibility Assurance (gericht op verantwoord diervoeder).

GMP+ Feed Safety Assurance is een complete module voor de borging van diervoederveiligheid in alle schakels van de diervoederketen. Aantoonbare borging van diervoederveiligheid is een 'verkooplicentie' in veel landen en markten en deelname aan de GMP+ FSA module kan dit uitstekend faciliteren. Op basis van praktijkbehoeften, zijn verschillende componenten in de GMP+ FSA module geïntegreerd, zoals voorschriften voor het kwaliteitsmanagementsysteem (ISO 9001), HACCP, productnormen, traceerbaarheid, monitoring, basisvoorwaardenprogramma, ketenbenadering en het Early Warning System.

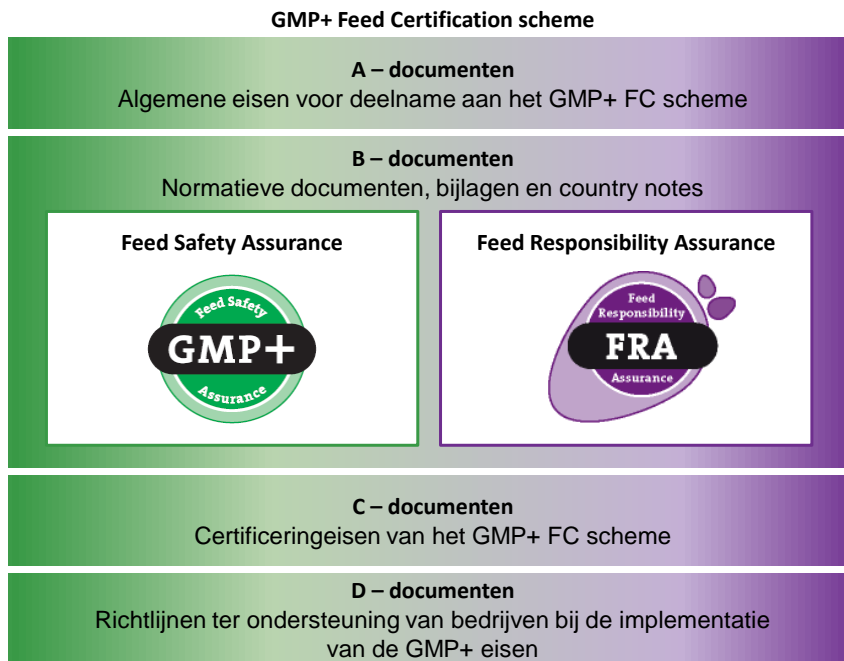
Met de ontwikkeling van de GMP+ Feed Responsibility Assurance module, reageert GMP+ International op de vraag van GMP+ deelnemers. De diervoederindustrie wordt geconfronteerd met vragen over verantwoord werken, zoals bijvoorbeeld het gebruik van soja (met inbegrip van soja derivaten en sojaproducten) en vismeel dat wordt geproduceerd en verhandeld met respect voor mens, dier en het milieu. Om een verantwoord productieproces en handel aan te tonen, kan een bedrijf certificering aanvragen voor de GMP+ Feed Responsibility Assurance.

Samen met de GMP+ partners, definieert GMP+ International op transparante wijze duidelijke voorschriften om veilig en verantwoord diervoeder te garanderen. Certificatie-instellingen zijn in staat om op onafhankelijke wijze de GMP+ certificering uit te voeren.

GMP+ International ondersteunt de GMP+ deelnemers met nuttige en praktische informatie door middel van een aantal hulpdocumenten, databases, nieuwsbrieven, vraag- en antwoordlijsten en seminars.

1.2. Structuur van het GMP+ Feed Certification scheme

De documenten in het GMP+ Feed Certification scheme zijn onderverdeeld in een aantal reeksen. De volgende pagina toont een schematische weergave van de inhoud van het GMP+ Feed Certification scheme:



Alle deze documenten zijn beschikbaar via de website van GMP+ International (www.gmpplus.org).

Het onderhavige document wordt aangeduid met GMP+ D4.10 *Mycotoxinen Deskstudie naar de belasting van éénmagige landbouwhuisdieren en de overdracht naar het dierlijk product*. Het is geen normdocument, maar een verslag van een onderzoek dat destijds is uitgevoerd in samenwerking met het Productschap Diervoeder.

In dit document is gebruik gemaakt van de originele teksten uit het rapport. De informatie uit dit onderzoek kan gebruikt worden om een betere invulling te geven aan de GMP+ FSA normen.

2. Voorwoord

In november 2001 heeft het bestuur van het Productschap Diervoeder het actieplan "Beheersing mycotoxinen in de diervoederkolom" vastgesteld. Het **doel** van het Actieplan "Beheersing Mycotoxinen in de diervoederkolom" is om via gerichte maatregelen ertoe te komen dat in alle stadia van teelt, oogst en opslag van grondstoffen en bij de opslag van bewerkte grondstoffen, de condities voor schimmeligroei zodanig te beheersen, dat het gewenste kwaliteitsniveau voor diervoeders in relatie tot de veiligheid voor mens (dierlijke producten), dier (diervoeders) en milieu gewaarborgd wordt.

Op basis hiervan zijn twee deskstudies uitgevoerd, te weten:

- a. naar de aanwezigheid en detectie van mycotoxinen in diervoedergrondstoffen (Kwaliteitsreeks nr. 88)
- b. de belasting van éénmagige landbouw- en huisdieren en de overdracht naar het dierlijk product (kwaliteitsreeks nr. 89), zijnde de onderhavige publicatie

De eerste twee deskstudies zijn in opdracht van het Productschap Diervoeder uitgevoerd door Stichting Instituut voor de Veevoeding „De Schothorst" te Lelystad. Daarnaast is in opdracht van het Productschap Zuivel en de Nederlandse Zuivel Organisatie een deskstudie uitgevoerd door het Nederlandse Instituut voor Zuivel Onderzoek (NIZO) naar de belasting en overdracht naar dierlijk product bij meermagige dieren.

De onderhavige deskstudie is uitgevoerd door *dr. Bert Veldman* van het CLO – instituut voor de Veevoeding „De Schothorst", wie we bijzonder erkentelijk zijn voor het eindresultaat. De deskstudie werd begeleid door de werkgroep Voeding en Kwaliteit¹, die is ingesteld door de Adviescommissie Veevoedkundig Onderzoek van het Productschap Diervoeder. Dankzij hun praktijkrelevante kanttekeningen kreeg de deskstudie duidelijke meerwaarde.

Een speciaal woord van dank gaat uit naar prof. dr. Johanna Fink-Gremmels van de Afdeling Veterinaire Farmacologie, Farmacie en Toxicologie van de Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht die haar medewerking aan deze deskstudie heeft verleend.

De bijdragen van ir. Hans van Egmond van het Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) aan de onderdelen inventarisatie van nationale en internationale regelgeving voor mycotoxinen in diervoeder(grondstoffen) en de overdracht van mycotoxinen naar het dierlijk product worden bijzonder gewaardeerd.

De onderhavige studies zijn de basis voor een aantal acties, te weten:

- a. actie- en afkeurgrenzen opgenomen in de GMP-regeling diervoedersector
- b. bijstelling van het monitoringprogramma voor bedrijven en op sectorniveau door het productschap
- c. ontwikkeling en validatie van betrouwbare analysemethoden voor detectie van mycotoxinen
- d. vervolgonderzoek voor het oplossen van nog bestaande kennislacunes

PRODUCTSCHAP DIERVOEDER

¹ *dr. M.C. Blok (PDV)*, *dr. M. Hessing, voorzitter (Nevedi)*, *J. de Keijzer (Koninklijke Vereniging Het comité van Graanhandelaren)*, *ing. B. Maij (Nevedi)*, *dr. R.J.C.F. Margry (Nevedi)*, *ir. P.J. Mathot (Nederlandse Zuivel Organisatie)*, *dr.ir. R. Scholten (OPNV)* en *ir. N.W. de Vos (Nevedi)*

3. Lijst met afkortingen van mycotoxinen

AFB	aflatoxinen
AFB1	aflatoxine B1
AFM1	aflatoxine M1
CIT	citrinine
CPA	cyclopiazonzuur
DAS	diacetoxy-scirpenol
DON	deoxynivalenol (vomitoxine)
FB	fumonisin
FB1	fumonisine B1
MON	moniliformine
NIV	nivalenol
OTA	ochratoxine A
T-2	T-2 toxine
ZEN	zearalenon
α -ZEL	α -zearalenol

4. Summary and conclusions

4.1. Summary

This literature survey provides an introduction to the toxicological effects of mycotoxins at the cellular and organ level. Furthermore, clinical signs of mycotoxicosis in farm animals following shortterm exposure are described and discussed in comparison with the detrimental (sub)clinical and zotechnical effects resulting from prolonged exposure to low toxin levels. The study addresses the major agricultural animal species, with the exception of dairy cows.

From the findings on detrimental and toxic effects an estimate of the No-Effect (GE)-level for mycotoxins is deduced and compared with the reported mycotoxin concentrations in feeds as presented in report on Mycotoxins in raw materials for feed (Veldman, 2003). Gaps in the present knowledge of dosedependent effects of mycotoxins in the different species are indicated, as this was one of the aims of the study. Subsequently, these data have been compared with regulatory Maximum Limit (ML)-values for mycotoxins in compounded feeds and raw materials as presented in the national and international regulations. The ultimate goal of this compilation was to provide a basis for the estimation of threshold levels for mycotoxins in feeds for monogastric animal species.

In de second part of the study, the carry-over of mycotoxins from feeds into edible products of animal origin (except for milk) is addressed. Again, the data compilation aims to identify gaps in the present knowledge on this subject and to provide an estimate of the potential risk to public health.

Past and present experience shows that the provisions set by EU-guidelines for aflatoxins in feed commodities have resulted in a very low prevalence of these toxins in feed commodities in the national Dutch market. Therefore, in the discussion of possible risks inherent to mycotoxin contamination of feed materials, less attention will be given to the group of aflatoxins.

Toxological effects of mycotoxins

Numerous studies have been devoted to the elucidation of the toxicity of mycotoxins at the cellular level.

For example:

Aflatoxin B1 requires metabolic activation to exert its toxicity. Metabolites of aflatoxins bind to macromolecules such as DNA, RNA and proteins and cause DNA-damage which may result in hepatic tumor formation. Subsequently, based on these experimental data and on epidemiological surveys, aflatoxin B1 is recognized as human carcinogen (IARC-classification A1).

This has resulted in increased awareness and stringent rules for aflatoxin in feed materials to avoid carry over into edible tissues, particularly the contamination of milk with the metabolite aflatoxin M1.

Fumonisin inhibit the syntheses of complex sphingolipids, that leads to variable diseases including Porcine Pleural Edema (PPE).

Ochratoxin A affects mitochondrial respiration, induces lipid peroxidation and radical production and inhibits protein synthesis. Based on these mechanisms and on the fact the ochratoxin is accumulated in the kidneys, the most prominent sign of toxicity is renal function impairment. OTA is likely to be a human carcinogen and thus, limitations for human foods have been set within the EU.

Trichothecenes inhibit cellular protein synthesis resulting not only in poor performance but also in a suppression of the immune system. Some trichothecenes, like T-2 toxin induce immediate necroses of the skin and intestinal mucosa. Others, like deoxynivalenol cause emesis and feed refusal, hence deoxynivalenol is known as vomitoxin.

Zearalenone is known for its estrogenic effects, as it binds to estrogen receptors. The most sensitive age groups are breeding animals (impairment of fertility) and young piglets.

Penicillium roqueforti toxins are able to induce neurotoxic symptoms by disturbing the neurotransmission. The oral bioavailability of these toxins is limited, thus presenting a natural protection. However, it is worthwhile to mention that most of the P. roqueforti toxins are strong antibiotics.

Ergot alkaloids inhibit the release of prolactin (ergovalin) or induce strong vasoconstriction resulting in local ischaemia and subsequent tissue necrosis (ergotism).

Detrimental effects of mycotoxins in farm animals

The detrimental effects of mycotoxins for production animals can be summarized as follows with the remark that an effect is possible above (>) or even below (<) a certain mycotoxin concentration in the feed, depending on the outcome of studies.

Poultry

Poultry is very sensitive to aflatoxins (>150 µg/kg). Problems caused by aflatoxins are scarce in The Netherlands, due to the implementation of existing rules and thus the inspection of imported raw material. Poultry is sensitive to OTA (< 500µg/kg), the major effect being a decrease in resistance towards infectious agents. The nephrotoxic effects of OTA result in dirty eggshells, caused by urine spots. Poultry is very sensitive to group A trichothecenes (T-2- toxin, < 400µg/kg; DAS, <500 µg/kg) and less sensitive to group B trichothecenes (DON, < 2.500 µg/kg; NIV, > 2.500 µg/kg). The first recognizable symptom of T-2-toxin exposure is the appearance of cheeselike necrotic-spots at the mucosal side of the bill.

Furthermore, T-2 exposure results in decreased egg-production of layers and decreased hatchability of eggs. Poultry is not very sensitive to ZEN (> 25.000 µg/kg), FB (> 100.000 µg/kg) and other mycotoxins.

The subclinical and zootechnical effects of a prolonged low level exposure with mycotoxins to poultry remain to be investigated.

Pigs

One of the most important mycotoxins that caused serious problems in European pig production in recent years is DON. DON inhibits feed ingestion or even induced feed refusal thus affecting performance. Moreover, as member of the trichothecenen family, DON has a proinflammatory effect in the gastrointestinal-tract and increases sensitiveness to infections. Pure crystalline DON is clearly less toxic (> 4.000 µg/kg) than DON originated from natural contaminated raw material (> 1.000 µg/kg), in which most likely other trichothecenes are present at the same time. T-2 toxin, as mentioned above, may induce direct dermal toxicity following exposure to toxin-containing dust.

Breeding sows and particularly gilts are extremely sensitive to the estrogenic effect of ZEN, which will cause a decrease of reproduction results (< 180 µg/kg). In young piglets, discoloration and enlargement of nipples and the vulva are early clinical signs of mycotoxin exposure.

Pigs are sensitive to OTA, which primarily causes kidney-damage. Clinical signs include polyuria and polydipsia followed by a decrease in feed intake. Furthermore, the immunosuppressive effects of OTA have been reported to increase in pigs the sensitivity towards infections.

Exposure to ergot alkaloids (< 0.3 %) decreases the number of vital piglets and decreases litter size.

Pigs are sensitive to fumonisines inducing cardiomyopathia and pleural edema (PPE). However, due to the poor oral bioavailability of fumonisins, high toxin levels (> 25.000 µg/kg) are necessary to induce clinical symptoms.

Beef Cattle

Almost no surveys have been conducted about the sensitivity of cattle intended for beef production. Cattle are less sensitive to mycotoxin exposure than other farm animals, due to the de-toxification capacity of the forestomach flora. However, veal calves lacking this capacity show the same sensitivity to mycotoxins as monogastric animals. Intoxications of veal calves caused by DON and/or T-2 are reported incidentally.

Rate of exposure to mycotoxins of farm-animals based on the survey of mycotoxins feed ingredients

Based on the average and the maximum concentration of mycotoxins in raw feed material (the result of desk-study: Mycotoxins in raw materials for feed. (Veldman, 2003)) the actual exposure to mycotoxins of the different categories of farm animals was calculated.

From these calculations it can be concluded, that

- The observed ZEN concentrations in feeds are high enough to adversely affect health and reproduction of gilts and sows.
- The measured DON concentrations are sufficient to reduced performance in pigs and probably in veal calves.
- The other above mentioned mycotoxins, AFB, OTA, FB and T-2 + HT-2 occur less frequently in feed commodities or at low concentrations. Thus, adverse effects induced by these toxins seem to be less significant in Western Europe.

Maximum Limit (ML)-values

It is apparent from the inventory of Maximum Limit (ML)-values for compound feed and raw materials, that there are differences in the guidelines or rules for mycotoxins in individual countries. Obviously, all countries including the EU have set maximum levels for aflatoxins. Germany and Austria have set guidelines for DON and ZEN, which are based more on a consensus than on scientific research. In the Netherlands the Commodity Board of Feedingstuffs have set maximum levels for DON in raw feed materials and entire rations. Fumonisin is causing animal health problems in the USA, prompting the FDA to provide recommendations for fumonisins in feeds. In addition, the USA set maximum levels for DON in feeds. Many other countries have regulations for one or more mycotoxins (others than aflatoxins), but the rationale behind these regulations is not known. At the request of the FAO, RIVM will present a worldwide update of the current regulations for mycotoxins (expected in 2003).

At the European level, the Scientific Committee on Animal Nutrition (SCAN) has been given the mandate to propose maximum levels for mycotoxins for feed. However, it is difficult to predict when their recommendations will be implemented into European feed regulation.

Carry over of mycotoxins into animal derived products

ML-values for mycotoxins should not only guarantee animal health, but need to consider also possible public health risks related to carry over of the toxin or its biologically active metabolites into edible tissues, milk and eggs. Therefore, the report presents also a compilation of the present knowledge with respect for the carry over of individual mycotoxins (with the exception of the carry over into milk). To estimate carry over rates, rate of absorption of mycotoxins from the gastrointestinal tract, tissue distribution, metabolism and rate of excretion need to be assessed.

In summary it can be stated:

- Aflatoxins are generally well absorbed, rapidly metabolized (hepatic first pass effect) resulting in reactive epoxides, which are considered to be responsible for the DNA damage and cellular necrosis as mentioned above. Among the aflatoxin metabolites, aflatoxin M1, excreted in milk, is of public relevance as it retains the mutagenic and genotoxic potential of aflatoxins. Due to low exposure rate towards aflatoxins in Europe (as the consequence of EU regulations), the risk of undesirable residues in edible tissues is negligible.

- Fumonisin are poorly absorbed from the gastrointestinal tract (approx. 1%). Following metabolism they are rapidly excreted. Thus, residues in edible tissues seem to be of no public health significance.
- Trichothecenes are well absorbed, but rapidly metabolized and excreted. No accumulation seems to take place in animal tissues and thus the human exposure to animal derived foods are of no significance.
- Ochratoxin A, cyclopiazonic acid and citrinin will bind following absorption to plasma- proteins resulting in a prolonged elimination time. Total body clearance varies considerably between species. Furthermore, accumulation of ochratoxin in kidneys (and to a lesser extend in liver) has been reported, which resulted in Regulations for pig organs and meat in some EU member states (such as Denmark). However, it is generally accepted that the exposure of consumers to OTA, CIT and CPA originates predominantly from plantderived foods and only for a very small percentage from animal derived foods.
- Zearalenone is well absorbed and rapidly metabolized in farm animals, into two major metabolites, alfa-zearalenol and beta-zearalenol. Alfa-Zearalenol formed by pigs) has a higher, beta-zearalenol (formed as major metabolite in ruminants) a lower affinity towards estrogen receptors. Little is known about the elimination constants of the metabolites in farm animals.

4.2. Conclusions

From the data presented in this report, the following conclusions can be drawn:

In Europe, at present the mycotoxins DON and ZEN seem to be the most frequently occurring toxins impairing animal performance and reproduction and thus causing significant economic losses.

Incidentally, co-exposure to different toxins (trichothecenes as the most prominent example) will result in acute intoxications at the farm level.

All others toxins, including ochratoxins, fumonisins, and ergot alkaloids seem to occur only incidentally at concentrations able to induce toxic signs in animals.

Rapid metabolism and excretion of the trichothecenes (including DON and T-2 toxin) prevent residue formation in edible tissues. In contrast, OTA accumulates in certain organs, particularly the kidneys, and ZEN metabolites may be deposited in fatty tissues.

In conclusion, carry-over of mycotoxins to animal products do not pose a human health hazard if proper control measures are in place.

5. Samenvatting en conclusies

5.1. Samenvatting

In deze deskstudie wordt een introductie gegeven van de toxicologische effecten van mycotoxinen op cellulair-, orgaan- en dierniveau. Op dierniveau wordt voor landbouwhuisdieren met uitzondering van melkkoeien een overzicht gegeven van de kennis met betrekking tot de (sub)klinische en zoötechnische effecten per diersoort en diercategorie bij langdurige lage belasting als wel bij kortdurende hoge belasting met mycotoxinen. Op basis van deze bevin- dingen zijn voor zover mogelijk Geen Effect (GE)-waarden van mycotoxinen voor voeders voor landbouwhuisdieren afgeleid. Lacunes in kennis van effecten van mycotoxinen bij de verschillende diersoorten zijn daarbij aangegeven. De GE-waarden zijn vergeleken met te verwachten mycotoxingehalten in voeders op basis van de resultaten van de deskstudie „Mycotoxinen in diervoedergrondstoffen“ waardoor eventuele knelpunten zichtbaar worden. Tevens is een inventarisatie van de Maximale Limiet (ML)-waarden voor mengvoeders en grondstoffen uitgevoerd, evenals een inventarisatie van wat op nationaal en internationaal niveau aan regelgeving over mycotoxinen in diervoeders en diervoedergrondstoffen bestaat. Al deze bevindingen dienen in tweede instantie te leiden tot ML-waarden van mycotoxinen voor voeders voor éénmagige landbouwhuisdieren. De overdracht van mycotoxinen naar het dierlijk product, m.u.v. melk, komt in het tweede deel van de deskstudie uitvoerig aan de orde, evenals het mycotoxinen-gehalte in (orgaan)vlees en eieren. Kennislacunes worden geformuleerd en risico's voor de volksgezondheid ingeschat. De effectieve EU-regelgeving voor aflatoxinen in diervoeders maakt dat de negatieve effecten van aflatoxinen voor de Nederlandse dierlijke productie minder relevant zijn en derhalve in deze deskstudie marginaal aan de orde komen.

Toxicologische effecten bij landbouwhuisdieren

De toxicologische effecten van de verschillende mycotoxinen zijn op cellulair niveau goed bekend.

- Aflatoxine metabolieten binden aan DNA, RNA en eiwitten en resulteren in DNA-en orgaanschade (carcinogene effecten). Zowel experimenteel alsmede epidemiologisch wordt aflatoxine B1 als kankerverwekkende stof beoordeeld, hetgeen heeft geleid tot grote aandacht en strenge regelgeving voor aflatoxine in diervoeders.
- Fumonisin remmen de synthese van complexe sphingolipiden, hetgeen op orgaanniveau bij varkens pleura oedeem (Porcine Pleural Edema: PPE) veroorzaakt.
- Ochratoxine A remt ondermeer de mitochondriale respiratie en is op orgaanniveau vooral bekend door nierbeschadiging.

- Trichothecenen remmen op celniveau de eiwitsynthese door ribosomen, hetgeen o.a. resulteert in onderdrukking van het immuunsysteem en necrose van huid en darmmucosa.
- Zearalenon is bekend vanwege de oestrogene werking, doordat het bindt aan de oestrogeenreceptor van lichaamscellen. De gevoelige leeftijdsgroepen zijn fokdieren (fertiliteit) en jonge biggen.
- *P. roqueforti* toxinen kunnen neurotoxische verschijnselen opwekken door verstoring van de prikkeloverdracht en zijn tevens antibiotisch werkzaam. De biologische beschikbaarheid van deze mycotoxinen is beperkt hetgeen een natuurlijke bescherming geeft.
- Van de overige mycotoxinen kan worden genoemd dat ergot alkaloiden de afgifte van prolactine remt en ischemie geeft. Het gevolg is respectievelijk een verminderde melkproductie en afsterven van uiteinden van lichaamsdelen (ergotisme).

Negatieve effecten mycotoxinen bij landbouwhuisdieren

De effecten van mycotoxinen voor productiedieren kunnen als volgt worden samengevat met de opmerking dat een effect mogelijk is boven (>) of zelfs beneden (<) een bepaalde mycotoxinen concentratie in het voer, afhankelijk van het resultaat van studies.

Pluimvee

Pluimvee is zeer gevoelig voor aflatoxinen (> 150 µg/kg). In Nederland worden ten gevolge van de reeds bestaande regelgeving (en de controle van grondstoffen) nauwelijks door aflatoxinen veroorzaakte problemen gezien. Pluimvee is eveneens gevoelig voor OTA (< 500 µg/kg), hetgeen tot uiting komt in een verminderd weerstandsvermogen (grotere vatbaarheid voor infecties). Het nefrotoxisch effect van OTA resulteert voorts in vuilchalige eieren door urinevlekken. Pluimvee is gevoelig voor groep A trichothecenen (T-2-toxine, < 400 µg/kg; DAS, < 500 µg/kg) en minder voor groep B trichothecenen (DON, < 2.500 µg/kg; NIV, > 2.500 µg/kg). Het meest herkenbare symptoom van T-2-toxine is het optreden van kaasachtige necroseplekken aan de binnenkant van de snavel. Voorts geeft T-2 bij leghennen een lagere eiproductie en bij moederdieren tevens lagere broeduitkomsten. Pluimvee is weinig gevoelig voor ZEN (> 25.000 µg/kg), FB (> 100.000 µg/kg) en de overige mycotoxinen. De subklinische en zoötechnische effecten van een langdurige lage belasting van pluimvee met mycotoxinen zijn minder goed in beeld gebracht.

Varkens

Tot de belangrijkste mycotoxinen die de laatste jaren voor problemen hebben gezorgd in de West-Europese varkenshouderij behoort DON. DON remt de voeropname, geeft ontstekings- reacties in het maag-darmkanaal en doet de gevoeligheid voor infecties toenemen. Zuiver DON is duidelijk minder toxisch voor varkens

(> 4.000 µg/kg) dan DON uit natuurlijk besmette grondstoffen (1.000 µg/kg), waarin ook andere trichothecenen aanwezig zijn. Trichothecenen van groep A en B geven laesies van huid en maagwand, immunosuppressie en verminderde groei, zo blijkt uit belastingsstudies met afzonderlijke trichothecenen. Stof met T-2 toxine kan na huidcontact leiden tot huidontstekingen.

Opfokzeugen, gelten en zeugen zijn uitermate gevoelig voor de oestrogene werking van ZEN, hetgeen resulteert in verminderde reproductieresultaten ($< 180 \mu\text{g}/\text{kg}$). Bij jonge biggen zijn de eerste verschijnselen van mycotoxinen blootstelling verkleuring en vergroting van de tepels en de vulva. Varkens zijn gevoelig voor OTA, dat primair nierbeschadiging geeft, hetgeen ertoe leidt dat de dieren meer gaan drinken en urineren, terwijl de voeropname afneemt. Ergot alkaloiden ($< 0,3\%$) geven bij zeugen een verminderde worpgrootte en minder vitale biggen. Varkens zijn weinig gevoelig voor fumonisinen ondanks het duidelijke klinische beeld van PPE bij hoge FB-gehalten in voer ($> 25.000 \mu\text{g}/\text{kg}$).

Vleesvee

Er zijn nauwelijks studies uitgevoerd naar de belasting van vleeskalveren en vleesstieren met mycotoxinen. Vleesstieren zijn de minst gevoelige landbouwhuisdierencategorie voor mycotoxinen door hun stabiele detoxificerende penswerking, dit in tegenstelling tot witvleeskalveren waarvan de pens nog in ontwikkeling is. Intoxicaties bij vleeskalveren, veroorzaakt door DON en/of T-2 zijn incidenteel in de literatuur beschreven.

Mycotoxinenbelasting landbouwhuisdieren op grond van mycotoxineninventarisatie van grondstoffen.

Op basis van het gemiddelde en het maximale gehalte van mycotoxinen in grondstoffen (resultaat deskstudie) is een inschatting gemaakt van de mycotoxinenbelasting van de verschillende categorieën landbouwhuisdieren. De conclusie uit deze berekening is dat ZEN in diervoedergrondstoffen in West-Europa negatieve effecten heeft op de gezondheid en reproductieresultaten van ((op)fok)zeugen. DON heeft bij hoger dan gemiddelde besmetting van grondstoffen in voer voor varkens en wit- vleeskalveren negatieve effecten op de dierprestaties. De overige mycotoxinen, AFB, OTA, FB en T-2 + HT-2, leiden bij gemiddelde en maximale gehalten in grondstoffen niet tot negatieve effecten in de dierlijke productie.

Maximale Limiet (ML)-waarden

Uit de inventarisatie van Maximale Limiet (ML)-waarden voor mengvoeders en grondstoffen blijkt dat in diverse landen richtlijnen of regelgeving bestaan voor mycotoxinen. Aflatoxine staat daarin, begrijpelijkerwijs, centraal (EU-wetgeving). In Duitsland en Oostenrijk zijn richtlijnen voor DON en ZEN, die meer op consensus dan op wetenschappelijke toetsing zijn gebaseerd. Nederland heeft alleen een richtlijn voor DON. In de Verenigde Staten heeft de FDA aanbevelingen voor fumonisinen in diervoeders opgesteld. Daarnaast bestaat er in de VS een wettelijke regeling voor DON. In een aantal andere landen bestaat tevens regelgeving voor andere mycotoxinen dan aflatoxine, waarvan de rationale veelal onduidelijk is. Het RIVM is momenteel in opdracht van de FAO bezig een update te maken van de huidige regelgevingen voor mycotoxinen in alle landen van de wereld.

Op EU niveau wordt door het Scientific Committee on Animal Nutrition (SCAN) gewerkt aan ML-waarden van mycotoxinen voor diervoeders. Het resultaat wordt echter niet op korte termijn voorzien. Duitsland en Oostenrijk zijn hierop vooruitgelopen en hebben advies ML-waarden voor DON en ZEN in diervoeders opgesteld. Nederland is ten dele gevolgd door te komen met normen voor DON in diervoeder(grondstoffen).

Advies ML-waarden voor FB worden aanbevolen om in het kader van een goede kwaliteitszorg import van substantieel met FB besmette partijen maïs tegen te kunnen gaan. Voorts dienen Good Agricultural Practice richtlijnen met betrekking tot *P. roqueforti* opgesteld te worden.

Overdracht mycotoxinen naar dierlijke producten

ML-waarden voor mycotoxinen dienen niet alleen betrekking te hebben op landbouwhuisdieren maar ook op het risico voor de volksgezondheid van mycotoxinen (en hun metabolieten) in dierlijke producten.

De bestaande kennis over het proces van overdracht van mycotoxinen naar dierlijke producten m.u.v. melk is samengevat. Mycotoxinenoverdracht naar melk komt in het kader van een deskstudie van het NIZO Food Research aan de orde. Van belang bij de overdracht van mycotoxinen is absorptie uit het maagdarmkanaal, de farmacokinetiek van mycotoxinen, het metabolisme van mycotoxinen, de verdeling van mycotoxinen over de weefsels en de uitscheidingsroutes van mycotoxinen.

