

Zeitschrift: Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène

Herausgeber: Bundesamt für Gesundheit

Band: 72 (1981)

Heft: 4

Artikel: Mykotoxine in schimmelgereiften Käsen - eine Literaturübersicht = Mycotoxins in mould-ripened cheese - a review

Autor: Schoch, U.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-984621>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 26.11.2024

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Mykotoxine in schimmelgereiften Käsen — eine Literaturübersicht*

Mycotoxins in Mould-ripened Cheese — a Review

U. Schoch

Institut für Toxikologie der ETH und der Universität Zürich, Schwerzenbach

Einleitung

Durch die zunehmende Bedeutung von Schimmelpilzen als Kontaminanten von Lebensmitteln gewannen die bewußt mit Schimmeln beimpften Nahrungsmittel wie Rohwürste oder Käse an Interesse im Hinblick auf eine mögliche Mykotoxinbildung.

Im folgenden soll der Problemkreis Mykotoxine und Käse aufgrund von Literaturrecherchen etwas eingehender beleuchtet werden, wobei das Schwergewicht auf die Bedeutung der Schimmel als solche, die Bildung und die Eigenschaften der Toxine und deren Vorkommen im Käse gelegt wird.

Schimmelpilze und Käse

In der natürlichen Bakterienflora der Milch sind normalerweise alle Bakterienarten enthalten, die für die Herstellung der verschiedenen Käsesorten notwendig sind, ferner jedoch auch Keime, die bei zu starker Entwicklung zu empfindlichen Fabrikationsstörungen und fehlerhaften Käsen führen können (1). Durch die Bearbeitung der Milch beziehungsweise des Bruches sowie durch geeignete Temperatur- und Feuchtigkeitsverhältnisse in den Reifungsräumen kommen die erwünschten Bakteriengruppen oder auch Schimmelpilze während der Herstellung und Reifung bevorzugt zur Entwicklung. Ihre Tätigkeit im richtigen Zeitpunkt während der Herstellung und Reifung ist von wesentlichem Einfluß auf die Eigenschaften der Käse.

* Vortrag gehalten am 5. März im Rahmen der Vorlesung «Aktuelle Probleme der Toxikologie» am Institut für Toxikologie ETH/Uni Zürich

Bei allen Käsesorten leitet eine mehr oder weniger kräftige Milchsäuregärung den Herstellungsvorgang ein. Dadurch werden pH-Werte geschaffen, die für die weiteren Reifungsvorgänge eine wesentliche Voraussetzung sind. Der Säuerungs-
vorgang wird im Camembert durch die Milchsäurestreptokokken *Str. lactis*, *Str. cremoris* oder auch *Str. diacetylactis* ausgelöst, die dann von anderen Streptokokken und Lactobazillen abgelöst, d. h. zahlenmässig übertroffen werden.

An die Milchsäuregärung anschließend erfolgt eine starke Bewachsung der Oberfläche des Käses durch Hefe und Oidien, der das Schimmelwachstum folgt. Vom 4. oder 5. Tage an kann man auf dem Käse bereits mit bloßem Auge das Myzel des Camembertschimmels erkennen, der zunächst als feiner Flaum erscheint und nach 8–10 Tagen den ganzen Käse in einen weißen Pelz einhüllt. Wie beim Camembert besteht auch bei Blauschimmelkäsen, wie dem Roquefort, dem Gorgonzola oder dem Stilton, um nur die bekanntesten zu nennen, die Oberflächenflora aus Streptokokken und Lactobazillen sowie einer großen Zahl an Hefen und einigen Pilzen. Vier bis sechs Tage nach der Fabrikation werden die einzelnen Käselaipe gestochen, d. h. mit Nadeln werden feine Löcher in die Käsemasse gebohrt, entlang denen sich dann die Schimmelpilze entwickeln und sich dadurch das für Edelpilzkäse charakteristische geäderte Schnittbild ergibt.

Welche Arten Schimmelpilze werden in der Käsefabrikation eingesetzt? Wie gelangen diese Schimmelpilze in den Käse? Welches ist ihre Aufgabe innerhalb der Fabrikation? Die in älteren Technologien übliche Zugabe von beträchtlichen Mengen Salz zum Käse, das bei Original-Roquefort auch heute noch geschieht, bewirkt eine automatische Selektion der Schimmelpilze, in dem nur die Entwicklung von Penicillien möglich ist (2). Untersuchungen über den Stoffwechsel haben gezeigt, daß die Widerstandskraft der in den geäderten Käsen vorhandenen Penicillien gegenüber Salz höher ist als bei allen anderen Schimmelpilzarten. In älterer Literatur findet man oft ganz bizarre Bezeichnungen der als Reifungskultur eingesetzten Schimmelpilze. Obwohl der Leser solcher Berichte gewisse Zusammenhänge zwischen den einzelnen Bezeichnungen vermuten konnte, brachte erst Pitt (3) mit seinem taxonomischen Gesamtwerk über Penicillien Ordnung in dieses Wirrwarr, indem er die verschiedenen in der Käsetechnologie verwendeten Schimmelpilze den beiden Klassen *P. roqueforti* und *camemberti* wie folgt zuordnete:

Penicillium roqueforti Thom

- = *P. casei* Staub
- = *P. roqueforti* Sopp
- = *P. gorgonzolae* Weidemann
apud Biourge
- = *P. stilton* Biourge
- = *P. aromaticum casei* Sopp
- = *P. roqueforti* var.
weidemannii Westling
- = *P. roqueforti* var. *viride*
Dattilo-Rubbo

Penicillium camemberti Thom

- = *P. caseicolum* Bainier
- = *P. candidum* Roger apud Biourge
- = *P. album* Epstein
- = *P. camemberti* Sopp
- = *P. rogeri* Wehmer apud Lafar

Dunkelblau-grüne Kolonien, samtartiges Myzel, schnelles Wachstum

Anwendung in Edelpilzkäsen (Roquefort, Gorgonzola, Stilton)

Weißer — leicht grünliche Kolonien, flockiges Myzel

Anwendung in Weichkäsen mit Schimmelbildung (Camembert, Brie, Neufchâtel)

Die Schimmelpilze werden heute in Form von Reinkulturen, die in dafür spezialisierten Laboratorien vermehrt und gebrauchsfertig zubereitet werden, in die Milch gegeben. Durch exakte Differenzierung einzelner Stämme der gleichen Art kann zudem spezifischen Anforderungen der Käsefabrikanten, z. B. bezüglich der Myzelhöhe oder der Wachstumsgeschwindigkeit, Rechnung getragen werden. Die Produzenten der Original-Roquefort beschreiten auch hier einen eigenen Weg, indem sie die Käse auch heute noch in den Felshöhlen der Umgebung reifen lassen. Die erwünschten Schimmelsporen sind in diesen Höhlen in so großen Konzentrationen vorhanden, daß Fremdschimmel gar nicht zum Auskeimen kommen könnten. Die Käse werden also gewissermaßen «spontan gesteuert» verschimmelt.

Bei der Beimpfung der Käse mit Schimmel unterscheidet man zwischen drei Verfahren, nämlich:

1. Direktes Versetzen der Kesselmilch mit Schimmelkultur,
2. Zugeben der Schimmelkultur ins Salzbad,
3. Versprühen der Schimmelkultur in wässriger Lösung auf die Käselaike.

