

Food toxicological importance of marine and freshwater biotoxins  
Part I: Live bivalves

Literature review

Lehel József\*  
Lányi Katalin  
Lacza Péter

J. Lehel\*  
K. Lányi  
P. Lacza

Állatorvostudományi Egyetem  
Élelmiszer-higiéniai Tanszék  
H-1078 Budapest, István u. 2.

\* e-mail: [Lehel.Jozsef@univet.hu](mailto:Lehel.Jozsef@univet.hu)

# Tengeri és édesvízi biotoxinok élelmiszer-toxikológiai jelentősége I. Kagylók

## Irodalmi összefoglaló

### ÖSSZEFOGLALÁS

A tengeri algafajok biotoxinjai a kéthéjú kagylók szervezetébe jutva az emberi táplálkozási lánc részévé is válhatnak, potenciális veszélyt jelentve a fogyasztókra. A szerzők közleményükben összefoglalják a tengeri élőlényekben, főként a kagylókban előforduló biotoxinok (saxitoxin, gonyautoxin, okadánsav, dynophysistoxinok, azaspirinsavak, yessotoxinok, pectenotoxinok, domoinsav, brevetoxin, palytoxinok, ciklikus iminek), mint élelmiszer-szennyezők jellemzőit és egészségkárosító hatásait (bénulásos, hasmenéses, amnéziás és neurotoxikus kagylómérgezés). A szerzők ismertetik a fogyasztók élelmiszer-biztonsági védelmét szolgáló hatályos jogszabályi előírásokat.

### SUMMARY

Biotoxins produced by marine algae are taken up by shellfish during the filter-feeding activity which remain and concentrate in their different organs, thus these toxins can become the part of the human food-chain presenting potential risk to consumers. Generally, the toxin-producing algae habitat in the sea at tropical and temperate climate all over the world, however, the presence of a certain toxin may be characteristic to a given region.

The authors summarise the physical-chemical characteristics of different biotoxins (saxitoxin, gonyautoxins, okadaic acid, dynophysistoxins, azaspiric acids, yessotoxins, pectenotoxins, domoic acid, brevetoxin, palytoxins, cyclic imines) as food contaminants detected in marine organisms, particularly in shellfish, and their toxicokinetic profile, mechanism of action and potential harmful effects. They are called phycotoxins and most of them are lipid-soluble, heat-stable, thus the cooking and other heat-treatment or freezing does not inactivate them. Some of them - e.g. saxitoxin - are highly potent poisons. From food-toxicological aspects the paralytic shellfish poison (PSP), the diarrhoeic shellfish poison (DSP), the amnesic shellfish poison (ASP) and the neurotoxic shellfish poisoning (NSP) are the most meaningful. Furthermore, the legal regulation of toxins aiming to the health protection of consumers is also discussed. Essentially, the presence of the phycotoxins in edible marine molluscs and fish species does not induce any alterations or abnormality detectable by organoleptic examination. The base of protection against them is based on the prevention and regulation of farming and harvesting of live bivalves. According to the legal limit values and assessment performed by European Food Safety Agency, the consumption of flesh of shellfish containing okadaic acid, azaspiric acid, saxitoxin and domoic acid can cause diseases in human consumers.

ÉLELMISZER  
HIGIÉNIA-

A kémiai szennyezők túlnyomó többsége az elsődleges termelés során, a gazdaságban jut az élelmiszer-termelő állatok és a növények szervezetébe, ill. ez utóbbiak felületére, kisebb részük pedig az élelmiszer-feldolgozás során keletkezik, vagy adalékanyagként hozzáadva jelenik meg a termékekben. Az elsődleges termelés szintjén jelentkező kémiai veszélyek közé tartoznak többek között a biológiai eredetű szennyezők és a természetes tartalomként előforduló toxikus anyagok.

