

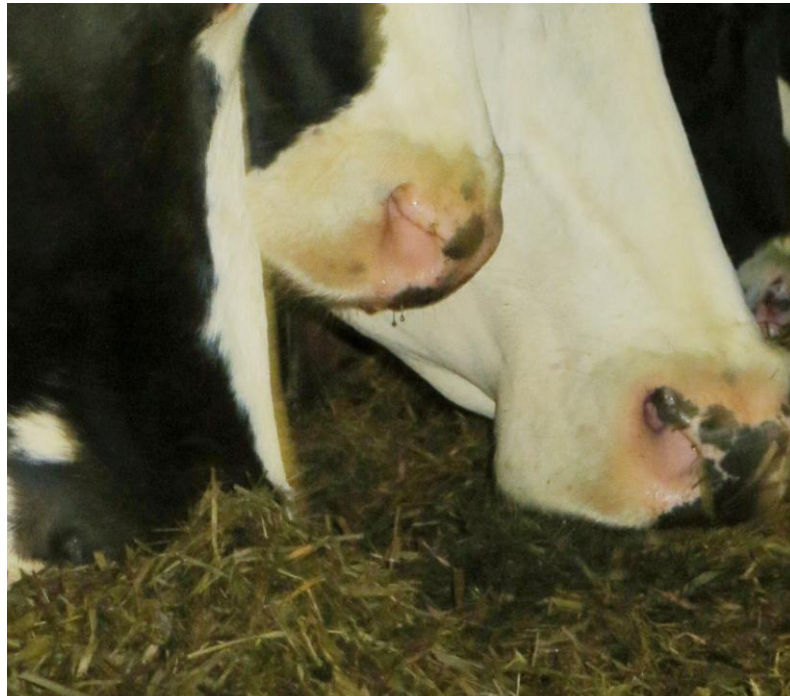


Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Mykotoxiner i spannmål

- Hur påverkar dessa mjölkors hälsa och mjölkens kvalité?

Felicia Asp Tauni



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:85

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2014



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Mykotoxiner i spannmål - Hur påverkar dessa mjölkors hälsa och mjölkens kvalitet?

Mycotoxins in grains; how do they effect the health of dairy cows and the quality of milk?

Felicia Asp Tauni

Handledare:

Rolf Spörndly, SLU, Institutionen för HUV, Fodervetenskap

Examinator: Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2014

Omslagsbild: Felicia Asp Tauni

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:85

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: Mykotoxiner, mjölkkor, hälsa, aflatoxiner, zearalenon, deoxynivalenol

Key words: Mycotoxins, dairy cows, health, aflatoxins, zearalenone, deoxynivalenol

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder.....	4
Litteraturoversikt.....	4
Aflatoxiner.....	4
Metabolism	4
Hälsopåverkan	5
Effekter på mjölk	6
Deoxynivalenol (DON)	7
Metabolism	7
Hälsopåverkan	7
Effekter på mjölk	8
Zearalenon	9
Metabolism	9
Hälsopåverkan	9
Effekter på mjölk	10
Förekomst av mykotoxiner i Sverige.....	10
Diskussion	11
Literaturförteckning/Referenslista.....	12

SAMMANFATTNING

Mykotoxiner är sekundära metaboliter från mögelsvampar som ger toxiska effekter hos djur och människa. Mögelsvampar kan infektera spannmål både på fält och under lagring och kan då producera mykotoxiner vilket innebär att dessa toxiner kan förekomma i fodret till kor. Syftet med den här litteraturstudien är att utreda riskerna med några av de vanligaste mykotoxinerna i spannmål när dessa förekommer i foder till mjölkkor. Fokus har lagts på aflatoxiner, deoxynivalenol (DON) och zearalenon. Litteraturstudien tar upp deras metabolism, hälsopåverkan samt om de förs över i mjölken och även kan utgöra en risk för oss som konsumenter.

Trots att idisslare har högre tolerans mot mykotoxiner än enkelmagade djur så kan även mjölkors hälsa påverkas. Aflatoxiner kan orsaka minskad mjölkproduktion, immunsuppression, minskat foderintag, minskad tillväxt och leverpåverkan resulterande i ikterus. Aflatoxiner är potenta karcinogener hos människa och då det har visat sig att en metabolit till det vanligaste aflatoxinet AFB1 förs över i mjölken så är det viktigt att begränsa kornas intag av mykotoxinet. DON och zearalenon förekommer ofta tillsammans i spannmålen eftersom de produceras av samma typ av mögelsvampar. DON kan påverka immunförsvaret och försämra våmmens metabolism av andra mykotoxiner. Zearalenon ger en östrogen effekt hos kor och är förknippat med reproduktionsstörningar som aborter och minskad fruktsamhet.

Det är troligt att korna utsätts inte bara för en utan för många olika sorters mykotoxiner i sin diet vilket är viktigt att ta i beaktande. Mellan dessa mykotoxiner kan det uppstå en synergism och ett annars ofarligt mykotoxin kan öka toxiciteten hos ett annat genom att till exempel minska nedbrytningen i våmmen. Sådana effekter är svåra att studera.

I Sverige är det ovanligt att spannmålen håller så höga nivåer av mykotoxin att de kan orsaka akut mykotoxikos. Däremot så ökar en del arter av mögelsvampar så kunskapen om hur mykotoxiner påverkar mjölkkor blir allt mer relevant. Det finns flera bevis för att mykotoxiner påverkar mjölkkor i höga doser men mer forskning behövs för att utreda hur de påverkar korna vid kronisk exponering för låga doser. Mykotoxiner kan ha stor ekonomisk betydelse då de år efter år kan ge ett sämre produktionsresultat i mjölkbesättningar.

