

2746 - A

Natuurlijke toxinen in voedingsgewassen

R.H. de Vos

TNO-Voeding

Inleiding

Het mag bekend worden verondersteld dat de gemiddelde consument bezorgd is over de additieven en chemische contaminanten waaraan hij via het voedsel wordt blootgesteld. Door de leek worden de hieraan verbonden risico's voor de gezondheid zeer hoog genoteerd, en er is een vrij algemene voorkeur voor langs 'natuurlijke' weg voortgebracht voedsel. Wetenschappelijk gezien zijn er echter andere risicofactoren in onze voeding die hogere prioriteit verdienen, zoals onevenwichtige voeding en pathogene micro-organismen. Daarnaast begint in de voedingswetenschappen de laatste jaren steeds meer het besef door te dringen dat ten aanzien van additieven en hulpstoffen zoals bestrijdingsmiddelen veel bekend en gereguleerd is, maar dat dit niet geldt voor de stoffen die de natuur zelf voortbrengt. Voedsel is chemisch gezien waarschijnlijk het meest complexe materiaal waarmee de mens in aanraking komt. Het aantal van nature voorkomende verbindingen in voedingsgewassen is nauwelijks bekend, maar is waarschijnlijk groter dan een half miljoen. Slechts een gering deel hiervan is eenduidig geïdentificeerd, en nog veel minder stoffen zijn toxicologisch onderzocht volgens protocollen die bij de toelating van additieven en dergelijke worden voorgeschreven. Er is dus zeker aanleiding om bij de toxicologische beoordeling van de bestanddelen van ons voedsel eens op onze schreden terug te keren en – aansluitend bij het thema van de eerste symposiumdag – opnieuw een 'beheerste start' te maken. Beheerst dient deze start zeker te zijn, want het aantal natuurstoffen dat de aandacht vraagt is zeer groot. Op grond van de herkomst van de natuurlijke toxinen kan een indeling gemaakt worden zoals weergegeven in tabel 1 (van Egmond, 1989).

In deze bijdrage zal verder uitsluitend worden ingegaan op de groep der fytotoxinen, in planten voorkomende natuurlijke toxinen.

Fytotoxinen

Dat planten of delen daarvan giftige stoffen kunnen bevatten is de mens sinds onheuglijke tijden bekend. Zijn voedselkeuze en wijze van toebereiding zijn op deze kennis gebaseerd. Dit natuurlijke selectieproces vond meestal plaats op basis van acute giftigheid en zeker niet op basis van de thans gehanteerde toxiciteitscriteria. Veel giftige stoffen in planten zijn natuurlijke pesticiden, door de plant aangemaakt om zich te beschermen tegen insecten, schimmels en bacteriën. In feite zou een

Tabel 1. Indeling van natuurlijke toxinen naar herkomst.

Toxinen	Gemaakt door	Voorbeeld
Bacteriële toxinen	bacteriën	botuline
Mycotoxinen	schimmels	aflatoxine
Fycotoxinen	algen	DSP ¹
Fytotoxinen	planten	solanine
Zoötoxinen	dieren	tetrodotoxine

¹ Diarrhetic Shellfish Poison.

gelijke beoordeling van synthetische en natuurlijke pesticiden op zijn plaats zijn. Daartoe dienen echter grote hiaten in de kennis ten aanzien van de laatstgenoemde groep te worden opgevuld.

Er zal in deze bijdrage uitsluitend – en niet uitputtend – aandacht worden besteed aan fytotoxinen in voedingsgewassen die voor de Nederlandse producent en consument van belang kunnen zijn. Als voorbeeld is daartoe in tabel 2 een menu opgenomen van wat in Nederland als een gangbaar diner kan worden beschouwd. De ongetwijfeld positieve voedingswaarde van deze maaltijd even buiten beschouwing latend, zijn in deze tabel uitsluitend de natuurlijke toxinen vermeld die in de ingrediënten voorkomen. De betreffende toxinen zullen hieronder in het kort worden behandeld.