- Aflatoxinen vormen in West-Europa nauwelijks een residu probleem in dierlijke producten door de strenge EU regelgeving ervan in diervoeders.
- Fumonisin worden in het maagdarmkanaal slecht geabsorbeerd (ca. 1%), snel gemetaboliseerd en uitgescheiden en vormen om die reden geen residu probleem in dierlijke producten.
- Trichothecenen worden snel gemetaboliseerd en verdeeld over de weefsels en worden daardoor in geringe mate overgedragen naar het dierlijk product.
- Ochratoxine A, cyclopiazonzuur en ook citrinine binden sterk aan plasma-eiwitten en blijven dientengevolge lang in het lichaam. Ze hopen zich op in nieren, lever en spierweefsel maar niet in vet. Desondanks dragen voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong slechts voor 8% bij aan de totale ochratoxine A opname door de mens.
- Zearalenon wordt door landbouwhuisdieren snel gemetaboliseerd, waarbij ondermeer α -zearalenol en zearalenol ontstaan. Met name bij varkens wordt een relatief groot deel α -zearalenol gevormd, dat een veel sterkere oestrogene werking heeft dan zearalenon zelf en daardoor meer toxisch is dan het oorspronkelijk mycotoxine. Zearanol wordt in de pens van herkauwers gevormd en staat bekend als anabole groeibevorderaar, die door de EU is verboden. Oneigenlijk gebruik van zearanol en zearalenon mycotoxinenbesmetting kunnen worden onderscheiden door het totale spectrum van zearalenonmetabolieten met geavanceerde analysetechnieken in kaart te brengen.

Lacunes in de -voor de veehouderij relevante- kennis

De belangrijkste lacune in de voor de dierlijke productie relevante kennis is het gebrek aan subklinische en zoötechnische gegevens van langdurige belastingsstudies met voor de praktijk relevante lage gehalten aan mycotoxinen in het voer. De geringere schadelijke werking van zuivere mycotoxinen, toegevoegd aan voer in vergelijking met mycotoxinen uit natuurlijk besmette grondstoffen kan leiden tot onjuiste maatregelen, omdat in de praktijk uitsluitend besmette partijen een rol spelen. Natuurlijk besmette grondstoffen bevatten naast het betreffende mycotoxine meerdere mycotoxinen. Veelal is er dan sprake van additiviteit van de toxische effecten van de aanwezige mycotoxinen; soms versterken de effecten van mycotoxinen elkaar (synergisme) zoals bij OTA en AFB. De discrepantie tussen effecten van zuivere mycotoxinen en van mycotoxinen in natuurlijk besmette grondstoffen vormt een belangrijke algemene kennislacune en bemoeilijkt het formuleren van GE-waarden voor landbouwhuisdieren.

Naast deze algemene kennislacunes zijn er diersoortspecifieke kennislacunes:

- Voor pluimvee betreft het de invloed van mycotoxinen op de gevoeligheid voor voor de praktijk relevante infecties.
- Voor varkens is het voor de Nederlandse zeugenhouderij van belang dat meer kennis wordt gegenereerd over veilige ZEN-gehalten in voer voor opfokzeugen, gelten en zeugen bij langdurige belasting (meerdere cycli). Het ZEN-gehalte van zeugenvoeders komt op basis van de deskstudie "Mycotoxinen in diervoedergrondstoffen" in de buurt van de huidige veilige gehalten. Een nadere precisering van Geen Effect (GE)-waarden van ZEN is daarom gewenst.
- In West-Europese granen die worden verwerkt in varkensvoerders, kunnen hoge gehalten aan trichothecenen voorkomen. Een relevante kennislacune is derhalve het effect van Fusarium-besmette granen in voer op de gezondheid en technische resultaten (groei en voerbenutting) van biggen en vleesvarkens, alsmede op het verloop van recent in de praktijk veel voorkomende infecties bij varkens, zoals circo en PIA. De mogelijke interactie tussen mycotoxinen en infectieziekten is van groot economisch belang. Een nadere precisering van GE-waarden is daarom gewenst.
- Bij vleesvee hebben de kennislacunes een lagere prioriteit. Het toenemend gebruik van graan- en sojaproducten in kunstmelk voor witvleeskalveren vormt echter een aandachtsgebied in de toekomst.
- Het onderzoek naar de overdracht van mycotoxinen naar de verschillende eetbare weefsels is nog steeds incompleet. Kennislacunes betreffen de interactie tussen mycotoxinen (synergetische werking?) bij overdracht (vertraagde uitscheiding bij co-expositie). De vorming van metaboliëten van zearalenon en de overdracht van CPA in spierweefsel bij pluimvee verdienen aandacht. De mogelijke ontwikkelingen (voortschrijdend inzicht) op het gebied van CPA- stapeling in spierweefsel van pluimvee alsmede de mogelijke ophoping van ZEN-metaboliëten in vetweefsel dienen te worden gevolgd.
- Tot nu toe duiden alle onderzoeken, ondanks de kennislacunes, er echter op dat de bijdrage die residuen van mycotoxinen in eetbare weefsels leveren aan de humane blootstelling vele malen lager is dan de blootstelling via plantaardige voedingsmiddelen.

5.2. Conclusies

Uit de bevindingen, die in deze deskstudie zijn gepresenteerd, kunnen de volgende conclusies worden getrokken:

In Europa zijn momenteel de mycotoxinen DON en ZEN de meest voorkomende mycotoxinen die de technische resultaten van landbouwhuisdieren negatief beïnvloeden en daardoor economische schade veroorzaken. Incidenteel resulteert blootstelling aan meerdere mycotoxinen tegelijk, met de trichothecenen als meest duidelijke voorbeeld, in de praktijk tot acute vergiftigingsverschijnselen. Alle andere mycotoxinen, waaronder ochratoxine A, fumonisinen en ergot alkaloiden komen slechts incidenteel voor in concentraties die toxicologische verschijnselen geven bij landbouwhuisdieren.

Snelle metabolisering en uitscheiding van de trichothecenen voorkomt residu vorming in dierlijke producten. Ochratoxine daarentegen hoopt zich op in organen, in het bijzonder de nieren. Zearalenon metaboliëten kunnen mogelijk terechtkomen in vetweefsel. Mycotoxinen in dierlijke producten vormen geen serieus risico voor de volksgezondheid.

6. Belasting van de landbouwhuisdieren met mycotoxinen

6.1. Algemeen

Landbouwhuisdieren nemen via de voeding mogelijk mycotoxinen op en worden dan zodoende met mycotoxinen belast. Een andere belastingsroute is via de luchtwegen. In de lucht komen namelijk sporen van *Fusarium* en *Penicillium* voor die mycotoxinen bevatten. *Aspergillus*sporen bevatten geen mycotoxinen. De belasting met mycotoxinen via deze route bedraagt 0,01 tot 10% van de totale mycotoxinen belasting van landbouwhuisdieren, afhankelijk van het aantal sporen in de lucht. In de moderne dierhouderij wordt stallucht goed geventileerd, zodat de belasting eerder aan de onderkant van genoemde range ligt. De belasting van landbouwhuisdieren met mycotoxinen via de luchtwegen blijft hier verder buiten beschouwing.

De belasting met mycotoxinen kan leiden tot ziekteverschijnselen, die mycotoxicosen worden genoemd. Er wordt daarbij onderscheid gemaakt in acute en chronische toxiciteit. Acute toxiciteit kan leiden tot de dood van het dier en geeft veelal duidelijke klinische verschijnselen. Chronische toxiciteit oftewel een latente mycotoxicose is daarentegen veel moeilijker te diagnostiseren en resulteert dikwijls in verminderde dierprestaties en een verminderde weerstand tegen infecties. In de dierlijke productie is deze laatste situatie van veel grotere economische betekenis.

Om een goed beeld te krijgen van de negatieve effecten van mycotoxinen bij landbouwhuisdieren wordt het toxicologisch effect van mycotoxinen op cellulair-, orgaan- en dierniveau besproken.

Het betreft een evaluatie van de toxiciteit van relevante afzonderlijke mycotoxinen, alsmede een beoordeling of de toxiciteit te relateren is aan een indicatortoxine; een analytische indicator voor een bepaalde familie mycotoxinen.

Op dierniveau wordt een overzicht gegeven van de (sub)klinische en zoötechnische effecten per diersoort en diercategorie bij langdurige lage belasting als wel kortdurende hoge belasting met mycotoxinen.

Melkkoeien worden buiten beschouwing gelaten omdat NIZO Food Research daar aandacht aan besteedt (Driehuis en te Giffel, 2002).

Deze bevindingen resulteren in zogenoemde Geen Effect (GE)-waarden in diervoeders per diersoort en zo mogelijk per diercategorie.

Op basis van geïnventariseerde mycotoxinegehalten in diervoedergrondstoffen (Veldman, 2003) zijn gemiddelde en maximaal te verwachten concentraties mycotoxinen in voeder voor de verschillende diersoorten en -categoriën berekend. Deze worden getoetst aan de uit de literatuur afgeleide GE-waarden waardoor eventuele knelpunten zichtbaar worden. Een inventarisatie van de Maximale Limiet (ML)-waarden voor mengvoeders en grondstoffen wordt uitgevoerd, evenals datgene wat er op nationaal en internationaal niveau aan regelgeving over mycotoxinen in diervoeders en diervoedergrondstoffen bestaat.

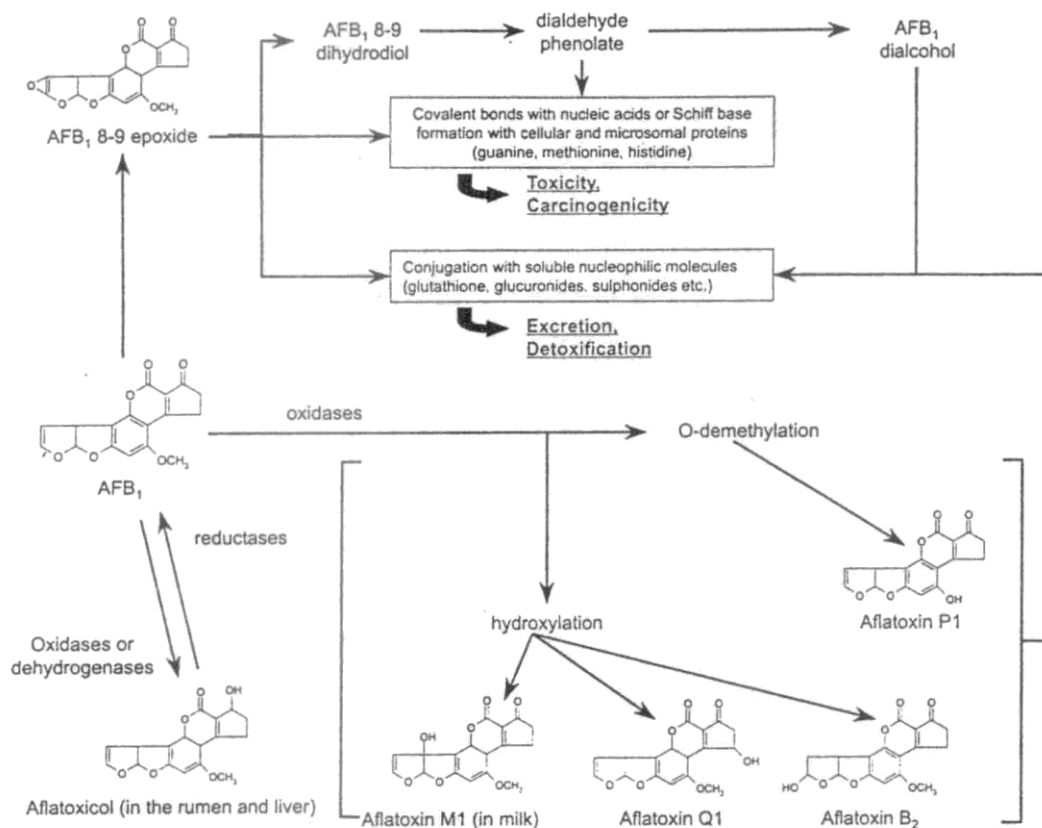
6.2. Toxicologie

De toxicologie van de in diervoedergrondstoffen meest relevante mycotoxinen wordt kort besproken. In het rapport „Mycotoxinen in de dierlijke productieketen“ van Kloet et al. (2002) wordt een uitvoerig overzicht gegeven van de belangrijkste toxicologische eigenschappen van deze mycotoxinen.

6.2.1. Aflatoxinen

Aflatoxinen oefenen hun toxiciteit uit na metabole activatie door weefsel-oxygenases, hoofdzakelijk cytochroom P450 oxygenases. Dit resulteert in de vorming van reactieve epoxiden, waarvan het exo-epoxide (AFB₁ 8-9 epoxide) gemakkelijk aan DNA en eiwitten bindt, resulterend in DNA-schade en (lever)-celtoxiciteit. Daarnaast vindt oxidatie, O-demethylatie en hydroxylatie (vorming AFM1) van AFB₁ plaats. De gevormde metabolieten worden d.m.v. transferase enzymen geconjugeerd, waardoor ze worden geïnactiveerd, de oplosbaarheid in water toeneemt en ze makkelijker met de urine kunnen worden uitgescheiden.

In figuur 1 is het metabolisme van AFB₁ in de lever, zoals dat door Yiannikouris & Jouany (2002) is samengevat, weergegeven.



Figuur 1: Metabolisme van aflatoxine B1 in de lever. Ref: Yiannikouris & Jouany (2002)

De specifieke capaciteit van dieren en organen om aflatoxinen te metaboliseren (activeren en inactiveren) bepaalt in feite de toxiciteit van aflatoxinen bij dieren. De lever kan aflatoxinen heel goed activeren, waardoor deze een schadelijk effect hebben (hepatotoxiciteit) en de immunologische afweer onderdrukken (Bondy & Pestka, 2002).

De toxiciteit van aflatoxinen is te relateren aan die van het indicatortoxine aflatoxine B1 omdat de metabole activatie en inactivatie voor de andere aflatoxinen op dezelfde wijze verloopt.

6.2.2. Citrinine

Citrinine vertoont structurele gelijkenis met ochratoxine A, is eveneens nefrotoxisch en bevordert de werking van ochratoxine A (zie aldaar).

6.2.3. Cyclopiazonzuur

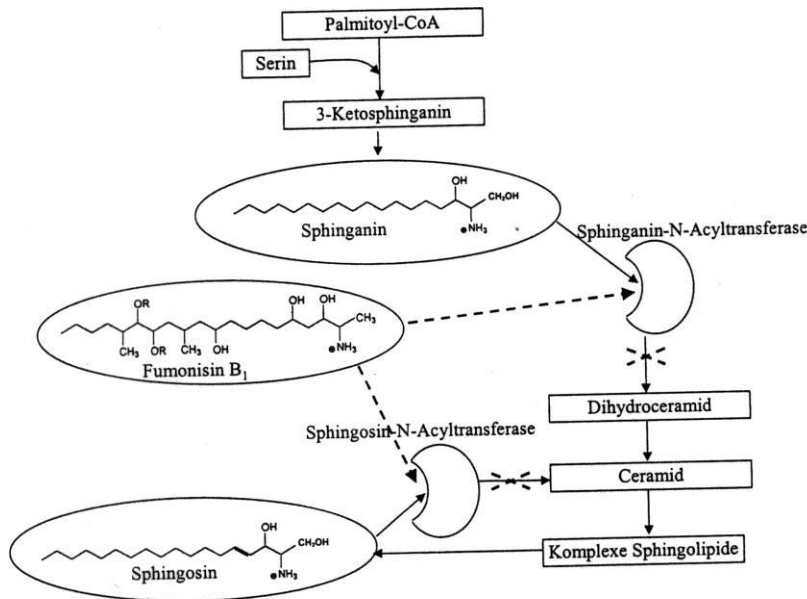
CPA werd primair geklassificeerd als een neurotoxisch mycotoxine. Recentere studies over het werkingsmechanisme tonen aan dat CPA een remmend effect heeft op calcium ATPase in het sarcoplasmatisch reticulum van spiercellen (Kloet et al., 2002). Dit verklaart de klinische symptomen zoals zwakheid, ongecoördineerdheid en lethargie.

6.2.4. Ergot alkaloiden

Ergot alkaloiden geven ondermeer gangreen (weefselversterf) tengevolge van ischemie, dat wil zeggen plaatselijke bloedeloosheid door belemmering van de bloedtoevoer. Met name ergotamine kan een langdurige vaatvernauwing geven, die een gevolg is van een aanhoudend effect op het vasculaire gladde spierweefsel (Kloet et al., 2002). Door o.a. vernauwing van de bloedvaten van de placenta en de navelstreng zijn ergot alkaloiden schadelijk voor de ongeboren vrucht. Een ander verschijnsel is het zwart worden en af- sterven van staartpunten van biggen.

6.2.5. Fumonisin

De structuur van fumonisinen lijkt sterk op die van sphingolipiden (een klasse fosfolipiden) in zoogdiercellen. Daardoor zijn fumonisinen in staat aan het enzym ceramide synthetase, een N-acetyltransferase dat de synthese van complexe sphingolipiden katalyseert (figuur 2) te binden waardoor competitieve remming optreedt.

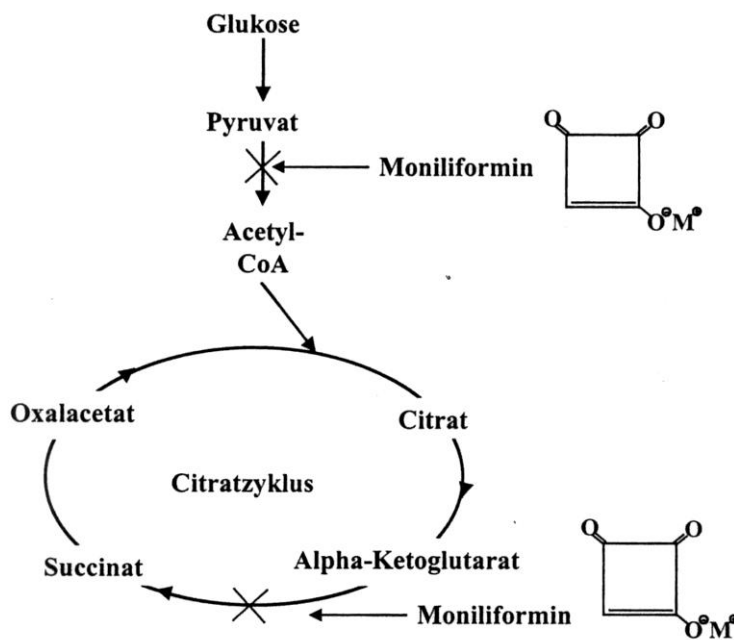


Figuur 2: Werkingsmechanisme fumonisinen. Ref: Dänicke et al. (2000)

Het gevolg van deze remming is dat de intracellulaire concentratie van vrij sphinganine en sphingosine stijgt tot toxische gehalten (Riley, 1998). De verhouding van sphinganine : sphingosine in de urine neemt daarbij toe en vormt een maatstaf voor blootstelling aan fumonisinen. Ondanks het feit dat het basismechanisme van de werking van fumonisinen bekend is, zijn de effecten van fumonisinen op dieren orgaaniveau bij de verschillende diersoorten zeer uiteenlopend. Op orgaaniveau is vooral PPE (Porcine Pleural Edema), dat gekenmerkt is door het symptoombeeld van een longontsteking met uitgebreide exudaatvorming in de pleuraholte bekend. Bij paarden induceert FB1 ELEM (equine leukoencephalomalacia) gekenmerkt door afsterven van zenuwcellen in het centrale zenuwstelsel, bij runderen en schapen wordt voornamelijk nephrotoxiciteit gezien. Fumonisinen induceren tevens veranderingen in het cellulaire en humorale immuunsysteem, die niet dierspecifiek zijn (Bondy, 2000). Het indicatortoxine fumonisine B1 is van de fumonisinen het meest toxisch. De overige fumonisinen kunnen voor wat betreft toxiciteit worden gerelateerd aan fumonisine B1.

6.2.6. Moniliformine

Moniliformine grijpt aan in de citroenzuurcyclus, doordat het selectief thiamine afhankelijke enzymen zoals het mitochondriaal pyruvaat-dehydrogenase en het alpha-ketoglutaaraat- dehydrogenase remt (figuur 3). Het gevolg is een afname van de activiteit van cellen door verminderde ATP-vorming en dus remming van het energiemetabolisme (Dänicke et al., 2001).



Figuur 3: Werkingsmechanisme van moniliformine. Ref: Dänicke et al. (2000)

Orgaantoxiciteit van MON is niet zo uitgesproken, hoewel MON hartvergroting en hartstilstand kan geven.

6.2.7. Ochratoxine A

Op cellulair niveau betreffen de effecten van OTA remming van mitochondriale respiratie, remming van de synthese van macromoleculen en inductie van lipiden peroxidatie met een verstoord Ca-metabolisme (Marquardt & Frohlich, 1992). Op orgaanniveau geeft OTA primair nierbeschadiging van de proximale tubulus, niertubulus-atrofie en interstitiële renale fibrose (nephropathie) met als gevolg een hogere frequentie van urineren (PU/PD syndroom).

OTA remt verder de humorale, cellulaire en aangeboren immuniteit (Bondy & Pestka, 2000).

6.2.8. P.roqueforti toxinen

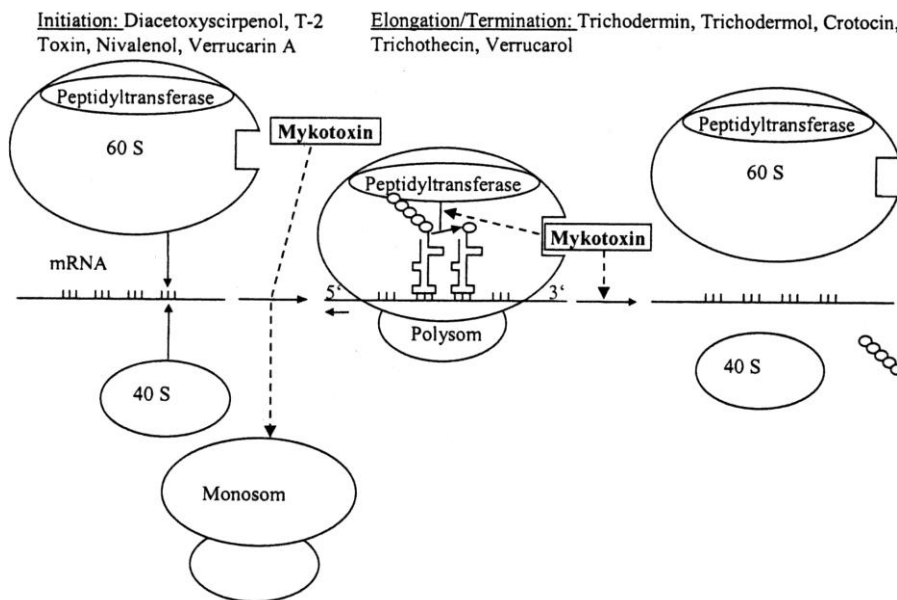
De groep van P. roqueforti toxinen (patuline, roquefortine A, B en C, mycofenolzuur, PR-toxine en penicillinezuur) vertoont een groot verschil in toxiciteit na intraperitoneale en na orale toediening. De duidelijk lagere toxiciteit na orale toediening duidt op een lage biologische beschikbaarheid in het maag-darmkanaal. De meeste roquefortine toxinen hebben een anti-microbiële werking; roquefortine C t.o.v. gramnegatieve bacteriën (Kopp- Holtwiesche & Rehm, 1990), PR-toxine met name tegen protozoën, penicillinezuur tegen voornamelijk gram-positieve bacteriën, mycofenolzuur tegen bacteriën én schimmels en patuline tegen pensmicroben (Tapia et al., 2002). Deze anti-microbiële werking kan leiden tot dysbacteriose in het maag-darmkanaal.

Patuline heeft een neurotoxische werking hetgeen tot uiting komt in coördinatiestoornissen (ataxie) en spierverslavingen (Fink-Gremmels, 2002).

Patuline en de andere P. roquefortitoxinen hebben geen effect van betekenis op het immuunsysteem.

6.2.9. Trichothecenen

Trichothecenen remmen op celniveau de eiwitsynthese door ribosomen; ze binden daartoe aan ribosoomeiwitten die het eiwitsyntheseproces uitvoeren (Riley, 1998). In figuur 4 is dat schematisch weergegeven.



Figuur 4: Mechanisme van remming van de eiwitsynthese door trichothecenen. Ref: Dänicke et al. (2000)

Het gevolg hiervan is dat het celdelingproces wordt geremd, hetgeen duidelijke invloed heeft op cellen van het afweersysteem (milt, thymus, beenmerg) en op darmmucosacellen (enterocyten). Trichothecenen remmen het cellulaire immuunsysteem maar kunnen het humorale immuunsysteem zowel remmen als stimuleren (Bondy, 2000). De invloed van trichothecenen op het immuunsysteem is van alle mycotoxinen het meest bestudeerd en is vrij complex. Trichothecenen induceren niet alleen apoptosis van cellen van het immuunsysteem maar ook van darmepitheelcellen, met als gevolg dat de darmepitheelbarrière wordt aangetast en translocatie van darmbacteriën en endotoxinen toeneemt (Li et al., 1997).

Trichothecenen van groep A, zoals T-2-toxine en deacetoxy-scirpenol (DAS) zijn dermatotoxinen, die na contact necrose geven van de huid of de mucosa. Huidlesies, veroorzaakt door stof van voer met T-2-toxine, zijn waargenomen bij varkens.

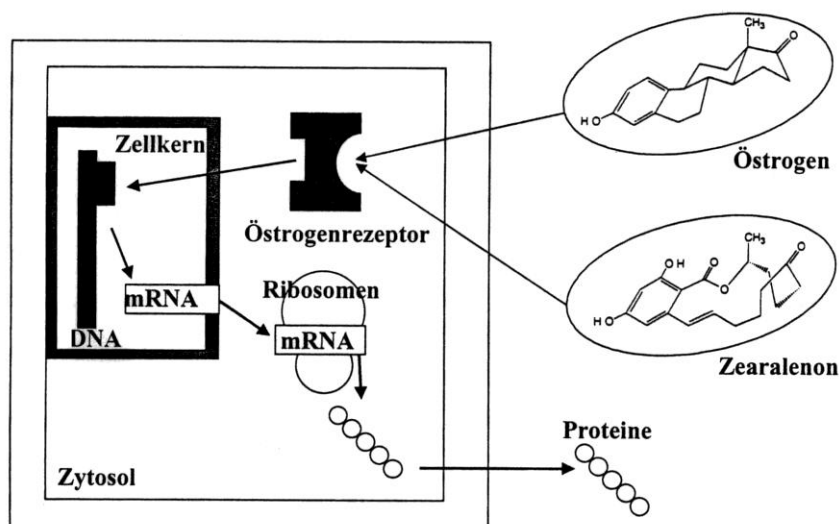
Bij pluimvee zijn darmbeschadigingen geconstateerd door opname van voer met T-2-toxine of DAS (Fink-Gremmels, 2002).

Trichothecenen van groep B (DON, NIV) zijn minder agressief dan T-2-toxine maar geven eveneens irritatie en darmontstekingen na opname. Door dit ontstekingsproces worden nutriënten slecht door de darmwand getransporteerd, waardoor groeiremming optreedt. Recent is de verminderde nutriënt absorptie door DON in vitro met de humane darmepitheelcellijn HT-29-D4 op elegante wijze aangetoond (Maresca et al., 2002). DON activeert na opname in het bloed dopaminereceptoren waardoor het dier kan gaan braken; dit komt alleen voor bij varkens.

De toxiciteit van de trichothecenen mycotoxinen verschilt onderling, hetgeen ondermeer duidelijk blijkt uit LD50-waarden (een maat voor de acute toxiciteit in proefdieren) voor proefdieren (Dänicke et al., 2000a; Kloet et al., 2002). De toxiciteit van de verschillende trichothecenen verschilt bovendien per diersoort. Tevens kan sprake zijn van een elkaar versterkende toxische werking (synergisme) zoals met T-2 en DAS het geval is. Het is derhalve niet mogelijk de toxiciteit van trichothecenen te relateren aan het indicatortoxine DON. Het basismechanisme, remming van de eiwitsynthese, verschilt niet, maar de uitwerking ervan voor de verschillende trichothecenen wel. Alleen voor T-2 en HT-2, tevens een metaboliet van T-2, is de toxiciteit aan elkaar te relateren en kan de som van beiden worden genomen (JECFA, 2001).

6.2.10. Zearalenon

ZEN bindt, ondanks zijn afwijkende structuur, aan oestrogenreceptoren van verschillende weefselcellen. ZEN is daarmee in competitie met oestrogeen zelf, zoals in figuur 5 weergegeven (Riley, 1998). Ook de metabolieten van ZEN, α -zearalenol (α -ZEL) en β -zearalenol, kunnen aan de receptor binden, waarbij de bindingsaffiniteit van α -ZEL voor de receptor het grootst is. Varkens kunnen tevens ZEN omzetten in α -ZEL. Om die redenen zijn varkens veel gevoeliger voor ZEN dan andere landbouwhuisdieren.



Figuur 5 Werkingsmechanisme van zearalenon. Ref: Dänicke et al. (2000)

Figuur 5 maakt duidelijk dat binding van ZEN aan de oestrogeenreceptor leidt tot een ontregelde eiwitsynthese van oestrogeenafhankelijke eiwitten, die bij varkens tot uiting komt in een zwelling van de tepels, zwelling en rood worden van de vulva en vruchtbaarheidsstoornissen. Jonge beren hebben een verminderd libido, lagere plasma- testosteronspiegels en een verminderde spermatogenese na blootstelling aan ZEN.

6.3. Negatieve effecten van mycotoxinen op landbouwhuisdieren

Voor pluimvee, varkens en vleesvee wordt een overzicht gegeven van de (sub)-klinische en zoötechnische effecten bij langdurige lage belasting als wel kortdurende hoge belasting met mycotoxinen.