SUMMARY

Mycotoxins are secondary metabolites of moulds that give toxic effect in animals and humans. Moulds may infect cereal both on the field and during storage which means that the toxins they produce can be present in the feed for cows. The purpose of this literature review is to investigate the risk associated with some of the most common mycotoxins in cereals when they are present in the feed for dairy cows. The text focuses on aflatoxins, deoxynivalenol (DON) and zearalenone and their effects on metabolism, health and if they are transferred to milk. What are the risks to the human consumer?

Even though ruminants have a higher tolerance to mycotoxins than monogastric animals, the health of dairy cows may also become affected. Aflatoxins can cause reduced milk production, immunosuppression, reduced feed intake, reduced growth and liver damage resulting in icterus. A metabolite of the most common aflatoxin AFB1 is transferred to the milk. Aflatoxins are potent carcinogens in humans which mean it is important to limit the cows' intake of aflatoxin to prevent high levels in milk. DON and zearalenone are produced by the same moulds so they are often found together in the grain. DON affect the immune system of dairy cows and reduce the rumen degradation of other mycotoxins. Zearalenone provides an oestrogenic effect in cattle and is associated with abortions, reduced fertility and reproduction.

It is likely that cows are subjected to different kinds of mycotoxins in their daily diets. Synergy effects between these mycotoxins exist and otherwise harmless mycotoxins may increase their toxicity when they occur in combination, for instance by reduced degradation in the rumen. Such effects are difficult to study.

In Sweden, mycotoxins in such high doses that they cause acute mycotoxicosis is uncommon. However, some species of moulds are occurring more frequently so the knowledge of how mycotoxins affect dairy cows is increasingly relevant. There is a lot of evidence that mycotoxins affect dairy cows in high doses but more research is needed to investigate how they affect the cows during chronic exposure to low doses. Mycotoxins can cause a poor production performance in dairy herds year by year so they could therefore have a great economic significance.

INLEDNING

Mykotoxiner kallas de sekundära metaboliter från mögelsvampar som ger toxiska effekter hos djur eller människa. Alla sekundära metaboliter från mögelsvampar är inte giftiga utan en del är till och med önskvärda som smaksättning i en del typer av livsmedel. Andra används inom sjukvården för deras toxiska effekter mot bakterier. Där är paradexemplet penicillin, ett antibiotikum härlett från mögelsläktet *Penicillium*. Mykotoxiner kan utvecklas på fält eller när produkten lagras. Faktorer som påverkar tillväxten är bland annat temperatur, vattenaktivitet och produktens näringssammansättning.

Idisslare är kända för att ha hög tolerans mot mykotoxiner jämfört med enkelmagade djur. Det beror på att deras våmflora byter ner en del mykotoxiner till mindre giftiga ämnen. Våmmens flora kan anses vara idisslarnas första försvar mot mykotoxiner. Men förmågan hos våmmens mikroflora att bryta ner mykotoxinerna varierar. Det är i huvudsak våmmens protozoer som står för detoxifieringen av mykotoxiner (Kiessling et al., 1984). Faktorer som lågt pH och hög passagehastighet i våmmen hos dagens högproducerande mjölkkor kan försvåra detoxifieringen. En del av mykotoxinerna påverkar våmmens mikroflora negativt och en del av metaboliterna är rent av mer giftiga än det ursprungliga mykotoxinet efter att det passerat våmmen (Fitzpatrick et al., 1989).

Syftet med denna litteraturstudien är att utreda riskerna med några av de vanligaste mykotoxinerna i spannmål när dessa förekommer i foder till mjölkkor. Fokus har lagts på aflatoxiner, deoxynivalenol (DON) och zearalenon. Vad innebär dessa mykotoxiner för mjölkkons hälsa, förs de över i mjölken och påverkar de i så fall mjölkens kvalitet eller konsumentens hälsa?

Tabell 1. Exempel på släkten av svamp och mykotoxiner de kan bilda

<i>Aspergillus spp.</i>	Aflatoxin B1
	Aflatoxin B2
	Aflatoxin G1
	Aflatoxin G2
	Ochratoxin
<i>Fusarium spp.</i>	Deoxynivalenol
	Nivalenol
	Zearalenon
	T-2 toxin
	HT-2 toxin
	Fumonisin B1

MATERIAL OCH METODER

Sökning efter litteratur till denna studie har huvudsakligen gjorts i SLU-bibliotekets söktjänst Primo men även i Google Scholar.

Sökorden som använts är: dairy cows i kombination med mycotoxins, feeds, aflatoxins, deoxynivalenol, DON, zearalenone, mycotoxicosis, zearalenol, oestrogenic, reproduction, occurrence, fusarium eller aspergillus. Ibland har ordet cattle använts i stället för dairy cows.

Utöver det användes referenser från andra publikationer inom ämnet.

Inga begränsningar i sökningen behövde göras.

LITTERATURÖVERSIKT

Aflatoxiner

Aflatoxiner är metaboliter producerade av svamparterna *A.flavus* och *A. parasiticus* som ingår i släktet *Aspergillus* och familjen Trichocomaceae. *A. flavus* är vanligast och förekommande i alla delar av världen. *A. flavus* växer på spannmål och då framför allt på majs vid hög temperatur och luftfuktighet. Mögelsvampen kan infektera spannmål både på fält och under lagring och grödan är särskilt känslig när den är utsatt för torka eller stress från till exempel parasitangrepp (Richard, 2007).

Aspergillus spp. trivs bäst i tropiska och subtropiska klimat vilket gör att risken för höga halter aflatoxin är störst i importerade fodermedel.