Bedingt durch ihre hohe proteolytische und lipolytische Aktivität werden die Penicillien als die Hauptbeteiligten an der Reifung und der Geschmacksbildung angesehen. Während beim Weißschimmelkäse die Reifung, bedingt durch das Oberflächenwachstum, von aussen nach innen verläuft, erfolgt diese beim Blauschimmelkäse gleichzeitig den gestochenen Adern entlang im ganzen Käse. Das Durchlöchern der Laibe ist nach Ansicht verschiedener Autoren (4) vor allem für das Entweichen von CO_2 und nicht primär für den Sauerstoffzutritt notwendig. *P. roqueforti* kann sich vor allem aufgrund seiner im Gegensatz zu anderen Pilzen höheren CO_2 -Toleranz und der geringeren Sauerstoffbedürfnisse bevorzugt entwickeln.

Unter dem Einfluß der Proteasen wird der Käsestoff durch hydrolytische Spaltung über mehrere Stufen teilweise bis zu den Grundbausteinen, den Aminosäuren, abgebaut. Neben den Aminosäuren und Peptiden entsteht immer auch Ammoniak. Die Wirkung der Schimmellipasen ist vor allem für die Geschmacksbildung bedeutsam. Die Fette werden durch die lipolytische Spaltung zu Methylketonen umgewandelt.

Zum Verständnis der Mykotoxinbildung soll ganz kurz der Stoffwechsel der Käseschimmel gestreift werden. Die Komponenten Kohlenhydrate, Fette und Proteine werden im Primärstoffwechsel entlang bekannter Wege metabolisiert. Bei den Mykotoxinen handelt es sich um sekundäre Metabolite. Sekundäre Stoffwechselprodukte leiten sich in ihrer Biosynthese von primären Metaboliten ab. Eine in diesem Zusammenhang zentrale Stellung besitzt Acetyl-CoA. Bezüglich

des Nutzens dieser sekundären Verbindungen für den produzierenden Organismus besteht keine einheitliche Meinung. Glauben einige Autoren, es handle sich um akkumulierte Stoffe, die durch ihre Entstehung eine Entlastung des Stoffwechsels als solchen bewirken, vermuten andere, daß es sich um Abwehrstoffe handelt, die dem Organismus in seiner Umgebung gewisse Vorteile verschaffen (5).

In Abbildung 1 sind die Biosynthesewege grobschematisch aufgezeichnet, entlang denen die von *P. roqueforti* und *P. camemberti* bis jetzt bekannten Mykotoxine gebildet werden. Auf der einen Seite finden wir die Polyketide

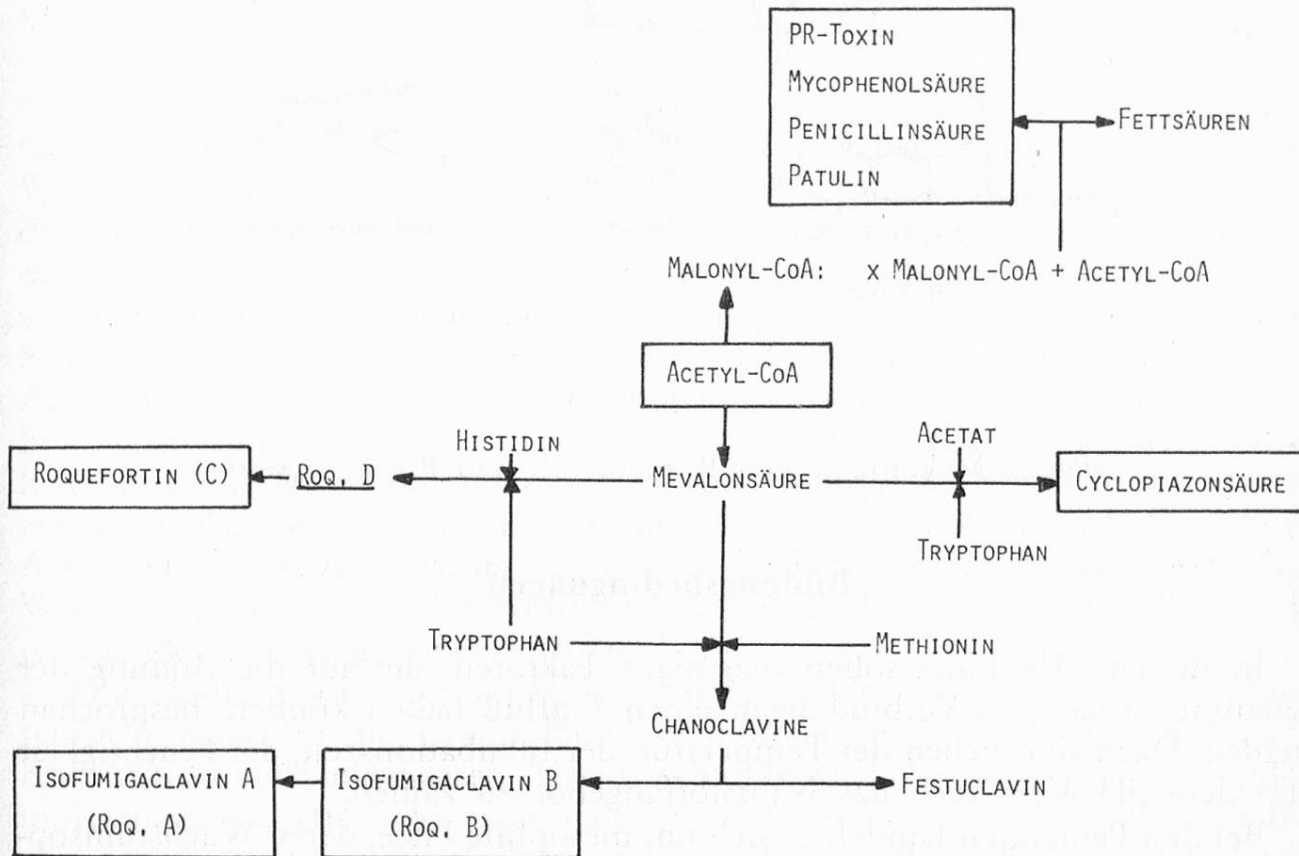


Abb. 1. Biosynthesewege einiger Mykotoxine von *P. roqueforti*/*camemberti*

Mycophenolsäure (5), Patulin (6), Penicillinsäure (6) und PR-Toxin (7), bei denen es sich um ringkondensierte Polymethylketone handelt, und auf der andern Seite die von Aminosäuren abgeleiteten Alkaloide Roquefortin, Isofumigaclavin A und B (8) und Cyclopiazonsäure (9). Bezüglich der Nomenklatur von Roquefortin und Isofumigaclavin A und B gibt es gewisse Unterschiede. Japanische Autoren (10) bezeichnen Roquefortin als Roquefortin C und Isofumigaclavin A und B als Roquefortin A und B. Die Identität der Substanzen wurde bestätigt. Cyclopiazonsäure ist das bisher einzige bekannte Toxin, das von *P. camemberti* gebildet wird. Die anderen genannten Toxine wurden als Metaboliten des Blauschimmels *P. roqueforti* gefunden (Abb. 2).