**A biológiai eredetű szennyezők az élelmiszerben, ill. annak alapanyagául szolgáló állati és növényi szövetekben mikroorganizmusok tevékenysége következtében keletkeznek, vagy táplálkozás során jutnak az állati szervezetbe**

A biológiai eredetű szennyezőkhöz sorolható minden olyan egészségre ártalmas vegyi anyag, amely az élelmiszerben, ill. annak alapanyagául szolgáló állati és növényi szövetekben mikroorganizmusok tevékenysége következtében keletkezik, vagy a táplálkozás során jut az állati szervezetekbe. Élelmiszer-toxikológiai szempontból fontosak a penészgombák által termelt mikotoxinok, a mikroszkopikus algák által termelt tengeri és édesvízi biotoxinok, a mikrobiális decarboxiláció révén keletkező hisztamin és egyéb biogén aminok, valamint a baktériumtoxintok.

A tengerekben élő több ezer mikroszkopikus algafaj közül mintegy 40 faj tagjai termelnek különböző biotoxinokat, amelyeket összefoglalóan phycotoxinoknak is neveznek (5). A mérgező anyagot felvevő, egyébként nem mérgező állatok, mint pl. a kagylók, a toxintermelő dinoflagelláták elfogyasztásával válnak mérgezővé. A dinoflagelláták tengeri növényi ostoros egysejtűek, amelyek elsősorban a meleg tengerekben elterjedtek, de a félsós (brak-) és édesvizekben is megtalálhatók. Fő összetevői a fitoplanktonnak, és így táplálékalapul szolgálnak sok millió tengeri élőlénynek. Évszakhoz kötötten a gazdag környezeti feltételek, a táplálékanyagok bősége szaporodásra készíti a dinoflagellátákat, amely „virágzásban” teljesül ki. Ez olyan intenzív lehet, hogy szinte elszíneződik a víz („vörös színű vízvirágzás”, „vörös dagály”) (144). A fitoplankton fogyasztó tengeri élőlények tömeges elhullása is megfigyelhető ilyenkor (75, 135).

A tengeri phycotoxinok közül gyakorlati szempontból a bénulásos kagylóméreg (Paralytic Shellfish Poison, PSP), a hasmenéses kagylóméreg (Diarrhoeic Shellfish Poison, DSP), az amnéziás kagylóméreg (Amnesic Shellfish Poison, ASP) és a neurotoxikus kagylóméreg (Neurotoxic Shellfish Poison, NSP) jelentősek.

## KAGYLÓK

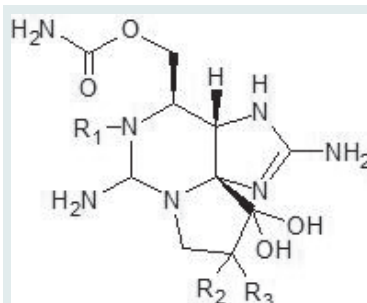
**A kagylók táplálkozásuk során kiszűrik a vízből a planktonokat, így felveszik az általuk termelt biotoxinokat is**

A kagylók táplálkozásuk során a vizet keresztül szívattyúzzák kopolyúikon, hogy kiszűrjék belőle a szükséges planktonokat, így felveszik az általuk termelt biotoxinokat is. Ezek a toxikus anyagok az ehető kagylók emésztőmirigyjeiben, ill. egyéb szerveiben koncentrálnak, a kagylóra nem mérgezőek (74, 75). Élelmiszer-toxikológiai szempontból azonban potenciális veszélyt jelenthetnek a fogyasztóra nézve. A toxinok mérgező hatása rendszerint néhány héten belül megszűnik, azonban a dinoflagelláták intenzív szaporodásakor a „lebomlási” idő hosszabb is lehet.

### BÉNULÁSOS KAGYLÓMÉREG (PARALYTIC SHELLFISH POISON, PSP)

Kagylókból elsőként izolált, tisztított és szerkezetileg meghatározott mérgezőanyag a saxitoxin (STX) volt, amelyet elsőször az alaskai nyálkás fésűkagylóból (*Saxidomus giganteus*) mutattak ki (13). További toxintartalmú kagylófajok pl. a *Spisula solidissima*, a *Mya arenaria*, a kékkagyló (*Mytilus edulis*) (53), ill. egyes osztrigafajok. Emellett számos hasonló mérget azonosítottak (pl. neosaxitoxin, gonyautoxin I–VIII stb.), jelenleg az STX 57 analóg vegyülete ismert (138). Ezek kémiai szerkezete csak minimálisan tér el egymástól (1. ábra), ill. a tetrahidropurin alapvázról (2, 11, 13, 48, 113, 117, 137). Ezeket a toxinokat *Alexandrium*, *Gymnodinium*, *Pyrodinium* és *Gonyaulax* (pl. *G. tamarensis*, *G. catanella*, *G. monilata*,