A. Flavus producerar aflatoxinerna B1 och B2. *A. parasiticus* producerar aflatoxinerna B1, B2, G1 och G2. Aflatoxin B1 (AFB1) anses vara det vanligaste och mest potenta toxinet.

Aflatoxiner är starkt fluorescerande i ultraviolett ljus vilket förenklar upptäckten av toxinerna i kontaminerad spannmål. Aflatoxin B1 och B2 fluorescerar blått och aflatoxin G1 och G2 fluoriserar gulgrönt (Wogan, 1966).

Metabolism

Kiessling et al. (1984) redogör i sin publikation att våmfloran inte hade någon effekt på AFB1 när effekten studerades in vitro. En liten minskning av mängden AFB1 noterades efter 30 minuter i våmvätskan men en liknande effekt kunde också ses i vanlig buffert.

AFB1 är små, lipofila molekyler som absorberas via passiv diffusion. I levern hydroxyleras AFB1 i cytokrom p450-medierade reaktioner där ytterligare metaboliter bildas. Aflatoxin M1 (AFM1) representerar den största andelen av dessa metaboliter. AFM1 konjugeras till glukuronsyra och utsöndras via gallan eller passerar ut i blodcirkulationen där det kan utsöndras i urin eller i mjölken hos lakterande kor (Kuilman et al., 2000; Fink-Gremmels, 2008B).

AFM1 är en metabolit av AFB1 och förekommer därför ej direkt i spannmål. När AFM1 utsöndras i mjölken innebär det ett hot mot konsumenten.

En annan metabolit som bildas av AFB1 är Aflatoxin 8,9-epoxid som också är den mest toxiska. Aflatoxin 8,9-epoxid binder kovalent till DNA, RNA och proteiner vilket resulterar i minskad syntes av dessa produkter. Man får därigenom en störning av organens funktion. Det slutliga resultatet är nekros, nedsatt immunförsvar, mutationer och neoplasier (Mostrom & Jacobsen, 2011).

Hälsopåverkan

Aflatoxiner, särskilt AFB1, är potenta karcinogener hos många djurarter. Efter ett utbrott av aflatoxikos hos kalkoner på 1960-talet upptäcktes det att aflatoxiner även var orsaken bakom ett utbrott av hepatocellulära karcinom hos regnbågslax, en art som tidigare hade väldigt låga nivåer av tumörsjukdomar. Efter dessa upptäckter har många studier utförts på djur för att utreda aflatoxiners karcinogena effekt (Eaton & Gallagher, 1994).

Wogan et al. (1974) utförde en studie där råttor utfodrades med aflatoxin på nivåer mellan 1-100 µg/kg till dess att kliniska symptom syntes på en del av råttorna. Hela gruppen lät då avlivas och samtliga råttor obducerades. Resultaten visade att aflatoxin hade en karcinogen effekt på råttornas lever vid så låga nivåer som 1 µg/kg. Incidensen av karcinom hos råttorna ökade med stigande nivåer av aflatoxin i fodret.

Trots studiernas diversitet när det kommer till utformning så pekar alla på att aflatoxiner är mycket potenta leverkarcinogener. Det har även gjorts flera epidemiologiska studier på människor som blivit naturligt utsatta för aflatoxiner. Dessa studier har tydligt visat en koppling mellan aflatoxiner och hepatocellulära karcinom. Det som försvårat studierna är dels att det varit svårt att mäta intaget av aflatoxiner hos människor och dels närvaron av HBV, Hepatit B viruset, i de regioner där både hepatocellulära karcinom och aflatoxiner är vanliga (Eaton & Gallagher, 1994).

Man är emellertid överens om att aflatoxiner verkar som leverkarcinogener både enskilt och i synergism med HBV. Liu & Wu (2010) utvärderade riskerna för aflatoxininducerat hepatocellulärt karcinom. De tittade på globala data gällande nivåer av aflatoxiner i mat, konsumtion av aflatoxinkontaminerad mat och HBV prevalens. Deras slutsats var att aflatoxiner kan spela en orsakande roll i 4,6–28,2% av alla fall av hepatocellulärt karcinom. Vanligast var sjukdomen i regioner där även HBV är vanligt förekommande (Liu & Wu, 2010).

Aflatoxiner är klassificerade som klass 1 karcinogener av IARC, the International Agency for Research on Cancer, framför allt för dess inducerande av levertumörer (IARC vol. 82). Toxiska effekter hos aflatoxiner inkluderar även teratogena, mutagena, hepatotoxiska och cytotoxiska effekter samt immunsuppression hos människor och djur (Eaton & Gallagher, 1994; Richard, 2007; Kuilman et al., 2000).

Bland djur är de yngre individerna känsligast för aflatoxiner. Den vanligaste effekten av aflatoxiner hos mjölkkor är minskad mjölkproduktion och immunsuppression. Intaget av aflatoxiner hos mjölkkor bör inte överstiga 20 µg/kg. Är intaget under denna nivå så är utsöndringen av AFM1 i mjölken minimal. Förhållandet mellan mängden intaget AFB1 och mängden utsöndrat AFM1 i mjölken är ungefär 4 %. Vid betydligt högre nivåer intaget aflatoxin kan man se minskat foderintag och minskad tillväxt hos kon. Kronisk aflatoxikos hos nötkreatur är associerat med symptom som minskad aptit, foderomvandlingseffektivitet och nedsatt mjölkproduktion. Toxinet påverkar även levern och kan med nedsatt leverfunktion ge gulsot, så kallad ikterus (Mostrom & Jacobsen, 2011).