Het vóórkomen van giftige stoffen in paddestoelen is een bekend gegeven. Champignons bevatten agaritine, een hydrazinederivaat. Vrij recent is geconstateerd dat bij voeding van rauwe champignons in muizen tumoren optreden (Toth & Erikson, 1986). Agaritine zelf is vermoedelijk niet carcinogeen, maar wellicht wel de hydrazines die als omzettingsprodukt daaruit ontstaan in de champignon of in het dier. Een evaluatie van het gezondheidsrisico voor de mens is momenteel niet mogelijk.

Heterocyclische aminen (zie tabel 2) zijn een klasse van stoffen die niet tot de fytotoxinen behoren, maar bij de beschouwing van ons menu wel een korte vermelding waard zijn. Het zijn mutagene, en wellicht ook carcinogene, stoffen die bij het bakken door pyrolyse van aminozuren en eiwitten kunnen worden gevormd. Ze zijn onder andere in gebraden rundvlees aangetoond. Ook voor deze stofklasse geldt dat veel meer gegevens nodig zijn om het risico voor de consument te kunnen vaststellen (Aeschbacher, 1986)

Glucosinolaten komen van nature voor in kruisbloemige planten zoals groenten behorend tot de Brassicaceae, die een belangrijk onderdeel vormen van onze voeding. Broccoli, een onderdeel van het menu in tabel 2, is een voorbeeld van een dergelijke groente. Aan glucosinolaten is door de CIVO-Instituten veel onderzoek verricht. Deze groep van fytotoxinen zal daarom hierna uitvoeriger worden behandeld.

De onder andere in bleekselderij voorkomende furanocumarinen, waarvan psoraleen de bekendste vertegenwoordiger is, zijn voedselallergenen. Furanocumarinen veroorzaken fotosensibilisatie en dermatitis. Toediening van psoraleen

Tabel 2. Menu van een denkbeeldig diner, met de daarin te verwachten natuurlijke toxinen.

Onderdeel	Bevat onder andere
Champignonsoep	hydrazines
Entrecote	heterocyclische aminen
Broccoli	glucosinolaten
Selderij	furanocumarinen
Aardappelen	Solanum-alkaloiden
Wijn	biogene aminen
Bosbessentaart	quercetine
Koffie	caffeïne

gecombineerd met bestraling met langgolvig ultraviolet (UVA) licht gaf bij muizen ernstige huidaandoeningen (Hannuksela et al., 1986). Furanocumarinen komen ook voor in bladselderij, vijgen en citrus. Fotodermatitis is geconstateerd bij plukkers van deze produkten. In Nederland zijn, voor zover bekend, geen onderzoeksgegevens op dit gebied voorhanden.

Het volgende onderdeel van ons menu, de aardappel, is een veel geconsumeerd voedingsmiddel. De daarin aanwezige natuurlijke toxinen zijn daarom zeker de aandacht waard. Het betreft hier steroïdalkaloïden die hoofdzakelijk als glycosiden voorkomen in de familie der Solanaceae, waartoe de aardappel, de tomaat, de aubergine en de paprika behoren. De belangrijkste in aardappelen aanwezige glycosiden, alfa-solanine en alfa-chaconine, hebben beide solanidine als aglycon. De giftigheid van deze stoffen is hoog; ze grijpen vooral op het centraal zenuwstelsel en het maagdarmkanaal aan. Er zijn gevallen bekend van ernstige vergiftigingen bij de mens door consumptie van aardappelen met een hoog solaninegehalte. Toxische effecten zijn te verwachten bij orale doses vanaf ca. 3 mg/kg lichaamsgewicht. Gehalten aan solanidineglycosiden in verse ongeschilde consumptieaardappelen van Nederlandse rassen liggen tussen ca. 20 en 80 mg/kg (van Gelder, 1989). Schillen leidt tot een aanzienlijke reductie, koken en bakken daarentegen nauwelijks. De aangegeven gehalten lijken niet verontrustend, maar voorzichtigheid bij het trekken van conclusies is geboden. Er is namelijk weinig bekend over de chronische toxiciteit van solanine en van de steroïdalkaloïdglycosiden in het algemeen. In Nederland is sprake van aanzienlijke onderzoeksinspanningen ten aanzien van de toxicologie en analyse van deze stoffen. Bij het RIVM is een begin gemaakt met toxicokinetisch en chronisch toxiciteitsonderzoek van alfa-solanine, terwijl bij de CIVO- Instituten is aangevangen met vergelijkend onderzoek naar acute effecten van steroïdalkaloïdglycosiden en aglyconen en naar hun teratogene eigenschappen.