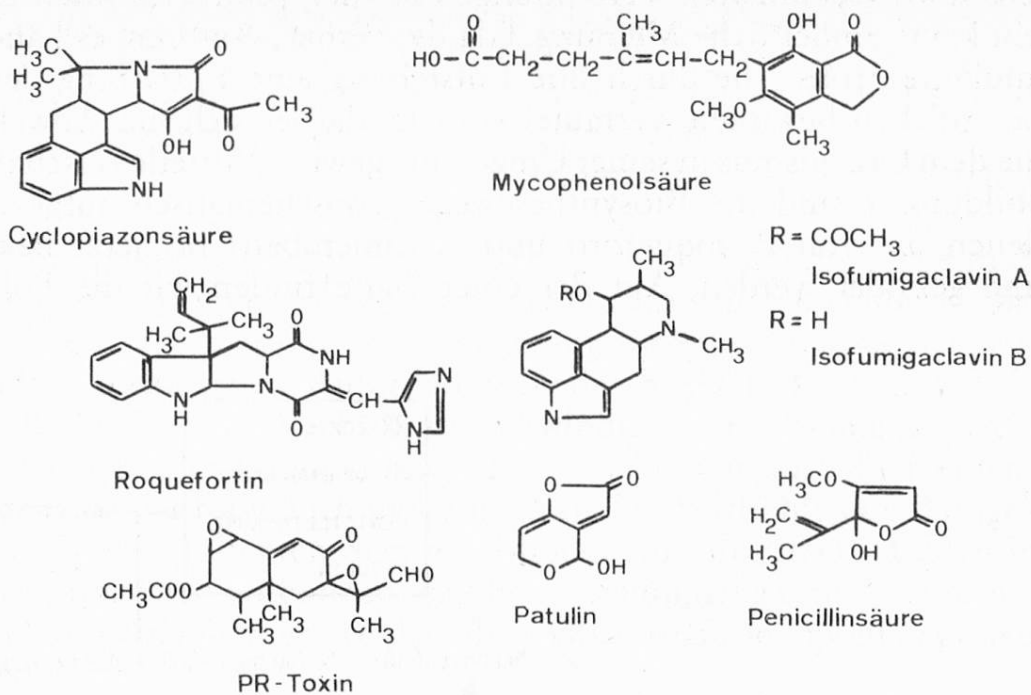


Abb. 2. Mykotoxine von *P. roqueforti* und *P. camemberti*

Bildungsbedingungen

In diesem Abschnitt sollen diejenigen Faktoren, die auf die Bildung der genannten toxischen Verbindungen einen Einfluß haben können, besprochen werden. Dazu sind neben der Temperatur, der Inkubationszeit, der Feuchtigkeit und dem pH-Wert auch das Nährstoffangebot zu zählen.

Bei den Penicillien handelt es sich um mesophile Pilze, deren Wachstumsoptimum bei 20–25 °C liegt. Optimale Wachstumstemperaturen sind häufig auch für die Toxinproduktion optimal. Bei genügend langer Inkubationszeit entwickeln sich diese Pilze auch bei Kühlschranktemperaturen und Mykotoxine können nachgewiesen werden (11). Nicht nur Cyclopiazonsäure, auch PR-Toxin und Roquefortin können bei Käsureifungstemperaturen auf geeignetem Medium synthetisiert werden (12). Auffallend ist hierbei, daß PR-Toxin, wie aber auch andere Mykotoxine, nur während einer bestimmten Zeitspanne nachgewiesen werden kann und anschließend wieder verschwindet.

Bezüglich des Einflusses der Temperatur läßt sich festhalten, daß die bei der Käseproduktion vorherrschenden Temperaturverhältnisse eine Toxinbildung nicht ausschließen.

Eine nicht zu vernachlässigende Auswirkung hat die Inkubationsdauer auf die Toxinproduktion. In der Regel nimmt die Menge nachweisbaren Toxins mit zunehmender Dauer zu und erreicht zu einer bestimmten Zeit ein Maximum.

Diese optimalen Inkubationszeiten stehen jedoch zu der Temperatur in einer bestimmten Relation, denn Penicillinsäure zum Beispiel kann bei 16 °C bereits nach 18 Tagen in maximaler Menge nachgewiesen werden, während es bei einer Inkubationstemperatur von 27 °C 30 Tage dauert (13). Ob die Menge Toxin bei den genannten Temperatur-Zeit-Verhältnissen gleich ist, wird durch die Produktionsrate bestimmt und kann nicht vorausgesagt werden.

Der pH-Wert des Mediums scheint auf die Toxinbildung einen nur geringen Effekt zu haben (14). Vorbedingungen für das Synthetisieren von Toxinen ist das Wachstum des Schimmelpilzes. Pilze bevorzugen saure Medien mit pH-Werten zwischen 4,5 und 6,5. Im alkalischen Bereich ist ihr Wachstum eingeschränkt. Mehr oder minder parallel zum Wachstum verläuft die Toxinproduktion.

Der Wassergehalt ist ein weiterer Einflußfaktor für das Pilzwachstum und die Toxinausscheidung. Dabei ist die Feuchtigkeit unmittelbar an der Oberfläche des Gutes, an der die Pilzsporen in einem Mikroklima leben, von Bedeutung. Dieser Wassergehalt läßt sich sinnvoll durch den a_w -Wert ausdrücken. Der a_w -Wert ist definiert als Quotient aus Wasserdampfdruck über dem Gut zum Wasserdampfdruck über Wasser bei gleicher Temperatur. Während Bakterien minimale Werte von 0,93–0,96 für das Wachstum haben, liegen die entsprechenden Werte für Schimmelpilze etwas tiefer, für Penicillien z. B. im Bereiche von 0,82–0,85 (15). Angaben über den genauen Zusammenhang zwischen Feuchtigkeit und Toxinbildung sind in der Literatur nur wenige zu finden. Im allgemeinen wird festgehalten, daß die Wasseraktivität eines Nährbodens zwar das Pilzwachstum begrenzen kann, aber keinen wesentlichen Einfluß auf die Mykotoxinbildung und den Ablauf anderer biochemischer Prozesse in der Pilzzelle hat, da das notwendige Wasser nach Anlaufen der Stoffwechselaktivität durch den Metabolismus in genügender Menge gebildet wird (16, 17).