Masoero et al. (2007) visade att när kor får foder med låga nivåer AFB1 påverkas inte mjölkproduktionen. Vid höga koncentrationer (100 µg/kg) påverkas däremot mjölkproduktionen negativt. Försöket pågick bara under tio dagar och därför kan man inte dra slutsatser om hur låga nivåer av aflatoxiner påverkar kons mjölkproduktion vid långvarigt dagligt intag.

EU's gränsvärden för AFB1 i foderblandningar avsedda för mjölkkor är så lågt som 5 µg/kg. Följs detta gränsvärde så borde riskerna för både kor och människor vara minimala (KOMMISSIONENS FÖRORDNING (EU) nr 574/2011).

I en in vitrostudie av Mehrzad et al. (2011) studerades den immunsupprimerande effekten hos AFB1 för att utröna om mycket låga nivåer av AFB1 påverkade effektiviteten hos neutrofiler i blod från nötkreatur. Neutrofiler hör till immunförsvarets första försvar mot patogener. Resultatet visade att neutrofilerna som blivit utsatta för AFB1 var signifikant sämre på att fagocytera och döda bakterierna *Staphylococcus aureus* och *Escherichia coli*.

Effekter på mjölk

Förekomsten av AFM1 i mjölk är relevant ur folkhälsosynpunkt. Utsöndringens omfattning beror på flera olika faktorer så som djurets hälsa, mjölkproduktion och ämnesomsättning. Andelen utsöndrat AFM1 i mjölken varierar från dag till dag hos olika individer (Fink-Gremmels, 2008B).

Nivåerna av AFM1 i mjölken ökar redan vid första mjölkningen efter att kon intagit AFB1. Nivåerna ökar sedan stadigt tills de når en plåtå mellan 7:e och 12:e dagen av intag. Utsöndringen beror på kons mjölkproduktion och är oberoende av antalet celler i mjölken (somatic cell count, SCC). En högproducerande ko utsöndrar mer AFM1 än en lågproducerande ko (Masoero et al., 2007).

AFM1 är starkt cancerframkallande så även låga halter i mjölk bör undvikas. Gränsvärdet för obehandlad mjölk, värmebehandlad mjölk och mjölk avsedd för framställning av mjölkbaserade produkter är 0,05 µg/kg. Är livsmedlet avsett för spädbarn så är gränsvärdet 0,025 µg/kg (KOMMISSIONENS FÖRORDNING (EG) nr 1881/2006). De låga gränsvärdena för aflatoxin i mjölkfoder behövs för att säkerställa att nivåerna AFM1 i mjölk inte överskrids.

Deoxynivalenol (DON)

Deoxynivalenol är även känt som vomitoxin eller DON. DON är en typ-B trichotecen och produceras främst av svamparten *F. graminearum* och i en del geografiska områden av *F. culmorum* som ingår i släktet *Fusarium* och familjen Nectriaceae. *Fusarium spp.* angriper grödan på fältet och *F.culmorum* orsakar sjukdomen axfusarios på bland annat vete i norra Europa.

Ett annat mykotoxin som bildas av samma svamparter är zearalenon, som ofta återfinns tillsammans med DON. DON affekterar många olika sorters spannmål, bland annat majs, vete, korn och havre. Svampen överlever på rester från förra årets odling på fältet och trivs bra i svalare, fuktiga klimat (Richard, 2007).

Metabolism

Kiessling et al. (1984) anser att våmmens mikroflora inte har någon effekt på DON. Men både enligt Fink-Gremmels (2008B), Dänicke et al. (2005) och Mostrom & Jacobsen (2011) så bryts DON ner nästan fullständigt till de-epoxy-deoxynivalenol av våmmens mikrober och det är numera den generella uppfattningen.

De-epoxy-DON saknar den epoxygrupp som anses vara essentiell för toxiciteten och är därför mindre toxiskt (Mostrom & Jacobsen, 2011).

Hälsopåverkan

Idisslare är generellt inte särskilt känsliga mot deoxynivalenol just på grund av att våmmens mikrober bryter ner mykotoxinet till en betydligt mindre toxisk metabolit.

Ingalls (1996) studerade effekten av DON på högproducerande mjölkkor. I studien användes åtta stycken Holsteinkor i tidig laktation efter den första toppen i produktion. Resultatet visade att korna kunde äta upp till 14,4 mg/kg DON i sitt koncentrat i 2-3 veckor utan att det påverkade foderintaget eller mjölkproduktionen.

I en studie av Dänicke et al. (2005) undersöktes hur *Fusarium*kontaminerat vete påverkar kornas näringsämnesomsättning och mikrobernas proteinsyntes. Sex Holsteinkor användes i två experiment. Experimenten inkluderade en kontrollperiod där korna utfodrades med icke-kontaminerat vete och en period där två kor utfodrades med vete som innehöll mestadels DON (Experiment 1) och fyra kor utfodrades med vete som innehöll mestadels zearalenon (Experiment 2). Den ena kon som deltog i experiment 1 lakterade. Experimenten utfördes i syfte att inte bara se hur mykotoxinerna själva påverkar mjölkorna utan för att se hur förändringarna av fodermedlet (vetet) orsakat av mykotoxinerna kan påverka mjölkorna. Korna åt det kontaminerade vetet i fyra veckor utan att några förändringar i fodermängd eller toxinkoncentration gjordes. Prover av våmvätskan togs via en fistel flera gånger om dagen. Korna visade inga kliniska symptom under perioden och ingen matvägran noterades. Även mjölkproduktionen och mjölksammansättningen hos den lakterande kon verkade opåverkad jämfört med kontrollperioden. pH-värdena och koncentrationen av flyktiga fettsyror i våmvätskan var opåverkad i båda experimenten.