6.3.1. Pluimvee

De (sub)klinische effecten van mycotoxinen bij vleeskuikens, leghennen, moederdieren en kalkoenen zijn samengevat in bijlage 1. Enkele opvallende punten worden aangestipt. Pluimvee is redelijk gevoelig voor *Fusarium* mycotoxinen, waarbij de gevoeligheid voor groep A trichothecenen groter is dan voor groep B trichothecenen. Van de groep A trichothecenen is het meest opvallende symptoom het optreden van kaasachtige necroseplekken aan de binnenkant van de snavel door T-2-toxine. Deze verschijnselen zijn al waargenomen bij 400 µg T-2-toxine per kg voeder. Bovendien neemt de gevoeligheid van jonge vleeskuikens voor salmonella toe bij opname van met T-2-toxine besmet voer (Ziprin & Elissalde, 1990). Na intraperitoneale infectie met 10⁷ *S. typhimurium* was de mortaliteit van kuikens op T-2 besmet voer 46% tegenover 4% op mycotoxinevrij voer. Boonchuvit et al. (1975) vonden bij orale infectie van 1 week oude kuikens met 10⁸ *S. typhimurium* dat kuikens op voer met 16.000 µg/kg voer een uitval van 18% vs 0% op schoon voer. Er werden geen aantallen salmonella's bepaald in caecuminhoud of organen. Recent vonden Kubena et al. (2001) meer salmonella positieve kuikens (25% vs 5%) en hogere aantallen salmonella in de caeca (10log kve/g: 0,51 vs 0,19) bij 9 dagen oude kuikens die op 3 dagen leeftijd oraal werden geïnfecteerd met 10⁴ *S. typhimurium* bij T-2 (2.500 µg/kg) besmet voer dan op schoon voer. Deze drie bevindingen staven de conclusie dat de gevoeligheid van jonge kuikens voor salmonella toeneemt bij T-2-mycotoxine in voer.

T-2 mycotoxine in vleeskuikenvoer kan daarnaast een factor zijn die bijdraagt aan de uitbraak van coccidiose bij vleeskuikens (Vanyi et al., 1989; Varga & Vanyi, 1992). Deze Hongaarse onderzoekers vonden dat met T-2-toxine in voer de gevolgen van een uitbraak van coccidiose ernstiger zijn én dat ionofore anticoccidia minder effectief bleken te zijn.

T-2 veroorzaakt bij leghennen een lagere eiproductie en bij moederdieren tevens lagere broeduitkomsten. DAS en de andere geacetylerde scirpenolen geven abnormale bevedering vanaf 500 µg/kg voer (Parkhust et al., 1992).

DON en NIV als belangrijkste vertegenwoordigers van de groep B trichothecenen geven eveneens lesies, maar dan bij hogere gehalten in voer (NIV > 3.000 µg/kg en DON > 18.000 µg/kg).

Pluimvee is zeer gevoelig voor OTA. OTA remt de humorale, cellulaire en aangeboren immuniteit bij pluimvee (Bondy & Pestka, 2000). De vermindering van het weerstandsvermogen dat o.a. tot uiting komt in het veelvuldig optreden van luchtzakontstekingen, een vermeende hogere gevoeligheid voor salmonella en een versterking van de gevolgen van coccidiose, zijn van grote praktische betekenis.

De versterking van de gevolgen van coccidiose werden door Stoev et al. (2002) gekwantificeerd. Ze vonden dat 2 weken oude kuikens op voer met 5.000 µg/kg OTA die met 2.104 E. tenella werden geïnfecteerd, 1 week na infectie een significant hogere laesie score (34 vs 24) en een hogere oocysten index (36 vs 25) hadden dan geïnfecteerde kuikens op OTA vrij voer. De hogere gevoeligheid voor salmonella vereist volgens Bondy & Pestka (2000) nader onderzoek, daar de resultaten van Fukata et al. (1996) en Elissalde et al. (1994) tegenstrijdig zijn, mogelijk door een verschil in experimentele opzet. De hogere gevoeligheid van kuikens voor infectieuze agentia door OTA wordt door onderzoek van Sandhu et al. (1998) bevestigd. Zij vonden met 500 µg/kg OTA in vleeskuikenvoer gedurende 35 dagen meer hematologische, biochemische en histopathologische veranderingen door inclusion body hepatitis (IBH) virus dan bij OTA-vrij voer.

Bij leghennen is met name het optreden van vuilshalige eieren door urinevlekken het meest in het oog springend (Page et al., 1980).

Pluimvee is weinig gevoelig voor ZEN, FB en de overige mycotoxinen behalve ergot alkaloiden die bij een gehalte aan sclerotia van 1,8% duidelijke effecten van ergotisme geven (zie tabel 1).

Aflatoxine bevindt zich in een uitzonderingspositie. Het maximum toegestane gehalte aan aflatoxine in pluimveevoeders maar ook in andere voeders is zo laag dat de dieren er tijdens hun relatief korte bestaan geen schade van ondervinden. Om die reden is hier minder aandacht besteed aan aflatoxine, terwijl het wel het meest bestudeerde mycotoxine is. Kalkoenen zijn zeer gevoelig voor aflatoxine, hetgeen sinds decennia bekend is.

De studies naar de (sub)klinische effecten van mycotoxinen zijn veelal uitgevoerd bij jonge dieren, die het meest gevoelig zijn. De studies zijn veelal van korte duur (enkele weken) en geven daardoor minder inzicht in de effecten die na verloop van tijd kunnen optreden. Bij de kortdurende studies is er dikwijls sprake van een dosis-respons proef zodat de kortdurende hoge en lage belasting goed in kaart is gebracht. Het is begrijpelijk dat er een lacune is aan kennis van effecten van een langdurig lage belasting van dieren gelet op de kosten van dergelijk onderzoek. Voor de praktijk is dergelijke kennis echter van groot belang.

De toxiciteit van de afzonderlijke mycotoxinen binnen een familie uit zich dikwijls in verschillende klinische en subklinische effecten, hoewel het basismechanisme van toxiciteit binnen een familie hetzelfde is (zie onderdeel toxicologie). Dit maakt het moeilijk om de toxiciteit binnen een familie te relateren aan het indicator-toxine van de betreffende familie. De toxiciteit van een mycotoxine binnen een familie staat echter niet los van de aanwezigheid van andere mycotoxinen binnen maar ook buiten de familie. Uit belastingsstudies met mycotoxinen blijkt dat mycotoxinen die afkomstig zijn uit besmette grondstoffen een groter toxisch effect hebben dan mycotoxinen als zodanig. Allen et al. (1982) toonden dit aan voor trichothecenen en Rotter et al. (1989) voor OTA. De mycotoxinen die op de achtergrond aanwezig zijn en veelal in de belastingsstudies niet in kaart zijn gebracht of onvoldoende aandacht krijgen, spelen een rol van betekenis. Er is sprake van een interactie tussen mycotoxinen, die kan resulteren in een synergetische (elkaar versterkende), additieve of antagonistische (elkaar tegenwerkende) toxiciteit. Huff et al. (1988) vonden dat bij pluimvee aflatoxine en ochratoxine A alsook aflatoxine en T-2 elkaar versterken voor wat betreft toxiciteit. De combinaties OTA & CIT, OTA & T-2-toxine, OTA & DON en DON & T-2-toxine versterkten elkaar niet. Vele andere combinaties zijn denkbaar maar (nog) niet onderzocht. Interacties tussen mycotoxinen zijn complex en kunnen het klinische beeld wijzigen; het beeld is dan niet een som van de individuele effecten. Dit maakt de diagnose mycotoxicose in de praktijk soms moeilijk.

Geen effect (GE)-waarden zijn veelal afgeleid uit onderzoek met één mycotoxine. In de praktijk is er altijd sprake van een natuurlijke besmetting van grondstoffen, waarbij dan meerdere mycotoxinen in veelal lage concentraties aanwezig zullen zijn. De effecten van het mycotoxine dat wordt bestudeerd kunnen dan duidelijk hoger uitvallen. Uit recent onderzoek van Garaleviciene et al. (2001) bleek dat leghennen waaraan voer met beschimmelde gerst werd verstrekt, duidelijk een negatief effect hadden op de legprestaties, terwijl dit op basis van de afzonderlijke mycotoxingehalten aan OTA, DON, NIV en ZEN niet zou worden verwacht. Ook de aanwezigheid van de schimmels zelf heeft volgens de auteurs mede een rol gespeeld.

Bij het afleiden van Maximale Limiet-waarden (ML-waarden) van mycotoxinen voor diervoeders dient daarom rekening te worden gehouden met een ruime veiligheidsmarge.

Het effect van mycotoxinen op de zoötechnische effecten bij pluimvee is samengevat in bijlage 2. Dit overzicht en dat van de (sub)klinische effecten in bijlage 1 vormt de basis voor de voorstellen voor GE-waarden voor vleeskuikens, leghennen, moederdieren en kalkoenen.

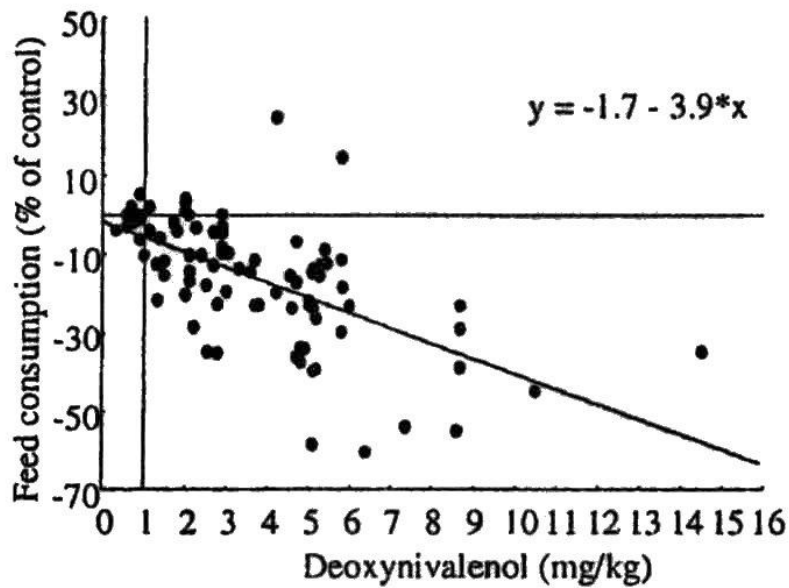
6.3.2. Varkens

De negatieve effecten van mycotoxinen bij varkens zijn vrij uitvoerig bestudeerd. In West- Europa betreft dat studies met DON, T-2 en OTA, terwijl in de Verenigde Staten naast AFB ook fumonisinen uitvoerig aandacht hebben gekregen. Volstrekt begrijpelijk, gelet op het voorkomen van AFB en FB in (sub)tropische regio's in de belangrijke veevoedergrondstof maïs.

Fumonisin geven bij varkens de specifieke aandoening PPE, maar dit ontstaat bij hoge gehalten in voer (>100.000 µg/kg). Lagere gehalten (<10.000 µg/kg) geven reeds microscopische veranderingen te zien. De reden dat fumonisinen in vergelijking met andere mycotoxinen bij relatief hogere gehalten effecten geven is dat FB slecht worden geabsorbeerd (ca. 1%) in het maagdarmkanaal.

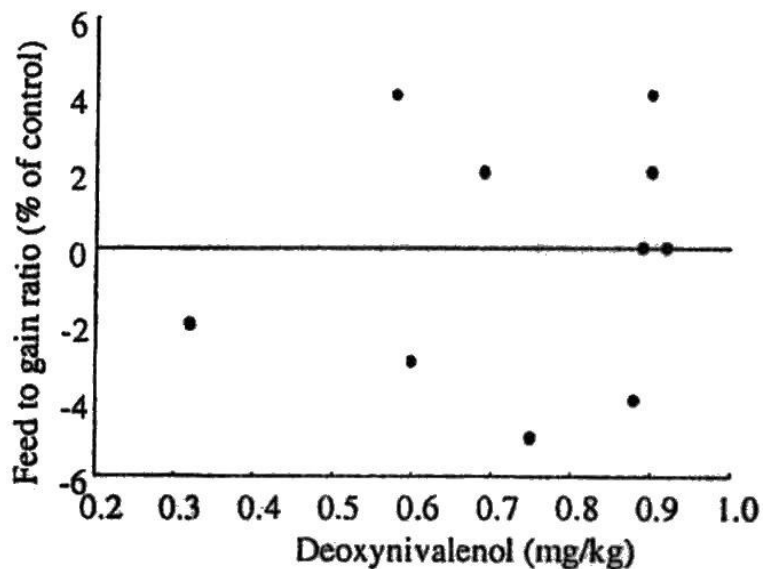
Varkens zijn zeer gevoelig voor aflatoxine, maar door de stringente EU regelgeving voor aflatoxine zijn de negatieve effecten van AFB minder relevant voor de Nederlandse varkenshouderij.

Tot de belangrijkste mycotoxinen die de laatste jaren voor problemen hebben gezorgd in de West-Europese varkenshouderij behoort DON. Al bij meer dan 1.000 µg/kg DON in voer kan er sprake zijn van een verminderde voeropname. Dänicke et al. (2000) evalueerden 94 onderzoeken met DON bij varkens, waaruit dat beeld duidelijk naar voren komt (figuur 6).



Figuur 6 Effect van DON-gehalte van voer op de voeropname bij varkens. Ref: Dänicke et al. (2000)

Het voeropnameremmend effect van DON wordt beschouwd als een farmacologisch effect. Dopaminerge en serotonerge diergeneesmiddelen kunnen dit effect namelijk wegnemen. In de praktijk kan bij varkens gewenning aan DON optreden waardoor de voeropname weer terugkomt op het oude niveau. Er is geen sprake van een effect op de voeropname vanaf een bepaald gehalte aan DON, m.a.w. er is geen drempelwaarde. Dit wordt duidelijk na uitvergroten van dat deel van figuur 6 met een DON-gehalte < 1.000 µg/kg (figuur 7). Het afleiden van een GE-waarde voor DON op basis van voeropname is daarom theoretisch niet juist, maar op basis van proefresultaten goed mogelijk.



Figuur 7 Uitvergroting van het effect van het DON-gehalte van voer op de voeropname bij varkens beneden 1.000 µg/kg. Ref: Dänicke et al. (2000).

Andere voor de praktijk belangrijke verschijnselen van DON bij varkens zijn ontstekingsreacties in het maagdarmkanaal, waardoor het transport van nutriënten door de darmwand wordt geremd en onderdrukking van het immuunsysteem, waardoor de gevoeligheid voor infecties toeneemt. Uit recent onderzoek van Dillenburg et al. (2001) komt naar voren dat zuiver DON in voer een veel minder negatief effect heeft op varkens dan DON in besmette tarwe. Voer met 6.000 µg/kg zuiver DON resulteerde zelfs nog niet in een afname van de voeropname, terwijl bij DON uit tarwe dit wel duidelijk het geval was. Ook uit andere belastingsstudies komt dit naar voren (Foster et al., 1986; Prelusky et al., 1994). Een verklaring voor deze discrepantie is dat bij een natuurlijke besmetting naast DON andere trichothecenen in veelal geringere concentraties aanwezig zijn, zoals NIV en T-2. In totaal zijn meer dan 100 trichothecenen mycotoxinen bekend, die bij een natuurlijke besmetting niet allemaal gelijktijdig voorkomen, maar wel de totale trichothecenenbelasting van het dier doen toenemen. De effecten die aan DON worden toegeschreven, zijn de som van al de aanwezige trichothecenen. In feite is DON dan het mycotoxine waar alle effecten aan worden toegeschreven.

T-2-toxine als representant van de groep A-trichothecenen geeft evenals bij pluimvee bij varkens laesies van huid en maagwand, immunosuppressie en verminderde groei. Andere leden van de groep A-trichothecenen geven dezelfde verschijnselen; de effecten zijn op- telbaar en worden bij een natuurlijke besmetting aan T-2 toegeschreven (vgl. DON).

Varkens en dan met name prepuberale (opfok)gelten, zijn uitermate gevoelig voor ZEN. Net als voor andere oestrogenen leidt een prepuberale blootstelling aan ZEN tot een onregelmatige cyclus (hormonale imblans) en slechte vruchtbaarheid. Ook op latere leeftijd kunnen daardoor bij zeugen verminderde reproductieresultaten optreden.

De klinische verschijnselen van een acute blootstelling zijn zwelling en roodkleuring van de vulva, vergroting van de baarmoeder en de tepels alsmede prolapsus rectie en prolapsus uteri in ernstige gevallen. Bij gelten is de aanvang van de pubertijd vertraagd, wordt de cyclus verlengd en neemt de vruchtbaarheid af. Zeugen hebben vaak een hoge embryonale sterfte, terwijl de biggen zich slecht ontwikkelen en het aantal gespeende biggen laag is. De klinische verschijnselen zijn afhankelijk van de leeftijd; oudere zeugen zijn minder gevoelig. Ook beren hebben problemen met ZEN, die tot uiting komen in een verminderd libido en spermatogenese.

Ochratoxine A geeft primair nierbeschadiging, die kan ontstaan na enkele weken opname van hoeveelheden OTA van >180 µg/kg voer. De nierbeschadiging zelf is pas zichtbaar bij het slachten van de varkens, maar de symptomen zijn merkbaar doordat de dieren meer gaan drinken en urineren (PD/PU-syndroom), terwijl de groei en voeropname afnemen. Recent (Stoev et al., 2000) is ook aangetoond dat de gevoeligheid voor infecties toeneemt door OTA (>1000 µg/kg voer) als gevolg van immunosuppressie. Volgens Stoev et al. (2001) maakt het verschil door welke schimmel OTA is geproduceerd. *A. ochraceus* komt voornamelijk in warmere regio's (Australië, Balkan) voor en produceert naast OTA ook penicillinezuur (PA) terwijl *P. verrucosum* in koudere regio's (Scandinavië, Canada) voorkomt en nauwelijks PA aanmaakt. Er wordt nu een synergetisch effect van OTA en PA verondersteld zoals gevonden bij muizen (Shephard, et al., 1981) en vleeskuikens (Micco et al., 1991), waardoor de toxiciteit van OTA groter is.

Ergot alkaloiden tenslotte hebben indirect een negatief effect op de reproductie bij zeugen doordat ze agalactie veroorzaken. De oorzaak is gelegen in het feit dat ergot alkaloiden de prolactine-afgifte in de late dracht remmen. Het gebrek aan melk van de zeug leidt tot geringe groei en uitval bij biggen. Het effect van mycotoxinen op de zoötechnische effecten bij varkens is samengevat in bijlage 4. Samen met het overzicht van de (sub)klinische effecten (bijlage 3) vormt dit de basis voor de voorstellen voor GE-waarden voor biggen, vleesvarkens en zeugen.

6.3.3. Vleesvee

Er zijn nauwelijks studies uitgevoerd naar de belasting van vleesvee (vleeskalveren en vleesstieren) met mycotoxinen (bijlage 5). De aandacht is veel meer uitgegaan naar melkkoeien; begrijpelijk, daar de economische betekenis ervan groter is dan van vleesvee. Bovendien zijn melkkoeien gevoeliger voor mycotoxinen dan vleesstieren, omdat ten eerste de pens als belangrijk ontgiftingsorgaan bij melkkoeien veel meer aan verstoringen onderhevig is (pensverzuring e.d.) en ten tweede melkkoeien in het begin van de lactatie in een negatieve energiebalans verkeren. Vleesvee is de minst gevoelige landbouwhuisdierencategorie voor mycotoxinen. Vleeskalveren daarentegen zijn gevoeliger, vooral in het preruminale stadium, waarin de pens niet is ontwikkeld.

6.4. Evaluatie of voldoende kennis aanwezig is voor voorstellen m.b.t. geen effect (GE-)waarden

6.4.1. Algemeen

De belangrijkste lacune in de voor de veehouderij relevante kennis is het gebrek aan zoötechnische gegevens van belastingsstudies met voor de praktijk relevante lage gehalten aan mycotoxinen in voer. De mycotoxinen dienen daarbij afkomstig te zijn van natuurlijk besmette grondstoffen, die in het mengvoer worden verwerkt. Veelal is een aantal mycotoxinen in lage gehalten aanwezig. Dergelijke studies zijn meer op de praktijk gericht en wetenschappelijk minder interessant, omdat de effecten van de aanwezige mycotoxinen in totaliteit in beeld komen en niet afzonderlijk.

6.4.2. Pluimvee

De studies naar de belasting van pluimvee met mycotoxinen betreffen veelal kortdurend onderzoek. Voor vleeskuikens is dat veelal gedurende de eerste drie levensweken en betreft dus de startfase en een deel van de groeifase. Voor de praktijk is een beeld van het gehele mesttraject gewenst. Een verschil in belasting tijdens de drie fasen (start-, groei- en afmestfase) kan daarbij relevant zijn. Een dergelijk totaalbeeld geldt eveneens voor kalkoenen en in mindere mate voor leghennen, omdat deze dieren aan het begin van het legtraject reeds 20 weken oud zijn en een leeftijdseffect minder uitgesproken zal zijn.

De kennis omtrent de immunotoxiciteit van mycotoxinen is in de literatuur vrij uitvoerig beschreven, met name op cellulair en moleculair niveau (Bondy & Pestka, 2000). Het ontbreekt echter aan een meer praktijkgerichte benadering, waarbij de invloed van mycotoxinen op de gevoeligheid voor veel voorkomende infecties bij pluimvee wordt bestudeerd.

Een voorbeeld hiervan is de recent verschenen studie van Stoev et al. (2002), waarin het effect van OTA op het verloop van coccidiose bij vleeskuikens is nagegaan.

Dergelijke studies zijn voor de praktijk van groot belang, daar een aantal typen infecties in de pluimveehouderij vrijwel niet te elimineren zijn. Ook het effect van mycotoxinen op de bescherming van pluimvee door vaccinaties vormt een kennislacune.

De conclusie is dat er kennislacunes zijn voor wat betreft de zootechnische effecten van meerdere mycotoxinen samen in voor de praktijk relevante concentraties in voer gedurende langere tijd.

Daarnaast ontbreekt kennis omtrent de invloed van mycotoxinen op het voorkomen en verloop van infectieziekten bij pluimvee. Dit alles betekent niet dat er onvoldoende kennis is om GE-waarden vast te stellen en daaruit Maximale Limiet (ML)-waarden van mycotoxinen in voer af te leiden.

Bij het vaststellen van deze ML-waarden dient een zekere veiligheidsmarge in acht genomen te worden, zoals gebruikelijk is in de toxicologie.

6.4.3. Varkens

Ondanks het feit dat een groot aantal belastingsstudies met mycotoxinen is uitgevoerd, blijven relevante kennislacunes aanwezig. Een groot aantal lacunes heeft betrekking op de interactie van mycotoxinen. In een natuurlijk besmette grondstof die in mengvoer wordt verwerkt, zijn nagenoeg altijd meerdere mycotoxinen aanwezig, die mede een effect hebben. Vaak blijft dit onopgemerkt, daar ze niet allemaal (kunnen) worden bepaald. Uit recente studies van onder andere Dillenburg et al. (2001) blijkt dat het negatieve effect van natuurlijk besmette mycotoxinen beduidend groter is dan van zuiver toegevoegde mycotoxinen. Interactie van aflatoxine met andere mycotoxinen wordt momenteel goed bestudeerd, maar het ontbreekt aan kennis omtrent onderlinge interacties van DON, T-2-toxine, OTA en ZEN en van deze mycotoxinen met overige trichothecenen, penicillinezuur, fusari- umzuur, moniliformine en beauvericine.

De belastingsstudies zijn veelal van korte duur en uitgevoerd bij biggen, die overigens het meest gevoelig zijn voor mycotoxinen. Langdurigere belastingsstudies bij vleesvarkens met een lage dosis mycotoxinen, waarbij de gevoeligheid voor infecties een belangrijk accent krijgt, zijn voor de praktijk wenselijk. Varkens staan immers voortdurend bloot aan infectieuze agentia en juist infecties kunnen de technische resultaten duidelijk beïnvloeden.

Het belangrijkste effect van ZEN bij varkens is hyperoestrogenie, dat bij opfokzeugen, gelten en zeugen een aanzienlijke invloed kan hebben op de reproductieresultaten.

Er is een groot aantal belastingsstudies uitgevoerd, die onderling verschillen in blootstellingsduur, leeftijdsperiode bij blootstelling, dosering en oorsprong van ZEN. Deze studies zijn daardoor onderling moeilijk vergelijkbaar. Een afgetekende GE-waarde van voer voor opfokzeugen, gelten en zeugen is behept met veel onzekerheden. Daarbij speelt mee dat ZEN in grondstoffen voor een wisselend deel aanwezig is in de vorm van een glucoside dat veelal niet wordt meebepaald bij de analyse. Het glucoside gebonden ZEN is in het dier even toxisch, daar in het maagdarmkanaal de glucosidebinding wordt verbroken en vrij ZEN ontstaat. Een overschatting van het effect van ZEN in het dier is dan het gevolg.

Het effect van blootstelling aan ZEN gedurende meerdere cycli is onduidelijk, maar een vertragend effect is niet uit te sluiten, omdat bij een lage blootstellingsdosis allereerst ophoping van het lipofiele ZEN in vetweefsel kan optreden.

Uit de belastingsstudies komt naar voren dat reeds bij lage ZEN-gehalten van voer een negatief effect op de reproductieresultaten kan optreden. En dat terwijl de natuurlijke besmetting van maïs, een belangrijke grondstof voor zeugenvoeders, hoog kan zijn.

Deze bevindingen maken het voor de praktijk noodzakelijk dat er meer duidelijkheid komt over de GE-waarde van ZEN in voeders voor opfokzeugen, gelten en zeugen. Binnen de varkenshouderij is bovendien de economische betekenis van de zeugenhouderij in Nederland groot.

6.4.4. Vleesvee

Op basis van de beschikbare literatuur voor vleesvee is er onvoldoende kennis voor voorstellen voor geen effect (GE)-waarden. De economische betekenis van de vleesstierenhouderij in Nederland is echter sterk afgenomen, waardoor de noodzaak om de kennislacune aan te vullen momenteel beperkt is. Voor witvleeskalveren is er vanuit wetenschappelijk oogpunt een kennislacune. In de praktijk krijgen witvleeskalveren een eenzijdig rantsoen dat voornamelijk is gebaseerd op kunstmelk. De belasting met aflatoxine M1 via kunstmelk wordt dankzij de strikte EU-aflatoxineregeling voor melkproducten beperkt. Het toenemend gebruik van eiwitconcentraten en –isolaten uit graan- en sojaproducten in kunstmelk voor witvleeskalveren houdt het risico in dat de dieren kunnen worden belast met DON en andere mycotoxinen.

6.5. Voorstellen voor GE-waarden

6.5.1. Algemeen

In de toxicologie wordt het NOAEL/TDI-model toegepast om schadelijke effecten van stoffen voor de mens (nagenoeg) uit te sluiten. Om te komen tot Tolerable Daily Intake (TDI)- waarden bij de mens gaat men eerst op zoek naar het hoogste niveau van blootstelling dat in onderzoek bij proefdieren geen waarneembare ongewenste effecten veroorzaakt; de No Observed Adverse Effect level (NOAEL). Een NOAEL wordt vastgesteld in strikt aan voorschriften gebonden toxicologisch onderzoek met bij voorkeur een langere duur; voor knaagdieren valt een duur van twee jaar onder die noemer. NOAEL is in de toxicologie daarom een strikt gedefinieerd en beschermd begrip. Om die reden is in deze deskstudie gekozen voor de term Geen Effect (GE)-waarde bij landbouwhuisdieren.

Van een NOAEL bij proefdieren naar TDI bij de mens komt men door rekening te houden met een zogenoemde interspeciesfactor. Veelal is dit een factor 10, waarbij men zekerheidshalve veronderstelt dat de mens gevoeliger is dan het onderzochte proefdier (NOAEL delen door 10). Voorts zijn er verschillen in gevoeligheid tussen mensen. Om ook de gevoeligeren individuen te beschermen deelt men daarom de NOAEL tevens door een zogenoemde intraspeciesfactor; veelal ook een factor 10. De toelaatbare dagelijkse opname (TDI) bij de mens, uitgedrukt als $\mu\text{g}/\text{kg}$ lichaams-gewicht, ligt aldus vaak -maar niet altijd- een factor 100 lager dan de NOAEL bij proefdieren.

Het moge duidelijk zijn dat voor de risicoschatting van toxinen in de praktijk de zaak complexer is dan de zojuist geschetste procedure (het basisprincipe).

Uitgaande van dit basisprincipe zijn de aangewezen instanties IARC (International Agency for Research on Cancer) en JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) gekomen tot TDI-waarden voor een aantal mycotoxinen voor de mens (Ottener & Majerus, 2001; zie tabel 1).

Tabel 1 Toelaatbare dagelijkse opname van mycotoxinen bij de mens

mycotoxine	norm blootstelling (g/kg LG ¹ /dag)
AFB	ALARA principe ²
OTA	TDI ³ : 0,005
FB	TDI : 2,0
DON	t-TDI ⁴ : 1,0
ZEN	t-TDI: 0,2
PAT	PMTDI ⁵ : 0,4

- 1) LG - lichaamsgewicht.
- 2) ALARA principe - As Low As Reasonably Achievable.
- 3) TDI - Tolerable Daily Intake.
- 4) t-TDI - temporary Tolerable Daily Intake.
- 5) PMTDI - Provisional Maximum Tolerable Daily Intake.

In Nederland kwam de Gezondheidsraad (publicatie nr. 2001/23) tot de conclusie dat de schadelijke effecten van DON vrijwel zijn uitgesloten bij blootstelling aan DON tot 0,5 µg/kg lichaamsgewicht per dag. Dit is lager dan de voorlopige TDI-waarde van 1 µg/kg lichaamsgewicht per dag in tabel 1. Om blootstellingen aan mycotoxinen boven de genoemde TDI-waarden te voorkomen, is het voor een aantal voedingsmiddelen en ingrediënten voor voedingsmiddelen noodzakelijk om (wettelijke) Maximale Limiet (ML)- waarden te hanteren. De FAO heeft de wereldwijde reguleringen voor mycotoxinen in voedingsmiddelen in een compendium samengevat (FAO, 1997).

Bij landbouwhuisdieren wordt tot op heden het NOAEL/TDI-model minder verfijnd toegepast dan bij de mens. Het is niet goed mogelijk om beschikbare toxicologische gegevens van proefdieren (rat, muis) te selecteren en te vertalen naar landbouwhuisdieren (Fink-Gremmels, p.m.). Voor de meeste mycotoxinen zijn namelijk alleen toxiciteitsgegevens na parenterale toediening beschikbaar. De gegevens zijn voor de risicoschatting van een mycotoxineblootstelling via het voer niet geschikt. De uiteindelijke schadelijke effecten voor een dier zijn namelijk dosisafhankelijk en worden dus bepaald door de biologische beschikbaarheid, die zeer variabel is van ca. 1% bij FB tot 65% bij OTA. Wel worden pogingen ondernomen om op basis van toxicologische experimenten bij de doeldieren zelf een „No Observed Adverse Effect Level“ oftewel een Geen Effect (GE)- waarde vast te stellen.