Die Zusammensetzung des Nährsubstrates spielt eine ebenfalls nicht unwesentliche Rolle für die Toxinbildung. Schimmelpilze sind auf eine organische Kohlenstoffquelle angewiesen. Monosaccharide wie Glucose und andere niedermolekulare, wasserlösliche organische Verbindungen können am raschesten und von den meisten Schimmelpilzen verwertet werden. Beim Mykotoxinnachweis direkt im Lebens- oder Futtermittel ist das Substrat gegeben, wobei Nahrungsmittel in der Regel gute Nährmedien darstellen. Bei mykotoxikologischen Reihenuntersuchungen werden die Schimmel gewöhnlich vom Produkt abisoliert und auf semisynthetischen Nährböden bei definierten Bedingungen bebrütet. Ein sehr schönes Beispiel, das den Einfluß des Substrates zeigt, ist in (18) zu finden. Die gewählten Bedingungen sind in allen drei Versuchen konstant gehalten. Die einzige Variable stellt das Medium dar. Während auf YES sowohl Patulin wie Penicillinsäure gebildet wird, kann auf Raulin-Thom-Bouillon (RTB) praktisch nichts nachgewiesen werden. Eine Zwischenstellung nimmt Potato-Dextrose-Bouillon ein, das vorwiegend aus Kartoffelbestandteilen und etwas Traubenzucker zusammengesetzt ist. YES besteht aus 15 % Saccharose und 2 % Hefeextrakt. RTB enthält demgegenüber nur 5 % Glucose sowie einige Spurenelemente und einige stickstoffhaltige Verbindungen. YES scheint als sehr zuckerreiches Nährmedium für den Nachweis der Toxinbildung gut geeignet zu sein, da auch

PR-Toxin und Roquefortin auf diesem Substrat durch *P. roqueforti* synthetisiert werden können (12, 19). Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß offensichtlich mehrschichtige Zusammenhänge zwischen Stammfaktoren der Schimmelpilze, die hier nicht näher betrachtet wurden, und Umweltparametern bestehen, denn das beste Medium für Stamm A entspricht nicht a priori dem für Stamm B, die Toxinproduktionsrate ist nicht einheitlich, der am frühesten produzierende Stamm ist nicht zum vornherein der die größten Mengen bildende Stamm und schließlich beeinflußt die Temperatur-Zeit-Relation die Toxinausscheidung.

Biologische Eigenschaften der Käsemykotoxine

In diesem Abschnitt soll auf die Toxizität und die allgemeinen Auswirkungen der Käsemykotoxine eingegangen werden.

In Tabelle 1 sind die akuten Toxizitätswerte zusammengestellt. Hieraus ist ersichtlich, daß die einzelnen Toxine bezüglich ihrer Giftigkeit sehr unterschiedlich sind. Während Cyclopiazonsäure und PR-Toxin recht potente Toxine darstellen, bildet Mycophenolsäure als ziemlich schwach toxische Verbindung den Gegenpol. Roquefortin und Patulin sind etwas schwächer toxisch als die Erstgenannten.

Tabelle 1. Akute Toxizität einiger Mykotoxine

Toxin	LD ₅₀ (mg/kg KG)			
	p.o.	s.c.	i.v.	i.p.
Cyclopiazon- säure	36–63 (Ratte)			2,3 (Ratte) (20)
PR-Toxin	10 x i.p.-Wert			5,8 (Maus)
Roquefortin				11,0 (Ratte) (54)
Mycophenol- säure	2500 (Ratte) (27) 1250 (Maus) (29) 700 (Maus) (27)		550 (Ratte) 450 (Maus) (27)	15,0–20,0 (Maus) (56) 973,0 (Maus) (29)
Patulin		8–15 (Maus)	15–25 (Maus)	15,0 (Maus) (55)
Penicillinsäure	600 (Maus)	110 (Maus)	250 (Maus)	70,0 (Maus) (22)

p.o. = peroral
s.c. = subcutan

i.v. = intravenös
i.p. = intraperitoneal

Cyclopiazonsäure

Cyclopiazonsäure, intraperitoneal appliziert, wirkt als Neurotoxin (20). Als weitere Zielorgane dieses Toxins sind die Leber, die Milz, der Pankreas oder auch die Nieren zu nennen. Bei den beobachteten Läsionen handelte es sich in der

Mehrzahl der Fälle um Nekrosen. Ratten, die mit 8 mg/kg Körpergewicht (KG) i.p. behandelt wurden, konnten sich bereits 10–30 Minuten nach der Applikation von Cyclopiazonsäure nicht mehr bewegen. Sämtliche dieser Tiere starben innerhalb von zwei Stunden mit nervösen Symptomen. Mit 4,5 mg bzw. 2,5 mg/kg KG behandelte Ratten starben alle in einem Zeitraum von 1–3 Tagen. Makroskopische Untersuchungen dieser Tiere ergaben selten markante Organveränderungen. Bei sehr hoch dosierten Tieren konnten Zeichen von Nierendegenerationen festgestellt werden. Gelegentlich konnten auch Lebernekrosen festgestellt werden. Anzeichen von Lungenschäden wurden nie beobachtet. Mikroskopische Untersuchungen zeigten Läsionen, die bezüglich der Ausprägung vom Zeitpunkt des Todes abhängig waren. Da sämtliche Weibchen innerhalb von 36 Stunden starben, die Männchen jedoch 4–6 Tage überlebten, kann von geschlechtsspezifischen Schäden gesprochen werden. Bei i.p.-Verabreichungen wird Cyclopiazonsäure rasch absorbiert und die nervösen Symptome treten entsprechend bald auf. Wird das Toxin oral gegeben, können diese Symptome nicht beobachtet werden, wobei der Grund darin zu suchen ist, daß Cyclopiazonsäure in wässrigen Lösungen mit einem pH unter 7 nicht mehr löslich ist und so viel langsamer absorbiert wird. Weitere Übersichtsarbeiten sind von Holzapfel veröffentlicht worden (9, 21).

Patulin und Penicillinsäure sollen nur ganz kurz besprochen werden, da diese Verbindungen von atypischen *P. roqueforti*, d. h. in der Käseindustrie nicht gebräuchlichen Stämmen, gebildet werden können.

Penicillinsäure

Penicillinsäure besitzt gegenüber Schweinen und Mäusen eine mittlere Toxizität. Bei sublethalen Dosierungen konnte eine antidiuretische Wirkung festgestellt werden (22). Organläsionen betrafen vor allem die Nieren, die Leber und die Schilddrüse. In Mäuseleberzellen zeigte das histologische Bild Nekrosen. Auf die Haut von Kaninchen appliziert, verursacht Penicillinsäure Ödeme (23). Zudem soll diese Verbindung antibakterielle und schwach fungizide Eigenschaften besitzen (24).

Patulin

Patulin weist gegenüber Mäusen, Ratten oder Kaninchen eine mäßig hohe Toxizität auf. Charakteristische Autopsiebefunde waren Ödeme in Lunge und Gehirn sowie Blutstauungen in Leber, Milz und Niere. In Ratten besitzt Patulin eine ausgeprägte antidiuretische Wirkung (25).

Versuche mit Patulin beim Menschen ergaben, daß das Toxin oral verabreicht Nausea und Magenirritationen verursachen kann. Hautsalben, 1 % Patulin enthaltend, führten zu Ödemen. Dagegen ergaben Versuche mit Patulin als Antibiotikum in Nasensprays keine offensichtlichen nachteiligen Effekte beim Menschen (26). Weitere Versuche am Menschen wurden in der Folge wegen der Toxizität der Verbindung am Tier nicht mehr durchgeführt.

Mycophenolsäure

Bei Mycophenolsäure handelt es sich um eines der ältesten bekannten Schimmelpilzantibiotika (27). Zusätzlich soll dieses Toxin antivirale (28, 29), fungizide (30) wie auch antitumorale Aktivitäten besitzen (31, 32, 33). Aufgrund der geringen Toxizität wurden bereits Hoffnungen wach, daß mit Mycophenolsäure ein Chemotherapeutikum gegen Krebs gefunden worden sei, die sich in der Folge jedoch nicht bestätigten. Toxizitätsstudien mit Ratten, Affen und anderen Spezies führten dazu, daß Mycophenolsäure als Mykotoxin klassifiziert wurde.