En senare studie av Korosteleva et al. (2009) undersökte *Fusarium*-toxinernas effekt på metabolismen och immunförsvaret hos mjölkkor. Man mätte många parametrar på de tolv Holsteinkor som användes inkluderande kroppsvikt, foderintag, mjölkproduktion och sammansättning, blodvärden, ammoniaknivåer i våmvätskan och neutrofil fagocytos. Hälften av korna (sex stycken) ingick i en kontrollgrupp där de åt icke-kontaminerat foder. De andra korna åt den naturligt kontaminerade dieten bestående av majs, vete, hö och ensilage i 63 dagar under mitten av deras laktation. DON utgjorde den största andelen av de kontaminerande mykotoxinerna med 3,5 mg/kg. Foderintag, kroppsvikt, mjölkproduktion och mjölksammansättning påverkades inte av dieten. Nivåerna och koncentrationen av natrium var förhöjda i blodet hos de kor som ätit den kontaminerade dieten. Teorin bakom detta kan vara ett minskat vattenintag som dock inte mättes under studien. Andra blodvärden som hematologiparametrar, koagulationsprofil, IgA, IgG och IgM-nivåer påverkades inte av dieten. Ammoniaknivåer i våmvätskan påverkades inte heller av dieten. Neutrofilernas förmåga att fagocytera minskades signifikant under försöket jämfört med korna i kontrollgruppen. Neutrofilerna har en viktig roll i det ospecifika immunförsvaret och resultatet kan tyda på att DON har en immunotoxisk effekt. Slutsatsen var att *Fusarium*-mykotoxiner kan påverka immunförsvarets funktion hos mjölkkor och man borde minimera utfodrandet med kontaminerat foder.

En in vitrostudie av Jeong et al. (2011) visade att DON påverkar våmmens nedbrytningskapacitet negativt. Särskilt acetat- och propionatproduktionen minskades. Studien visade också att nedbrytningshastigheten av DON kunde påverkas av fodret, där mer cellulosa gav en högre nedbrytningshastighet.

Effekter på mjölk

DON påverkar inte mjölkproduktionen eller mjölkens sammansättning hos Holsteinkor (Korosteleva et al., 2009).

Keese et al. (2008) undersökte exkretionen av DON och dess metabolit de-epoxy-DON i mjölken hos lakterande kor. 13 lakterande Holsteinkor utfodrades med kontaminerat foder och jämfördes med en kontrollgrupp innehållande 14 kor i en period på 11 veckor. I nästa period som pågick i 18 veckor delades alla korna upp i fyra grupper där den första gruppen utfodrades med en diet innehållande 30 % okontaminerat kraftfoder, andra gruppen utfodrades med 30 % kraftfoder som innehöll en låg koncentration (4,4 mg DON per kg torrsbstans) DON, tredje gruppen utfodrades med en diet innehållande 60 % okontaminerat kraftfoder och den fjärde gruppen utfodrades med 60 % kraftfoder som innehöll en hög koncentration (4,6 mg DON per kg torrsbstans) DON. Inget ometaboliserat DON upptäcktes i mjölken under någon av perioderna. Upp till 3,2 µg/kg de-epoxy-DON upptäcktes i mjölken hos de kor som utfodrads med kontaminerat foder medan inga mätbara nivåer av de-epoxy-DON upptäcktes i kontrollgrupperna. Slutsatsen blev att övergången av de-epoxy-DON i mjölk är obetydlig då det sker i så låga nivåer.

Zearalenon

Zearalenon produceras främst av svamparten *F. graminearum* och i en del geografiska områden även av *F. culmorum*. Båda svamparna ingår i släktet *Fusarium* och familjen Nectriaceae. Mykotoxinet nämndes tidigare då det kan samexistera med DON och produceras av samma svamparter. Zearalenon är dock inte en trikotecen utan en syrelakton.

Spannmål som är infekterat med höga mängder zearalenon kan bli lätt rosafärgat på grund av ett rosa pigment som svampen producerar. Zearalenon förekommer i de flesta spannmålssorter men är vanligast i majs. *Fusarium spp.* angriper oftast grödorna under fuktiga förhållanden. Svampen angriper grödorna på fält och där bildas även zearalenon men mykotoxinet kan också bildas efter skörd om förhållandena är de rätta (Richard, 2007).

Metabolism

Protozoerna står för den absolut största delen av metabolismen av mykotoxiner i våmmen och vid metabolism av zearalenon är bakterierna nästan helt inaktiva. Mer än 90 % av zearalenon blir degraderat till zearalenol i våmmen. Det bildas ungefär dubbelt så mycket α -zearalenol som β -zearalenol (Kiessling et al., 1984).

Både zearalenon, α -zearalenol och β -zearalenol konkurrerar med östrogen och binder till östrogenreceptorer. α -zearalenol har större affinitet till receptorerna än zearalenon och kan därför anses vara en mer potent metabolit än det ursprungliga mykotoxinet. β -zearalenol har lägst affinitet till östrogenreceptorer av de tre (Fitzpatrick et al., 1989).

Hälsopåverkan

Zearalenon och dess metaboliter α -zearalenol och β -zearalenol binder till östrogenreceptorer och ger en östrogeneffekt (Fitzpatrick et al., 1989). Stora doser av mykotoxinet är associerat med aborter. Andra effekter kan inkludera minskat foderintag, minskad mjölkproduktion, vaginit och dålig reproduktionsförmåga (Jones et al., 1994).

