

**Nicholas N.A. Kyei**

Dr.sc.hum.

**Effect of maternal exposure to multiple mycotoxins on adverse pregnancy outcomes: A multi-method study in rural Bangladesh**

Fach/Einrichtung: Epidemiologie

Doktormutter: Prof. Dr. Dr. med. Sabine Gabrysch

Eine Schwangerschaft wird in der Regel als eine freudige und aufregende Zeit angesehen, da sie den Beginn eines neuen Lebens darstellt. In den meisten Entwicklungsländern endet jedoch ein erheblicher Anteil der Schwangerschaften mit einer Fehl- oder Totgeburt oder wird durch Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht kompliziert. Obwohl diese nachteiligen Schwangerschaftsfolgen multifaktoriellen Ursprungs sind, kommt der mütterlichen Ernährung unbestritten eine entscheidende Rolle zu. Neben einem unzureichenden Nährstoffgehalt können von Schwangeren verzehrte Lebensmittel Mykotoxine enthalten, d. h. natürlich produzierte sekundäre Stoffwechselprodukte von Schimmelpilzen, die in heißen, feuchten Umgebungen häufig Nüsse, Getreide und andere Grundnahrungsmittel kontaminieren. Aufgrund ihrer Widerstandsfähigkeit gegenüber typischen Verarbeitungs- und Kochverfahren sind Mykotoxine in Bevölkerungen mit hohem Getreidekonsum, einschließlich Bangladeschs, nahezu allgegenwärtig und können schwerwiegende gesundheitliche Folgen haben, wie beispielsweise Leberkrebs oder Nierenerkrankungen. Die Auswirkungen einer chronischen Mykotoxinbelastung der Mutter auf die Schwangerschaft sind jedoch nur unzureichend bekannt.

Meine Dissertation verfolgt vier Ziele: (1) die aktuelle Evidenz zur mütterlichen Exposition gegenüber Mykotoxinen und nachteiligen Schwangerschaftsfolgen zu synthetisieren, (2) das Ausmaß der Mykotoxin-Exposition und Ko-Exposition bei schwangeren Frauen in ländlichen Gebieten Bangladeschs festzustellen, (3) kritische Kontrollpunkte zu identifizieren, um die Exposition gegenüber lebensmittelbedingten Mykotoxinen zu minimieren, und (4) den potenziellen Einfluss der mütterlichen Exposition gegenüber Mykotoxinen auf nachteilige Schwangerschaftsfolgen zu untersuchen, wobei der Fokus auf schwangeren Frauen in ländlichen Gebieten Bangladeschs lag.

**Teil 1** dieser Dissertation legt den Kontext für neue Forschungsarbeiten zur Mykotoxinexposition während der Schwangerschaft und nachteiligen Schwangerschaftsfolgen dar.

In meiner Literaturübersicht fasse ich in **Kapitel 2** bereits vorhandene Erkenntnisse aus epidemiologischen Studien über den Zusammenhang von Mykotoxinexpositionen in der Schwangerschaft und nachteiligen Schwangerschaftsergebnissen systematisch zusammen. In diese Zusammenfassung wurden 17 relevante Studien einbezogen. Die Ergebnisse der Studien geben Hinweise darauf, dass eine Exposition gegenüber verschiedenen Aspergillus-Mykotoxinen (z. B. Aflatoxine, Ochratoxine) während der Schwangerschaft das intrauterine Wachstum des Fötus beeinträchtigen und eine Neugeborenenengelbsucht begünstigen, und dass eine mütterliche Exposition gegenüber Fusarium-Mykotoxinen (z. B. Fumonisin) mit der Entwicklung von Neuralrohrdefekten und hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft

in Verbindung gebracht werden kann. In Anbetracht der begrenzten Anzahl von Studien, des eingeschränkten Umfang der untersuchten Mykotoxine in der frühen Lebensphase und der untersuchten nachteiligen Geburtsfolgen kam ich jedoch zu dem Schluss, dass für ein besseres Verständnis der Auswirkungen mehrerer Mykotoxine auf die mütterliche und fetale Gesundheit weitere Studien notwendig sind.

**Teil 2** der Dissertation untersucht die Mykotoxinbelastung von Müttern im ländlichen Bangladesch und führt eine gesundheitlichen Risikobewertung durch.

In **Kapitel 3** untersuchte ich die Belastung und das Expositionsmuster einer Kohorte von schwangeren Frauen im ländlichen Bangladesch gegenüber mehreren Mykotoxinen. Ich rekrutierte diese Frauen aus einem Pool von Teilnehmern der *Food and Agricultural Approaches to Reducing Malnutrition* (FAARM)-Studie, einer cluster-randomisierten Interventionsstudie im ländlichen Distrikt Habiganj, Bangladesch. Im Urin wurden 35 Mykotoxin-Biomarker mittels einer validierten "Dilute-and-Shoot"-Methode unter Verwendung einer Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie-Kopplung (DaS-HPLC-MS/MS) quantifiziert. Nur in 17 von 447 Urinproben (4%) wurde keines der untersuchten Mykotoxine nachgewiesen. Insgesamt wurden Biomarker für sechs wichtige Mykotoxine (Aflatoxin (AF), Citrinin (CIT), Deoxynivalenol (DON), Fumonisin B1 (FB1), Ochratoxin A (OTA) und Zearalenone (ZEN)) in den Urinproben nachgewiesen. OTA (95%), CIT (61%) und DON (6%) wurden am häufigsten im Urin nachgewiesen, wobei in 281/447 (63%) der Urinproben mehrere Mykotoxine gemeinsam auftraten. Zur Abschätzung der ernährungsbedingten Mykotoxinexposition habe ich die Urinkonzentration häufig vorkommender Mykotoxine herangezogen und für die Bewertung von Gesundheitsrisiken mit gesundheitsbezogenen Richtwerten verglichen. Beim niedrigsten Expositionsszenario war die ernährungsbedingte Exposition gegenüber OTA, CIT und DON bei 95%, 16% bzw. 1% der schwangeren Frauen gesundheitsbedenklich. Zudem untersuchte ich den Zusammenhang zwischen dem Verzehr bestimmter Lebensmittel und Stimulanzien und der Konzentration häufig vorkommender Mykotoxine im Urin mittels Median-Regression. Der Verzehr bestimmter Lebensmittel und lokaler Genussmittel – Betelnuss, Betelblatt und Kautabak – war mit den OTA-, CIT- und DON-Werten im Urin assoziiert. Aus diesen Ergebnissen schlussfolgerte ich, dass die Exposition gegenüber mehreren Mykotoxinen während der Frühschwangerschaft in dieser ländlichen Region weit verbreitet ist und ein potenzielles Gesundheitsrisiko für Mütter und ihre Kinder darstellt.