Ratten, denen oral 30 mg/kg KG und Tag verabreicht wurden, verloren im Verlaufe von 5–7 Wochen an Körpergewicht und wurden lethargisch. Keine überlebte länger als 9 Wochen (31). Affen, mit 150 mg/kg KG und Tag während 2 Wochen behandelt, entwickelten abdominale Schmerzen und litten unter Durchfall verbunden mit Blutungen (27). Um mit hohen Dosierungen nicht in den sublethalen Bereich zu kommen, wurden Kaninchen, welche gegenüber Mycophenolsäure höhere Verträglichkeit aufweisen, verwendet und während eines Jahres täglich mit 80 bzw. 320 mg/kg KG oral behandelt. Nach Ablauf der Versuchsdauer konnten keine pathologischen Veränderungen nachgewiesen werden (34).

Roquefortin

Von Roquefortin sind nur ganz spärliche Informationen bezüglich biologischer Aktivität vorhanden. So ist bekannt, daß es sich um eine neurotoxische Verbindung handelt (35), die zudem gewisse antibakterielle Eigenschaften besitzt (36).

Von Isofumigaclavin A (= Roquefortin A) ist bekannt, daß bei einer hohen Dosierung im Bereich der akuten Toxizität die behandelten Tiere Appetitlosigkeit zeigten (35). Weiter wurde eine Erweiterung der Blutgefäße und Muskelerschlaffungen festgestellt.

PR-Toxin

PR-Toxin wurde im Zusammenhang mit Rinderaborten zum ersten Mal isoliert (37). Es handelte sich bei dieser Verbindung um ein ziemlich starkes Toxin. Zehn Minuten nach einer i.p.-Injektion von 16–33 mg/kg KG in Ratten hatten die Tiere die Fähigkeit, ihr Körpergewicht zu tragen verloren. Der Tod erfolgte innerhalb einiger Stunden bis wenige Tage mit übermäßigen Mengen ödemischer Flüssigkeiten in der Bauchhöhle (37). Oral behandelte Tiere (Ratten, 160 mg/kg KG) entwickelten innerhalb von 10 Minuten Atemschwierigkeiten, die bis zum Tode andauerten. Die gleiche Dosis in junge Ratten (60 g) dosiert, führte innerhalb von 36 Stunden zum Ableben. Die Sektion zeigte geschwollene, mit Gas gefüllte Bäuche und Verdauungsorgane. Histologische Veränderungen bestanden in Ödemen und Blutstauungen in Lungen, Nieren und Gehirn.

Mutagenität und Karzinogenität

Eine einstündige Behandlung von kulivierten Leberzellen mit PR-Toxin in einer Konzentration von $2,5 \times 10^{-5}$ mol verursachte Einzelstrangbrüche der DNS (38). Diese Brüche wurden durch Reinkubation der Zellen in frischem, toxinfreiem Medium nicht wieder repariert. Die Abwesenheit von unplanmässiger DNS-Synthese nach PR-Toxin-Aktion ließ die Vermutung zu, daß PR-toxininduzierte Läsionen nicht repariert werden können. Die Läsion konnte als Croß-link-Induktion zwischen DNS und Proteinen identifiziert werden (39). Ähnliche Croß-link-Induktionen konnten mit Formaldehyd und anderen Aldehyden gezeigt werden (40). Es scheint demzufolge vernünftig, die Aldehydgruppe des PR-Toxins als für die beobachtete Interaktion verantwortlich zu bezeichnen. Die durch Formaldehyd induzierten Croß-links wurden in einem späteren Zeitpunkt jeweils wieder repariert, was bei PR-Toxin jedoch nicht vorkommt. PR-Toxin scheint also direkt auf die DNS-Reparatur einzuwirken.

Bei PR-Toxin handelt es sich um eine mutagene Verbindung. Ob sie zugleich karzinogen ist, kann im Moment aufgrund fehlender Langzeitversuche noch nicht gesagt werden.

Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, sind die Käsemykotoxine in den verschiedenen Mutagenitätstests noch nicht vollumfänglich geprüft worden. Mycophenolsäure scheint sowohl aufgrund der biologischen wie auch der mutagenen Eigenschaften eine relativ harmlose Verbindung darzustellen. Die Daten über Roquefortin fehlen auch in diesem Bereiche weitgehend. Einige Autoren (41) stellten eine Korrelation zwischen den Ergebnissen der rec^- -Assays und in vivo Karzinogenitätsstudien her. Von der Übereinstimmung positiver Resultate, z. B. mit Aflatoxin oder Sterigmatocystin, schließen sie eine mögliche Karzinogenität von PR-Toxin nicht aus. Die Problematik solcher Querverleiche läßt sich am Beispiel Patulin zeigen,

Tabelle 2. Mutagenitätsprüfung verschiedener Mykotoxine

	<i>S. typhimurium</i> * (57)	<i>B. subtilis</i> rec system (59)	<i>S. cerevisiae</i> D4 / D7
PR-Toxin	+** (58)	+***	Genkonversion (60)
Roquefortin	0	0	0
Cyclopiazonsäure	—	0	0
Mycophenolsäure	—	—	0
Patulin	—	+	Petite Mutants (61)
Penicillinsäure	—	+***	0

* Teststämme TA 98, 100, 1535, 1537, geprüft mit und ohne S9.

** Teststämme TA 98, TA 100: positiv in TA 98 und S9.

*** pH-abhängig: + bei pH 6, — bei pH 7 und pH 8.

0 = nicht geprüft + = positiv — = negativ

das früher als karzinogen angesehen wurde, heute jedoch aufgrund neuerer Langzeitstudien nicht mehr eindeutig als solches klassiert werden kann (42).

Cyclopiazonsäure wird von verschiedenen Autoren (43, 44) in die Liste der kanzerogenen Mykotoxine aufgenommen, doch konnte diese Klassifizierung nicht durch Langzeitresultate bestätigt werden, da solche noch nicht vorliegen. Wohl fand *Giebel* (45) in mit Myzelsuspension von *P. camemberti* behandelten Ratten Tumore, doch wurde die Identität der diese Geschwulste verursachenden Substanz nie geklärt. Die Durchsicht der Originalarbeit von *Purchase* (20), aufgrund welcher Cyclopiazonsäure als karzinogen zitiert wird, ergab, daß der Autor zum Schluß kam, daß die durch Cyclopiazonsäure verursachten Lebernekrosen nicht solchen gleichen, die von Leberkarzinogenen wie Aflatoxin erwartet und gefunden werden. Bezüglich dieses Sachverhaltes sind noch weitere Abklärungen nötig.