En serie av tidiga aborter hos kor på en experimentstation i North Savo har undersöktes och slutsatsen blev att abortorsaken var zearalenon i kornas hö. Korna drabbades 30-90 dagar efter artificiell insemination av tidig abort. Höet innehöll 10 mg/kg zearalenon. Aborterna avtog när utfodringen med det kontaminerade höet avslutades. Korna började brunsta 2-23 dagar efter sin abort men de hade svårigheter att bli dräktiga igen (Kallela & Ettala, 1984).

I en fältstudie där mjölkkor och rekryteringskvigor blivit utfodrade med majs som innehöll 1,5 mg zearalenon och 1,0 mg DON per kg visade korna brunstliknande beteende under 2-5 dagar osynkroniserat med deras normala brunstcykel. Även dräktiga kor visade tecken på brunst. Kvigor utvecklade större juver innan könsmognaden och visade sig senare vara sterila (Coppock et al., 1990).

Zearalenon är det mykotoxin som påverkar reproduktionen hos produktionsdjur kraftigast. Övriga mykotoxiner kan påverka reproduktionen indirekt via till exempel minskat foderintag

eller tillväxt medan zearalenon påverkar reproduktionen direkt på grund av sin östrogena aktivitet (Diekman & Green, 1992).

Effekter på mjölk

Övergången av zearalenon till mjölken hos mjölkkor är minimal. När en ko fick 544,5 mg/dag zearalenon i 21 dagar blev den högsta koncentrationen i mjölken bara 2,5 ng/ml zearalenon och 3,0 ng/ml α -zearalenol. Vid doser på 1,8 g zearalenon dagligen så observerades de högsta doserna (4,0 ng/ml zearalenon, 1,5 ng/ml α -zearalenol och 4,1 ng/ml β -zearalenol) i mjölken under dag 2 och 3. För att över huvud taget få mätbara nivåer i mjölken så krävs mycket höga orala doser av zearalenon. Normalt sett bör inte nivåer av zearalenon i mjölk utgöra ett hot mot folkhälsan (Prelusky et al., 1990).

Förekomst av mykotoxiner i Sverige

Det är ett vanligt problem i norra Europa att spannmål är kontaminerat med mykotoxinproducerande mögelsvampar. Fredlund et al. (2010) gjorde en studie där man använde sig av real-time PCR för att identifiera och kvantifiera *Fusarium*-arter i svensk havre. Resultatet i den studien var att de vanligaste arterna av *Fusarium* i svensk havre var *F. poae* och *F. langsethiae*, men att även *F. graminearum* och *F. sporotrichioides* förekom (Fredlund et al., 2010). *F. culmorum* kan också hittas i havre men är mer vanligt förekommande i rötterna. *F. graminearum* och dess mykotoxiner är ett ökande problem i Sverige då svampen har blivit vanligare i kallare områden. Havre i Norge, som har liknande klimat som Sverige, verkar nu ha högre halter av DON än de flesta spannmål från övriga Europa (Langseth & Elen, 1997).

Aflatoxiner förekommer mest importerade fodermedel då de trivs bäst i tropiska och subtropiska klimat. Risken med höga halter aflatoxin i Sverige är störst om spannmålet är felaktigt syrekonserverat. Pettersson et al. (1989) kunde uppmäta höga nivåer av aflatoxiner i Sverige på felbehandlad spannmål. Deras slutsats är att risken är mycket stor att höga nivåer aflatoxin bildas om man behandlar spannmålet med myrsyra. Risken är betydligt lägre om man behandlar spannmålet med propionsyra. Myrsyra är numera förbjudet att använda vid syrakonsivering av spannmål.

Tillväxten av mögelsvampar som angriper grödan på fält är svåra att förhindra då svamparnas tillväxt till stor del styrs av vårt klimat. Däremot så skulle man kunna förhindra en mögeltillväxt på spannmålen under lagringsperioden. Det är i första hand spannmålets vattenhalt och temperatur som styr tillväxten av mögelsvampar. I Sverige är det allt vanligare att spannmål lagras i utomhussilor på gården. Dessa silor är ofta oisolerade och tillverkade i galvaniserad plåt vilket innebär en ökad risk att spannmålet återfuktas via kondens. Spannmålen i silons topp är mest utsatt för återfuktning på grund av att det är kraftigast temperaturvariationer där. Denna återfuktning kan innebära en mögeltillväxt med tillhörande kvalitetsförsämring. Om spannmålet torkas så att vattenhalten går ner till 14 % så ska det kunna lagras en längre tid i normala temperaturer. Ett sätt att förhindra de temperaturvariationer som orsakar kondens är att placera silon inomhus så den skyddas från solen. Silos tillverkade i betong har också visat sig ge ett bättre skydd utomhus än stålsilos.

Silon borde dessutom vara utrustad med ett ventilationssystem för att hålla nere temperaturen. Om temperaturen sänks med 5 grader så kan lagringstiden fördubblas. Spannmålets temperatur bör inte överstiga den omgivande temperaturen med mer än 7-8 grader för att minska risken för kondensbildning. Kontrollera att taket på silon håller tätt vid alla öppningar så vatten inte kan läcka in. Det finns flera sätt att kontrollera spannmålets vattenhalt på gårdsnivå, ett exempel är en elektrisk vattenhaltsmätare. Silon borde också ha utrustning för temperaturövervakning (Lundin & Jonsson, 2005).

DISKUSSION

Det är svårt att avgöra mykotoxiners betydelse för mjölkors hälsa och prestation. Mögel i spannmål är inte ovanligt, men att det skulle förekomma i så höga nivåer att det orsakar akut intoxication är inte vanligt i Sverige. Det finns flera bevis för att mykotoxiner påverkar mjölkors hälsa i höga doser, men få eller inga studier visar hur de påverkar korna vid kronisk exponering för låga doser. Sådana studier vore mer relevanta för verkligheten som det ser ut idag.