De wijn die ons reeds enige keren gememoreerde menu besprenkelt, bevat een alom bekend natuurlijk toxine, te weten alcohol. Ten aanzien van deze stof kan men zeker niet beweren dat er weinig onderzoek aan verricht is. Minder goed onderzocht is een andere categorie stoffen, biogene aminen, die ook in wijn kunnen voorkomen. Dit zijn niet-vluchtige aminen die bij fermentatieprocessen door decarboxylering van

aminozuren kunnen ontstaan. In wijn zijn dit vooral histamine en tyramine. Ook in andere voedingsmiddelen (o.a. kaas, banaan, vis, bier, worst) kunnen biogene aminen voorkomen. Biogene aminen zijn vasoactieve stoffen. Opname via de voeding levert meestal geen problemen op, behalve bij gebruik van geneesmiddelen die het enzym monoamine-oxidase remmen.

Bij het dessert aangekomen constateren we dat de bosbessen in de taart een flavonoïde, genaamd quercetine, bevatten. Deze stof, die ook in relatief grote hoeveelheden in sla en veenbessen (cranberries) voorkomt (respectievelijk 10 – 20 en 100 – 200 mg/kg op vers-gewichtbasis), is mutageen bevonden. Er is geen bewijs dat de stof een carcinogeen is (Beier, 1990).

Ten slotte kan bij de koffie worden opgemerkt dat deze het natuurlijke toxine cafeïne bevat, een stimulerende en weinig toxische stof.

Uit dit voorbeeld moge blijken dat van nature in ons voedsel een aanzienlijk aantal potentieel toxische stoffen voorkomen waarover naar de huidige maatstaven gebrekkige kennis aanwezig is. Dit behoeft niet bij voorbaat verontrusting te wekken, maar vraagt wel om onderzoek om op gelijk niveau te komen met de kennis over chemische additieven en contaminanten. Het hierboven gegeven overzicht is, ook als we ons beperken tot de fytotoxinen, verre van compleet. Wil men dieper op dit onderwerp ingaan, dan zijn diverse uitvoerige publikaties voorhanden (o.a. Liener, 1980; Beier, 1990).

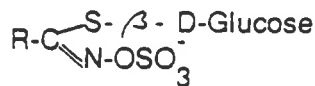
In het volgende hoofdstuk wordt kort uiteengezet langs welke lijnen een onderzoek naar toxische effecten van glucosinolaten door de CIVO-Instituten is verricht en welke resultaten daarbij zijn verkregen.

Glucosinolaten

Glucosinolaten vormen een specifieke groep verbindingen die van nature voorkomen in planten behorend tot de familie der cruciferen (kruisbloemigen). Het zijn thioglucosiden, ook wel mosterdolie-glucosiden genoemd vanwege het feit dat ze het eerst uit mosterdzaad zijn geïsoleerd. Tot de kruisbloemigen behoort een groot aantal planten die van belang zijn voor de voeding van mens en dier. Voorbeelden zijn spruitjes, bloemkool, boerenkool, broccoli, sluitkoolsoorten, rapen en koolzaad.

Momenteel zijn ongeveer 100 verschillende glucosinolaten bekend. Hun aard en hun gehalte hangen af van de plantesoort, zijn fysiologische leeftijd, het deel van de plant en omgevingsfactoren tijdens de groei. Een individuele plantesoort bevat meestal een relatief gering aantal verschillende glucosinolaten; doorgaans zijn het er drie tot zes, die 90% van het totale gehalte aan glucosinaten uitmaken. In de meeste koolsoorten bedraagt het totale gehalte 0,1 tot 0,4% op vers- gewichtbasis. In zaden komen veel hogere gehalten voor, in mosterdzaad bijvoorbeeld tot ca. 10%.