Deze waarde wordt niet vertaald in een TDI-waarde maar direct in een Maximale Limiet (ML)-waarde voor mengvoer en soms voor een aantal relevante grondstoffen. Daardoor wordt nauwelijks rekening gehouden met verschillen in voeropname van een diercategorie tijdens de mestperiode. De reden is dat er voor landbouwhuisdieren minder financiële middelen beschikbaar zijn voor toxicologisch onderzoek dan voor de mens én dat noodzaak daartoe minder is. Het rantsoen van landbouwhuisdieren is namelijk veel minder divers dan van de mens.

Pluimvee en varkens krijgen veelal alleen mengvoer, zodat de TDI eenvoudig naar een ML-waarde van mengvoer kan worden vertaald. Voor herkauwers ligt de zaak gecompliceerder, omdat het rantsoen niet alleen bestaat uit mengvoer maar ook uit ruwvoer, dat een substantieel deel van het rantsoen uitmaakt. Het feit dat bij vleesvarkens in toenemende mate natte bijproducten worden gevoerd en bij vleeskuikens losse tarwe wordt verstrekt, maakt dat de geschetste benadering wel aanvullingen behoeft.

In deze deskstudie worden op basis van de beschikbare gegevens in de literatuur (bijlagen 1 t/m 5) GE-waarden voor pluimveevoeders en varkensvoeders afgeleid.

6.5.2. Pluimveevoeders

GE-waarden van mycotoxinen worden, voor zover op basis van de literatuur mogelijk, voor vleeskuikens, leghennen, moederdieren en kalkoenen in tabel 2 aangegeven. Het betreffen richtwaarden daar allerlei factoren (zie toxicologie) de „No Observed Adverse Effect Levels“ kunnen beïnvloeden. De GE-waarden zijn gebaseerd op die concentratie mycotoxine waarbij geen effect meer waarneembaar was bij de in de betreffende studie bekeken parameter(s). In de bijlagen 1 en 2 zijn de betreffende studies cursief weergegeven. In situaties waar de Geen Effect-concentratie niet bekend is omdat de laagste concentratie ook een effect geeft, wordt deze in onderstaande tabel herkenbaar vermeld. In feite is een dergelijke waarde geen GE-waarde.

Tabel 2 GE-waarden voor mycotoxinen in pluimveevoeders (µg/kg)

mycotoxine	vleeskuikens	leghennen	moederdieren	kalkoenen
DON	4.100 (14;67)	5.000 (3;13)	2.500* (2;76)	4.400 (3;78)
NIV	2.500 (1;24)	-	-	-
T-2	400* (17;6)	2.000* (5;67)	1.000* (1;74)	2.000* (2;8)
DAS	500* (3;21)	2.000* (1;67)	500* (1;75)	-
OTA	500* (6;33)	500* (5;61)	500* (3;73)	1.000 (3;79)
ZEN	30.000 (4;38)	1.100 (2;63)	-	800.000* (2;103)
FB1	150.000 (2;29)	100.000* (1;69)	-	100.000* (2;29)
AFB1	200 (7;94)	1000* (2;55)	600* (1;71)	150 (4;78)
CPA	10.000 (2;51)	-	-	-
CIT	80.000 (4;49)	50.000 (1;70)	-	-
MON	15.000 (3;40)	50.000* (1;69)	-	100.000* (1;83)
Ergot Alkaloiden (%)	0,8 (3;52)	-	-	-

- Geen GE-waarde af te leiden.

(;) Aantal uitgevoerde studies en studie nr. in de bijlagen 1 en 2 waarop GE-waarde is gebaseerd.

* Laagst bestudeerde concentratie met een aantoonbaar effect.

De afgeleide GE-waarden vormen het uitgangspunt voor de in een later stadium te formuleren Maximale Limieten (ML-waarden) voor mycotoxinen in pluimveevoeders in Nederland.

6.5.3. Varkensvoerders

Op grond van de huidige kennis (zie bijlage 3 en 4) zijn de in tabel 3 weergegeven GE- waarden voor varkensvoerders afgeleid.

Tabel 3 GE-waarden voor mycotoxinen in varkensvoerders ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

mycotoxine	vleesvarkens	biggen	zeugen	opfokzeugen
DON	1.700 (8;129)	1.000 (11;105)	3.300 (2;137)	-
NIV	-	-	-	-
T-2	1.600 (2;125)	1.000 (2;110)	-	-
DAS	-	-	-	-
OTA	100 (5;131)	90* (4;122)	1.000 (2;135)	-
ZEN	250 (1;131)	50.000* (1;118)	180* (7;141)	1.000* (1;138)
FB1	25.000 (1;124)	40.000 (6;106)	100.000 (1;134)	-
AFB1	-	140* (3;115)	500* (1;124)	-
CPA	-	-	-	-
CIT	-	-	-	-
MON	-	50.000 (2;105)	-	-
Ergot alkaloïden	0,5* (2;132)	-	0,3* (1;124)	-

- Geen GE-waarde af te leiden.

(;) Aantal uitgevoerde studies en studie nr. in de bijlagen 3 en 4 waarop GE-waarde is gebaseerd.

* Laagst bestudeerde concentratie met een aantoonbaar effect.

De afgeleide GE-waarden vormen het uitgangspunt voor de in een later stadium te formuleren Maximale Limieten (ML-waarden) voor mycotoxinen in varkensvoerders in Nederland.

6.5.4. Voeders voor vleesvee

Er kunnen op basis van het literatuuronderzoek naar de belasting van vleesvee met mycotoxinen (zie bijlage 5) geen GE-waarden voor mycotoxinen in voeders voor vleesvee en vleeskalveren worden afgeleid. Dit betekent niet dat er in een later stadium geen ML- waarden kunnen worden geformuleerd.

6.6. Micotoxinenbelasting landbouwhuisdieren op grond van mycotoxinen inventarisatie grondstoffen

Er is een inschatting gemaakt van de belasting van de verschillende categorieën landbouwhuisdieren op basis van het gemiddelde gehalte en het maximale gehalte van de belangrijkste mycotoxinen in grondstoffen, zoals die uit deze inventarisatie naar voren komt. Als belangrijkste mycotoxinen zijn aangemerkt: AFB, DON, OTA, ZEN, FB en T-2 + HT-2. Het gemiddelde mycotoxinegehalte in de diverse grondstoffen is vastgesteld door per referentie het gemiddelde mycotoxinegehalte van het aantal positieve monsters per grondstof te vermenigvuldigen met het percentage positieve monsters en het aantal onderzochte monsters. Voor elke grondstof zijn deze getallen gesommeerd en vervolgens gedeeld door het aantal monsters. Aldus wordt een gewogen gemiddeld mycotoxinegehalte verkregen per grondstof.

Monsters waarin geen mycotoxine werd aangetroffen hebben op deze wijze een mycotoxinegehalte nul meegekregen, hoewel in feite het mycotoxinegehalte beneden de detectielimiet ligt en dus niet noodzakelijkerwijs nul is. Het maximale mycotoxinegehalte van een grondstof is vastgesteld door eenvoudigweg het gemiddelde van de maximale waarden in alle studies die per grondstof beschikbaar waren, te nemen. Het gehalte aan mycotoxinen in de ruwvoerders maïssilage en grassilage is op dezelfde wijze vastgesteld, waarbij beschimmelde monsters niet zijn meegenomen. Bovendien is in dit overzicht geen rekening gehouden met enkele hoge DON- gehalten in maïssilage (4.070 en 8.690 µg/kg).

In tabel 4 zijn de aldus verkregen mycotoxinegehalten voor de belangrijkste veevoedergrondstoffen weergegeven.

Tabel 4: Gemiddeld en maximaal mycotoxinegehalten (µg/kg) in grondstoffen op basis van de uitgevoerde inventarisatie*

	AFB1		DON		OTA		ZEN		FB		T-2 + HT-2	
	gem.	max.	gem.	max.	gem.	max.	gem.	max.	gem.	max.	gem.	max.
Bietenpulp												
Citruspulp	0,07	2,0							0,8	5		
Erwten			46	330	2,24	40,0		11			5,6	56
Gerst	0,36	2,0	105	1284	4,20	78,6	2,5	61	267,0	300	9,4	197
Kokosschilfers	11,0	72,0			4,50	16,0						
Maïs	3,28	115,0	505	2578	0,61	23,9	88,4	2080	493,0	3081	2,8	130
Maïsglutenvoer	1,80	31,1	455	1645	0,14	1,0	47,1	280	240,0	650		
Palmpitschilfers	0,06	7,0							1,2	5		
Raapzaadschr.												
Rogge			96	1703	0,98	17,8	5,3	165				
Sojahullen							294,0	1350				
Sojaschroot	0,06	25,0			0,13	3,7	88,2	860	4,0	7		
Tapioca	0,17	1,0					2,8	16				
Tarwe	0,14	4,7	324	7695	3,28	106,0	67,2	1036	22,0	106	4,7	125
Tarwegries			119	1060	2,55	42,0	16,0	350	3,5	8		
Triticale			40	340			8,6	79				
Zonnebl.z.schr.	3,87	75,8			0,29	3,2			41,0	41		
Graiskuil												
Maïskuil			917	4618			72,0	620				

* Daar waar geen getal is ingevuld zijn geen gegevens bekend.

Uit tabel 4 komt naar voren dat voor AFB de risicovolle grondstoffen mais, maisglutenvoer, kokosschilfers en zonnebloemzaadschroot zijn. Voor DON zijn dat granen, maïs en maïskuil en voor OTA granen (tarwe, gerst, rogge) en erwten. Maïs (incl. maisglutenvoer en maïskuil) is de risicovolle grondstof voor ZEN, maar ook soja(hullen) en tarwe bevatten veel ZEN. FB is hoog in maïs en matig in tarwe en gerst. T-2-toxine, inclusief HT-2-toxine, komt voor in erwten, mais, tarwe en gerst. Deze bevindingen komen heel goed overeen met de inventarisatie in de programmeringsstudie „Mycotoxinen in de dierlijke productieketen“ van het Rikilt (Kloet et al., 2002).

Op basis van gemiddelde voersamenstellingen per diercategorie (bijlage 6) is het gemiddelde mycotixnengehalte van voeders voor pluimvee, varkens en rundvee berekend. Ook is het maximale mycotoxinengehalte van dergelijke voeders berekend („worst-case scenario“). De resultaten van deze exercitie zijn vermeld in tabel 5 en geven slechts een indruk van gemiddelde en maximale belasting van landbouwhuisdieren en niet meer dan dat.

Tabel 5 Berekend gemiddeld en maximaal mycotoxinengehalte ($\mu\text{g}/\text{kg}$) van voeders voor landbouwhuisdieren op basis van de mycotoxineninventarisatie van diervoedergrondstoffen

	AFB1		DON		OTA		ZEN		FB		T-2 + HT-2	
	gem.	max.	gem.	max.	gem.	max.	gem.	max.	gem.	max.	gem.	max.
Vleeskuiken	0,06	2,2	18	198	0,14	4,6	4,6	50	7	25	0,23	3,1
Leghen	0,18	6,0	30	404	0,12	5,0	6,6	32	23	3	0,24	3,7
Kalkoen	0,17	6,3	55	805	0,48	12,5	15,7	122	19	20	0,77	1,1
Vleesvarken	1,00	29,0	335	5793	3,43	91,4	83,7	1150	128	386	4,90	123,8
Big	0,26	6,3	65	917	1,35	28,4	10,9	181	86	183	2,79	62,6
Dragende zeug	0,81	22,6	182	3390	2,90	65,6	207,9	1346	58	93	2,91	69,6
Lacterende zeug	0,98	25,2	285	5834	4,62	113,9	83,9	1160	146	217	7,29	169,9
Melkkoe	1,57	26,1	1840	8391	0,81	13,8	183,8	1456	97	402	0,58	19,8
Vleeskalf	2,01	1325	1325	7110	1,04	17,6	154,4	1375	123	513	1,00	25,2
Vleesstier	1,20	2115	2115	10916	0,62	10,6	196,1	1718	74	38	0,44	15,1

Deze modelberekening, ook al geeft die slechts een indruk, brengt een aantal interessante punten aan het licht. AFB is vanwege de strikte EU-regelgeving geen probleem in diervoeders. Met een gemiddeld AFB1-gehalte van 1,57 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in voer voor melkvee blijft deze ruim onder de EU-norm. Deze norm kan nog wel overschreden worden, wanneer uitgegaan wordt van de maximaal gevonden gehalten.

DON in voer voor varkens, de meeste kritische diersoort, ligt bij een gemiddelde mycotoxinen-besmetting ver onder de GE-waarde (tabel 3) en Nederlandse norm (tabel 10). Problemen te over ontstaan bij maximale besmetting van voer bij varkens en kalveren, maar niet bij pluimvee en melkvee. OTA geeft bij een gemiddelde maar ook bij een maximale besmetting geen problemen bij de meest kritische diersoort varkens. Deze conclusie komt overeen met de bevinding dat OTA minder in grondstoffen wordt aangetroffen en er duidelijk sprake is van een teruglopende tendens, ook in Scandinavische landen.

Voor ZEN bij zeugen ligt dat duidelijk anders. Het gemiddelde ZEN-gehalte in voeders voor dragende zeugen van 207,9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ligt boven de GE-waarde (tabel 3) en de richtlijnen daarvoor in Duitsland en Oostenrijk van 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ voer. Maatregelen zijn noodzakelijk. Voor lacterende zeugen is het probleem in mindere mate aanwezig.

De waarden voor maximale ZEN belasting geven aan dat ook problemen bij vleesvarkens te verwachten zijn, in veel mindere mate bij vleesvee, maar niet bij pluimvee. FB vormt in tegenstelling tot ZEN geen enkel probleem in West-Europa. T-2 en HT-2 tenslotte lijken ook niet te resulteren in problemen in de dierlijke productie.

Een duidelijke conclusie uit deze modelberekening, waarmee niet meer dan een indruk omtrent de mycotoxinenbelasting van landbouwhuisdieren werd beoogd, is dat ZEN in diervoedergrondstoffen (mais, tarwe, soja) in West-Europa negatieve effecten heeft op de gezondheid en reproductieresultaten van zeugen. DON heeft bij hoger dan gemiddelde besmetting van grondstoffen in voer voor varkens en witvleeskalveren negatieve effecten op de dierprestaties.

Op basis van risico analyse moet eigenlijk duidelijk worden hoe groot de kans is dat er op bedrijfsniveau mycotoxicose kan optreden door een hoog mycotoxinegehalte in één of meer van de grondstoffen die in mengvoer worden verwerkt.

6.7. Inventarisatie van mycotoxinen normen voor landbouwhuisdieren

In een aantal landen hebben instanties Maximale Limieten, zogenoemde ML-waarden, vastgesteld voor enkele mycotoxinen in voeders voor pluimvee, varkens en rundvee. Deze ML-waarden betreffen advieswaarden.

In Duitsland zijn op basis van literatuuroverzichten van Dänicke et al. (2000) en Bauer (2000) oriëntatiewaarden voor kritische concentraties voor DON en ZEN in voeders voor varkens, herkauwers en pluimvee opgesteld (Dänicke et al., 2001; zie tabel 6). Deze ML-waarden zijn in een aantal gremia bediscussieerd, zoals de German Society of Mycotoxin Research en de German Agricultural Society, waarna ze zijn gepubliceerd door het Duitse Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten (LNV-Duitsland).

Tabel 6 Oriëntatiewaarden voor kritische concentraties DON en ZEN in voeders voor varkens, herkauwers en pluimvee ($\mu\text{g}/\text{kg}$, 88% droge stof) in Duitsland

Diersoort of – categorie	DON	ZEN
Varkens		
Opfokzeugen	1.000	50
Vleesvarkens en zeugen	1.000	250
Herkauwers		
Kalveren	2.000	250
Pinken en melkkoeien	5.000	500
Vleesvee	5.000	- ¹⁾
Pluimvee		
Leghennen, vleeskuikens	5.000	- ¹⁾

¹⁾ Geen kritische concentratie noodzakelijk volgens de huidige kennis.

De oriëntatiewaarden in tabel 6 zijn in een consensusvergadering tussen de verschillende belanghebbenden (industrie en overheid) ontstaan, maar voldoen niet aan een strikt wetenschappelijke toetsing.

In Oostenrijk heeft men eveneens oriëntatiewaarden voor DON en ZEN opgesteld, die strenger zijn dan de Duitse waarden (ALVA, 1999; tabel 7).

Tabel 7 Oriëntatiewaarden voor kritische concentraties DON en ZEN in voeders voor varkens, herkauwers en pluimvee ($\mu\text{g}/\text{kg}$) in Oostenrijk

Diersoort of – categorie	DON	ZEN
Varkens		
Zeugen	500	50
Vleesvarkens	500	250
Herkauwers		
Vleesvee	1.000	- ¹⁾
Pluimvee		
Leghennen, moederdieren	1.000	- ¹⁾
vleeskuikens	1.500	- ¹⁾

¹⁾ Geen kritische concentratie noodzakelijk volgens de huidige kennis.

De Oostenrijkers geven aan dat bij overschrijding van deze waarden klinische verschijnselen kunnen optreden bij de landbouwhuisdieren.

De Food and Drug Administration (FDA) in de Verenigde Staten heeft de autoriteit om regelgeving voor mycotoxinen in diervoeders en diervoedergrondstoffen uit te vaardigen. Daarnaast heeft de FDA voor enkele mycotoxinen (concept)advies ML-waarden opgesteld.

De FDA heeft op basis van wetenschappelijk onderzoek een ontwerp-aanbeveling opgesteld voor ML-waarden voor totaal fumonisinen (FB1 + FB2 + FB3) in complete voeders en voor de veevoedergrondstof maïs en maïsproducten (FDA, 2000). In tabel 8 is deze concept-aanbeveling weergegeven, met de kanttekening dat deze op de Amerikaanse situatie is afgestemd. Het is opmerkelijk dat FB in Noord- en Zuid Amerika een belangrijk probleem vormen en men hier de haalbaarheid van een wettelijk voorstel in het besluit heeft laten meewegen.

Tabel 8 FDA concept-aanbeveling ML-waarden voor totaal fumonisinen ($\mu\text{g}/\text{kg}$) in diervoeders en maïs(bijproducten)

Diersoort of – categorie	Maïs en maïs- bijproducten ¹⁾	Totale rantsoen
Varkens	20.000	10.000
Herkauwers		
Melkkoeien	30.000	15.000
Vleesvee > 3 maanden	60.000	30.000
Pluimvee		
Vleeskuikens, kalkoenen	60.000	30.000
Leghennen	30.000	15.000

¹⁾ Uitgangspunt is dat er maximaal 50% in het voer wordt opgenomen.

De FDA heeft geen advies ML-waarden voor ZEN maar verwijst naar DON als indicatortoxine voor een fusariumbesmetting. De FDA heeft aanwijzingen dat NIV tien maal meer toxisch is dan DON, maar er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor advies ML-waarden. Als richtlijn wordt 200 µg/kg voer gesuggereerd (FDA, 1999). Voor OTA, T-2, CPA en CIT zijn geen advieswaarden voor landbouwhuisdieren gepubliceerd.

Canada heeft in het kader van het nationale voer inspectieprogramma voor DON en HT-2- toxine advieswaarden uitgegeven (FAO, 1997; zie tabel 9).

Tabel 9 Canadese advies ML-waarden (µg/kg) voor mycotoxinen in diervoeders

Diersoort of – categorie	DON	HT-2	Alle mycotoxinen
Vleesvee en pluimvee	5.000	100	-
Varkens, kalveren en melkkoeien	1.000	25	-
Reproductiedieren	-	-	0

De basis van deze ML-waarden berust op risico-evaluaties, uitgevoerd door de Canadese overheid. De ML-waarde nul voor alle mycotoxinen in voeders voor reproductiedieren lijkt evenwel minder realistisch en dient mogelijk opgevat te worden als een streven.

In Nederland tenslotte is in het kader van de kwaliteitsborging door het Productschap Diervoeder per 1 januari 2000 een norm voor DON in graan(bijproducten) en volledig meng- voer vastgesteld (PDV, 2000; zie tabel 10).

Tabel 10 Nederlandse norm voor DON in graanproducten en volledig mengvoer

Diersoort of – categorie	Graan(producten) (µg/kg)	Volledig mengvoer (µg/kg)
Varkens	5.000	1.000
Rundvee en pluimvee	10.000	5.000
Kalveren tot 4 maanden	5.000	2.000
Melkvee en legkippen	5.000	3.000

In kwaliteitsprogramma's van Nederlandse mengvoerbedrijven worden, naast de wettelijke normen, interne richtlijnen gehanteerd voor mycotoxinen. Cehave-Landbouwbelang bijvoorbeeld (Spreeuwenberg, 2001) hanteert voor ZEN een maximumwaarde van 500 µg voer/kg en voor OTA een waarde van 5 µg /kg voor graan en graanbijproducten. De ML- waarde voor ergot alkaloiden in voer bedraagt 0,1%.

6.8. Inventarisatie nationale en internationale regelgeving voor mycotoxinen in diervoeder(grondstoffen)

In een groot aantal landen bestaat regelgeving voor mycotoxinen in diervoeders en/of diervoedergrondstoffen, die evenwel bijna uitsluitend is toegespitst op aflatoxine (FAO, 1997). Omdat in de Europese Unie regelgeving voor aflatoxine bestaat, die niet aan discussie onderhevig is, zal de regelgeving voor aflatoxine in de verschillende landen hier buiten beschouwing worden gelaten. Regelgeving voor granen voor humane consumptie is niet weergegeven om verwarring te voorkomen. De reden waarom regelgeving voor bepaalde mycotoxinen in sommige diervoedergrondstoffen bestaat is afhankelijk van velerlei factoren, zoals de beschikbaarheid van toxicologische gegevens, het voorkomen in grondstoffen, beschikbare analysemethoden en handelsafspraken. De rationale is vaak niet te doorgronden. De FAO (1997) pleit dan ook voor een geharmoniseerde en rationele aanpak. Achtereenvolgens wordt weergegeven de EU-regelgeving voor aflatoxine (tabel 11), de Amerikaanse regelgeving voor DON (tabel 12) en de Israelische en Roemeense regelgeving voor mycotoxinen.

Tabel 11 EU-regelgeving voor aflatoxine in diervoeder(grondstoffen)

Diersoort of – categorie	ML-waarde AFB1 (g/kg)
Melkkoeien	5
Kalveren en lammeren	10
Ander vee, schapen en geiten	50
Varkens, pluimvee (ouder)	20
Andere dieren	10
Grondstoffen ¹⁾ m.u.v. maïs, palmpit, grondnoot, katoenzaad	50
Kokosnoot, babassu en producten afkomstig van de processing daarvan ¹⁾	20

¹⁾ Vanaf 1 augustus 2003 (Anonymous, 2002).

De FDA heeft in Amerika voor DON in granen en graanbijproducten de volgende regelgeving voor ML-waarden en maximale verwerkingspercentages uitgevaardigd.

Diersoort of – categorie	Maximaal percentage graan plus graanbijproducten in voer	ML-waarde
Varkens	20	5.000
Pluimvee	50	10.000
Vleesvee > 4 maanden	50	10.000
Overig (melkvee)	40	5.000

In Israel is er een regelgeving voor granen die in diervoedergrondstoffen worden verwerkt. Deze granen mogen niet meer bevatten dan 20 µg AFB1/kg, 300 µg OTA/kg, 100 µg T-2- toxine/kg en 1.000 µg DAS/kg. De maximaal te verwerken percentages granen in het voer zijn niet vermeld evenmin als de uiteindelijk toegestane concentraties mycotoxinen in het eindvoer.

In Roemenië bestaat er een wettelijke regelgeving voor alle diervoedergrondstoffen, die niet meer dan 50 µg AFB/kg, 30 µg PAT/kg, 5 µg OTA/kg en 5 µg DON/kg mogen bevatten.

Het is vreemd dat er een regelgeving is voor PAT voor alle diervoedergrondstoffen.

De vermelde regelgevingen, behalve die van het PDV voor DON, dateren van voor 1995, toen de FAO een inventarisatie van bestaande regelgevingen in diverse landen heeft gemaakt. Momenteel is het RIVM in opdracht van de FAO bezig een update te maken van de huidige regelgevingen voor mycotoxinen in alle landen van de wereld. Deze update zal in 2003 verschijnen (van Egmond, p.m.).

Op termijn zijn voorts aanbevelingen van het Scientific Committee on Animal Nutrition (SCAN) aan de Europese Commissie te verwachten voor (herziene) ML-waarden in diervoeders voor de mycotoxinen aflatoxine, ochratoxine A, fumonisinen, trichothecenen, zearalenon, moniliforme en mycofenolzuur.

Momenteel is de werkgroep „Products of micro-organisms”, ingesteld door SCAN, bezig een basisdocument op te stellen voor elk van de eerdergenoemde mycotoxinen. In het document komt aan de orde: voorkomen en blootstelling, humane gezondheidsaspecten, diergezondheidsaspecten, analytische procedure en monsterneming en tenslotte worden conclusies getrokken en aanbevelingen aan SCAN gegeven.

De Codex Alimentarius is bevoegd om internationale wetgeving voor mycotoxinen in diervoeders uit te vaardigen. Daartoe werkt de FAO/WHO Codex Alimentarius Commission (CAC) wetgeving uit op basis van opdrachten aan het Codex Committee for Food Additives and Contaminants (CCFAC). Het is de rol van het Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) om de CCFAC te voorzien van wetenschappelijke informatie. De CAC heeft in 1997 de Codex General Standards for Contaminants and Toxins in Food (GSCFT) geaccepteerd, die ook diervoeders en diervoedergrondstoffen omvat. Het is de bedoeling dat de GSCFT ML-waarden voor verontreinigingen en toxinen, waaronder mycotoxinen, voor voedingsmiddelen en diervoeder(grondstoffen) gaat bevatten (Berg, 2001). Naar verwachting zal de beoordeling van de humane blootstelling aan mycotoxinen worden behandeld, waarbij een begin wordt gemaakt met ML-waarden van mycotoxinen voor voedingsmiddelen.

De conclusie is dat er op Europees niveau door SCAN grondig wordt gewerkt aan ML-waarden van mycotoxinen voor diervoeders. Het resultaat wordt echter niet op korte termijn voorzien. Duitsland is hierop vooruitgelopen door op basis van literatuur en eigen onderzoek advies ML-waarden op te stellen voor DON en ZEN in diervoeders. Nederland is ten dele gevolgd door te komen met normen voor DON in diervoeder(grondstoffen).

De aanbeveling is dat Nederland zich gaat verdiepen in de noodzaak om eventueel advies ML-waarden voor ZEN, T-2-toxine, DAS, OTA en FB op te stellen. Advies ML-waarden voor FB worden aanbevolen om in het kader van een goede kwaliteitszorg import van substantieel met FB besmette partijen mais tegen te kunnen gaan. Voorts dienen GAP (Good Agricultural Practice) richtlijnen met betrekking tot P. roqueforti opgesteld te worden.

7. Overdracht van mycotoxinen of metabolieten daarvan naar het dierlijk product

7.1. Algemeen

De mens wordt via plantaardige voedingsmiddelen en via voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong blootgesteld aan mycotoxinen. De opname van mycotoxinen via dierlijke producten is indirect, daar het productiedier eerst zelf mycotoxinen heeft moeten opnemen. De directe opname van mycotoxinen via plantaardige voedingsmiddelen vormt het merendeel van de totale mycotoxinenopname door de mens (Kloet et al., 2002) en is wereldwijd nog steeds een probleem voor de volksgezondheid, met name in ontwikkelingslanden. Ook gefermenteerde voedingsmiddelen zoals gefermenteerde granen en worsten en schimmelkazen kunnen mycotoxinen bevatten.

Opname van mycotoxinen via dierlijke producten is mogelijk via primaire producten (spier vlees, orgaan vlees, melk, eieren) maar ook via producten waaraan dierlijke bestanddelen, zoals bloed, zijn toegevoegd. Daarnaast kan de mens via dierlijke producten ook de metabolieten van mycotoxinen opnemen, die in een enkel geval zelfs schadelijker zijn dan het mycotoxine zelf (α -zearalenol).

Er wordt een overzicht gegeven van de bestaande kennis over de overdracht van mycotoxinen naar dierlijke producten met uitzondering van melk, omdat NIZO Food Research daaraan reeds aandacht besteedt (Driehuis en te Giffel, 2002).

7.2. Proces van mycotoxinenoverdracht

De overdracht van mycotoxinen van diervoeder naar dierlijk product omvat alle processen die kunnen plaatsvinden tussen mycotoxinenopname met het voer en uiteindelijke opslag in weefsels, organen of voortbrengingsproducten (eieren, melk). De overdracht wordt uitgedrukt als overdrachtsfactor of als overdrachtspercentage. De overdrachtsfactor is de verhouding tussen de mycotoxinenconcentratie in weefsel en voer en vormt een kwalitaetieve maat. Het overdrachtspercentage is een kwantitatieve maat en is het percentage van de totale mycotoxinenopname dat wordt teruggevonden in weefsels, organen of voortbrengingsproduct.

Het lot van mycotoxinen in het dierlijk lichaam hangt af van de mate en snelheid van absorptie uit het maag-darmkanaal, de verdeling over de weefsels, de biotransformatie en het uitscheidingsproces inclusief overdracht naar vlees, eieren of melk. Vanzelfsprekend zijn er verschillen tussen diersoorten. De mate waarin deze processen plaatsvinden, wordt tevens bepaald door de fysische en chemische eigenschappen van de mycotoxinen en de interactie met weefsels en organen waar metabolisering plaatsvindt.

De verschillende factoren die van belang zijn bij de overdracht van mycotoxinen van voer naar dierlijk product, worden besproken (Galtier, 1998).

7.2.1. De diersoort

Het zal duidelijk zijn dat er verschil in overdracht van mycotoxinen bestaat tussen diersoorten. Herkauwers hebben een pens waarin micro-organismen actief zijn die mycotoxinen in belangrijke mate kunnen afbreken (Kiessling et al., 1984), waardoor de overdacht lager is. Protozoa hebben in de pens een groot aandeel in de afbraak van mycotoxinen. Eventuele relevante verschillen per factor tussen landbouwhuisdieren worden aangestipt.