Vorkommen der Mykotoxine im Käse

In diesem Abschnitt soll nur auf das mögliche Vorkommen von Mykotoxinen in schimmelgereiften Käsen eingegangen werden. Positive Mykotoxinnachweise in anderen Käsen sind die Folge einer Kontamination durch toxinbildende Schimmelpilze und das Auftreten der Schimmel an sich schon unerwünscht. Mycophenolsäure als schwächste dieser in Blauschimmelkäse gefundenen toxischen Verbindungen wurde in einer Untersuchung in 38 von 100 Proben gefunden (46). Der Großteil der positiven Proben, nämlich 30, ergab Konzentrationen von bis zu 5 ppm. Die Konzentrationen der restlichen Proben lagen zwischen 5 und 15 ppm. Die Mykotoxingehalte wurden aus aliquoten Teilen der Gesamtkäse ermittelt. Der Anteil an toxinhaltigen Proben variierte mit dem Käsetyp. Roquefortkäse zeigte mit 84 % positiven Proben die höchste Mykotoxinrate, während die anderen Käsesorten eher geringe Anteile aufwiesen. Die höchsten Konzentrationen wurden ebenfalls in Roquefortkäse gefunden.

Roquefortin wurde in Blauschimmelkäsen in Konzentrationen von maximal 6,8 ppm nachgewiesen (47). Sämtliche untersuchten 16 Proben waren roquefortinpositiv. Migration der Verbindung in nicht sichtbar verschimmelte Teile von Blauschimmelkäse ist minim bis Null. Isofumigaclavin A wurde in Mengen von bis zu 4,7 ppm nachgewiesen. Nur in Spuren konnte Isofumigaclavin B gefunden werden.

Cyclopiazonsäure, das bisher einzige bekannte *P. camemberti*-Toxin, wurde von *LeBars* (11) in den Rinden von 11 von 20 Proben des Handels nachgewiesen. In drei der 11 Fälle betrug die Konzentration zwischen 0,05 und 0,1 µg Cyclopiazonsäure pro g Käserinde, in fünf Fällen zwischen 0,1 und 0,2 µg und in den verbleibenden Proben wurden Konzentrationen von 0,4, 1 und 1,5 µg ermittelt. Demgegenüber glauben deutsche Autoren (48), dass Cyclopiazonsäure nur gefunden werden kann, wenn der Käse bei unüblichen Bedingungen aufbewahrt wird. Sie konnten die Verbindung aus Käse nur isolieren, wenn sie diesen vorgängig während fünf Tagen bei 25 °C gelagert hatten. Die anschließend ermittelten Konzentrationen ergaben einen Mittelwert von 4 ppm. In einer anderen Untersu-

chung (49) war in Camembert während der normalen Reifung und einer Lagerung bis zu 28 Tagen bei 8–10 °C keine Cyclopiazonsäure nachweisbar. Erst nach 44 Tagen enthielt der Käse 0,6 ppm des Toxins. Von 37 Handelsproben enthielten 17 den Metaboliten in einem Konzentrationsbereich von 0,1–5,7 ppm, Mittelwert 1,3 ppm. Es scheint, daß bei genügend langer Lagerung auch bei tiefen Temperaturen die Verbindung im Käse gebildet werden kann.

Einige *P. roqueforti*-Stämme bilden unter bestimmten Bedingungen Patulin und Penicillinsäure (50). Diese Stämme wurden ausnahmslos als Fremdschimmel aus verschiedenen Lebensmitteln isoliert. Aufgrund der vermuteten genotoxischen Eigenschaften (51) dieser beiden Verbindungen ist es von Interesse zu wissen, ob die als Starterkulturen eingesetzten *P. roqueforti* diese Toxine zu synthetisieren in der Lage sind. Drei kommerziell erhältliche *P. roqueforti*-Stämme und sieben Isolate von Blauschimmelkäsen wurden auf Nährmedium angesetzt und während 14 Tagen bei 12 °C bebrütet (52). Während die als Kontrollen mitgezüchteten bekannt positiven Stämme unter diesen Bedingungen Patulin und Penicillinsäure bildeten, konnten diese Toxine bei den in der Käseindustrie eingesetzten Stämmen nicht gefunden werden. Zusätzliche Versuche, in denen Edelpilzkäse mit diesen bekannt positiven Stämmen hergestellt und gereift wurden, ergaben auch negative Resultate (50).

PR-Toxin konnte bis heute noch nie in Käsen nachgewiesen werden. Versuche zur Bestimmung der Wiederfindungsrate ergaben Werte von 25–30 % bei pH-Werten von 5,6 (19). Diese Rate konnte durch pH-Einstellung des Käses durch Milchsäure auf pH 4 auf 30–50 % verbessert werden. In autoklaviertem, aber noch flüssigem Käse konnte nach Zugabe und sofortiger Extraktion nur noch 0,6 % der Toxinmenge gefunden werden. Damit dürfte ein enzymatischer oder mikrobieller Toxinabbau im Käse ausscheiden. Durch die Verflüssigung wurden praktisch optimale Kontaktmöglichkeiten zwischen Käsekomponenten und PR-Toxin geschaffen. Als mögliche Reaktionspartner von PR-Toxin in Käse kommen die folgenden Verbindungen in Frage: Aminosäuren, Amine (Tyramin, Tryptamin, Histamin), Ammoniak oder auch unzersetztes Casein (53). Als Reaktionsprodukt von PR-Toxin und Schimmelkäse wird PR-Imin gefunden (Abb. 3). PR-Imin ist eine bedeutend weniger akut toxische Verbindung (LD₅₀ 100–200 mg/kg KG), die in Käse über einen Zeitraum von 2–5 Tagen jedoch auch nicht stabil ist.

Wie obenstehende Beispiele zeigen, muß trotz des schlechten Nährmediums Käse (wenig Kohlenhydrate, viel Protein) mit einem Auftreten von Mykotoxinen in diesen Nahrungsmitteln gerechnet werden. Die biologischen Eigenschaften dieser Verbindungen sind zum Teil jedoch noch kaum bekannt, so daß noch weitere Untersuchungen, vor allem Langzeitversuche, zur Abklärung einer allfälligen Mutagenität oder Karzinogenität, notwendig sind.

Aufgrund stammspezifischer Unterschiede synthetisieren nicht sämtliche Stämme Mykotoxine, so daß vom Einsatz bekannt positiver Stämme abgesehen werden sollte.

Akute Krankheitssymptome sind auch bei übermäßigem Schimmelkäseverzehr wegen der nachgewiesenen kleinen Dosen nicht zu erwarten.

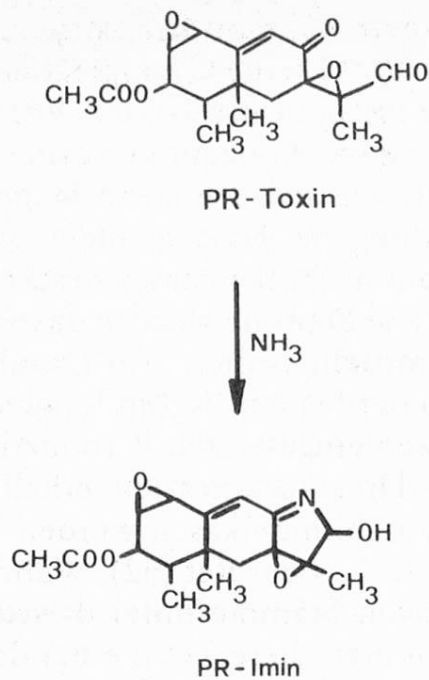


Abb. 3. Bildung von PR-Imin

Zusammenfassung

Aufgrund von Literaturrecherchen wird das Problem Mykotoxine in schimmelgereiften Käsen mit Schwergewicht auf der Bedeutung der Schimmel, der Bildung und den Eigenschaften der Toxine und dem Vorkommen in Käse behandelt.