Dagens högpresterande mjölkor är känsliga för olika metaboliska sjukdomar som till exempel våmacidos och ketos. Sådana sjukdomar beror ofta på en negativ energibalans och är vanligast i perioden runt kalvning då kon ska börja producera mjölk efter sin sinperiod. Att negativ energibalans är vanlig runt denna period är troligen på grund av det minskade foderintaget runt kalvningen i kombination med den energikrävande mjölkproduktionen. Ett sätt att motverka negativ energibalans och ketos är att utfodra kon med en spannmålsrik diet med lättsmälta kolhydrater, vilket i sin tur ökar risken för våmacidos. Fink-Gremmels (2008A) beskriver detta i sin sammanställande artikel och drar dessutom slutsatsen att mykotoxiner ofta agerar som medverkande faktorer i dessa nutritionella störningar hos korna.

Flera har dragit slutsatsen att mykotoxiner kan minska foderintaget då kor ogillar mögelsmaken (Mostrom & Jacobsen, 2011; Jones et al., 1994; Fink-Gremmels, 2008A). I perioder med stort energibehov ökar det risken för negativ energibalans.

I de studier med kontrollgrupper som genomförts, inkluderande de som tagits upp i denna litteraturstudie, är det få som bevisar att mykotoxiner har en tydlig negativ effekt. Trots det är det flertalet författare som har dragit slutsatser att mykotoxiner har en hälsopåverkan på mjölkor. Mykotoxiner påverkar immunförsvaret (Mehrzaad et al., 2011; Korosteleva et al., 2009) vilket ökar incidensen av infektiösa sjukdomar som mastit. Toxiner sänker mjölkproduktionen (Mostrom & Jacobsen, 2011; Masoero et al., 2007; Jones et al., 1994) och reproduktionen (Diekman & Greene, 1992; Kallela & Ettala, 1984; Coppock et al., 1990; Jones et al., 1994). Mykotoxiner i spannmålen har troligtvis en underskattad ekonomisk betydelse och kan vara en av de största orsakerna till ekonomiska förluster inom mjölkproduktionen. De är svåra att identifiera och kan förväxlas med dålig företagsledning då de förekommer på samma gård år efter år och ger sämre produktionsresultat.

Aflatoxiner är kraftigt carcinogena och trots att de påverkar levern toxiskt även hos kor (Mostrom & Jacobsen, 2011) så är den cancerogena effekten inte ett relevant problem då

korna helt enkelt inte lever så länge att de utvecklar cancer. Den immunsupprimerande effekten är troligtvis en av de viktigaste hälsoeffekterna, men då högproducerande kor kan tendera att få förfettad lever så ska inte levertoxiciteten underskattas.

Att mykotoxiner överförs i mjölk är inte något stort problem i Sverige. Det enda mykotoxinet som överförs av relevanta mängder till mjölken är metaboliter av AFB1 (som till exempel det kraftigt carcinogena AFM1) och aflatoxiner är ovanliga. Men då det är så hälsoskadligt för människor så måste nivåerna fortsatt hållas på en kontrollerad och låg nivå.

Ett fodermedel innehåller ofta flera olika sorters mögelsvampar och mykotoxiner. Dagens högproducerande mjölkkor behöver dessutom avancerade foderstater med flera olika sorters fodermedel för att tillgodose energibehovet. Det ökar risken ytterligare att kon utsätts för många olika sorters mögelsvampar och mykotoxiner i sin dagliga diet. Så det man dessutom måste ta i beaktande är den synergism och samverkan som kan ske mellan mykotoxiner i foder och i mjölkkon. Sådana effekter är svåra att studera. En del har till exempel antimikrobiell aktivitet och kan inverka negativt på våmfloran vilket kan minska nedbrytningen av andra mykotoxiner i våmmen (Fink-Gremmels, 2008A).

Mykotoxiner kan vara relevanta och påverka kors hälsa trots kons försvar i form av våmfloran. Det visar bara de exempel på mykotoxiner som har tagits upp i den här texten. Även om studierna med kontrollgrupper är få så är det flertalet författare som har gjort den slutsatsen. Problemet med mykotoxiner är inte stort i Sverige men då det är ökande så bör mer forskning därför läggas på att studera dess långsiktiga effekt då det kan ha stor ekonomisk betydelse för produktionen i mjölkbesättningar.

LITERATURFÖRTECKNING/REFERENSLISTA

Coppock, R.W., Mostrom, M.S., Sparling, C.G., Jacobsen, B., Ross, S.C. (1990). Apparent zearalenon intoxication in a dairy herd from feeding spoiled acid-treated corn. *Veterinary and human toxicology*, Vol.32(3), ss.246-248.