7.2.2. Absorptie uit het maagdarmkanaal

Absorptie van mycotoxinen uit het maagdarmkanaal en afgifte in de bloedbaan is de eerste stap in het overdrachtsproces. Er zijn drie manieren voor stoffen om de mucosa te passeren, namelijk waterige diffusie, lipofiele diffusie en gefaciliteerd transport via een carrier. Bij mycotoxinen vindt geen gefaciliteerd transport plaats maar is er sprake van diffusie. De lipofiele eigenschappen van het mycotoxine en de mate van ionisatie bij de heersende pH ter plaatse in het maagdarmkanaal zijn bepalend. Lipofiele diffusie vindt plaats bij aflatoxine en zearalenon; deze zijn tamelijk lipofiel. Bij vetrijke voeders zal de absorptie van lipofiele mycotoxinen via vet groter zijn dan bij vetarme voeders; een reden waarom er een grote biologische spreiding bestaat in absorptie van mycotoxinen. Ochratoxine A, met fenol en carboxylzuurgroepen, heeft zwak zure eigenschappen, net als citrinine en cyclopiazonzuur. Er vindt voornamelijk waterige diffusie van geïoniseerde (geladen) moleculen plaats. De mate van absorptie uit het maagdarmkanaal kan worden bepaald door concentratiemetingen van het mycotoxine in het bloed na orale toediening (absorptiecurve). Uit dergelijke experimenten is gebleken dat de absorptie van fumonisinen uitermate gering is (0-6%) bij herkauwers, varkens en pluimvee. De absorptie van cyclopiazonzuur, diacetoxyscirpenol (DAS) en patuline is snel en vrijwel volledig. De trichothecenen, waaronder DON, worden bij varkens voor circa tweederde deel geabsorbeerd.

7.2.3. Farmacokinetiek van mycotoxinen

Farmacokinetiek kan worden gedefinieerd als de wiskundige beschrijving van concentratieveranderingen van in dit geval mycotoxinen in bloedplasma als functie van de tijd. Na absorptie worden mycotoxinen via het bloed door het lichaam verspreid. Er vindt daarbij interactie plaats met plasma-eiwitten en rode bloedcellen. Zearalenon bindt met name aan rode bloedcellen. Ochratoxine A bindt reversibel sterk aan plasma-eiwitten, sterk aan die van het varken maar veel minder sterk aan die van pluimvee. Ook citrinine bindt sterk aan plasma-eiwitten. Aflatoxine bindt voornamelijk reversibel aan albumine. Dit alles heeft invloed op de farmacokinetiek, die wordt beschreven met parameters als o.a. de biologische halfwaardetijd in het bloed ($t_{1/2}$). De halfwaardetijd van fumonisinen is heel kort, hetgeen betekent dat fumonisinen snel worden gemetaboliseerd en/of uitgescheiden uit het lichaam. Citrinine, cyclopiazonzuur en ochratoxine A blijven lang in het bloed, voornamelijk door de sterke binding aan plasma-eiwitten. Trichothecenen daarentegen worden snel verspreid over het gehele lichaam en worden snel in weefsels opgenomen.

7.2.4. Metabolisme van mycotoxinen

Mycotoxinen worden net als vele andere giftige stoffen zoveel mogelijk onschadelijk gemaakt door biotransformatie (Hussein et al., 2001). Biotransformatie vindt voornamelijk plaats door het microsomaal cytochroom P450 systeem, dat in hoge concentraties in de lever aanwezig is, maar ook in andere weefsels voorkomt. Biotransformatie bestaat veelal uit twee basisstappen, namelijk aantasting of openbreken van het mycotoxinenmolecuul, o.a. door hydroxylatie of (ep)oxidatie en koppeling van het aangetaste molecuul aan een ander molecuul (o.a. glucuronzuur).

Deze laatste stap heet conjugatie waardoor het geheel beter wateroplosbaar wordt en gemakkelijker met de urine kan worden uitgescheiden. Op dit metabolisme-basisprincipe bestaan allerlei varianten, terwijl meerdere varianten naast elkaar werkzaam kunnen zijn.

Het metabolisme van aflatoxine is van alle mycotoxinen het meest bestudeerd en vrijwel volledig gekend. Aflatoxine B1 wordt daarbij o.a. gehydroxyleerd tot aflatoxine M1, dat beter wateroplosbaar is en daardoor mede in de melk terecht komt (Hussein et al., 2001). Aflatoxine kan echter omgezet worden in epoxide, een typisch voorbeeld van het feit dat biotransformatie soms tot zeer toxische metabolieten kan leiden.

Trichothecenen worden over het algemeen snel gehydrolyseerd, geoxideerd, ge- epoxydeerd en/of aan gluconzuur geconjugeerd. Door deze snelle metabolisatie worden trichothecenen in veel geringere mate overgedragen naar het dierlijke product (Bauer, 1995). Anders is dat bij ochratoxine A. Dit mycotoxine heeft een hoge halfwaardetijd, die gerelateerd is aan een hoge mate van eiwitbinding. Deze eiwitbinding verklaart ook de ophoping in dierlijk weefsel (binding aan eiwitten in spieren en accumulatie in de nieren). Opvallend is het verschil in halfwaardetijd van ochratoxine A tussen varkens en pluimvee met respectievelijk $t_{1/2}$ -waarden van 90 en 4 uur (Galtier, 1998). OTA wordt gehydroxyleerd tot ondermeer 4OH-OTA alsmede gegluconideerd. Over de rol van de biotransformatie voor de toxiciteit dienen nog aanvullende onderzoeken gedaan te worden.

Zearalenon wordt snel gemetaboliseerd door landbouwhuisdieren en hoofdzakelijk uitgescheiden als wateroplosbaar glucuronide. Een tweetal metabolieten van zearalenon, α -zearalenol en zeranol verdienen aandacht. Alpha-zearalenol wordt door oxidatie van zearalenon in de darmmucosa en de lever gevormd en is schadelijker dan het oorspronkelijke mycotoxine. Deze metaboliet heeft namelijk een veel hogere affiniteit voor de oestrogeen receptor dan zearalenon zelf, hetgeen betekent dat het een veel sterkere oestrogene werking heeft.

Fitzpatrik et al. (1989) vonden dat de bindingsaffiniteit voor de uterus oestrogeen receptor van varkens voor α -zearalenol 138 bedraagt tegenover 7,4 voor zearalenon, dit t.o.v. 100 voor diethylstilbestrol. Zeranol wordt in de pens van herkauwers via twee tussenstappen uit zearalenon gevormd. Het probleem daarbij is dat zeranol bekend staat als een anabole groeibevorderaar, die sinds 1988 door de EU is verboden. Op voorhand is moeilijk uit te maken of zeranol oneigenlijk is gebruikt of dat het afkomstig is van het mycotoxine zearalenon. Recent is daarom geadviseerd om het gehele metabolietenspectrum van zearalenon te bepalen om dit onderscheid te kunnen maken bij vleesvee (Jonker et al., 1999).

Ergot alkaloiden worden door enzymen van het P450-systeem gehydroxyleerd of gedealkyleerd, waarna ze gemakkelijker kunnen worden uitgescheiden.

Fumonisin worden gemetaboliseerd door landbouwhuisdieren, maar hierover is weinig bekend. Een mogelijke reden hiervoor is dat ze nauwelijks worden opgenomen uit het maag-darmkanaal. Hierdoor zijn wel de tolerantiewaarden voor fumonisin veel hoger dan voor andere mycotoxinen.

Het metabolisme van mycotoxinen is van belang voor een beter begrip van de verdelings- en uitscheidingsprocessen van mycotoxinen of metabolieten in het lichaam.

7.2.5. Verdeling van mycotoxinen over de weefsels

De verdeling van mycotoxinen over de weefsels wordt per (groep) mycotoxinen besproken.

7.2.5.1. Aflatoxine B1 wordt in de lever snel omgezet tot verschillende metabolieten zoals o.a. aflatoxine M1, die meer wateroplosbaar zijn en daardoor gemakkelijker kunnen worden uitgescheiden.

Ochratoxine A blijft bij varkens vooral in de nieren achter, maar ook in spierweefsel, lever en vet. Indien circa een week voor het slachten van varkens schoon voer wordt gegeven, neemt het OTA-gehalte in spierweefsel en bloed af. De halfwaardetijd van OTA bij varkens bedraagt 88 uur. Bij pluimvee hoopt OTA zich op in de nieren, lever, spierweefsel, maar niet in vet.

Trichothecenen worden snel gemetaboliseerd en uitgescheiden, waardoor nauwelijks sprake is van ophoping in weefsel.

Fumonisin worden slecht geabsorbeerd en slechts geringe hoeveelheden komen terecht in lever en nieren.

Zearalenon en de metabolieten ervan blijven voornamelijk achter in de lever en mogelijk ook in vetweefsel.

Cyclopiazonzuur hoopt zich voornamelijk op in de lever, maar tevens in spierweefsel.

7.2.6. Uitscheidingsroutes van mycotoxinen

Uitscheiding van metabolieten van mycotoxinen vindt hoofdzakelijk plaats via de urine of via de gal in de mest. Daarnaast kan uitscheiding plaatsvinden met melk of via het ei. Uitscheiding via de urine vindt plaats met mycotoxinen die door biotransformatie en conjugatie meer wateroplosbaar worden gemaakt, zoals aflatoxine, ochratoxine A, zearalenon, citrinine en patuline. Citrinine wordt in de nieren actief uitgescheiden, terwijl ochratoxine A actief wordt geresorbeerd. Beide mycotoxinen geven nieraandoeningen.

Fecale uitscheiding van mycotoxinen kan betekenen dat er sprake is van een slechte absorptie, zoals in geval van fumonisin. Zearalenon, ochratoxine A, cyclopiazonzuur en aflatoxinen worden in belangrijke mate als conjugaat via de gal in de chymus uitgescheiden. In de darm kunnen ze vervolgens

door de microflora weer worden gedeconjugeerd en opnieuw opgenomen. Hun verblijf in het lichaam wordt door deze kringloop in de enterohepatische cyclus significant verlengd.

Zearalenon en metabolieten ervan worden door het lipofiele karakter ondermeer via het ei uitgescheiden.

7.2.7. Evaluatie mycotoxinenoverdracht binnen een familie

Uit de weergave van het proces van mycotoxinenoverdracht komt duidelijk naar voren dat binnen een familie van mycotoxinen met eenzelfde chemische structuur, sprake is van een identieke manier van overdracht. Dit is het geval met aflatoxinen, waar het accent ligt op aflatoxine B1 omdat die veruit het meest voorkomt, trichothecenen en fumonisinen.

De mycotoxinen zearalenon, ochratoxine A, citrinine, cyclopiazonzuur en patuline zijn óf het enige relevante mycotoxine binnen een familie (ochratoxine A) óf behoren niet tot een familie.

Een uitzondering is patuline van de *P. roqueforti*-toxinen. Van de overige *P. roqueforti*-toxinen, PR-toxine, mycofenolzuur, roquefortine C en penicillinezuur, is weinig bekend over het verloop van de overdracht.

7.3. Mycotoxinen in vlees, organen en eieren

7.3.1. Aflatoxine B1

In de afgelopen jaren is weinig onderzoek uitgevoerd naar het voorkomen van aflatoxine B1 in vlees, organen en eieren.

In de rapporten van Kloet (2002) en Jonker et al. (1999) wordt een overzicht gegeven van de verrichte studies. De studies zijn veelal uitgevoerd met zeer hoge gehalten aan AFB1 in het voer tot 800 µg/kg. Geringe concentraties AFB1 werden gevonden in lever, nieren en spiervlees van varkens (Bonini et al., 1995) terwijl geen residuen werden gevonden in organen en vlees van meststieren (Helferich et al., 1986).

Stolof & Trucksess (1978) vonden in eieren van leghennen uit het zuiden van de Verenigde Staten, een gebied waar pluimveegrondstoffen zwaar zijn besmet met aflatoxine, in slechts 1 van de 112 monsters AFB1, op een niveau van 0,06 ng/g eiwit. Deze waarde ligt ver beneden de grenswaarden voor AFB1 in voedingsmiddelen.

De conclusie is dat aflatoxine B1 in West-Europa zeker geen residu probleem vormt in vlees en eieren omdat de risicovolle grondstoffen bij import worden gecontroleerd op aflatoxine B1 en met aflatoxine B1 besmette grondstoffen in geringe percentages worden verwerkt in voer voor varkens en pluimvee.

7.3.2. Cyclopiazonzuur

Er zijn geen gegevens over het voorkomen van CPA in dierlijke consumentenproducten. Wel zijn enkele overdrachtstudies uitgevoerd. Byrem et al. (1999) voerden een overdrachtsproef uit met drie varkens met een voer met 10.000 µg CPA/kg. Na zes dagen werd in spiervlees 545 µg CPA/kg teruggevonden, een overdrachtsfactor van 0,055. Er werd een halfwaardetijd in bloed van 24 uur bepaald.

Hieruit blijkt dat CPA goed wordt gebonden aan plasma-eiwitten en substantieel wordt overgedragen. Ook bij pluimvee werd CPA teruggevonden in vlees en eieren (Norred et al., 1998; Dorner et al., 1987) na éénmalige dosering van 500 µg CPA per kg lichaamsgewicht. De conclusie uit de studies is dat CPA substantieel wordt overgedragen van voer naar dierlijke producten.

7.3.3. Fumonisin

Er zijn geen gegevens bekend over gehalten aan fumonisin in dierlijke producten. Wel is overdrachtsonderzoek uitgevoerd met fumonisin. Bij leghennen van 30 weken oud, die een orale dosis ¹⁴C-fumonisine B1 kregen, bleek dat nagenoeg alle radioactiviteit werd teruggevonden in de excreta. Het fumonisine-gehalte in organen en eieren was verwaarloosbaar (Vudathala et al., 1994). Bij varkens die 2.000-3.000 µg fumonisin/kg in het voer kregen, bleek dat fumonisin detecteerbaar waren in lever en nieren, maar niet in spiervlees en vet. Overigens was de opname van fumonisin uit het maagdarmkanaal van varkens laag, zo bleek uit onderzoek met ¹⁴C-fumonisine B1 (Prelusky, 1996). De conclusie is dat fumonisin in dierlijke producten geen residu probleem vormen.

7.3.4. Ochratoxine A

Ochratoxine A komt voor in vlees maar hoopt zich met name op in de nieren. Om die reden worden in Denemarken de nieren van slachtvarkens gescreend op OTA. Bij een waarde van > 25 µg OTA/kg in de nier wordt het hele varkenskarkas afgekeurd en tussen 10-25 µg/kg alleen de organen (Höhler, 1998). Uit een recent overzicht van Jorgensen & Petersen (2002) blijkt dat in Denemarken in 1999 OTA in varkensnieren voorkwam in gehalten van 0 tot 15 µg/kg (gem. 0,50 µg/kg) en in varkensvlees van 0 tot 2,9 µg/kg (gem. 0,12 µg/kg). De conclusie was dat het Deense controlesysteem voor OTA, dat in 1978 is ingevoerd, succesvol is. Kloet (2002) rapporteert dat in verschillende West-Europese landen OTA wordt aangetroffen in varkensnieren, maar dat gehalten boven de 10 µg/kg niet zijn gevonden. In varkensvlees zijn waarden gevonden tot 0,14 µg/kg, terwijl geen OTA is gevonden in pluimveevlees. Door de sterke binding aan plasma-eiwitten komt OTA in belangrijke mate in varkensbloed voor in gehalten tot 67,3 µg/kg, zo blijkt uit een overzicht van Fink-Gremmels (1989). De verwerking van varkensbloed(producten) in vleeswaren en worsten leidt tot een indirecte besmetting ervan met OTA, temeer daar OTA processtabiel is. In Nederland is in een survey begin jaren 90 evenwel geen OTA gevonden in vleeswaren en varkensbloedplasma.

Er zijn overdrachtsstudies met OTA uitgevoerd bij zowel varkens, pluimvee en rundvee. Bij runderen wordt OTA in de pens omgezet in minder giftige verbindingen, zoals de metaboliet ochratoxine alpha. Bij kalveren waar de pensflora in ontwikkeling is, is de afbraak minder volledig. Fink-Gremmels (1989) rapporteerde in haar overzicht over residuen van mycotoxinen in dierlijke producten dat OTA in spiervlees van kalveren aantoonbaar was bij een OTA-contaminatie van voer van 320-540 µg/kg. In kalfslever werd 5-10 µg OTA/kg gevonden.

In een overdrachtsstudie van Bauer et al. (1988) bleek dat van 1.300 µg OTA/kg in legvoer, dat gedurende 4 weken aan 13 leghennen werd verstrekt, het toxine terug was te vinden in zowel eiwit als eigeel in concentraties van respectievelijk 0,1 en 1,6 µg/kg. In de lever werd 9,1 µg OTA/kg gevonden. In de studie werd de bron van OTA (zuiver of besmette grondstof) niet vermeld. OTA wordt eveneens overgedragen naar pluimveevlees, maar voornamelijk naar nieren en lever (Micco et al., 1987).

Deze bevinding is gebaseerd op een studie met 17 vleeskuikens die gedurende 36 dagen voer kregen met 0,05 µg zuiver OTA/kg. Er werd 0,005 µg OTA/kg teruggevonden in de lever, slechts sporen OTA in de nieren en niets in vlees en vet.

De meeste overdrachtsstudies met OTA zijn uitgevoerd bij varkens; verklaarbaar gezien de lange halfwaardetijd van OTA in het bloed van varkens. Uit het meest recent gepubliceerde onderzoek van Lusky et al. (1998) blijkt dat van 100 µg zuiver OTA/kg in varkensvoer dat gedurende 90 dagen aan varkens werd gevoerd, respectievelijk in spiervlees, lever, nieren en vet 0,38, 1,26, 4,09 en 0,70 µg OTA/kg werd gevonden. De overdracht naar de nieren was het grootst, maar ook in de lever werd OTA teruggevonden. Wanneer het voer tevens is besmet met 1.000 µg zuiver DON/kg, blijkt dat de overdracht van OTA naar met name spieren en lever een factor 1,5 tot 2 hoger is. Er is dus sprake van een versterkend effect (synergetisch effect) door de aanwezigheid van DON in het voer. Aangezien in de praktijk de contaminatie van veevoedergrondstoffen met meerdere mycotoxinen tegelijk veelvuldig voorkomt is dit een punt van aandacht.

Bauer et al. (1990) vonden bij verstrekking van voer met een gehalte aan zuiver OTA van 1.000 µg/kg gedurende 14 dagen aan varkens, een OTA-gehalte in spiervlees, lever, nieren en bloed van resp. 3,3, 22,1, 6,3 en 307,0 µg/kg. Het bloed bevatte dus vooral OTA. Het feit dat het OTA-gehalte in de nieren nu lager was dan in de lever komt waarschijnlijk doordat de verstrekking van OTA gedurende kortere tijd heeft plaatsgevonden; in de nieren vindt vooral ophoping plaats.

OTA wordt niet alleen aangetroffen in voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong, maar wordt voornamelijk gevonden in voedingsmiddelen van plantaardige oorsprong. En wel in die voedingsmiddelen die een belangrijke plaats innemen in het consumptiepatroon van de mens, namelijk granen, brood, koffie, bier en wijn. Volgens Otteneder & Majerus (2001) dragen voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong slechts voor circa 8% bij aan de totale opname van OTA door de mens. De OTA contaminatie van dierlijke producten dient in deze context te worden geplaatst.

7.3.5. Trichotecenen

Trichotecenen worden in dieren snel gemetaboliseerd en zijn na beëindiging van de blootstelling snel weer uit het lichaam verdwenen. Trichotecenen leiden zodoende niet of nauwelijks tot residuvorming in dierlijke producten (Bauer, 1995). Via de consumptie van dierlijke producten vormen ze geen risico voor de volksgezondheid (Beasley et al., 1990). Er is een aantal overdrachtsstudies uitgevoerd met trichotecenen, voornamelijk met DON, maar ook met T-2-toxine als representant van de groep A trichotecenen.

DON is in spierweefsel en organen van varkens aantoonbaar (tot 23 µg/kg) als voer met 3.600 µg DON/kg uit natuurlijk besmette tarwe tot aan de slacht werd verstrekt (Pollmann et al., 1985). Twaalf uur na verstrekking van schoon voer zonder DON was er reeds geen DON meer aantoonbaar. Ook uit andere overdrachtsstudies met DON bij varkens kwam eenzelfde beeld naar voren (Dänicke et al., 2001). De vraag is alleen nog of er eventueel DON-metabolieten of conjugaten in dierlijke producten aanwezig zijn.

In overdrachtsstudies met vleeskuikens en leghennen met hoge DON-gehalten tot 83.000 µg/kg kon geen DON worden aangetroffen in spiervlees, lever, nieren en eieren (El-Banna et al., 1983; Kubena et al., 1985; Lun et al., 1986). In proeven met radioactief ¹⁴C-DON bij leghennen bleek wel dat DON-metabolieten in geringe concentraties in eieren konden worden aangetoond (Prelusky et al., 1989). De conclusie uit deze bevindingen is dat bij de in West-Europa voorkomende DON- gehalten in mengvoer, niet met noemenswaardige residugehalten van DON of metabolieten van DON in dierlijke producten rekening hoeft te worden gehouden.

Er is een aantal overdrachtsstudies met veelal radioactief (3H)T-2-toxine uitgevoerd bij pluimvee en varkens. Daaruit komt het beeld naar voren dat T-2-toxine snel wordt omgezet in metabolieten, waarvan naast T-2 zelf, geringe hoeveelheden werden aangetroffen in spierweefsel, organen en eieren (Dänicke et al., 2001). Met uitzondering van HT-2, zijn de metabolieten van T-2 niet meer werkzaam.

7.3.6. Zearalenon

Er zijn geen praktijkgegevens bekend van ZEN-gehalten in dierlijke producten. Wel zijn diverse overdrachtsstudies uitgevoerd.

Mirocha et al. (1982) voerden bij vleeskuikens een overdrachtsstudie uit met een onnatuurlijk hoog ZEN-gehalte van 100.000 µg voer/kg. De verdeling van ZEN over de weefsels werd gevolgd door vervolgens oraal 3H-ZEN toe te dienen. Na 48 uur werd in spierweefsel 4 µg ZEN/kg teruggevonden en in de lever een iets hoger gehalte. Dailey et al. (1980) onderzochten de overdracht van ZEN naar eieren. Ze vonden dat van de toegediende hoeveelheid ¹⁴C-ZEN (10.000 µg/kg lichaamsgewicht) na 3 dagen in de eieren 2.000 µg ei/kg werd teruggevonden. De auteurs suggereren dat lipofiele metabolieten van ZEN zich kunnen ophopen in eieren bij langdurige blootstelling. Uit recent onderzoek van Dänicke et al. (2002a) met een meer realistische concentratie van 1.100 µg ZEN/kg leghennenvoer bleek dat na 16 weken toediening geen ZEN of metabolieten van ZEN in eieren aantoonbaar waren. Alleen de lever bevatte een hoeveelheid ZEN en α-ZEL van 5,5 µg lever/kg. Aangezien in de praktijk lagere ZEN-gehalten in voer aanwezig zijn, concluderen Dänicke et al. (2002a) dat ZEN via consumptie van eieren en levers geen gevaar vormt voor de volksgezondheid.

Er zijn drie ZEN overdrachtsstudies bekend bij varkens. Bij een ZEN-concentratie van 40.000 µg/kg voer, dat gedurende 4 weken werd verstrekt, bleek in varkenslever 200 µg ZEN en α-ZEL/kg aanwezig te zijn (James & Smith, 1982). Bauer (1986) vond met een ZEN-gehalte van 50 µg/kg voer, dat gedurende 3 weken werd verstrekt alleen ZEN en α-ZEL terug in de gal. In een meer langdurige verstrekking van 90 dagen van voer met 250 µg ZEN/kg kon in de lever, nieren, spierweefsel en vet geen ZEN of α-ZEL worden aangetoond (Lusky et al., 1997).

Een aanvullend onderzoek zou moeten uitwijzen of andere ZEN-metabolieten wel in vet stapelen. Onder de omstandigheden waaronder landbouwhuisdieren worden gevoerd, draagt zearalenon volgens Gareis & Dänicke (2001) niet bij aan een significante residuvorming in dierlijke producten.

7.3.7. Overige mycotoxinen

Er zijn geen gegevens over gehalten in dierlijke producten gevonden van citrinine, moniliforme, patuline en ergot alkaloiden. Wel zijn enkele overdrachtsstudies bekend.

Ten aanzien van citrinine maken Kloet et al.(2002) melding van een overdrachtsproef met leghennen met voer met 0,1 µg aflatoxine B1, citrinine en patuline/kg, waarbij een gehalte aan citrinine van 10 µg/kg in spierweefsel en 6 µg/kg in eiwit werd gevonden. Dat wijst volgens Kloet et al (2002) op een mogelijk significante overdracht van citrinine.

Voor wat betreft ergot alkaloiden melden Young en Marquardt (1982) bij pluimvee bij een dosering van 800.000 µg ergotamine/kg in voer nog geen residuen in weefsels.

7.4. Lacunes in de –voor productveiligheid relevante- kennis

De vraag of een product veilig is voor wat betreft mycotoxinen, hangt af van het gehalte van het betreffende mycotoxine in het product en de mate waarin het product wordt geconsumeerd (Kuiper-Goodman, 1991).

Van de toxische eigenschappen van mycotoxinen voor de mens, weegt een mogelijk kankerverwekkende eigenschap veruit het zwaarst. De International Agency for Research on Cancer (IARC) heeft mycotoxinen in deze geklassificeerd, waarbij ook rekening is gehouden met de carcinogene effecten van mycotoxinenmetabolieten. Aflatoxinen zijn kankerverwekkend, ochratoxine A en fumonisinen zijn waarschijnlijk carcinogeen, terwijl zearalenon en trichothecenen niet aangemerkt worden als carcinogeen (Jonker et al. 1999).

De IARC heeft op basis van deze classificatie maximale dagelijkse opnamehoeveelheden voor de mens vastgesteld. Deze Tolerable Daily Intake (TDI)-waarden worden uitgedrukt in ng mycotoxine per kg lichaamsgewicht. Voor ochratoxine A is dat bijvoorbeeld 5 ng/kg lichaamsgewicht. Het Food Safety Comité heeft een begin gemaakt met een bredere risico beoordeling van mycotoxinen dan alleen de carcinogene effecten en heeft voor DON een waarde vastgesteld van 100 ng/kg lichaamsgewicht (Fink-Gremmels, p.m.).

Met deze TDI-waarden, cijfers over de consumptie van een product en veiligheidsmarges kan in principe een veilig gehalte van elk van de mycotoxinen in een product (ML- waarden) worden vastgesteld (Kuiper-Goodman, 1991). Voor een beperkt aantal voedingsmiddelen zijn dergelijke waarden reeds vastgesteld. De bekendste is het aflatoxine M1-gehalte in melk, maximaal 0,05 µg melk/kg.

Het Codex Committee for Food Additives and Contaminants (CCFAC) werkt momenteel aan ML-waarden voor voedingsmiddelen.

Hiermee zal duidelijk zijn dat uit het overzicht van mycotoxinen in vlees, organen en eieren niet kan worden geconcludeerd of een product al dan niet veilig is.

7.4.1. Kennislacunes mycotoxinenoverdracht

Het onderzoek naar de overdracht van mycotoxinen naar de verschillende eetbare weefsels is nog steeds incompleet, ondanks vele gepubliceerde studies die vaak niet aan de huidige kwaliteitseisen voldoen. De kennislacunes zijn:

- Interactie tussen mycotoxinen bij overdracht.

Uit de literatuur blijkt dat de overdracht van OTA bij varkens een factor 1,5 tot 2 hoger is als tevens DON in het voer aanwezig is (Lusky et al., 1998). Er is sprake van een synergetisch effect. Het aspect van mycotoxineninteractie is onderbelicht. Een mycotoxinenbesmetting van diervoedergrondstoffen betreft namelijk veelal de aanwezigheid van meerdere mycotoxinen.

- Overdracht en vorming van metabolieten van zearalenon tijdens overdracht.

Uit zearalenon wordt tijdens het overdrachtsproces een aantal metabolieten gevormd, waarvan α -zearalenol een veel sterkere oestrogene werking heeft dan zearalenon zelf. Inzicht in het totale spectrum van overdracht van zearalenonmetabolieten bij varkens en pluimvee is wenselijk. Met de huidige geavanceerde analysetechnieken (LC-MS-MS) is het mogelijk het hele spectrum in beeld te brengen.

De overdracht bij vleesvee dient, gelet op het anabool effect van zearanol, beter gekend te worden. Een goed inzicht in natuurlijke zearanolgehalten in vleesvee in verband met mogelijk oneigenlijk gebruik ervan is gewenst.

- Overdracht enkele mycotoxinen.

Uit de tot nu toe bekende feiten blijkt dat cyclopiazonzuur een hoge overdrachtsfactor heeft. De overdracht van CPA bij met name pluimvee is onvoldoende bekend.

Ten aanzien van de overdracht van citrinine, dat sterk bindt aan plasma-eiwitten, is het wenselijk om over informatie te beschikken.

Tot nu toe duiden alle onderzoeken ondanks de kennislacunes erop, dat de bijdrage van residuen van mycotoxinen in eetbare weefsels aan de humane blootstelling vele malen lager is dan de blootstelling via rechtstreekse consumptie van plantaardige voedingsmiddelen. Vanuit oogpunt van volksgezondheid is er dan ook geen reden prioriteit te geven aan onderzoek naar overdracht van mycotoxinen van diervoeders naar dierlijke producten.