*G. polyedra*) dinoflagelláta fajok termelik (114). Irodalmi adatok alapján a saxitoxin és a neosaxitoxin kék algafajokban is megtalálhatóak, pl. *Aphanizomenon flos-aquae* (59), ill. a gonyautoxin I–III vegyületeket pedig a vörös algákhoz tartozó *Jania*-fajokból is kimutatták (71). Ezeket az algafajokat is fogyasztják a különböző puhatestű fajok, így ezek a toxinok ilyen úton is bekerülhetnek a szervezetükbe.



**1. ÁBRA.** A saxitoxin és rokon vegyületeinek kémiai felépítése (60)

**FIGURE 1.** Chemical structure of saxitoxin and its related derivatives (60)

Toxin neve	R1	R2	R3
Saxitoxin	-H	-H	-C-NH <sub>2</sub>    O
Neosaxitoxin	-OH	-H	-C-NH <sub>2</sub>    O
Gonyautoxin-I	-OH	-αOSO <sub>3</sub>	-C-NH <sub>2</sub>    O
Gonyautoxin-II	-H	-αOSO <sub>3</sub>	-C-NH <sub>2</sub>    O
Gonyautoxin-III	-H	-βOSO <sub>3</sub>	-C-NH <sub>2</sub>    O
Gonyautoxin-IV	-H	-βOSO <sub>3</sub>	-C-NH <sub>2</sub>    O
Gonyautoxin-V	-H	-H	-C-NH <sub>2</sub> -SO <sub>3</sub>      O H
Gonyautoxin-VI	-OH	-H	-C-NH <sub>2</sub> -SO <sub>3</sub>      O H
Gonyautoxin-VII	-H	-βOSO <sub>3</sub>	-C-NH <sub>2</sub> -SO <sub>3</sub>      O H
Gonyautoxin-VIII epimer	-H	-αOSO <sub>3</sub>	-C-NH <sub>2</sub> -SO <sub>3</sub>      O H
Sulfocarbamoyl-gonyautoxin-I	-OH	-βOSO <sub>3</sub>	-C-NH <sub>2</sub> -SO <sub>3</sub>      O H
Sulfocarbamoyl-gonyautoxin-IV	-OH	-αOSO <sub>3</sub>	-C-NH <sub>2</sub> -SO <sub>3</sub>      O H
Decarbamoyl-saxitoxin	-H	-H	-H

**A saxitoxin és analógjai gátolják a nátrium beáramlását az idegsejtekbe, akadályozzák az idegimpulzusok terjedését**

Az STX és analógjai gátolják a nátrium beáramlását az idegsejtekbe, és így módon akadályozzák az idegimpulzusok terjedését a perifériás idegeknél és a vázizomzatban (12, 67, 96).

Állatkísérletekben a saxitoxin *oralis* LD<sub>50</sub>-értéke 100–800 µg/ttkg, egérben a *parenteralis* LD<sub>50</sub> pedig 3–10 µg/ttkg (60). Halak (pl. hering, lazac, lepényhal, tőkehal-fajok) elhullását is okozhatja 400–755 µg/kg mennyiségben (135, 136).

A kagylók elfogyasztását követően a toxinok gyorsan felszívódnak, és a tünetek már 30 percen belül jelentkezhetnek. Az STX olyan erős hatású, hogy már egyetlen kagyló elfogyasztása is végzetes lehet. Habár a legtöbb kagylómérgezés a

*A mérget sem a főzés, sem a fagyasztás nem inaktiválja*

nyers kagyló fogyasztása következtében történik, a PSP-t okozó mérget azonban sem a főzés, sem a fagyasztás nem inaktiválja.