Diekman, M.A., Green, M.L. (1992). Mycotoxins and reproduction in domestic livestock. *Journal of animal science*, Vol.70(5), ss.1615-27

Eaton, D.L., Gallagher, E.P. (1994). Mechanisms of aflatoxin carcinogenesis. *Annual review of pharmacology and toxicology*, Vol.34, ss.135-172

Fink-Gremmels, J. (2008A). The role of mycotoxins in the health and performance of dairy cows. *Veterinary Journal*, Vol.176(1), ss.84-92

Fink-Gremmels, J. (2008B). Mycotoxins in cattle feeds and carry-over to dairy milk: A review. *Food Additives And Contaminants Part A-chemistry Analysis Control Exposure*, Vol.25(2), ss.172-180

Fitzpatrick, D.W., Picken, C.A., Murphy, L.C., Buhr, M.M. (1989). Measurement of the relative binding affinity of zearalenon, α -zearalenol and β -zearalenol for uterine and oviduct estrogen receptors in swine, rats and chickens: An indicator of estrogenic potencies. *Comparative Biochemistry and Physiology - C Pharmacology Toxicology and Endocrinology*, Vol.94(2), ss.691-694

Fredlund, E., Gidlund, A., Pettersson, H., Olsen, M., Borjesson, T. (2010). Real-time PCR detection of *Fusarium* species in Swedish oats and correlation to T-2 and HT-2 toxin content. *World Mycotoxin Journal*, Vol.3(1), ss.77-88

IARC, International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol.82

Ingalls, J.R. (1996). Influence of deoxynivalenol on feed consumption by dairy cows. *Animal Feed Science Technology*. Vol.60, ss.297-300

Jeong, J.S., Lee, J.H., Simizu, Y., Tazaki, H., Itabashi, H., Kimura, N. (2010). Effects of the *Fusarium* mycotoxin deoxynivalenol on in vitro rumen fermentation. *Animal feed science and technology*, Vol.162(3), ss.144-148

Jones, F.T., Genter, M.B., Hagler, W.M., Hansen, J.A., Morwey B.A., Poore, M.H., Whitlow, L.W. (1994). Understanding and coping with effects of mycotoxin in livestock feed and forage. *North Carolina Cooperative Extension Service*, Publication Number AG-523

Kallela, K., Ettala, E. (1984). The oestrogenic *Fusarium* toxin (zearalenon) in hay as a cause of early abortions in the cow. *Nordisk Veterinaermedicin*, Vol.36(9), ss.305-309.

Keese, C., Meyer, U., Valenta, H., Schollenberger, M., Starke, A., Weber, I., Rehage, J., Breves, G., Dänicke, S. (2008). No carry over of unmetabolised deoxynivalenol in milk of dairy cows fed high concentrate proportions. *Molecular Nutrition & Food Research*, Vol.52(12), ss.1514-1529

Kiessling, K.H., Pettersson, H., Sandholm, K., Olsen, M. (1984). Metabolism of Aflatoxin, Ochratoxin, Zearalenon, and Three Trichothecenes by Intact Rumen Fluid, Rumen Protozoa, and Rumen Bacteria. *Applied and Environmental Microbiology*, Vol.47(5), ss.1070-1073

KOMMISSIONENS FÖRORDNING (EU) nr 574/2011, Bilaga 1, avsnitt II

KOMMISSIONENS FÖRORDNING (EG) nr 1881/2006. Bilaga, avsnitt 2.

Korosteleva, S.N., Smith, T.K., Boermans, H.J. (2009). Effects of feed naturally contaminated with *Fusarium* mycotoxins on metabolism and immunity of dairy cows. *Journal of dairy science*, Vol.92(4), ss.1585-1593

Kuilman, M.E.M., Maas, R.F.M., Fink-Gremmels, J. (2000). Cytochrome P450-mediated metabolism and cytotoxicity of aflatoxin B₁ in bovine hepatocytes. *Toxicology In Vitro*, vol 14(4), ss.321-327

Langseth, W., Elen, O. (1997). The occurrence of deoxynivalenol in Norwegian cereals – differences between years and districts, 1988-1996. *Acta Agriculturae Scandinavica Section B-soil And Plant Science*, Vol.47(3), ss.176-184

Liu, Y., Wu, F. (2010). Global Burden of Aflatoxin-Induced Hepatocellular Carcinoma: A Risk Assessment. *Environmental Health Perspectives*, Vol.118(6), ss.818-824

Lundin, G., Jonsson, N. (2005). Lagring av spannmål i utomhussilor – åtgärder för att förhindra återfuktning och mögelbildning. *Jordbrukstekniska institutet, Uppsala*. JTI informerar, nr 108.

Masoero, F., Gallo, A., Moschini, M., Piva, G., Diaz, D. (2007). Carryover of aflatoxin from feed to milk in dairy cows low or high somatic cell counts. *Animal*, Vol.1(9), ss.1344-1350

Mehrzad, J., Klein, G., Kamphues, J., Wolf, P., Grabowski, N., Schuberth, H.J. (2011). In vitro effects of very low levels of aflatoxin B₁ on free radicals production and bactericidal activity of bovine blood neutrophils. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, Vol.141(1), ss.16-25

- Mostrom, M.S., Jacobsen, B.J. (2011). Ruminant Mycotoxicosis. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, Vol.27(2), ss.315-344
- Pettersson, H., Holmberg, T., Larsson, K., Kaspersson, A. (1989). Aflatoxins in acid-treated grain I Sweden and occurrence of aflatoxin M1 in milk. *Journal of the science of food and agriculture*, Vol.48(4), ss.411-420
- Prelusky, D.B., Scott, P.M., Trenholm, H.L., Lawrence, G.A. (1990). Minimal transmission of zearalenon to milk of dairy cows. *Journal of Environmental Science and Health. Part B, Pesticides, Food Contaminants and Agricultural Wastes*, Vol. 25, ss. 87-103
- Richard, J.L. (2007). Some major mycotoxins and their mycotoxicoses – An overview. *International journal of food microbiology*, vol. 119, ss. 3-10
- Wogan, G.N. (1966). Chemical nature and biological effects of the aflatoxins. *Bacteriol Rev*, Vol.30(2), ss.460-470
- Wogan, G.N., Paglialunga, S., Newberne, P.M. (1974). Carcinogenic effects of low dietary levels of aflatoxin B 1 in rats. *Food and Cosmetics Toxicology*, Vol.12(5), ss.681-685