8. Literatuurlijst

- Anonymous (2002). Directive 2002/32/EC of the European Parliament and the Council of 7 May 2002 on undesirable substances in animal feed. Official Journal of the European Communities L140/10-21.
- ALVA – Arbeitskreis Landwirtschaftlicher Versuchsanstalten in Osterreich (1999): Mykotoxine sind nur in kleinen Mengen tolerierbar. Der fortschrittliche Landwirt 9, 8-9.
- Ademoyero, A.A. and P. Hamilton (1991a). Mouth lesions in broiler chickens by scirpenol mycotoxins. Poultry Science 70, 2082-2089.
- Ademoyero, A.A. and J.M. Cullen (1991b). Scirpentriol toxicity in young broiler chickens. Poultry Science 70, 2090-2093.
- Allen, N.K., C.J. Mirocha, S. Aakhus-Allen, J.J. Bitgood, G. Weaver and F. Bates (1981). Effect of dietary zearalenone on reproduction of chickens. Poultry Science 60, 1165-1174.
- Allen, N.K., H.R. Burmeister, G.A. Weaver and C.J. Mirocha (1981). Toxicity of dietary and intravenously administered moniliformin to broiler chickens. Poultry Science 60, 1415-1417.
- Allen, N.K., R. L. Jevne, C.J. Mirocha and Y.W. Lee (1982). The effect of a *Fusarium roseum* culture and diacetoxyscirpenol on reproduction of white leghorn females. Poultry Science 61, 2172-2175.
- Ames, D.D., R.D. Wyatt, H.L. Marks and K.W. Washburn (1976). Effect of citrinin, a mycotoxin produced by *Penicillium citrinum*, on laying hens and young broiler chicks. Poultry Science 55, 1294-1301.
- Bacon, C.W. and H.L. Marks (1976). Growth of broilers and quail fed *Fusarium*-infected corn and zearalenone. Poultry Science 55, 1531-1536.
- Bailey, R.H., L.F. Kubena, R.B. Harvey, S.A. Buckley & G.E. Rottinghaus (1998). Efficacy of various inorganic sorbents to reduce the toxicity of aflatoxin and T-2 toxin in broiler chickens. Poultry Science 77, 1623-1630.
- Bauer, J. (1986). Untersuchungen zum Nachweis, Metabolismus und Carry-over von Mykotoxinen. Habilitationsschrift, Universitat Munchen.
- Bauer, J. Niemiec, S. Scholtyssek (1988). Ochratoxin A im Legehennenfutter, 2. Mitteilung: Ruckstande in Serum, Leber und Ei. Arch. Geflugelkunde 52, 71-75.
- Bauer, J. (1990). Qualitätsbeeinflussung von Nahrungsmitteln durch Mykotoxine. Agrarspectrum 16, 77-90.
- Bauer, J. and B. Gedek (1992). Zum Metabolismus von Ochratoxin A beim graviden Schwein. Tierärztliche Umschau 47, 600-605.
- Bauer, J. (1995). Zum metabolismus von trichothecenen beim schwein. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift 102, 50-52.
- Bauer, J. (2000). Mykotoxine in Futtermitteln: Einfluss auf Gesundheit und leistung. In: Handbuch der tierischen Veredlung. 25 Auflage, Kammlage-Verlag, Osnabruck, 169-192.
- Beasley, V.R. and R.J. Lambert. (1990). The apparently minimal hazard posed to human consumers of products from animals fed trichothecen-contaminated grains. Veterinary Human Toxicology 32 (suppl.), 27-39.
- Becker, B.A., G.E. Rottinghaus, R. Shelby, M. Misfelt and P.F. Ross (1995). Effects of feeding fumonisin B1 in lactating sows and their suckling pigs. American Journal of Veterinary Research 56, 1253-1258.
- Berg, T. (2001). How to establish international limits for mycotoxins in food, feed and commodities? In: Book of abstracts, World Mycotoxin Forum, 14-15 May 2001, Noordwijkerhout, 11-12. Bergsjö, B., T. Matre and I. Nafstad (1992). Effects of diets with graded levels of deoxynivalenol on performance in growing pigs. Journal of Veterinary Medicine A 39, 752-758.
- Bergsjö, B., O. Herstad and I. Nafstad (1993a). Effects of feeding deoxynivalenol-contaminated oats on reproduction performance in white leghorn hens. British Poultry Science 34, 147-159.

- Bergsjö, B., W. Langseth, I. Nafstad, J. Hogset-Jansen and H.J.S. Larsen (1993b). The effects of naturally deoxynivalenol-contaminated oats on the clinical conditions, blood parameters, performance and carcass composition of growing pigs. *Veterinary Research Communications* 17, 283-294.
- Bergsjö, B and M. Kaldhusdal (1994). No association found between the ascites syndrom in broilers and feeding of oats contaminated with deoxynivalenol up to thirtyfive days of age. *British Poultry Science* 73, 1758-1762.
- Bermudez, A.,J., D.R. Ledoux, G.E. Rottinghaus and G.A. Bennett (1997). The individual and combined effects of the *Fusarium* mycotoxins moniliformin and fumonisin B1 in turkeys. *Avian Dis- eases* 41, 304-311.
- Biro, K., L. Solti, I. Barna-Vetro, G. Bago, R. Glavits, E. Szabo and J. Fink-Gremmels (2002). Tissue distribution of ochratoxin A as determined by HPLC and ELISA and histopathological effects in chickens. *Avian Pathology* 31, 141-148.
- Bondy, G.S. and J.J. Pestka (2000). Immunomodulation by fungal toxins. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 3, 109-143.
- Bononi, A., A. Quarantelli, I. Mazzali, E. Cabassi, A. Corradi, R. Di Lecce, A. Ulbaldi, A. Fusari and R. Chizzolini (1995). Effects of aflatoxins B and G on production efficiency, meat yield and quality in fattening pigs. In: *Quality control and requirements of food of animal origin*. RUE Technical Series 40, 141-142.
- Boonchuvit, B., P.B. Hamilton and H.R. Burmeister (1975). Interaction of T-2 toxin with salmonella infections of chickens. *Poultry Science* 54, 1693-1696.
- Byrem, T.M., J.J. Pestka, F.S. Chu and G.M. Strasburg (1999). Analysis and pharmacokinetics of cyclopiazonic acid in market weight pigs. *Journal of Animal Science* 77, 173-179.
- Campbell, M.L., J.A. Doerr and R.D. Wyatt (1981). Immune status in broiler chickens during citrinin toxicosis. *Poultry Science* 60, 1634 (abstr.)
- Chang, C.F., J.A. Doerr and P.B. Hamilton (1981). Experimental ochratoxicosis in turkey poults. *Poultry Science* 60, 114-119.
- Chavez, E.R. (1984). Vomitoxin-contaminated wheat in pig diets: pregnant and lactating gilts and weaners. *Canadian Journal of Animal Science* 64, 717-723.
- Chi, M.S., C.J. Mirocha, H.J. Kurtz, G. Weaver, F. Bates and W. Shimoda (1977). Subacute toxicity of T-2 toxin in broiler chicks. *Poultry Science* 56, 306-313.
- Chi, M.S., C.J. Mirocha (1978). Nectoric oral lesions in chickens fed diacetoxyscirpenol, T-2 toxin, and crotoxin. *Poultry Science* 57, 807-808.
- Chi, M.S., M.J. Mirocha, H.J. Kurtz, G.A. Weaver, F. Bates, T. Robison and W. Shimoda (1980). Effect of dietary zearalenone on growing broiler chicks. *Poultry Science* 59, 531-536.
- Choudhury, H., C.W. Carlson and G. Semeniuk (1971). A study of ochratoxin toxicity in hens. *Poul- try Science* 50, 1855-1859.
- Cottier, G.J., C.H. Moore, U.L. Diener and N.D. Davies (1969). The eeffect of feeding four levels of aflatoxin on hatchability ans subsequent performance of broilers. *Poultry Science* 48, 1797 (abstr.)
- Courier, D.E. (1991). Mycotoxicoses : mechanisms of immunosuppresion. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 30, 73-87.
- Dailey, R.E., R.E. Reese and E.A. Brouwer (1980). Metabolism of (¹⁴C)zearalenone in laying hens. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 28, 286-291.
- Dänicke, S., H. Valenta, I. Halle, S. Matthes, M. Gareis & G. Flachowsky (1999). Zum Einfluss der Zulage eines Detoxifikationsmittels zu Broilermischungen mit unterschiedlichen Anteilen von Deoxynivalenol (DON)-kontaminiertem Weizem. *Proc. 7 Symp. Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier*. Hrsg. R. Schubert, G. Flachowsky, R. Bitsch, G. Jahreis, 292-297.
- Dänicke, S., H. Valenta und K.-H. Ueberschar (2000). Risikoabschätzung und Vermeidungs- strategien bei der Fütterung. In: *Risikofaktoren für die Fusariumtoxinbildung und Vermeidungs- strategien bei der Futtermittelerzeugung und Fütterung*. *Landbauforschung Völkenrode* 216, 35-138.

- Dänicke, S., M. Gareis and J. Bauer (2001). Orientation values for critical concentrations of deoxynivalenol and zearalenone in diets for pigs, ruminants and gallinaceous poultry. *Proceedings of the Society of Nutritional Physiology* 10, 171-174.
- Dänicke, S., K.H. Ueberschar, I. Halle, S. Matthes, H. Valenta and G. Flachowsky (2002a) Effect of addition of a detoxifying agent to laying hen diets containing either non-contaminated or *Fusarium* toxin contaminated maize on performance of hens and on carry-over of zearalenone. *Poultry Science*, submitted.
- Dänicke, S., I. Halle, S. Matthes, K.H. Ueberschär, H. Valenta and G. Flachowsky (2002b). Effects of graded levels of *Fusarium*-toxin-contaminated wheat and a detoxifying agent in broiler diets on performance, nutrient digestibility and blood chemical parameters. *British Poultry Science*, submitted.
- Diaz, G.J., E.J. Squires, R.J. Julian and H.J. Boermans (1994). Individual and combined effects of T-2 toxin and DAS in laying hens. *British Poultry Science* 35, 393-405.
- Dillenburger, T., U. Lauber, M. Schollenberger, H.M. Müller, W. Drochner (2001). Wirkung von Deoxynivalenol beim wachsenden Schwein in Abhängigkeit von der Darreichungsform. *Mycotoxin Research* 17A, 170-173.
- Doerr, J.A., W.E. Huff, H.T. Tung, R.D. Wyatt and P.B. Hamilton (1974). A survey of T-2 toxin, ochratoxin, and aflatoxin for their effects on the coagulation of blood in young broiler chickens. *Poultry Science* 53, 1728-1734.
- Dorner, J.W., R.J. Cole, L.G. Lomax, H.S. Gosser and U.L. Diener (1983) Cyclopiazonic acid production by *Aspergillus flavus* and its effects on broiler chickens. *Applied and Environmental Microbiology* 46, 698-703.
- Dorner, J.W., R.J. Cole, D.J. Erlington, S. Suksupath, G.H. MacDowell and W.L. Bryden (1994). Cyclopiazonic acid residues in milk and eggs. *Journal Agricultural Food Chemistry* 42, 1516-1518.
- Driehuis, F. en M.C. te Giffel (2002). Mycotoxinen en melkvee: een integrale ketenstudie naar het voorkomen van mycotoxinen in voeders geproduceerd en opgeslagen op het melkveebedrijf en de effecten op diergezondheid. Concept NIZO rapport E 2002/xx.
- Dwivedi, P. and R.B. Burns (1985). Immunosuppressive effects of ochratoxin A in young turkeys. *Avian Pathology* 14, 213-225.
- El-Banna, A.A., R.M.G. Hamilton, P.M. Scott and H.L. Trenholm (1983). Nontransmission of deoxynivalenol (vomitoxin) to eggs and meat chickens fed deoxynivalenol contaminated diets. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 31, 1381-1384.
- Elissalde, M.H., R.L. Ziprin, W.E. Huff, L.F. Kubena and R.B. Harvey (1994) Effect of ochratoxin A on *Salmonella*-challenged broiler chicks. *Poultry Science* 73, 1241-1248.
- Eriksen, G.S., H. Petterson (2000). Transformation of trichothecenes in incubation with pig faeces. *Mitteilungen Biologische Bundesanstalt Land-Forstwirtschaft* 377, 121.
- Etienne, M. and M. Jemmali (1982). Effects of zearalenone on estrous activity and reproduction in gilts. *Journal of Animal Science* 55, 1-10.
- FDA, Center for Veterinary Medicine, United States (2000). Background paper in support of fumonisin levels in animal feed (Draft). <http://www.fda.gov/cvm>
- FDA, United States (1999). Grain fungal disease & mycotoxin reference. <http://www.fda.gov>
- FAO (1997). Worldwide regulations for mycotoxins 1995. A compendium. FAO Food and Nutrition Paper 64. Rome.
- Fink-Gremmels, J., (1989). Bedeutung der Mykotoxinaufnahme für das Schlachttier. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 96, 360-363.
- Fink-Gremmels, J., (2002). Mycotoxicoses in veterinary medicine: a review. *The Veterinary Journal*: accepted.
- Fink-Gremmels, J. (2002). Bietenperspulp: substraat voor mycotoxine vormende schimmels? VFFT, FD-UU, Vertrouwelijk rapport.

- Fitzpatrick, D.W., C.A. Picken, L.C. Murphy and M.M. Buhr (1989). Measurement of the relative binding affinity of zearalenone, alpha-zearalenol and beta-zearalenol for uterine and oviduct estrogen receptors in swine, rats and chickens: an indicator of estrogenic potencies. *Comparative Biochemistry and Physiology* 94c, 691-694.
- Foster, B.C., H.L. Trenholm, D.W. Friend, B.K. Thompson and K.E. Hartin (1986). Evaluation of different sources of deoxynivalenol (vomitoxin) fed to swine. *Canadian Journal of Animal Science* 66, 1149-1154.
- Friend, D.W., B.K. Thompson, H.L. Trenholm, K.E. Hartin and D.B. Prelusky (1986a). Effects of feeding deoxynivalenol (DON)-contaminated wheat diets to pregnant and lactating gilts and on their progeny. *Canadian Journal of Animal Science* 66, 229-236.
- Friend, D.W., H.L. Trenholm, B.K. Thompson, P.S. Fiser and K.E. Hartin (1986b). Effect of feeding diets containing deoxynivalenol (vomotoxin)-contaminated wheat or corn on the feed consumption, weight gain, organ weight and sexual development of male and female pigs. *Canadian Journal of Animal Science* 66, 765-775.
- Friend, D.W., B.K. Thompson, H.L. Trenholm, H.J. Boermans, K.E. Hartin and P.L. Panich (1992). Toxicity of T-2 toxin and its interaction with deoxynivalenol when fed to young pigs. *Canadian Journal of Animal Science* 72, 703-711.
- Fukata, T., K. Sasai, E. Baba and A. Arakawa (1996). Effect of ochratoxin A on Salmonella typhimurium-challenged layer chickens. *Avian Disease* 40, 924-926.
- Garaleviciene, D., H. Petterson, G. Augonyte, K. Elwinger and J.E. Lindberg (2001). Effects of mould and toxin contaminated barley on laying hens performance and health. *Archives of Animal Nutrition* 55, 25-42.
- Galtier, P. (1998). Biological fate of mycotoxins in animals. *Revue Medecine Veterinaire* 149, 549-554.
- Gareis, M. and S. Danicke (2001) Orientation values for critical concentrations of mycotoxins. *Kraftfutter* 2001/1, 31-32.
- Gezondheidsraad (2001). Deoxynivalenol (DON). Den Haag, Publicatie nr 2001/23.
- Giambrone, J.J., U.L. Diener, N.D. Davies, V.S. Panangala and F.J. Hoerr (1985a). Effects of aflatoxin on young turkeys and broiler chicks. *Poultry Science* 64, 1678-1684.
- Giambrone, J.J., U.L. Diener, N.D. Davies, V.S. Panangala and F.J. Hoerr (1985b). Effects of purified aflatoxin on broiler chickens. *Poultry Science* 64, 852-858.
- Giambrone, J.J., U.L. Diener, N.D. Davies, V.S. Panangala and F.J. Hoerr (1985c). Effects of purified aflatoxin on turkeys. *Poultry Science* 64, 859-865.
- Green, M.L., M.A. Diekman, J.R. Malayer, A.B. Scheidt and G.G. Long (1990). effect of prepubertal consumption of zearalenone on puberty and subsequent reproduction of gilts. *Journal of Animal Science* 68, 171-178.
- Grosjean, F. I. Taranu, F. Skiba, P. Callu, I. Oswald (2002). Comparaisons de blés fusariés naturellement a des blés sains, dans l'alimentation du porcelet sevré. *Journées de la Recherche Porcine* 34, 333-339.
- Gustavson, S.A., J. M. Cockrill, J.N. Beasley and T.S. Nelson (1981). Effect of dietary citrinin on urine excretion in broiler chickens. *Avian Disease* 25, 827-830.
- Haazele, F.M., W. Guenter, R.R. Marquardt and A.A. Frohlich (1993). Beneficial effects of dietary ascorbic acid supplement on hens subjected to ochratoxin A toxicosis under normal and high ambient temperatures. *Canadian Journal of Animal Science* 73, 149-157.
- Hamilton, P.B. and J.D. Garlich (1971) Aflatoxin as a possible cause of fatty liver syndrome in laying hens. *Poultry Science* 50, 800-807.
- Hamilton, R.M.G., B.K. Thompson and H.L. Trenholm (1981). Feed intake, egg production and shell quality of hens given diets that contained vomitoxin contaminated wheat. *Poultry Science* 60, 1666.
- Hamilton, R.M.G., H.L. Trenholm, B.K. Thompson and R. Greenhalgh (1984). The tolerance of white leghorn and broiler chicks, and turkey poults to diets that contained deoxynivalenol (Vomitoxin)-contaminated wheat. *Poultry Science* 64, 273-286.

- Hamilton, R.M.G., B.K. Thompson, H.L. Trenholm, P.S. Fiser and R. Greenhalgh (1985). Effects of feeding white leghorn hens diets that contain deoxynivalenol-contaminated wheat. *Poultry Science* 64, 1840-1852.
- Hamilton, R.M.G., B.K. Thompson and H.L. Trenholm (1986). The effects of deoxynivalenol (vomitoxin) on dietary preference of white leghorn hens. *Poultry Science* 65, 288-293.
- Harvey, R.B., L.F. Kubena, W.E. Huff, D.E. Corrier, D.E. Clark and T.D. Phillips (1989). Effects of aflatoxin, deoxynivalenol, and their combinations in the diets of growing pigs. *American Journal of Veterinary Research* 50, 602-607
- Harvey, R.B., L.F. Kubena, M.H. Elissalde (1994). Influence of vitamin E on aflatoxicoses in growing swine. *American Journal of Veterinary Research* 55, 572-577.
- Harvey, R.B., T.S. Edrington, L.F. Kubena, M.H. Elissalde, H.H. Casper, G.E. Rottinghaus, J.R. Turk (1996). Effects of dietary fumonisin B1-containing culture material, deoxynivalenol- contaminated wheat, or their combination on growing barrows. *American Journal of Veterinary Research* 57, 1790-1794.
- Harvey, R.B., L.B. Kubena, G.E. Rottinghaus, J.R. Turk, H.H. Casper and S.A. Buckley (1997). Moniliformin from *Fusarium fujikuroi* culture material and deoxynivalenol from naturally contaminated wheat incorporated into diets of broiler chicks. *Avian Diseases* 41, 957-963.
- Harvey, R.B., T.S. Edrington, L.F. Kubena, G.E. Rottinghaus, J.R. Turk, K.J. Genovese and D.J. Nisbet (2001). Toxicity of moniliformin from *Fusarium fujikuroi* culture material to growing barrows. *Journal of Food Protection* 64, 1780-1784.
- Harvey, R.B., T.S. Edrington, L.F. Kubena, G.F. Rottinghaus, J.R. Turk, K.J. Genovese, R.L. Ziprin and D.J. Nisbet (2002). Toxicity of fumonisin from *Fusarium verticillioides* culture material and moniliformin from *Fusarium fujikuroi* culture material when fed singly and in combination to growing barrows. *Journal of Food Protection* 65, 373-377.
- Hedman, R., H. Pettersson, B. Engstrom, K. Elwinger and O. Fossum (1995). Effects of feeding nivalenol-contaminated diets to male broiler chickens. *Poultry Science* 74, 620-625.
- Helferich, W.G., W.N. Garrett, D.P.H. Hsieh and R.L. Baldwin (1986). Feedlot performance and tissue residues of cattle consuming diets containing aflatoxins. *Journal of Animal Sciences* 62, 691-696.
- Heugten van, E., J.W. Spears, M.T. Coffey, E.B. Kegley and M.A. Qureshi (1994). The effect of methionine and aflatoxin on immune function in weanling pigs. *Journal of animal Science* 72, 658-664.
- Hoerr, F.J., W.W. Carlton, B. Yagen and A.Z. Joffe (1982). Mycotoxicosis caused by ether T-2 toxin or diacetoxyscirpenol in the diet of broiler chickens. *Fundamental and Applied Toxicology* 2, 121-124.
- Hoerr, F.J. (1990). Mycotoxicoses. In: *Diseases of Poultry*. Eds. Calnek, B.W. et al., Ames Iowa State University Press, USA, 884-915.
- Höhler, D. and R.R. Marquardt (1996). Influence of vitamins E and C on the toxic effects of ochratoxin A and T- toxin in chicks. *Poultry Science* 75, 1508-1515.
- Höhler, D., K.H. Sudekum, S. Wolffram, A.A. Frohlich and R.R. Marquardt (1999). Metabolism and excretion of ochratoxin A fed to sheep. *Journal of Animal Science* 77, 1217-1233.
- Höhler, D. (1998). Ochratoxin A in food and feed: occurrence, legislation and mode of action. *Zeitschrift Ernährungswissenschaft* 37, 2-12.
- Huff, W.E., L.F. Kubena, R.B. Harvey and J.A. Doerr (1988). Mycotoxin interactions in poultry and swine. *Journal of Animal Science* 66, 2351-2355.
- Hulan, H.W. and F.G. Proudfoot (1982). Effects of feeding vomitoxin contaminated wheat on the performance of broiler chickens. *Poultry Science* 61, 1653-1659.
- Hussein, H.S., J.M. Brasel (2001). Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on humans and animals. *Toxicology* 167, 101-134.
- Iqbal, Q.K., P.V. Rao and S.J. Reddy (1983). Dose-response relationship of experimentally induced aflatoxicosis in commercial layers. *Indian Journal of Animal Science* 53, 1277-1280.

- Jagadeesh, M., V.R. Reddy and P.V. Rao (1986). Effect of dietary aflatoxin on the reproductive efficiency of white leghorn breeder cocks. *Indian Journal of Animal Science* 56, 793-797.
- James, L.J., T.K. Smith (1982). Effect of dietary alfalfa on zearalenone toxicity and metabolism in rats and swine. *Journal of Animal Science* 55, 110-118.
- Javed, T., G.A. Benett, J.L. Richard, M.A. Dombrink-Kurtzman, L.M. Coté and W. B. Buck (1993). Mortality in broiler chicks on feed amended with *Fusarium proliferatum* culture material or with purified fumonisin B1 and moniliformin. *Mycopathologia* 123, 171-184.
- JEFCA (2001). Fifty-six meeting. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva, 6-15 February 2001. <http://www.who.int/pcs/jefca/summary56.pdf>.
- Joffe, A.Z. and B. Yagen (1978). Intoxication produced by toxic fungi *Fusarium poae* and *F. sporotrichioides* on chicks. *Toxicon* 16, 263-273.
- Jonker, M.A., H.P. van Egmond and R.W. Stephany (1999). Mycotoxins in food of animal origin: a review. CRL document 389002 095, RIVM, Bilthoven.
- Jorgensen, K. and A. Petersen (2002) Content of ochratoxine A in paired kidney and meat samples from healthy Danish slaughter pigs. *Food Additives and Contaminants* 19, 562-567.
- Keshavarz, K. (1993). Corn contaminated with deoxynivalenol: effects on performance of poultry. *Journal of Applied Poultry Research*. 2, 43-50.
- Kiessling, K.-H., H. Petterson, K. Sandholm and M. Olsen (1984). Metabolism of aflatoxin, ochratoxin, zearalenone and three trichothecenes by intact rumen fluid, rumen protozoa and rumen bacteria. *Applied and Environmental Microbiology* 47, 1070-1073.
- Kloet, D.G., L.W.D. van Raamsdonk, E.J. de Waal, W.A. Traag, H.A. Kuiper en B. Schat (2002) Mycotoxinen in de dierlijke productieketen. Rapport 2002.018, RIKILT–Instituut voor Voedselveiligheid, Wageningen.
- Kopp-Holtwiesche, B. and H.J. Rehm (1990). Antimicrobial action of roquefortine. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology* 10, 41-44.
- Kubena, L.F., S.P. Swanson, R.B. Harvey, O.J. Fletcher, L.D. Rowe and T.D. Phillips (1985). Effects of feeding deoxynivalenol (vomitoxin)-contaminated wheat to growing chicks. *Poultry Science* 64, 1649-1655.
- Kubena, L.F., R.B. Harvey, D.E. Corrier and W.E. Huff (1987). Effects of feeding deoxynivalenol (DON, Vomitoxin)-contaminated wheat to female white leghorn chickens from day old through egg production. *Poultry Science* 66, 1612-1618.
- Kubena, L.F., W.E. Huff, R.B. Harvey, D.E. Corrier, T.D. Phillips and C.R. Creger (1988). Influence of ochratoxin A and deoxynivalenol on growing broiler chicks. *Poultry Science* 67, 253-260.
- Kubena, L.F., R.B. Harvey, W.E. Huff, D.E. Corrier, T.D. Philips and G.E. Rottinghaus (1989a). Influence of ochratoxin A and T-2 toxin singly and in combination on broiler chickens. *Poultry Science* 68, 867-872.
- Kubena, L.F., W.E. Huff, R.B. Harvey, T.D. Phillips and G.E. Rottinghaus (1989b). Individual and combined toxicity of deoxynivalenol and T-2 toxin in broiler chicks. *Poultry Science* 68, 622-626.
- Kubena, L.F., R.B. Harvey, W.E. Huff, D.E. Corrier, T.D. Phillips and G. E. Rottinghaus (1990). Efficacy of hydrated sodium calcium aluminosilicate to reduce the toxicity of aflatoxin and T-2 toxin. *Poultry Science* 69, 1078-1086.
- Kubena, L.F., T. S. Edrington, R.B. Harvey, S.A. Buckley, T.D. Phillips, G.E. Rottinghaus and H.H. Caspers (1997). Individual and combined effects of fumonisin B1 present in *Fusarium moniliforme* culture material and T-2 toxin or deoxynivalenol in broiler chicks. *Poultry Science* 76, 12-39-1247.
- Kubena, L.F., R.B. Harvey, S.A. Buckley, R.H. Bailey and G.E. Rottinghaus (1999). Effects of longterm feeding of diets containing moniliformin, supplied by *Fusarium fujikuroi* culture material, and fumonisin, supplied by *Fusarium moniliforme* culture material, to laying hens. *Poultry Science* 78, 1499-1505.

- Kubena, L.F., R.H. Bailey, J.A. Byrd, C.R. Young, D.E. Corrier, L.H. Stanker and G.E. Rottinghaus (2001). Cecal volatile fatty acids and broiler chicks susceptibility to salmonella typhimurium colonization as affected by aflatoxins and T-2 toxin. *Poultry Science* 80, 411-417.
- Kuiper-Goodman, T. (1991) Risk assessment to humans of mycotoxins in animal-derived food products. *Veterinary and Human Toxicology* 33, 325-333.
- Leeson, S. (1995). In: *Poultry metabolic disorders and mycotoxins*. Eds. S. Leeson, G. Diaz and J.D. Summers. University Books, Guelph, Ontario, Canada, pp 318-321.
- Leitgeb, R., H. Lew, W. Wetscherek, J. Böhm and A. Quinz (1999). Einfluss von Fusarientoxinen auf die Mast- und Schlachtleistung von Broilern. *Die Bodenkultur* 50, 57-66.
- Leitgeb, R., Ch. Raffaseder, J. Böhm, E. Wagner-Wien (2001). Einfluss von Moniliformin und Beauvericin auf die Mast- und Schlachtleistung von Broilern. *Proceedings of the Society of Nutrition and Physiology* 10, 178.
- Li, G., J. Shinozuka, K. Uetsuka, H. Nakayama and K. Doi (1997) T-2 toxin-induced apoptosis in intestinal crypt epithelial cells of mice. *Experimental Toxicology and Pathology* 49, 447-445.
- Lückhof, A., D. Schneider, A. Jadamus, O. Simon (2001). Untersuchungen zum Einfluss Deoxynivalenol and Zearalenon belasteter Rationen auf die Fruchtbarkeitsleistungen von Sauen im 1. Reproduktionszyklusvorläufige Ergebnisse. *Proceedings of the Society of Nutrition and Physiology* 10, 176.
- Lun, A.K., L.G. Young, E.T. Moran, D.B. Hunter and J.P. Rodriguez (1986). Effects of feeding hens a high level of vomitoxin-contaminated corn on performance and tissue residues. *Poultry Science* 65, 1095-1099.
- Lusky, K., D. Tesch, R. Göbel und W. Haider (1997). Gleichzeitige Verabreichung der Mykotoxine Ochratoxin A und Zearalenone über das Futter an Schweine – Einfluss auf Tiergesundheit und Rückstandsverhalten. *Tierärztliche Umschau* 52, 212-221.
- Lusky, K., R. Göbel, D. Tesch, G. Tenner, W. Haider, M. Kruger und A. Lippert (1998). Tiergesundheit und Rückstandverhalten beim Schwein bei gleichzeitiger Aufnahme der Mykotoxine Ochratoxin A und Deoxynivalenol. *Tierärztliche Umschau* 53, 623-630.
- Manley, R.W., R.M. Hulet, J.B. Meldrum and C.T. Larsen (1988). Turkey poult tolerance to diets containing deoxynivalenol (vomitoxin) and salinomycin. *Poultry Science* 67, 149-152.
- Maresca, M., R. Mahfoud, N. Garmy and J. Fantini (2002). The mycotoxin deoxynivalenol affects nutrient absorption in human intestinal epithelial cells. *Journal of Nutrition* 132, 2723-2731.
- Marin, D.E., I. Taranu, R.P. Bunaciu, F. Pascale, D.S. Tudor, N. Avram, M. sarca, I. Cureu, R.D. Criste, V. Suta and I.P. Oswald (2002). Changes in performance, blood parameters, humoral and cellular immune response in weanling piglets exposed to low doses of aflatoxin. *Journal of Animal Science* 80, 1250-1257.
- Marquardt, R.R. and A.A. Frohlich (1992). A review of recent advances in understanding ochratoxicoeses. *Journal of Animal Science* 70, 3968-3988.
- McMillan, E. and E.T. Moran (1985). Effect of feeding deoxynivalenol (DON) and zearalenone to turkey poults. *Poultry Science* 64, 144 (abstr.).
- Micco, C., R. Miraglia, R. Onori, A. Ioppolo and A. Mantovani (1987). Long-term administration of low doses of mycotoxins in poultry. 1. Residues of ochratoxin A in broilers and laying hens. *Poultry Science* 66, 47-50.
- Micco, C., M. Miraglia, R. Onori, C. Brera, A. Mantovani and C. Macri (1991). Effect of combined exposure to ochratoxin A and penicillic acid on residues and toxicity in broilers. *La Revista della Societa Italiana di Scienza dell Allimentazione* 20, 101-108.
- Mirocha, C.J., T.S. Robinson, R.J. Pawlosky and N.K. Allen (1982). Distribution and residue determination of (³H)zearalenone in broilers. *Toxicology and Applied Pharmacology* 66, 77-87.
- Moran, E.T., B. Hunter, P. Ferket, L.G. Young and L.G. McGirr (1982). High tolerance of broiler to vomitoxin from corn infected with *Fusarium graminearum*. *Poultry Science* 61, 1828-1831.