Glucosinolaten zijn precursors van stoffen die de specifieke smaak van de betreffende gewassen veroorzaken, maar ook schadelijk kunnen zijn voor de gezondheid van mens en dier. De chemische structuren van glucosinolaten vertonen een gemeenschappelijk basis-skelet maar verschillen in de zijketen, aangeduid met 'R' in figuur 1. Bij deze figuur staan als voorbeeld vertegenwoordigers genoemd van



Figuur 1. De structuur van glucosinolaten.

Sinigrine:	R = 2-propenyl
Progoitrine:	R = 2-hydroxy-3-butenyl
Glucobrassicine:	R = 3-indolylmethyl.

de drie klassen waarin glucosinolaten qua structuur, reactiviteit en fysiologische eigenschappen zijn te verdelen. De stoffen hydrolyseren onder invloed van een endogeen enzym, genaamd myrosinase, dat actief wordt bij beschadiging van plantecellen, zoals geschiedt bij snijden, kauwen, koken, enz. De onstane reactieproducten zijn glucose, sulfaat en voorts, afhankelijk van de aard van de reeds genoemde groep 'R' (figuur 1), isothiocyanaten, thiocyanation, goitrine, nitrillen, epithionitrillen of indolen.

Toebereiding van crucifere groenten en knolgewassen leidt altijd tot een afname van het glucosinolaatgehalte (de Vos & Blijleven, 1988). De vraag rijst hierbij, evenals bij andere bewerkingen zoals fermentatie (zuurkool), in welke mate de afbraakproducten van glucosinolaten aanwezig blijven in het produkt. Er is hier behoefte aan meer – vooral kwantitatieve – informatie, hetgeen een uitdaging inhoudt voor de analytische chemie.

Gegevens over de dagelijkse inneming van glucosinolaten via de voeding zijn zeer schaars. In Engeland is een schatting gemaakt van gemiddeld circa 29 mg glucosinolaten per persoon per dag en een maximum dat ongeveer tien keer zo hoog ligt (Sones et al., 1984).

De fysiologische en toxicologische activiteit van glucosinolaten wordt bepaald door de agluconen. Isothiocyanaten, nitrillen, goitrine en thiocyanaat kunnen bij dieren tot krop leiden. Daarnaast kunnen sommige nitrillen beschadiging van lever, nier en pancreas geven, en zijn er aanwijzingen dat allylisothiocyanaat in bepaalde rattestammen blaaskanker veroorzaakt.

Ten aanzien van landbouwhuisdieren is veel bekend over de toxiciteit van glucosinolaten aanwezig in voederbestanddelen zoals raapzaadschroot. Bekende effecten zijn schildkliervergroting, groeivertraging en leverbeschadiging. Voor de mens zijn koolsoorten en knolgewassen de voornaamste bron van glucosinolaten. Er is zeer weinig informatie over de mogelijke effecten hiervan. Een relatie tussen het optreden van struma in bepaalde gebieden (Finland, Tsjechoslowakije) en een hoge koolconsumptie is vaak gesuggereerd, maar nooit overtuigend vastgesteld (Fenwick et al., 1983).

Teneinde meer kwalitatief en kwantitatief inzicht te verkrijgen in toxische effecten van glucosinolaten en omzettingsproducten in de natuurlijke matrix (het gewas) zijn door de CIVO-Instituten een aantal 4-weekse voerproeven met ratten uitgevoerd. De eerste proeven waren gewijd aan bestudering van deze effecten en aan optimalisering van het proefdiermodel. Effecten die bij voldoende hoge doseringen optreden zijn groeivertraging, verminderde voedselopname, verhoging van het relatieve levergewicht en niergewicht, verminderde nierfunctie, microscopische