**Teil 3** der Dissertation behandelt kritische Kontrollpunkte zur Minimierung der lebensmittelbedingten Mykotoxinexposition im ländlichen Bangladesch.

In der in **Kapitel 4** beschriebenen Studie befragte ich 1280 landwirtschaftliche Haushalte in meinem Untersuchungsgebiet zu ihren Kenntnissen, Erfahrungen und Wissen bezüglich Schimmelpilz- und Mykotoxinkontamination bei Lebensmittelproduktion und -lagerung. Ich berechnete deskriptive Statistiken und führte lineare Mehr-Ebenen-Regressionsanalysen durch, um die Zusammenhänge zwischen Haushaltsmerkmalen und dem Wissen über Schimmelpilzkontamination zu untersuchen. Nahezu allen Haushalten war Schimmelpilzkontamination von Nahrungsmitteln ein Begriff (99 %; 95 % CI: 98-100 %) und die meisten Haushalte hatten bereits selbst Erfahrung mit Schimmelpilzkontamination gemacht (85%; 95% CI: 80-88%). Die Mehrzahl der Haushalte (80%; 95% CI: 76-84%) hatte jedoch ein geringes

Wissen über Zeitpunkt, Ursachen und mögliche Vorbeugungsmaßnahmen in Bezug auf Schimmelpilzkontaminationen von Nutzpflanzen. Das Wissen war in allen demografischen Gruppen ähnlich, jedoch etwas besser in Haushalten mit mehr Ackerland. Meine Ergebnisse deuten auf ein allgemein unzureichendes Wissen über die begünstigenden Bedingungen und die Maßnahmen zur Verhinderung einer Schimmelpilzkontamination von Lebensmitteln hin und unterstreichen die Notwendigkeit gezielter Maßnahmen zur Förderung guter landwirtschaftlicher Praktiken und Lagerungspraktiken, um die lebensmittelbedingte Mykotoxinbelastung zu verringern.

**Teil 4** der Dissertation befasst sich mit dem Zusammenhang zwischen Mykotoxinexpositionen in der Schwangerschaft und nachteiligen Schwangerschaftsfolgen.

In **Kapitel 5** untersuchte ich die Rolle der mütterlichen Exposition gegenüber verschiedenen Mykotoxinen in der Nahrung bei der Entwicklung verschiedener nachteiliger Schwangerschafts- und Geburtsfolgen. Zu diesem Zweck verknüpfte ich meine Daten zu geschätzten mütterlichen Mykotoxinexposition in der Nahrung, basierend auf den gemessenen Mykotoxin-Biomarkern in ihrem Urin, mit Daten zu Schwangerschaft und Geburt aus der FAARM-Studienkohorte. Mit Hilfe von multivariablen Regressionsmodellen wurde der Zusammenhang zwischen der mütterlichen Mykotoxinexposition (Ochratoxin A - OTA, Citrinin - CIT und Deoxynivalenol - DON) und Schwangerschaftsverlust, Frühgeburt (PTB), niedrigem Geburtsgewicht (LBW), und Geburt eines Kindes mit geringer Geburtsgröße (SGA) bestimmt. Meine Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Nahrungsaufnahme von OTA durch die Mutter mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein LBW-Baby verbunden ist, wobei die Wahrscheinlichkeit dosisabhängig ansteigt. Ich fand keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Schwangerschaftsverlust, PTB, SGA, und der mütterlichen Nahrungsexposition gegenüber OTA, CIT und DON, jedoch mit weiten Konfidenzintervallen. Die Ergebnisse sind daher sowohl mit schützenden als auch mit großen schädlichen Auswirkungen konsistent. Obwohl für ein umfassenderes Verständnis noch weitere Forschung erforderlich sein wird, untermauern meine Ergebnisse die Notwendigkeit gezielter gesundheitspolitischer Maßnahmen und Interventionen, um die Mykotoxinexposition während der Schwangerschaft auf das geringstmögliche Maß zu reduzieren.

In **Kapitel 6** fasse ich die wichtigsten Ergebnisse der Dissertation zusammen und diskutiere diese. Dabei betone ich, dass weitere Forschung zur Exposition gegenüber verschiedenen Umweltgiften (einschließlich Mykotoxinen) während der Schwangerschaft und deren möglichen gesundheitlichen Auswirkungen notwendig ist. Ich weise auch darauf hin, dass Maßnahmen und Praktiken zur Lebensmittelsicherheit verbessert werden müssen und dass Aufklärungsprogramme für Landwirte in Entwicklungsländern über gute landwirtschaftliche Praktiken und Lagerungspraktiken durchgeführt werden sollten, um die Exposition gegenüber durch Lebensmittel aufgenommenen Mykotoxinen zu minimieren.