- Müller, G., P. Kielstein, H. Rosner, A. Berndt, M. Heller and H. Köhler (1999). Studies on the influence of combined administration of ochratoxin A, fumonisin B1, deoxynivalenol and T2 toxin on immune and defence reactions in weaner pigs. *Mycoses* 42, 485-493.
- Müller, G., P. Kielstein, H. Rosner, A. Berndt, M. Heller and H. Köhler (1999). Studies of the influence of ochratoxin A on immune and defence reactions in weaners. *Mycoses* 42, 495-505.
- Nelson, T.S., J.N. Beasley, L.K. Kirby, Z.B. Johnson, G.C. Ballam and M.M. Campbell (1981). Citrinin toxicity in growing chicks. *Poultry Science* 60, 2165-2166.
- Niemiec, J., W. Borzemska, J. Roszkowski and E. Karpinska (1990). Influence of ochratoxin A contaminated feed on chick embryogenesis. *Archive fur Geflügelkunde* 54, 70-73.
- Norred, W.P., J.K. Porter, J.W. Dorner and R.J. Cole (1988) Occurrence of the mycotoxin cyclopiazonic acid in meat after oral administration to chickens. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 36, 113-116.
- Olsen, M., C.J. Mirocha, H.K. Abbas and B. Johansson (1986). Metabolism of high concentrations of dietary zearalenone by young male turkey poults. *Poultry Science* 65, 1905-1910.
- Osborne, D.J., W.E. Huff, P.B. Hamilton and H.R. Burtmeister (1982). Comparison of ochratoxin, aflatoxin and T-2 toxin for their effects on selected parameters related to digestion and evidence for specific metabolism of cartenoids in chickens. *Poultry Science* 61, 1646-1652.
- Oswald, P., J. Lafitte, C. Eeckhoutte, S. Fournout, C. Callela, J. Le Bars, J.M. Fairbrother and P. Galtier (2000). Influence of dietary fumonisin B1 exposure on immunological and metabolic parameters in control of E.coli-infected young pigs. *Proceedings of the Xth International IUPAC Symposium on Mycotoxins and Phycotoxins, 21-25 May 2000, Guaruja, Brazil*, 237-244.
- Osweiler, G.D., M.E. Kehrli, J.R. Stabel, J.R. Thurston, P.F. Ross and T.M. Wilson (1993). Effect of fumonisin-contaminated corn screenings on growth and health of feeder calves. *Journal of Animal Science* 71, 459-466.
- Osweiler, G. (1999). Occurrence of mycotoxins in grains and feeds. In: *Diseases of Swine 8th Edition*, Eds. B.E. Straw et al., Iowa State University Press, Ames, Iowa, pp. 731-742.
- Otteneder, J. and P. Majerus (2001). Mykotoxine, Lebensmittel-Kontaminanten Nr.1? – Versuch einer Standortbestimmung. *Deutsche Lebensmittel-Rundschau* 97, 334-338.
- Page, R.K., G. Stewart, R. Wyatt, P. Bush, O.J. Fletcher and J. Brown (1980). Case report - Influence of low levels of ochratoxin A on egg production, egg-shell stains, and serum uric-acid levels in leghorn-type hens. *Avian Diseases* 24, 777-780.
- PDV (2000). Normstelling DON in graanproducten. Den Haag, 13 juni 2000.
- Pier, A.C., J.L. Richard and S.J. Cysewski (1980). Implications of mycotoxins in animal disease. *Journal of American Veterinary Medical Association* 176, 719-724.
- Pollmann, D.S., B.A. Koch, L.M. Seitz, H.E. Mohr and G.A. Kennedy (1985). Deoxynivalenolcontaminated wheat in swine diets. *Journal of Animal Science* 60, 239-247.
- Prelusky, D.B., R.M.G. Hamilton, H.L. Trenholm and J.D. Miller (1986). Tissue distribution and excretion of radioactivity following administration of ¹⁴C-labeled deoxynivalenol to white hens. *Fundamental and Applied Toxicology* 7, 635-645.
- Prelusky, D.B., R.M.G. Hamilton, and H.L. Trenholm (1989). Transmission of residues to eggs following long-term administration of ¹⁴C-labelled deoxynivalenol to laying hens. *Poultry Science* 68, 744-748.
- Prelusky, D.B., R.G. Gerdes, K.L. Underhill, B.A. Rotter, P.Y. Jui and H.L. Trenholm (1994). Effect of low-level dietary deoxynivalenol on haematological and clinical parameters of the pig. *Natural Toxins* 2, 97-104.
- Prelusky, D.B., J.D. Miller and H.L. Trenholm (1996). Disposition of ¹⁴C-derived residues in tissues of pigs fed radiolabelled fumonisin B. *Food Additives and Contaminants* 13, 155-162.
- Prior, M.G. and C.S. Sisodia (1977). Ochratoxicosis in white leghorn hens. *Poultry Science* 57, 619-623.
- Prior, M.G. and C.S. Sisodia (1978). Ochratoxicosis in white leghorn hens. *Poultry Science* 57, 619-623.

- Prior, M.G., C.S. Sisodia and J.B. O'Neil (1981). Effects of ochratoxin A on egg production, body weight, and feed intake in white leghorn hens. *Poultry Science* 60, 1145-1148.
- Rafai, P., A. Bata, A. Vanyi, Z. Papp, E. Brydill, L. Jakab, S. Tuboly and E. Tury (1995). Effect of various levels of T-2 toxin on the clinical status, performance and metabolism of growing pigs. *The Veterinary Record* 136, 485-489.
- Rainey, M.R., R.C. Tubbs, L.W. Bennett and N.M. Cox (1990). Prepubertal exposure to dietary zearalenone alters hypothalamo-hypophysial function but does not impair postpubertal reproductive function of gilts. *Journal of Animal Science* 68, 2015-2022.
- Raju, M.V.L.N. and G. Devegowda (2000). Influence of esterified-glucomannan on performance and organ morphology, serum biochemistry and haematology in broilers exposed to individual and combined mycotoxicosis (aflatoxin, ochratoxin and T-2 toxin). *British Poultry Science* 41, 640-650.
- Richard, J.L., S.J. Cysewski, A.C. Pier and G.D. Booth (1978) Comparison of effects of dietary T-2 toxin on growth, immunogenic organs, antibody formation and pathologic changes in turkeys and chickens. *American Journal of Veterinary Research* 39, 1674-1679.
- Richard, J.L., R.D. Stubblefield, R.L. Lyon, W.M. Peden, J.R. Thurston and R.B. Rimler (1987). Distribution and clearance of aflatoxins B1 and M1 in turkeys fed diets containing 50 or 150 ppb aflatoxin from naturally contaminated corn. *Avian Disease* 30, 788-793.
- Riley, R.T., (1998). Mechanistic interactions of mycotoxins: Theoretical considerations. In: *Mycotoxins in Agriculture and Food Safety*. Eds. K.K. Sinhaad & D. Bhatnagar. Marcel Dekker, Inc. New York, Basel, Hong Kong. 227-253.
- Roberts, W.T. and E.C. Mora (1978). Toxicity of *Penicillium citrinum* AUA-532 contaminated corn and citrinin in broiler chicks. *Poultry Science* 57, 1221-1226.
- Rotter, R.G., R.R. Marquardt and J.C. Young (1985a). Effect of ergot from different sources and of fractionated ergot on the performance of growing chicks. *Canadian Journal of Animal Science* 65, 953-961.
- Rotter, R.G., R.R. Marquardt and G.H. Crow (1985b). A comparison of the effect of increasing dietary concentrations of wheat ergot on the performance of leghorn and broiler chicks. *Canadian Journal of Animal Science* 65, 963-974.
- Rotter, R.G., B.K. Thompson, H.L. Trenholm, D.B. Prelusky, K.E. Hartin and J.D. Miller (1992). A preliminary examination of potential interactions between deoxynivalenol (DON) and other selected *Fusarium* metabolites in growing pigs. *Canadian Journal of Animal Science* 72, 107-116.
- Rotter, B.A., B.K. Thompson, M. Lessard, H.L. Trenholm and H. Tryphonas (1994). Influence of low-level exposure to *Fusarium* mycotoxins on selected immunological and haematological parameters in young swine. *Fundamental and Applied Toxicology* 23, 117-124.
- Sandhu, B.S., B. Singh and R.S. Brar (1998). Haematological and biochemical studies in broiler chicks fed ochratoxin and inoculated with inclusion body hepatitis virus, singly and in concurrence. *Veterinary Research Communications* 22, 335-346.
- Shepherd, E.C., T.D. Phillips, G.N. Joiner, L.F. Kubena and N.D. Heidelbaugh (1981). Ochratoxin A and penicillic acid interaction in mice. *Journal of Environmental Science and Health B16*, 557-573.
- Shuh, M. (1996). Verminderung von Futtermittelpilzungen. *Der fortschrittliche Landwirt* 21, 7-8.
- Smith, T.K. (1980) Influence of dietary fiber, protein and zeolite on zearalenone toxicosis in rats and swine. *Journal of Animal Science* 50, 278-285.
- Smith, T.K., E. G. McMillan and J.B. Castillo (1997). Effect of feeding blends of *Fusarium* mycotoxin-contaminated grains containing deoxynivalenol and fusaric acid on growth and feed consumption of immature swine. *Journal of Animal Science* 75, 2184-2191.
- Speers, G.M., C.J. Mirocha and C.M. Christensen (1973). Effect of feeding *F. tricinctum* and *F. roseum* isolate "oxyrose" invaded corn and the purified T-2 mycotoxin on S.C.W.L. hens. *Poultry Science* 52, 2088 (abstr.).

- Speers, G.M., C. J. Mirocha, C.M. Christensen and J.C. Behrens (1977). Effects on laying hens of feeding corn invaded by two species of *Fusarium* and pure T-2 mycotoxin. *Poultry Science* 56, 98-102.
- Spreeuwenberg, W.W.M. (2001) Mycotoxins in animal feed. In: Book of Abstracts, World Mycotoxin Forum, 14-15 May 2001, Noordwijkerhout, 31-32.
- Squires, E.J., J. Wu and J.D. Summer (1992). Zearalenone and high corn oil diets increase lipid peroxidation and liver hemorrhage in laying hens. *Poultry Science* 71, 42.
- Sreemannarayana, O., A.A. Frohlich, T.G. Vinti, R.R. Marquardt and D. Abramson (1988). Studies of the tolerance and disposition of ochratoxin A in young calves. *Journal of Animal Science* 66, 1703-1711.
- Sreemannarayana, O., R.R. Marquardt, A.A. Frohlich, D. Abramson and G.D. Philips (1989). Organ weights, liver constituents, and serum components in growing chicks fed ochratoxin A. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 18, 404-410.
- Stoev, S.D., D. Goundasheva, T. Mirtcheva and P.G. Mantle (2000). Susceptibility to secondary bacterial infections in growing pigs as an early response in ochratoxicosis. *Experimental Toxicology and Pathology* 52, 287-296.
- Stoev, S.D., S. Vatanov, G. Anguelov, T. Petkova-Bocharova and E.E. Creppy (2001). Experimental mycotoxic nephropathy in pigs provoked by a diet containing ochratoxin A and penicillic acid. *Veterinary Research Communications* 25, 205-223.
- Stoev, S.D., V. Koynarsky and P.G. Mantle (2002a). Clinicomorphological studies in chicks fed ochratoxin A while simultaneously developing coccidiosis. *Veterinary Research Communications* 26, 189-204.
- Stoev, S.D., M. Paskalev, S. MacDonald and P.G. Mantle (2002b). Experimental one year ochratoxin A toxicosis in pigs. *Experimental Toxicology and Pathology* 53, 481-487.
- Sukspath, S., R.C. Mulley and W.L. Byrden (1990). Toxicity of cyclopiazonic acid in mature male chickens. *Australian Poultry Science Symposium*. University of Sydney, Sydney, Australia, 120.
- Tapia, M.O., M.D. Stern, R.L. Koski, A. Bach and M.J. Murphy (2002). Effects of patulin on rumen microbial fermentation in continuous culture fermenters. *Animal Feed Science and Technology* 97, 239-246.
- Tobias, S., L. Rajic and A. Vanyi (1992). Effect of T-2 toxin on egg production and hatchability in laying hens. *Acta Veterinaria Hungarica* 40, 47-54.
- Trenholm, H.L., R.M.G. Hamilton, D.W. Friend, B.K. Thompson and K.E. Hartin (1984). Feeding trials with vomitoxin (deoxynivalenol)-contaminated wheat: effects on swine, poultry and dairy cattle. *Journal of American Veterinary Medical Association* 185, 527-531.
- Trenholm, H.L., B.C. Foster, L.L. Charmley, B.K. Thompson, K.E. Hartin, R.W. Coppock and M.A. Albassam (1994). Effects of feeding diets containing *Fusarium* (naturally) contaminated wheat or pure deoxynivalenol (DON) in growing pigs. *Canadian Journal of Animal Science* 74, 361-369.
- Vanyi, A., G. Salyi, G. Majoros, R. Glavits, G. Sandor and G. Bago (1989). Interaction of T-2 fusariotoxin and monensin in broiler chickens infected with coccidia. *Acta Veterinaria Hungarica* 37, 327-333.
- Varga, I. and A. Vanyi (1992). Interaction of T-2 fusariotoxin with anticoccidial efficacy of lasalocid in chickens. *International Journal for Parasitology* 22, 523-525.
- Veldman, A. (2003). Deskstudie naar de aanwezigheid en detectie van mycotoxinen in diervoedergrondstoffen. PDV Rapport.
- Verna, J., B.K. Swain and T.S. John (2002). Effect of various levels of aflatoxin and ochratoxin A and combinations thereof on protein and energy utilisation in broilers. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 82, 1412-1417.
- Vudathala, D.K., D.B. Prelusky, M. Ayroud, H.L. Trenholm and J.D. Miller (1994). Pharmacokinetic fate and pathological effects of 14C-fumonisin B1 in laying hens. *Natural Toxins* 2, 81-88.
- Weaver, G.A., H.J. Kurtz, F.Y. Bates, M.S. Chi, C.J. Mirocha, J.C. Behrens and T.S. Robison (1978). Acute and chronic toxicity of T-2 mycotoxin in swine. *The Veterinary Record* 103, 531-535.

- Weibking, T.S., D.R. Ledoux, T.P. Brown and G.E. Rottinghaus (1993). Fumonisin toxicity in turkey poults. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigations* 5, 75-83.
- Whittemore, C.T., J/K/ Miller and P.G. Mantle (1977). Further studies concerning the toxicity of ingested ergot sclerotia (*Claviceps purpurea*) to young and growing pigs. *Research in Veterinary Science* 22, 146-150.
- Williams, K.C., B.J. Blaney and M.H. Magee (1988). Responses of pigs fed wheat naturally infected with *Fusarium graminearum* and containing the mycotoxins 4-deoxynivalenol and zearalenone. *Australian Journal of Agriculture Research* 39, 1095-1105.
- Wyatt, R.D., B.A. Weeks, P.B. Hamilton and H.R. Burmeister (1972). Severe oral lesions in chickens caused by ingestion of dietary fusariotoxin T-2. *Applied Microbiology* 24, 251-257.
- Wyatt, R.D., W.M. Colwell, P.B. Hamilton and H.R. Burmeister (1973a). Neural disturbances in chickens caused by dietary T-2 toxin. *Applied Microbiology* 26, 757-761.
- Wyatt, R.D., P.B. Hamilton and H.R. Burmeister (1973b). The effects of T-2 toxin in broiler chickens. *Poultry Science* 54, 1042-1045.
- Wyatt, R.D., J.A. Doerr, P.B. Hamilton and H.R. Burmeister (1975). Egg production, shell thickness, and other physiological parameters of laying hens affected by T-2 toxin. *Applied Microbiology* 29, 641-645.
- Wyatt, R.D., H.L. Marks and R.O. Manning (1978). Recovery of laying hens from T-2 toxicoses. *Poultry Science* 57, 1172 (abstr.).
- Yiannikouris, A. and J.-P. Jouany (2002). Mycotoxins in feeds and their fate in animals: a review. *Animal Research* 51, 81-99.
- Young, J.C. (1979). Ergot contamination of feedstuffs. *Feedstuffs* 24, 31-33.
- Young, J.C. and R.R. Marquardt (1982). Effects of ergotamine tartrate in growing chicken. *Canadian Journal of Animal Science* 62, 1181-1191.
- Young, L.G. and G.J. King (1986). Low concentrations of zearalenone in diets of mature gilts. *Journal of Animal Science* 63, 1191-1196.
- Ziprin, R.L. and M.H. Elissalde (1990). Effect of T-2 toxin on resistance to systemic *Salmonella typhimurium* infection of newly hatched chickens. *Journal of Veterinary Research* 51, 1869-1872.
- Zomborszky, M.K., F. Vetesi, I. Repa, F. Kovacs, A. Bata, P. Horn, A. Toth and R. Romvari (2000). Experiment to determine limits of tolerance for fumonisin B1 in weaned piglets. *Journal of Veterinary Medicine B* 47, 277-286.
- Zomborszky-Kovacs, M., F. Vetesi, P. Horn, I. Repa and F. Kovacs (2002). Effects of prolonged exposure to low-dose fumonisin B1 in pigs. *Journal of Veterinary Medicine B* 49, 197-201.

Bijlage 1: Klinische en subklinische effecten van mycotoxinen bij pluimvee

Vleeskuikens							
Mycotoxine	Bron	Concentratie (µg/kg).10 ³	Periode	Opmerking	Verschijnselen	Referentie	studie nr.
T-2	T-2	4	3 wk		afname groeisnelheid	Wyatt (1972)	1
T-2	"	4	1 wk		orale laesies gekenmerkt door kaasachtige gele plekken neurale afwijkingen,	Wyatt (1972)	1
T-2	"	4	3 wk		abnormale positie vleugels, afwijkende schildklier grootte	Wyatt (1973a)	2
T-2	"	4	3 wk		verminderde groei en hepatische hematoma's	Wyatt (1973b)	3
T-2	"	4	3 wk		abnormale bevedering	Wyatt (1975)	4
T-2	F. tric.	16	3 wk		regressie van de Bursa van Fabricius	Boonchuvit (1975)	5
T-2	T-2	0,4	7 wk		orale laesies	Chi (1977)	6
T-2	"	1-4	3 wk		orale laesies, verminderde voeropname en groei	Chi (1977)	6
T-2	F. poae	8-16	11 dgn		slechtere v.c., geen kaasachtige snavelplekken, kalkoenen gevoeliger	Joffe (1978)	7
					orale laesies en verminderde groei		
T-2	F. tric.	2 en 10	4 wk		orale necrose en verminderde voeropname	Richard (1978)	8
T-2	T-2	4-16	3 wk		gereduceerde hematocrietwaarde, anemie, lymfoïde atrofie orale laesies,	Hoerr (1982)	9
T-2	"	50-300	3 wk		verminderde groei, hogere uitval	Hoerr (1990)	10
T-2	F.tric.	4	3 wk		hogere gevoeligheid voor salmonella (meer uitval)	Kubena (1989a)	11
T-2	F.tric	8	-		hogere gevoeligheid salmonella infecties, afname cellulaire immuniteit	Doerr (1974)	12
T-2	"	16	3 wk		verminderde groei, storing in de bloedstolling	Boonchuvit (1975)	5
T-2	T-2	2 (l.g.)	n.v.t.		verminderde groei voeropname, orale laesies	Ziprin (1990)	14
T-2	T-2	5	3 wk		verminderde groei en voeropname, hogere v.c., lager vit. E	Kubena (1997)	15
T-2	T-2	4 en 5	3 wk		gehalte levers	Hoehler (1996)	16
T-2	F. spor.	3	5 wk		verminderde groei en voeropname, lager hemoglobine gehalte bloed	Raju (2000)	17
T-2	T-2	25-15	11 dgn		vermindering vluchtige vetzuurproductie en meer salmonella's in caeca	Kubena (2001)	18
T-2	F. tric.	6	1-5 wk		gevolgen coccidiose versterkt door T-2, verminderde effectiviteit	Vanyi (1989)	19
T-2	F. tric.	0,50-1,25	7-15 dgn		gevolgen coccidiose versterkt door T-2, verminderde effectiviteit lasalocid	Varga (1992)	20
Scirpenolen (STO, MAS,DAS, TAS)	resp. Mycotoxinen	0,5-8	3 wk		orale laesies, abnormale bevedering, verminderde groei, afhankelijk van scirpeno derivaat.	Ademoyero (1991a,b)	21/22

Mycotoxinen - D 4.10

Vleeskuikens							
Mycotoxine	Bron	Concentratie (µg/kg).10 ³	Periode	Opmerking	Verschijselen	Referentie	studie nr.
DAS	DAS	5	3 wk		orale laesies, verminderde voeropname en groei orale necrose, groeivertraging	Chi (1978)	23
DAS	DAS	8-16	3 wk			Hoerr (1982)	9
NIV	NIV	0,5-12	1-3 wk		erosie spiermaagwand (> 3mg/kg), afname groei (sign.> 6 mg/kg)	Hedman (1995)	24
DON	tarwe	1,9	4 wk		geen effecten verminderde v.c. (> 49 mg/kg), orale laesies, maag laesies (>49 mg/kg) afname NDV antilichaam titer geen effect op groei, karkasgewicht en vleeskwaliteit	Hulan (1982)	25
DON	mais	1,7-210	6-11 dgn			Moran (1982)	26
DON	tarwe	7-14	6 wk	mais bevat: 0,5 MON, 0,8 Beau		Dänicke (2002b)	27
DON	mais	5,4	7 wk			Leitgeb (1999)	28
FB1	F.mon	0-525	6 wk	hennetjes	afname groei (> 450 mg/kg), verandering sphingolipidsynthese (> 75 mg/kg)	Weibking (1993)	29
FB1	F.mon	300	3 wk	haantjes	afname groei, toename relatief nier- en levergewicht, leverschade	Kubena (1997)	30
OTA	OTA	1-10	4 wk		afname groei gewicht Bursa van Fabricius, toenamegewicht lever, nieren en pancreas, plasma enzymconcentratie duiden op orgaanschade afname metaboliseerbare energie (ME) en eiwitaanzet, syner- getisch effect met AFB1 in voer nierschade, geen effect op groei geen hogere aantallen salmonella's in caecum na 1 wk factor 100 meer salmonella's in duodenum 1 dag na S. typh. infectie hematologische, biochemische en histopathologische veranderingen na IBH-infectie onder invloed van OTA	Sreemannarayna (1989)	31
OTA	OTA	1	2-3 wk			Verma (2002)	32
OTA	OTA	0,5	4 wk			Biro (2002)	33
OTA	A. ochr.	3	2 wk			Elissalde (1994)	34
OTA	OTA	-	-	2x bolis 3 mg/kg l.w.		Fukata (1996)	35
OTA	OTA	0,5	5 wk			Sandhu (1998)	36
OTA	A. ochr.	5	2-3 wk		gevolgen coccidiose verergerd door OTA, schade aan nieren, lever, hart, verminderde groei	Stoev (2002)	37
ZEN	F. gram.	30	7 wk		geen effecten op technische resultaten	Bacon (1976)	38

Mycotoxinen - D 4.10

Vleeskuikens							
Mycotoxine	Bron	Concentratie ($\mu\text{g}/\text{kg}$). 10^3	Periode	Opmerking	Verschijnselen	Referentie	studie nr.
ZEN	F. gram.	800	3 wk		geen effecten op technische resultaten, vergrote oviducten	Chi (1980)	39
ZEN	F. gram.	50-800	6-9 wk		geen effecten op technische resultaten, orgaangewichten en bloedparameters	Allen (1981)	40
AFB1	AFB	0,6	6 wk		verminderde humorale immuniteit	Corrier (1991)	41
AFB1	AFB	0,25	6 wk		verminderde groei	Pier (1980)	42
AFB1	A. par.	5	3 wk		verminderde groei en voeropname, toename gewicht lever	Bailey (1998)	43
AFB1	A. par.	0,3	5 wk		en nieren, lever- en nierschade	Raju (2000)	44
MON	F.mon.	16-64	3 wk		geen effect (16 mg/kg), afname groei, voeropname en toename uitval (64 mg/kg)	Allen (1981)	40
MON	MON	27-154	2 wk	+4-12 mg/kg	afname groei, toename uitval	Javed (1993)	45
MON	mais	0,9-2,7	5 wk	Beau	hogere v.c., zelfde geslacht gewicht, geen effect op gewicht hart	Leitgeb (2001)	46
CIT	P.lan.	250	3 wk		hogere wateropname, nierschade	Gustavsen (1981)	47
CIT	P.cit.	130	6 wk		secretie natte mest, hogere wateropname	Roberts (1978)	48
CIT	CIT	80	-		geen effect op humorale en cellulaire immuniteit	Campbell (1981)	49
CPA	A. flavus	2	4 wk		geen effecten	Sukspath (1990)	50
CPA	A. flavus	10-100	7 wk		verminderde groei, hogere uitval, darmlaesies (> 50 ppm), orgaanschade	Dorner (1983)	51
Ergot alkaloïden	sclerotia	> 1,6%	7 wk		ergotisme: afname groei, slechte bevedering, nerveuze verschijnselen, verlies coördinatievermogen, necrose tenen, nagels, snavel, verhoogde uitval (geen effecten bij 0,8%)	Leeson (1995)	52

Mycotoxinen - D 4.10

Leghennen							
Mycotoxine		Dosering ³ (µg/kg).10	Periode	Opmerking	Verschijselen	Referentie	studie nr.
AFB	A.flavus	1	4 wk		verminderde eiproductie	Iqbal (1983)	55
AFB	„	1-20	3 wk		afname eiproductie, eigewicht, leververvetting	Hamilton (1971)	56
OTA	OTA	0,5	20 wk		daling eiproductie en voeropname	Prior (1981)	57
OTA	tarwe	1,7-3	2 wk		daling voeropname (1,7 ppm), legpercentage en schaalsterkte	Haazele (1993)	58
OTA	A.sulph.	1	26 wk		afname eiproductie, hogere uitval	Choudhury (1971)	59
OTA	OTA	0,5-4	6 wk		afname voeropname en eiproductie, eigewicht afname (vanaf 1 ppm)	Prior (1977)	60
OTA	tarwe	0,5-1,0	3 wk	proef vanaf 26 wk	lagere eiproductie, meer vuilschaligheid (urinevlekken)	Page (1980)	61
ZEN	ZEN	30			leverbloedingen geen effecten	Squires (1992)	62
ZEN	mais	1,1				Danicke (2001)	63
T-2	F.tric.	16	4 wk		lagere voeropname en eiproductie, orale laesies	Speers (1973)	64
T-2	T-2	12-20	3 wk		lagere voeropname en eiproductie, orale laesies	Wyatt (1975&1978)	4/65
T-2	T-2	8	8 wk		lagere voeropname en eiproductie, schaaldikte, orale spiermaag laesies	Chi (1977)	6
T-2	F.tric.	4-8	4 wk		tendens lagere eiproductie	Speers (1977)	66
T-2	T-2	2	3 wk		lagere voeropname en eiproductie, orale laesies	Diaz (1994)	67
DAS	DAS	2	3 wk		lagere voeropname en eiproductie, afname schaalkwaliteit, orale laesies	Diaz (1994)	67
MAS	MAS	25-50	4 wk		lagere voeropname en eiproductie	Speers (1977)	66
DON	tarwe	5	24 wk		geen effecten	Hamilton (1985)	13
DON	DON	20	2 wk	¹⁴ C-DON	geen effecten	Prelusky (1986)	68
FB	F.mon	100-200	60 wk		afname legpercentage	Kubena (1999)	69
MON	F.fuj.	50-100	60 wk		afname legpercentage, eigewicht	Kubena (1999)	69
CIT	P.cit.	50-250			geen effecten	Ames (1976)	70

Mycotoxinen - D 4.10

Moederdieren							
Mycotoxine		Dosering ₃ (µg/kg).10	Periode	Opmerking	Verschijnselen	Referentie	studie nr.
AFB	A.flavus	0,6	40 wk	hennen	verminderde bevruchting verminderde spermaproductie	Cottier (1969)	71
AFB	„	20	3 wk	hanen		Jagadeesh (1986)	72
OTA	A.sulph.	1	26 wk	hennen	lagere broeduitkomsten geen effecten	Choudhury (1971)	59
OTA	OTA	1-4	6 wk	hennen	lagere broeduitkomsten, verminderde kuikenkwaliteit	Prior (1977)	60
OTA	A.ochr.	1-4	4 wk	hennen		Niemiec (1990)	73
T-2	F.tric.	1-10	4 wk	hennen	lagere eiproductie en broeduitkomsten	Tobias (1992)	74
DAS	DAS	0,5	4 wk	hennen	lagere broeduitkomsten	Allen (1982)	75
DON	haver	2,5-5,0	10 wk	hennen	verminderde kuikenkwaliteit	Bergsjó (1993a)	76

Kalkoenen							
Mycotoxine		Dosering ₃ (µg/kg).10	Periode	Opmerking	Verschijnselen	Referentie	studie nr.
AFB	mais	0,1-1,0	5 wk		afname groei (> 0,4 ppm), afname cellulaire immuniteit (0,15 geen effecten)	Giambrone (1985a)	77
AFB	mais	0,15	13 wk			Richard (1987)	78
OTA	A.ochr.	1-8	3 wk	leeftijd 0-3 w	afname groei, verkleinde thymus, hogere wateropname (4 pp meer uitval (8 ppm)	Chang (1981)	79
OTA	A.ochr.	4	10 wk	jonge dieren	afname groei, verkleinde thymus en Bursa van Fabricius	Dwivedi (1985)	80
T-2	F.tric.	2 en 10	4 wk	leeftijd 1-5 w	afname groei, verkleinde thymus, orale laesies bij 10 ppm; kaasachtige snavelplekken en afname groei bij 2 ppm;	Richard (1978)	8
DON	tarwe	75	1 wk	leeftijd 1-2 w	geen effecten	Mc Millan (1985)	81
DON	mais	4,4	1 wk	leeftijd 0-1 w	geen effecten	Manley (1988)	82
FB	F.mon.	100-200	3 wk	leeftijd 0-3 w	afname groei, toename orgaangewichten	Weibking (1993)	29
FB1	F.mon.	200	3 wk	leeftijd 1-3 w	geen effect op groei en voeropname, vergrote lever	Bermudez (1997)	83
MON	F.fuj.	100	3 wk	leeftijd 1-3 w	afname groei en voeropname, hoger hartgewicht	Bermudez (1997)	83
ZEN	F.mon.	800	2 wk	leeftijd 3-5 w	geen effect op groei en voeropname, gezwollen cloaca, sterker gekleurde kam	Bermudez (1997)	83