veranderingen in lever en schildklier en voor wat het bloed betreft een verlaging van het hemoglobine- en het thyroxineniveau en verlenging van de prothrombinetijd (PTT). Bij de meest recente proef (de Groot et al., 1989) kregen Fischer-ratten diverse doseringen gekookte spruitjes, namelijk 2.5, 5, 10 of 20% op basis van droge stof, in het basisdieet. Deze proef was bedoeld om de laagste dosering van spruitjes in het voer van ratten vast te stellen waarbij nog schadelijke effecten optreden. Uit de resultaten bleek dat 5% de laagste dosering was die duidelijke effecten teweegbracht, namelijk verhoogde PTT, leververgroting en microscopische tekenen van schildklier-activering. Bij de 2.5 %-groep was er nog steeds sprake van een significant verhoogde PTT, terwijl het levergewicht relatief hoog was, maar niet significant hoger dan in de controlegroep. Het laagste doseringsniveau was dus niet geheel vrij van effecten die aan de toediening van spruitjes kunnen worden toegeschreven.

Hoe dit effect moet worden geïnterpreteerd is nog niet duidelijk. Wel kan worden gesteld dat een schadelijke werking op de schildklier ten gevolge van de inneming van glucosinolaten in spruitjes zeer onwaarschijnlijk is. De 2.5%-groep, die vrij was van schildkliereffecten, kreeg omgerekend een dosering van ca. 20 g spruitjes (nat gewicht) per kg rat per dag. Dit zou voor een volwassen mens (70 kg) op de irreële dagelijkse consumptie van 1.4 kg gekookte spruitjes neerkomen.

Discussie

Het geschetste voorbeeld van de glucosinolaten is illustratief voor de vraagstellingen en onderzoeksstrategieën die men ten aanzien van natuurlijke toxinen in het algemeen kan onderscheiden. Tabel 3 geeft een dergelijke strategie schematisch weer.

Uit de inleiding moge al duidelijk zijn geworden dat een veelheid aan natuurlijke toxinen nader zouden moeten worden onderzocht. Het is daarom nodig criteria te hanteren voor het stellen van prioriteiten bij de selectie van het te onderzoeken toxine of complex van toxinen.

Enige belangrijke criteria zijn:

- eventueel beschikbare epidemiologische gegevens
- de aard van de bij landbouwhuisdieren en de mens bekende effecten
- de omvang van de consumptie van het betreffende gewas
- de mate van gebruik van wilde soorten bij de plantenveredeling.

Aan de hand van deze criteria is in Nederland beloten onderzoek aan steroid-alkaloïdglycosiden en glucosinolaten uit te voeren. Overleg dienaangaande heeft

Tabel 3. Onderzoeksstrategie ten aanzien van fytotoxinen.

-
1. Keuze onderzoekgebied (prioriteiten, criteria!)
 2. Oriënterende, kortdurende toxiciteitsstudies
 3. Ontwikkeling van analysemethoden
 4. Bepaling van dagelijkse inneming via voeding
 5. Langduriger en/of meer gespecialiseerd toxiciteitsonderzoek
 6. Kweek van planten met aanvaardbare gehalten
-

onder andere plaats in de Werkgroep Natuurlijke Toxinen van de Landbouw Adviescommissie Milieukritische Stoffen.

Zowel bij het analytisch als het toxicologisch onderzoek aan natuurlijke toxinen zijn zuivere standaardstoffen nodig. Deze zijn, anders dan bij chemische additieven en contaminanten, slechts in zeer beperkte mate beschikbaar.

Bij het toxicologisch onderzoek van fytotoxinen is het zeker aan te bevelen dit zowel met de zuivere stof als met de stof in zijn natuurlijke matrix (het gewas) uit te voeren. Dit is bijvoorbeeld geschied bij het reeds vermelde onderzoek van glucosinolaten in spruitkool, waar bleek dat effecten op de schildklier (waarop de aandacht aanvankelijk was gevestigd) alleen bij zeer hoge doseringen zijn op te roepen. Bij de laagste dosering van spruitjes bij ratten is echter wel een ander effect, verlenging van de bloedstollingstijd, nog steeds aanwezig. Bovendien brengen spruitjes bij ratten inductie teweeg van 'drug-metabolizing enzymes' (o.a. glutathion-S-transferases; Bogaards et al., 1990).

In het licht van dit soort bevindingen valt het te overwegen naast onderzoek gericht op de specifieke effecten van fytotoxinen ook algemeen oriënterend 'toxiciteitsonderzoek' aan gewassen te verrichten. Een probleem is daarbij dat een biologisch materiaal niet zo eenduidig gedefinieerd is als een chemische stof.