Résumé

Le problème des mycotoxines dans les fromages à pâte molle et à croûte fleurie est discuté. Les points principaux sont les suivants: L'importance des moisissures, la synthèse et les qualités des toxines et leur existence dans le fromage.

Summary

According to recent literature, the problem of mycotoxins in mould-ripened cheese is discussed. The principal points of this review are the significance of the moulds, the formation and the properties of the toxins, and the occurrence of them in cheese.

Literatur

1. Lübenau-Nestlé, R. und Mair-Waldenburg, H.: III. Bakteriologie der Käse. Handbuch der Lebensmittelchemie, Bd. III/1, pp. 643–687. Springer-Verlag, Berlin 1970.
2. Renko, P.: Aktuelle technologische Aspekte der Gorgonzola-Erzeugung. Deut. Molke-rei-Ztg. **46**, 1872–1876 (1973).

3. Pitt, J. I.: The genus penicillium. Academic Press, New York 1979.
4. Golding, N. S. and Miller, D. D.: zit. nach (1).
5. Turner, W. B.: Fungal metabolites. Academic Press, New York 1971.
6. Ciegler, A., Detroy R. W. and Lillehoj E. B.: Patulin, penicillic acid, and other carcinogenic lactones. In: Microbial toxins, Vol. VI, pp. 409–434. Ciegler A., Kadis S., Ajl S. J. (Ed.) Academic Press, New York, London 1971.
7. Moreau S.: Mycotoxines de *P. roqueforti*. Thèse Université de Lille, 1980.
8. Ohmomo, S., Ohashi, T. and Abe M.: On the mechanism of the formation of indole alkaloids in penicillium roqueforti. Agric. Biol. Chem. **43**, 2035–2038 (1979).
9. Holzappel, C. W. and Wilkins, D. C.: On the biosynthesis of cyclopiazonic acid. Phytochemistry **10**, 351–358 (1971)
10. Ohmomo, S., Sato, T., Utagawa, T. and Abe, M.: Isolation of festuclavine and three new indole alkaloids, Roquefortine A, B, and C from the cultures of *Penicillium roqueforti*. J. Agric. Chem. Soc. Japan **49**, 615–623 (1975) (in japan.)
11. LeBars, J.: Cyclopiazonic acid production by *Penicillium camemberti* Thom and natural occurrence of this mycotoxin in cheese. Appl. Env. Microbiol. **38**, 1052–1055 (1979).
12. Scott, P. M., Kennedy, B. P. C., Harwig, J. and Blanchfield, B. J.: Study of conditions for production of Roquefortine and other metabolites of *Penicillium roqueforti*. Appl. Env. Microbiol. **33**, 249–253 (1977).
13. Reimerdes, E. H., Engel, G. und Behnert J.: Untersuchungen zur Bildung von Mykotoxinen und deren quantitative Bestimmung. I. Die Bildung von Penicillinsäure durch *Penicillium cyclopium*. J. Chromatogr. **110**, 361–368 (1975).
14. Frank, H. K.: Bildungsbedingungen von Aflatoxinen. In: Gesundheitsgefährdung durch Aflatoxine. Eigenverlag Institut für Toxikologie der ETH und der Universität Zürich, 1978.
15. Blaser, P.: Ökophysiologie der Schimmelpilze. SGLH, Heft 6, 21–27 (1977).
16. Orth, R.: Der Einfluß der Wasseraktivität auf die Sporenkeimung bei Aflatoxin, Sterigmatocystin und Patulin bilden Schimmelpilzarten. Lebensm.-Wiss. Technol. **9**, 156–159 (1976).
17. Sieber, R.: Zur Frage der Mykotoxine in Käse. Schweiz. Milchztg. **104**, 683–684 und 714 (1978)
18. Olivigni, F. J. and Bullerman, L. B.: Simultaneous production of penicillinic acid and patulin by a species isolated from cheddar cheese. J. Food Sci. **42**, 1654–1665 (1977)
19. Engel, G. und Prokopek, D.: Kein Nachweis von *Penicillium roqueforti*-Toxin in Käse. Milchwissenschaft **34**, 272–274 (1979).
20. Purchase, I. F. H.: The acute toxicity of the mycotoxin cyclopiazonic acid to rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. **18**, 114–123 (1971).
21. Holzappel, C. W.: The isolation and structure of cyclopiazonic acid, a toxic metabolite of *Penicillium cyclopium* Westling. Tetrahedron **24**, 2101–2119 (1968).
22. Scott, P. M.: *Penicillium* mycotoxins. In: Mycotoxic fungi, mycotoxins, mycotoxicoses, Vol. I, pp. 283–356. Wyllie, T. D. and Morehouse, L. G. (Ed.). Marcel Dekker Incorporation, New York, Basel 1977.
23. Ciegler, A., Mintzloff, H. J., Weisleder, D. and Leistner, L.: Potential production and detoxification of penicillic acid in mould-fermented sausage (salami). Appl. Microbiol. **24**, 114–119 (1972).
24. Oxford, A. E.: On the chemical reactions occurring between certain substances which inhibit bacterial growth and the constituents of bacteriological media. Biochem. J. **36**, 438–444 (1972).