Bijlage 2: Zoötechnische effecten van mycotoxinen bij pluimvee

Vleeskuikens								
Mycotoxine	Bron	Concentratie (µg/kg).10 ³	Periode	Opmerking	Groei (% van controle)	V.C. (% van controle)	Referentie	studie nr.
DON	tarwe	1,9	1-28 dgn	niet significant effect	101	97	Hulan (1982)	25
DON	mais	49	6-12 dgn	significant effect	97	107	Moran (1982)	26
	tarwe	116		significant effect	98	106		
	tarwe	182		significant effect	92	110		
	tarwe	210		significant effect	90	115		
DON	tarwe	5		significant effect n.s.	103	99	Trenholm (1984)	84
DON	tarwe	0,7	1-28 dgn	n.s n.s..	102	101	Hamilton (1985)	13
DON	tarwe	4,1	7-21 dgn	significant	103	99	Hamilton (1985)	13
DON	mais	18	7-52 dgn	significant	106	102	Kubena (1985)	85
DON	haver	16		niet significant	91	120	Kubena (1988)	86
DON	tarwe	16		niet significant	98	124	Kubena (1989b)	51
DON	tarwe	2,1		niet significant	97	105	Keshavazz (1993)	87
DON	mais	3,4		niet significant	100	100	Bergsjó (1994)	88
DON	tarwe	16		niet significant	106	97	Harvey (1997)	89
DON		15		lineair	98	102	Kubena (1997)	30
DON		5,4		significant	102	101	Leitgeb (1999)	90
DON		3,5		negatief effect	101	103	Dänicke (1999)	91
		7,0		effect	100	96	Dänicke (1999)	91
NIV	NIV	5	7-27 dgn	n.s.(exp 1)	98	100	Hedman (1995)	24
NIV	NIV	3		significant (exp 2)	95	101	Hedman (1995)	24
NIV	NIV	6		"	90	106	Hedman (1995)	24
NIV	NIV	12		"	90	104	Hedman (1995)	24
STO	STO	2	0-3 wk	n.s.	99	-	Ademoyero (1991a)	21
STO		4	0-3 wk	significant	91	-		
MAS	MAS	1	0-3 wk	n.s.	97	-	Ademoyero (1991b)	22

Mycotoxinen - D 4.10

Vleeskuikens								
Mycotoxine	Bron	Concentratie (µg/kg).10 ³	Periode	Opmerking	Groei (% van controle)	V.C. (% van controle)	Referentie	studie nr.
MAS		2	0-3 wk	significant	86	-	Ademoyero (1991b)	22
DAS		1	0-3 wk	n.s.	97	-	Ademoyero (1991b)	22
DAS		2	0-3 wk	significant	91	-	Ademoyero (1991b)	22
TAS		4		n.s.	103	-	Ademoyero (1991b)	22
		8		significant	92	-	Ademoyero (1991b)	22
STO		1	0-3 wk	n.s.	99	-	Ademoyero (1991b)	22
		2		significant	93			
T-2	F.mon.	5	0-3 wk	significant	82	107	Kubena (1990)	92
T-2	F.spor.	3	0-7 wk	effect	93	102	Raju (2000)	17
T-2	T-2	4	1-3 wk	effect	96	108	Höhler (1996)	16
		5		"	87	105	Höhler (1996)	16
T-2	F.tric.	0,2	0-9 wk	n.s.	97	101	Chi (1977)	6
T-2		0,4		n.s.	99	99		
T-2		1,0		n.s.	96	102		
T-2		2,0		n.s.	97	102		
T-2		4,0		significant	93	105		
OTA	OTA A.	2,5	1-3 wk	significant		123	Hoehler (1996)	16
OTA	ochr. A.	5,0	2-3 wk	significant		-	Stoiev (2002)	37
OTA	ochr.	1,0/2,0	1-3 wk	significant		-	Osborne (1982)	93
ZEN	F. gram	1	0-8 wk	n.s.	101	95	Bacon (1976)	38
ZEN		10	0-8 wk	n.s.	95	103		
		30	0-8 wk	n.s.	96	99		
		10	1-3 wk	n.s.	99	96		
	ZEN	50	1-3 wk	n.s.	95	101	Chi (1980)	39
		100	1-3 wk	n.s.	97	101		
		800	1-3 wk	n.s.	96	102		
AFB	A. par.	0,3	0-7 wk	significant	97	104	Raju (2000)	44
	A. par.	0,625	0-3 wk	n.s.	101	-	Osborne (1982)	93
		1,25	-	n.s.	98	-	Osborne (1982)	93

Mycotoxinen - D 4.10

Vleeskuikens										
Mycotoxine	Bron	Concentratie (µg/kg).10 ³	Periode	Opmerking	Groei (% van controle)	V.C. (% van controle)	Referentie	studie nr.		
AFB		0,1	0-5 wk	n.s.	95	96	Gaimbrone (1985a)	77		
		0,2		n.s.	99	100				
		0,4		n.s.	98	99				
		AFB1		<i>AFB1</i>	0,8	significant	92	104	Gaimbrone (1985b)	94
					0,2	n.s.	96	103		
					0,5	groei significant	91	100		
		1,0	groei significant	92	104					
MON	MON F. mon	27	0-2 wk	significant	63	-	Javed (1993)	45		
		16	0-3 wk	niet significant	107	-	Allen (1981)	40		
		64	-	significant	86	-				
		0,9/1,8/2,7	0-5 wk	+ 4/8/12 beauvericine	100/99/98	97/100/103	Leitgeb (2001)	46		
CIT	P. cit.	110	0-3 wk	n.s. significant	103	100	Nelson (1981)	95		
		220			93	105				
		330			76	108				
CPA	A. flavus	10	0-7 wk	n.s. significant	101	-	Dorner (1983)	51		
		50			90	-				
Ergot alkaloïden	sclerotia	1,6%	1-2 wk	significant	59	127	Rotter (1985a)	96		
		1,0%	0-4 wk	significant	90	104	Rotter (1985b)	97		
FB	F. mon.	75	0-3 wk	n.s.	97	101	Weibking (1993)	29		
		150		n.s.	99	101				
		300		n.s.	98	101				
		450		significant	92	102				
		300		1-19 dgn	significant	82			116	
FB	F. mon.	300	1-21 dgn	significant	80	117	Kubena (1997)	30		

Mycotoxinen - D 4.10

Leghennen										
Mycotoxine	Bron	Concentratie (µg/kg).10	Periode	Opmerking	Leg% (% van controle)	Eigewicht (% van controle)	Eimassa (% van controle)	Overig	Referentie	studie nr.
AFB	A. flavus	1,25	30-34 wk	significant	86	98	-		Hamilton (1971)	56
		2,50		"	75	96	-			
OTA	tarwe	0,5	3 wk	n.s.	95	-	-	10 x meer vuilschaligheid 8 x meer vuilschaligheid	Page (1980)	61
		1,0	3 wk	significant	86	-	-			
		1,7	2 wk	n.s.	-	100	96		Haazele (1993)	58
		3,1	-	significant	-	99	62			
		3,0	-	n.s.	-	88	73			
ZEN	mais	1,1	22-38 wk	+ DON 12,3	100	95	95	sign. effect	Dänicke (2001)	63
T-2	F. tric.	8/16	4 wk	significant	91/40				Speers (1977)	66
	T-2	4/8/16	3 wk	significant	85/85/56				Speers (1977)	66
	T-2	2	33-36 wk	synergie met DAS	94				Diaz (1994)	67
DAS	DAS	2	33-36 wk	herstel na 2 wk	92				Diaz (1994)	67
DON	tarwe	0,35/0,70	30-32	n.s.	100		100		Hamilton (1985)	13
	tarwe	1,4-4,5	53-55	n.s.	100		100			
	DON	1,4	53-55	n.s.	100		100			
FB	F. mon.	100	20-80 wk	significant	89	105			Kubena (1999)	69
		200		n.s.	96	101				
MON	F. fuj.	50	20-80 wk	n.s.	100	99			Kubena (1999)	69
		100		significant	66	99				
CIT	P. cit.	50/250	42-45 wk	n.s.	95/102	100/100			Ames (1976)	70

Mycotoxinen - D 4.10

Moerderieren									
Mycotoxine	Bron	Concentratie ₃ (µg/kg).10	Periode	Opmerking	Leg % (% van controle)	Broed- uitkomsten (% van controle)	Bevruchte eieren (% van controle)	Referentie	studie nr.
OTA	A. sulph.	1	26 wk		49	85	72	Choudhery (1971)	59
	OTA	0,5-4,0	26-32 wk		80/60	100	100	Prior (1978)	99
	A. ochr.	1,0/2,0/4,0	4 wk		-	94/84/82	92/102/100	Niemiec (1990)	73
T-2	F. tric.	1/5/10	28-32 wk		78/32/20	64/74/53		Tobias (1992)	98
DAS	DAS	0,5	50-56		120	85	103	Allen (1982)	75
DON	haver	2,5	23-33 wk		99	99	110	Bergsjö (1993a)	76
		3,1			93	95	105		
		4,9			99	110	107		
		18	20-48 wk		107	102	102	Kubena (1987)	100
ZEN	ZEN	10	30-38		104	96	96	Allen (1981)	40
		25		105	101	104			
		50		104	96	91			
		100		104	99	102			

Mycotoxinen - D 4.10

Kalkoenen								
Mycotoxine	Bron	Concentratie (µg/kg).10 ³	Periode	Opmerking	Groei (% van controle)	v.c. (% van	Referentie	studie nr.
AFB	mais	0,1 0,2 0,4 0,8	0-5 wk	n.s. n.s. significant significant	100 96 69 41	100 99 105 127	Giambrone (1985a)	77
AFB1	AFB1	0,1/0,15/0,2	0-4 wk	n.s.	103/98/93	92/98/110	Giambrone (1985c)	101
AFB	mais	0,05/0,15	2-13 wk	n.s.	100/95	-	Richard (1987)	78
OTA	A. ochr.	1 2 4 8	1-3 wk	n.s. n.s. significant (groei) sign. (groei + v.c.)	102 97 88 49	101 101 98 123	Chang (1981)	79
DON	mais	2,2/4,4	0-3 wk	n.s.	92/100	106/100	Manley (1988)	102
DON	tarwe	1,0	1-3 wk	n.s.	100	102	Hamilton (1985)	13
FB	F.mon.	200	0-3 wk	n.s.	99	100	Bermudez (1997)	83
FB1	F.mon.	100/200	0-3 wk	lineair effect	86/81	-	Weibking (1993)	29
MON	F. fuj.	100	0-3 wk	significant	82	107	Bermudez (1997)	83
ZEN	ZEN	800	3-5 wk	n.s.	98	-	Olsen (1986)	103

Bijlage 3: Klinische en subklinische effecten van mycotoxinen bij varkens

Biggen							
Mycotoxine	Bron	Concentratie ($\mu\text{g}/\text{kg}$). 10^3	Periode	Opmerking	Verschuinselen	Referentie	studie nr.
FB	F.mon	1, 5 en 10	4-12 wk		geen klinische verschijnselen, hoger longgewicht, chronische longweefselveranderingen.	Zomborsky-Kovacs (2002)	104
FB1	F.mon	47	5-9 wk		leverschade/nierschade hoger, longgewicht hoger enzym- activiteit, immunosuppressie.	Harvey, (1996)	105
FB	F.mon	10, 20, 40	4-8 wk	0,15 mg OTA/kg bw	milde longoedeem, pathologische veranderingen.	Zomborsky (2000)	106
FB1	F.mon	-	3-4 wk		toename infectiegevoeligheid	Oswald (2000)	107
FB1	F.vert.	100	5-9 wk		verminderde groei, toename enzymactiviteit bloed, afname bloed glucose Fe	Harvey (2002)	108
T-2	F. trint.	1-32	5-13 wk	i.v. : 0,13 mg/kg	voerweigerig (> 10 ppm)	Weaver (1978)	109
T-2	F. trint.	-	-		braken, frequent ontmesten, lethargie	Weaver (1978)	109
T-2	F. trint.	0,5-15	7-10 wk		dermatitis (> 4 ppm) bloedglucosespiegel verlaagd (>0,5 ppm), neg. effect op energiemetabolisme (>1 ppm)	Rafai (1995)	110
MON	F. fuj.	100	5-9 wk		geen klinische verschijnselen, hart en long laesies	Harvey (2002)	108
MON	F. fuj.	25-200	6-10 wk		veranderde serum en hematologische waarden (>50 ppm)	Harvey (1996)	105
DON	maïs	0,95/1,78/2,8 5	6-10 wk	+15-aDON = 0,2 x DON	lagere huidtemperatuur, kleinere schildklier, dikkere en meer gevouwen maagwand, hoger serum T4, lagere en vertraagde antilichaamtiter, lagere voeropname, betere voederconversie	Rotter (1994)	109
DON	zuiver vs maïs	1,1/3,2 vs 1,2/3,3	8-13 wk	maïs: + 15-aDON= 0,08 x DON ; NIV= 0,03X DON	lagere voeropname en groei (3 ppm), alleen herstel bij zuiver DON, hoger cortisol (3 ppm): eerste tekenen DON: verminderde voeropname	Prelusky (1994)	110
DON	tarwe	4,5	5-9 wk	synergisme met fusariumzuur	verminderde voeropname, additief/synergetisch effect FB1	Harvey (1996)	105
DON	maïs	2,5 en 3,0	6-9 wk		geen verschijnselen, afname groei	Harvey (1989)	111
DON	maïs/tarwe/ tarwe/	0,5/1,1/1,9	4-7 wk		afname voeropname, m.n. 1 ^e week exp. (1,1 ppm en meer)	Smith (1997)	112
DON	tarwe	3,9	5-10 wk		hoger serum Ig A, lymphocytenproliferatie, geen verandering cytokinenprofiel bloed.	Grosjean (2002)	113

Mycotoxinen - D 4.10

Biggen							
Mycotoxine	Bron	Concentratie ($\mu\text{g}/\text{kg}$).10 ³	Periode	Opmerking	Verschujselen	Referentie	studie nr.
DON	DON/tarwe	4 en 6	4-8 wk		zuiver DON : geen effect op technische resultaten ; DON uit tarwe wel; beiden geen effect op diergezondheid bloedparameters	Dillenberger (2001)	114
AFB	A.par.	0,14 en 0,28	3-5 wk		afname cellulaire immuniteit	Van Heugten (1994)	115
AFB	A.par.	0,14 en 0,28	4-8 wk		afname groei, verandering vele aspecten cellulaire en humane immuniteit	Marin (2002)	116
AFB	rijst	2,5	6-10 wk	-	aflatoxicose ; veranderde serum-waarden		
ZEN	ZEN	50	5-9 wk		groter gewicht baarmoeder	Smith (1980)	118
OTA	OTA	-	4-9 wk	oraal 7-15 mg OTA/kg bw+FB1, DON, T-2	immunomodulatie	Müller (1999a)	119
OTA	OTA	-	5-9 wk	oraal 7-15 mg OTA/kg bw + FB1, DON, T-2	immunomodulatie, verschillend van OTA alleen; geen synergetische effecten	Müller (1999b)	120
OTA	tarwe	1 en 3	9-12 wk		ochratoxicose, immunosuppressie, verminderde effectiviteit vaccinaties,	Stoev (2000)	121
OTA	gerst	0,09/0,13/0,18	8-21 wk		hogere gevoeligheid voor natuurlijke infecties macroscopische veranderingen in de nieren (0,18 ppm), synergie met PA?	Stoev (2001)	122
Ergot alkaloiden	VS tarwe	2,5%	3-6 wk	% sclerotia	verminderde voeropname en groei	Whittemore (1977)	123

Mycotoxinen - D 4.10

Mycotoxinen - D 4.10

Vleesvarkens							
Mycotoxine	Bron	Concentratie (µg/kg) 10 ³	Periode	Opmerking	Verschijnselen	Referentie	studie nr.
FB	-	25-50	-	-	lever laesies, veranderde serum sphingolipidenconcentratie	Osweiler (1999)	124
FB	-	50-100	-	-	verminderde groei, chronisch leverdisfunctioneren, icterus	Osweiler (1999)	124
FB	-	>120	-	-	acute PPE (porcine pleural edema)	Osweiler (1999)	124
T-2	T-2	0,4/0,8/1,6/3,2	12-17 wk		laesies pars oesophages (> 1,6 ppm) lagere voeropname	Friend (1992)	125
T-2	-	3	-		(> 1,6 ppm) additief effect DON	Osweiler (1999)	124
T-2	-	10	-		afname voeropname	Osweiler (1999)	124
					orale en huidirritatie, immunosuppressie		
DON	mais	2,5	12-17 wk	15a-DON 3ac-DON	dikkere maagwand, meer maagwandplooiën	Rotter (1992)	126
DON	F. gram	6	12-15 wk		dunnere maagwand, lagere voeropname, geen effect op	Trenholm (1994)	127
DON	DON/tarwe	3,4-19,1	12-19 wk		bloedparameters	Bergsjö (1992)	128
DON	haver	2,3/4,6	12-28 wk		geen effect op karkaskwaliteit, vooral eerste weken sterke	Bergsjö (1993b)	129
DON	haver	0,7/1,7/3,5	8-22 wk		afname voeropname		
					hoger levergewicht, lager serum albuminegehalte geen effect op karkaskwaliteit		
OTA	-	0,2	-	+ CIT	milde nierbeschadiging, afname groei	Osweiler (1999)	124
		1,0		+ CIT	verhoogd dorstgevoel, glucose-uitscheiding	Osweiler (1999)	124
		4,0			urine dorst en vermeerderde urinelosingen	Osweiler (1999)	124
OTA	A. ochr.	0,8	8-34 wk	+ PA	milde nierbeschadiging, afname groei	Stoev (2002b)	130
		0,18			nierbeschadiging, synergie met penicillinezuur (PA)	Stoev (2001)	122
OTA	A.ochr.	1 en 3	-		toename infectiegevoeligheid salmonella en S.hyod. (3 ppm)	Stoev (2000)	121
OTA	OTA	0,1	20-33 wk		geen verschijnselen	Lusky (1997)	131
ZEN	ZEN	0,25	20-33 wk		geen synergie met OTA, zichtbare veranderingen ovaria	Lusky (1997)	131
Ergot alkaloiden	-	1,4%	-		verminderde groei en voeropname, darm- en leverschade	Young (1979)	132

Mycotoxinen - D 4.10

Vleesvarkens							
Mycotoxine	Bron	Concentratie ($\mu\text{g}/\text{kg}$) 10^3	Periode	Opmerking	Verschijnselen	Referentie	studie nr.
Ergot alkaloiden	VS tarwe UK tarwe	0,5% 0,7 en 1,4%	16-25wk 9-18 wk	% sclerotia	verminderde voeropname afname voeropname en groei, geen ergotisme, laesies in maag, darmen en lever (1,4 ppm)	Whittemore (1977) 133 Whittemore (1977) 133	

Zeugen							
Mycotoxine	Bron	Concentratie ($\mu\text{g}/\text{kg}$) 10^3	Periode	Opmerking	Verschijnselen	Referentie	studie nr.
FB1	F.mon	90/175	2 wk	lacterende zeugen	FB1 niet in melk (gezonde biggen), geen verschijnselen, behalve 1 zeug PPE (175 ppm)	Becker (1995)	134
FB1	F.mon	100	2,5 wk	lacterende zeugen	geen verschijnselen	Becker (1995)	134
OTA	OTA	1	2 wk	proef dag. 34-60 dracht	geen verschijnselen bij zeugen en biggen. OTA passeert placenta	Bauer (1992)	135
OTA		3-9	4 wk	proef dag 0-28 dracht	normale dracht	Osweiler (1999)	124
DON	tarwe	3,8/6,2	dracht/lactatie		geen negatieve effecten op zeug en biggen	Friend (1986a)	136
DON	tarwe	1,3/2,4/3,3	dracht/lactatie		geen verschijnselen bij de zeugen, geen afname technische resultaten	Chavez (1984)	137
AFB	-	0,5-0,75	-		geen effect op conceptie, normale biggen, biggen groeien langzamer door AFM in zeugenmelk	Osweiler (1999)	124
ZEN	mais	3,6/4,3	puberteit tot dracht		45% dieren schijnzachtig	Etienne (1982)	138
ZEN	mais	3,6/4,3	dracht	tot 80 d. dracht	afname gewicht uterus, placenta en foetus	Etienne (1982)	138
ZEN	mais	2,1/3,7/4,8	2 cycli vanaf oestrus	duur 330 d.	geen beïnvloeding oestrus en duur dracht, lager aantal gespeende biggen (4,8 ppm)	Young (1982)	139
ZEN	ZEN	3/6/8,1	dracht en lactatie	duur 155-160 d.	4 van de 16 zeugen schijnzwanger (3,1 ppm) 28 van de 32 zeugen schijnzwanger (6 en 8,1 ppm)	Young (1986)	140

Mycotoxinen - D 4.10

Zeugen							
Mycotoxine	Bron	Concentratie (µg/kg).10 ³	Periode	Opmerking	Verschijselen	Referentie	studie nr.
ZEN	-	3-10	-	zeugen en gelten in cyclus	anoestrus, schijnzwanger, achterblijvende corporalutea	Osweiler (1999)	124
ZEN		> 30	-	drachtige zeugen	vroege embryonale sterfte indien ZEN gevoerd 1-3 wk na conceptie	Osweiler (1999)	124
ZEN	-	1-3	-	gelten, nog niet in puberteit	oestrogene werking, vulvovaginitus, prolaps	Osweiler (1999)	124
ZEN	ZEN	10	2 wk	178 d oude gelten	geen verlate puberteit, geen nadelige effecten op repro- ductie, (2 wk voor conceptie ZEN-vrij voer gehad)	Green (1990)	141
ZEN	ZEN	1,5-2,0	10-16/10-23	70 d. oude gelten	geen effect op ovulatie, conceptie en aantal foetussen en embryonale sterfte , wel rode en gezwollen vulva verminderde gezondheid	Rainey (1990)	142
ZEN	tarwe	0,18	wk	1 ^e worps zeugen, DON: 2,4	zeugen en biggen, afname re- productieresultaten	Lückhof (2001)	143
Ergot alkaloïden		0,3%	-	-	agalactie, lager geboortegewicht biggen, hogere uitval, afsterven zwart worden staartpunt (gangreen)	Osweiler (1994)	124

Bijlage 4: Zoötechnische effecten van mycotoxinen bij varkens

Biggen								
Mycotoxine	Bron	Concentratie ³ (µg/kg).10	Periode	Opmerking	Groei (% van controle)	V.C (% van controle).	Referentie	studie nr.
FB	F.mon	447	5-9 wk	n.s.	86	-	Harvey (1996)	105
FB1	F.mon	1, 5, 10	8 wk	n.s.	106/96/98	100/106/107	Zomborsky- Kovacs (2002)	104
FB	F.mon	10, 20, 40		n.s.	111/106/100	90/97/97	Zomborsky (2000)	106
FB1	F.vert.	100	5-9 wk	sign.	34	213	Harvey (2002)	108
T-2	F.trint	1, 2, 4 en 8	5-13 wk	n.s.	91/96/89/86	-	Weaver (1978)	109
T-2	F.trint	0,5/1,0/2,0/3,0	7-10 wk	sign. (>1 ppm)	85/96/67/49	103/99/118/123	Rafai (1995)	110
MON	F.fuj.	100	5-9 wk	sign.	65	137	Harvey (2002)	108
MON	F.fuj.	25, 50, 100, 200	6-10 wk	sign. (100 ppm)	99/91/77/53	-	Harvey (2001)	144
DON	tarwe	0,9/1,7/2,5	8-16 wk	sign. (2,5 ppm)	100/98/82	100/100/100	Chavez (1984)	137
DON	tarwe	0,9/2,0/2,8	6-9 wk		103/83/51	102/96/127	Pollmann (1985)	145
DON	mais	2,5	6-9 wk	sign.	76	-	Harvey (1989)	111
DON	mais	0,95/1,78/2,85	6-10 wk	lin. effect	103/97/97	95/91/83	Rotter (1994)	109
DON	zuiver vs mais	1,1/3,2 vs 1,2/3,3	8-13 wk		95/97 vs 105/75	97/102 vs 96/104	Prelusky (1994)	146
DON	mais,tarwe, gerst	0,5/1,1/1,9	4-7 wk	sign. (groei)	98/83/92	100/106/99	Smith (1997)	112
DON	tarwe	3,9	5-10 wk	sign.	90	100	Grosjean (2002)	113
DON	tarwe	5	5-9 wk	n.s.	86	-	Harvey (1996)	105
AFB	rijst	2,5	6-10 wk	sign.	33	88	Harvey (1994)	147
AFB1	A.par	0,14/0,28	3-5 wk	sign.	83/69	100/100	Van Heugten (1994)	115
AFB1	A.par	0,14/0,28	4-8 wk	sign. (0,28 ppm)	93/67	-	Marin (2002)	116
ZEN	ZEN	50	5-9 wk	n.s.	96	102	Smith (1980)	148
OTA	tarwe	1 / 3	9-12 wk	sign.	50/0	-	Stoev (2000)	121
OTA	gerst	0,09/0,13/0,18	8-21 wk	sign	77/67/60	-	Sloev (2001)	122

Mycotoxinen - D 4.10

Vleesvarkens								
Mycotoxine	Bron	Concentratie ₃ (µg/kg).10	Periode	Opmerking	Groei (% van controle)	V.C. (% van controle)	Referentie	studie nr.
T-2	T-2	0,4/0,8/1,6/3,2	12-17 wk	n.s.	99/99/98/97	100/99/107/99	Friend (1992)	125
DON	mais	0,9/2,2	16-22 wk		90/82	96/87	Pollmann (1985)	145
DON	tarwe	3,4, 5,1, 7,7, 8,2	12-14 wk	sign. lin effect	104/86/86/85	-	Trenholm (1994)	127
DON	DON	5,9, 8,9, 12,1	12-14 wk	sign. lin effect	96/91/80	-	Trenholm (1994)	149
DON	tarwe/mais	3,7/4,2	12-19 wk	mais : andere mycotoxinen?	70/28	112/328	Friend (1986b)	125
DON	mais	2,5	12-17 wk	sign. afname groei door lagere voeropname	87	99	Friend (1992)	126
DON	F.gram	6	12-15 wk	sign.	79	105	Rotter (1992)	126
DON	haver	2,3/4,6	12-28 wk	sign. (4,6 ppm)	93/81	104/113	Bergsjö (1992)	128
	tarwe	0,7/1,2	12-25 wk	n.s.	100/100	102/102	Bergsjö (1992)	128
DON	haver	0,7/1,7/3,5	8-22 wk	sign (3,5 ppm)	99/96/82	100/95/104	Bergsjö (1993b)	129
DON	tarwe	2,6/5,0/8,3	10-12 wk		95/83/24	96/90/245	Williams (1988)	150
DON	tarwe	1,6/4,4/6,6	10-24 wk	sign (6,6 ppm)	102/90/85	96/91/102	Williams (1988)	150
OTA	A. ochr.	0,8	8-34 wk	sign.	85	-	Stoiev (2002b)	130
OTA	OTA	0,1	20-33 wk	n.s.	100	-	Lusky (1997)	131
ZEN	ZEN	0,25	20-33 wk	n.s.	101	-	Lusky (1997)	131

Bijlage 5: Klinische en subklinische effecten van mycotoxinen bij vleesvee

Vleesvee							
Mycotoxine	Bron	Concentratie (µg/kg). ¹⁰ ₃	Periode	Opmerking	Verschijnselen	Referentie	studie nr.
FB	mais	15/31/148	31 d	diergewicht 230 kg	geen effect op groei, leverschade (148 ppm), verminderde cellulaire afweer	Osweiler (1993)	1
DON	-	0,5-1	-	-	verminderde voeropname en groei (0,5 ppm) minder intramusculair vet in vlees (1 ppm)	Schuh (1996)	1
Ergot alkaloïden	-	-	-	-	verminderde voeropname en groei	Young (1979)	1
OTA	OTA	500 µg/kg lichaamsgewicht	eenmalige dosis	kalveren	jonge kalveren zonder penswerking veel gevoeliger voor OTA dan oudere kalveren met penswerking, effect	Sreemannarayana (1988)	1

Bijlage 6: Procentuele grondstofsamenstelling van doorsnee mengvoeders voor pluimvee, varkens en herkauwers

Grondstof	Mengvoeder voor:									
	Vlees- kuikens	Leghennen	Kalkoenen	Vleesvarkens	Biggen	Dragende zeugen	Lacterende zeugen	Melkkoeien	Vleesstieren 1)	vleeskalveren 1)
Bietenpulp	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3
Citruspulp	0	0	0	0	0	5	0	5	5	5
Erwten	5	5	5	0	0	0	0	0	0	0
Gest	0	2	2	10	40	5	15	0	0	0
Kokosschilfers	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2
Mais	14	36	10	3	5	0	0	2	2	2
Maisglutenvoer	0	5	0	5	0	0	0	6	5	5
Palmpitschilfers	0	0	0	0	0	10	5	5	5	5
Raapzaadschroot	5	2	5	10	3	5	5	2	2	2
Rogge	0	0	0	10	0	8	5	0	0	0
Sojahullen	0	0	0	0	0	15	3	2	2	2
Sojaschroot	15	15	20	15	5	8	10	2	2	2
Tapioca	5	2	5	15	5	10	20	0	0	0
Tarwe	40	15	43	30	10	10	20	2	2	2
Tarwegries	0	5	0	5	2	11	5	1	1	1
Triticale	5	2	0	10	0	0	0	0	0	0
Zonnebloemzaadschroot	5	8	5	5	2	5	5	0	0	0
Graskuil	0	0	0	0	0	0	0	33	0	0
Maïskuil	0	0	0	0	0	0	0	33	60	20

1) De samenstelling van de mengvoeders voor vleesstieren en vleeskalveren is voor de eenvoud hetzelfde als voor melkkoeien.

GMP+ International

Braillelaan 9

2289 CL Rijswijk

The Netherlands

t. +31 (0)70 – 307 41 20 (Office)

+31 (0)70 – 307 41 44 (Help Desk)

e. info@gmpplus.org

Disclaimer:

Deze publicatie is vastgesteld om belangstellenden te informeren over GMP+ normen. De publicatie wordt regelmatig geactualiseerd. GMP+ International B.V. is niet aansprakelijk voor eventuele onvolkomenheden in deze publicatie.

© GMP+ International B.V.

Alle rechten voorbehouden. De informatie uit deze publicatie mag worden geraadpleegd op het scherm, gedownload en geprint, mits dit gebeurt voor eigen, niet-commercieel gebruik. Voor ieder ander gewenst gebruik dient vooraf schriftelijke toestemming van GMP+ International B.V. te worden verkregen.