Het laatstgenoemde punt in tabel 3, de kweek van planten met aanvaardbare gehalten aan fytotoxinen, is reeds in uitvoering ten aanzien van twee klassen van fytotoxinen. Bij aardappelrassen worden in Nederland streefwaarden gehanteerd voor het maximum aan solanidineglycosiden en bij rapzaad bestaat een EG-kwaliteitsnorm voor het maximumgehalte aan glucosinolaten (20 µmol/g droog zaad).

Er zijn momenteel geen streefwaarden of toleranties voor natuurlijke toxinen in andere gewassen dan de aardappel bestemd voor voeding van de mens.

Conclusie

Het besef dat natuurlijke toxinen in voedingsgewassen met dezelfde aandacht moeten worden gezien als chemische additieven en contaminanten is momenteel zowel in het onderzoek als in beleidskringen aanwezig. Nationaal en internationaal is een duidelijke intensivering van het onderzoek op dit gebied waar te nemen. In het algemeen gesproken is dit onderzoek echter nog niet in een stadium dat onderbouwing kan worden gegeven aan het vaststellen van toleranties voor natuurlijke toxinen in gewassen bestemd voor menselijke consumptie.

Literatuur

- Aeschbacher, H.U., 1986. Possible cancer risks of dietary heat reaction products. In: Proceedings of Euro Food Tox II, pp. 112-126. Published by the Institute of Toxicology, Swiss Federal Institute of Technology & University of Zurich.
- Beier, R.C., 1990. Natural pesticides and bioactive components in foods. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology 113: 47 - 145.

- Boogaards, J.J.P., van Ommen, B., Falke, H.E., Willems, M.I. & van Bladeren, P.J., 1990. Gluthathione S-transferase subunit induction patterns of Brussels sprouts, allyl isothiocyanate and goitrin in rat liver and small intestinal mucosa: a new approach for the identification of inducing xenobiotics. *Food and Chemical Toxicology* 28: 81 – 88.
- Egmond, H.P. van, 1989. Overzicht van de natuurlijke toxinen. *De Ware(n) Chemicus* 19: 140 – 146.
- Fenwick, G.R., Heany, R.K. & Mullin, W.J., 1983. Glucosinolates and their breakdown products in food and food plants. *CRC Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 18 (2): 123 – 201.
- Gelder, W.M.J. van, 1989. Solanum alkaloiden: Voorkomen in plantaardige voedingsmiddelen. *De Ware(n) Chemicus* 19: 164 – 171.
- Groot, A.P.de, Willems, M.I., de Vos, R.H. & Vuik, J., 1989. Health aspects of glucosinolates in cruciferous vegetables. IV. Feeding studies with Brussel sprouts, goitrin and KSCN in Fischer rats. Report V 89.505, TNO-CIVO Institutes, Zeist.
- Hannuksela, M., Stenback, F. & Lahti, A., 1986. The carcinogenic properties of topical PUVA. *Archives of Dermatological Research* 278: 347 – 351.
- Liener, I.E., 1980. Toxic constituents of plant foodstuffs. Academic Press, New York en London.
- Sones, K., Heaney, R.K. & Fenwick, G.R., 1984. An estimate of the mean daily intake of glucosinolates from cruciferous vegetables in the UK. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 35: 712 – 720.
- Toth, B. & Erickson, J., 1986. Cancer induction in mice by feeding of the uncooked cultivated mushroom of commerce *Agaricus bisporus*. *Cancer Research* 46: 4007 – 4011.
- Vos, R.H.de & Blijleven, W.G.H., 1988. The effect of processing on glucosinolates in cruciferous vegetables. *Zeitschrift für Lebensmitteluntersuchung und -Forschung* 187: 525 – 529.

Dokkum, W. van, D.G. van der Heij (Red.).
 Voedsel in beweging.
 Symposium 50 jaar voedingsonderzoek TNO,
 Utrecht, 3-5 oktober 1990.
 Wageningen, Pudoc, 1990.