25. *Broom, W. A., Bülbring, E., Chapman, C. J., Hampton, J. W. F., Thomson, A. M., Ungar, J., Wien, R. and Woolfe, G.*: Zitiert in: Mycotoxins, Chapter 18, Patulin, pp. 396–397. Purchase I. F. H. (Ed.). Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, Oxford, New York 1974.
26. *Hopkins, W. A.* Zitiert in: Mycotoxins, Chapter 18, Patulin, pp. 397–398. Purchase I. F. H. (Ed.). Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, Oxford, New York 1974.
27. *Wilson, B. J.*: Miscellaneous penicillium toxins. In: Microbial toxins, Vol VI, pp. 459–521. Ciegler, A., Kadis, S. and Ajl S. J. (Ed.). Academic Press, New York, London 1971.
28. *Planterose, D. N.*: Antiviral and cytotoxic effects of mycophenolic acid. *J. Gen. Virol.* **4**, 629–630 (1968).
29. *Williams, R. H., Boeck, L. D., Cline, J. C., Delong, D. C., Gerzon, K., Gordee, R. S., Gorman, M., Holmes, R. E., Larsen, S. H., Lively, D. H., Matthews, T. R., Nelson, J. D., Poore, G. A., Stark, W. M. and Sweeney, M. J.*: Fermentation, isolation, and biological properties of mycophenolic acid. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 229–233 (1968).
30. *Florey, H. W., Gilliver, K., Jennings, M. A., and Sanders A. G.*: Mycophenolic acid – an antibiotic from *Penicillium brevi-compactum*. *Lancet* **1**, 46–49 (1946).
31. *Carter, S. B., Franklin, T. J., Jones, D. F., Leonard, B. J., Mills, S. D., Turner, R. W. and Turner, W. B.*: Mycophenolic acid: an anticancer compound with unusual properties. *Nature* **223**, 848–850 (1969).
32. *Sweeney, M. J., Hoffman, D. H. and Esterman, M. A.*: Metabolism and biochemistry of mycophenolic acid. *Cancer Research* **32**, 1803–1809 (1972).
33. *Sweeney, M. J., Gerzon, K., Harris, P. N., Holmes, R. E., Poore, G. A. and Williams, R. H.*: Experimental antitumor activity and preclinical toxicology of mycophenolic acid. *Cancer Research* **32**, 1795–1802 (1972).
34. *Adams, E., Todd, G. and Gibson, W.*: Long-term toxicity study of mycophenolic acid in rabbits. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **34**, 509–512 (1975).
35. *Polonsky, J., Merrien, M. A. and Scott, P. M.*: Roquefortine and isofumigaclavine A, alcohols from *Penicillium roqueforti*. *Ann. nutrition aliment.* **31**, 693–698 (1977).
36. *Kopp, B. and Rehm, H. J.*: Antimicrobial action of Roquefortine. *European J. Appl. Microbiol. Biotechnol.* **6**, 397–401 (1979).
37. *Wei, R. D., Still, P. E., Smalley, E. B., Schnoes, H. K. and Strong, F. M.*: Isolation and partial characterization of a mycotoxin from *Penicillium roqueforti*. *Appl. Microbiol.* **25**, 111–114 (1973).
38. *Aujard, C., Moulé, Y., Moreau, S. and Darraq, N.*: Persistence of DNA damage induced in cultured liver cells by PR-toxin, a mycotoxin from *Penicillium roqueforti*. *Tox. European Res.* **II**, 273–278 (1979).
39. *Moulé, Y., Moreau, S. and Aujard, C.*: Induction of cross-links between DNA and protein by PR toxin, a mycotoxin from *Penicillium roqueforti*. *Mutation Research* **77**, 79–89 (1980).
40. *Magana-Schwenke, N. and Ekeret, B.*: Biochemical analysis of damage induced by formaldehyde. II. Induction of cross-link between DNA and Protein. *Mutation Research* **51**, 11–19 (1978).
41. *Ueno, Y. and Ueno, I.*: Toxicology and biochemistry of mycotoxins. In: Toxicology, biochemistry, and pathology of mycotoxins, pp. 107–188. Uruguchi, K. and Yamazaki M. (Ed.). Kodansha, Tokyo, J. Wiley & sons, New York 1978.
42. *Osswald, H., Frank, H. K., Komitowski, D. and Winter H.*: Long-term testing of patulin administered orally to Sprague-Dawley rats and Swiss mice. *Food. Cosmet. Toxicol.* **16**, 243–247 (1978).

43. Frank, H. K.: Toxische Stoffwechselprodukte von Schimmelpilzen. *Alimenta* **13**, 98–101 (1974).
44. Orth, R.: Bildungsbedingungen einiger carcinogener Mykotoxine. *Berichte Bundesanstalt für Lebensmittelfrischhaltung Karlsruhe* **1**, 39–48 (1973).
45. Giebel, W., Wegner, K. und Wildner, G. P.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage einer kanzerogenen Wirkung von *Penicillium camemberti* var. *candidum*. *Archiv Geschwulstforsch.* **38**, 1–6 (1971).
46. Lafont, P., Siriwardana, M. G., Combemale, I. and Lafont, J.: Mycophenolic acid in marketed cheeses. *Food Cosmet. Toxicol.* **17**, 147–149 (1979).
47. Scott, P. M. and Kennedy, B. P. C.: Analysis of Blue Cheese for Roquefortine and other alkaloids from *Penicillium roqueforti*. *J. Agric. Food Chem.* **24**, 865–868 (1976).
48. Still, P., Eckhardt, C. und Leister, L.: Bildung von Cyclopiazonsäure durch *Penicillium camemberti*-Isolate von Käse. *Fleischwirtschaft* **5**, 876–877 (1978).
49. Still, P., Eckhardt, C. und Leistner, L.: Bildung von Cyclopiazonsäure durch *Penicillium camemberti*. *Jahresbericht Bundesanstalt für Fleischforschung Kulmbach 1978*, C 30.
50. Engel, G. und Prokopek, D.: Kein Nachweis von Patulin und Penicillinsäure in mit Patulin- und Penicillinsäure-bildende roqueforti-Stämmen hergestellten Käsen. *Milchwirtschaft* **35**, 218–220 (1980).
51. Dickens, F. and Jones, H. E. H.: Carcinogenic activity of a series of reactive lactones and related substances. *Brit. J. Cancer* **15**, 85–100 (1961).
52. Olivigni, F. J. and Bullermann, L. B.: Production of penicillic acid and patulin by an atypical *Penicillium roqueforti* isolate. *Appl. Env. Microbiol.* **35**, 435–438 (1978).
53. Scott, P. M. and Kanhere, S. R.: Instability of PR toxin in Blue Cheese. *J. Assoc. Offic. Anal. Chemists* **62**, 141–147 (1979).
54. Wei, R. D., Schnoes, H. K., Smalley, E. B., Lee, S., Chang, Y. and Strong, F. M.: Production, isolation chemistry, and biological properties of *Penicillium roqueforti* toxin. In: *Animal, plant, and microbial toxins*, Vol. II, pp. 137–144. Ohsaka, A., Hayashi, K., Sawai, Y. (Ed.). Plenum Press, New York, London 1976.
55. Scott, P. M.: Patulin. In: *Mycotoxins*, pp. 383–403. Purchase, I. F. H. (Ed.). Elsevier Scientific Publishing Co., Amsterdam 1974.
56. Scott, P. M., Merrien, M.-A. and Polonsky, J.: Roquefortine and Isofumigaclavine A, metabolites from *Penicillium roqueforti*. *Experientia* **32**, 140–142 (1976).
57. Wehner, F. C., Thiel, P. G., van Rensburg, S. J. and Demasius, P. C.: Mutagenicity to *Salmonella typhimurium* of some *Aspergillus* and *Penicillium* mycotoxins. *Mutation Research* **58**, 193–203 (1978).
58. Ueno, Y., Kubota, K., Ito, T. and Nakamura, Y.: Mutagenicity of carcinogenic mycotoxins in *Salmonella typhimurium*. *Cancer Research* **38**, 536–542 (1978).
59. Ueno, Y. and Kubota, K.: DNA-attacking ability of carcinogenic mycotoxins in recombination-deficient mutant cells of *Bacillus subtilis*. *Cancer Research* **36**, 445–451 (1976).
60. Wei, R. D., Ong, T. M., Whong, W. Z., Frezza, D., Bronzetti, G. and Zeiger, E.: Genetic effects of PR toxin in eukaryotic microorganisms. *Environ. Mutagen.* **1**, 45–53 (1979).
61. Mayer, V. W. and Legator, M. S.: Production of petite mutants of *Saccharomyces cerevisiae* by patulin. *J. Agric. Food Chem.* **17**, 454–456 (1969).

U. Schoch
 Institut für Toxikologie der Eidgenössischen
 Technischen Hochschule und der
 Universität Zürich
 CH-8603 Schwerzenbach