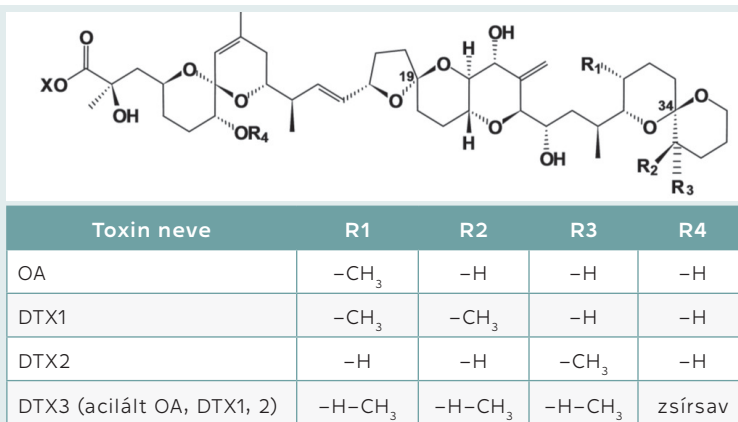
A bénulásos kagylómérgezés tünetei a kuráremérgezés tüneteihez hasonlóak, és a légzőizmok bénulása figyelhető meg. Emberben a száj-arc terület érzéketlensége figyelhető meg, ami gyorsan terjed az ujjak felé. A kagyló elfogyasztását követően 30 percen belül hányás, hasmenés jelentkezik, majd ezt követően szédülés, mozgáskoordinációs zavar, az izomtónus csökkenése, légzési nehézség és akár elhullás is megfigyelhető a felvett mérgező mennyiségétől függően (39, 75, 84, 103). A tünetek variálódhatnak a jelen lévő különböző toxinok relatív és abszolút mennyiségétől függően. Latin-Amerika és Délkelet-Ázsia területein a halálozási arány 2–14%.

### HASMENÉSES KAGYLÓMÉRGEZÉS (DIARRHETIC SHELLFISH POISON, DSP)

A hasmenést okozó toxinokat – okadánsav (OA), dynophysistoxinok (DTX1, DTX2, DTX3), azaspirinsavak (AZA) – *Prorocentrum lima*, *Azadinium spinosum* és *Dynophysis* (*D. fortii*, *D. acuminata*, *D. acuta*) dinoflagelláta-fajok termelik (95, 143). A kialakuló klinikai tünetek és a hatásmechanizmus hasonlósága alapján idesorolják a yessotoxinokat (YTX) és a pectenotoxinokat (PTX) is. Ezek a vegyületek zsírdékonyak, hőstabilak (> 100–120 °C), így a főzés és a fagyasztás (–20 °C-tól –80 °C-ig) nem károsítja (83).

**2. ÁBRA.** Az okadánsav (OA) és a dynophysistoxinok (DTX1, 2, 3) kémiai szerkezete (72)

**FIGURE 2.** Chemical structure of okadaic acid (OA) and dinophysistoxins (DTX1, 2, 3) (72)



Az OA, a DTX1 és a DTX2 szerkezetileg poliéter típusú vegyületek, ill. ezek telített és telítetlen zsírsavakkal acilált származékai, amelyeket összefoglalóan DTX3 vegyületnek neveznek (2. ábra) (72). Utóbbiakat csak a kagylók emésztőmirigyéből (hepatopancreas) mutatták ki, így ezek feltehetően a biotranszformáció során keletkező metabolitok és nem közvetlenül a dinoflagelláták által termelt származékok (120, 139).

Ezek a biotoxinok megtalálhatók az ehető kagylókban, pl. a bársonykagylóban (*Glycymeris glycymeris*), a fésűkagylóban (*Pecten jacobaeus*), a kékkagylóban (*Mytilus edulis*) és osztrigafajokban. Egyéb tengeri élőlények, pl. tengeri uborkák, rákok és halak (pl. makréla, szardínia) is tartalmazhatják (23).

A mérgező a gyomor-bél csatornából rövid időn belül és jól felszívódik, a szervezetben már 5 perc után kimutatható. Ugyanakkor a kiürülése lassú az epén és a vizeleten keresztül, pl. a szívből, a tüdőből, a májból és a veséből mintegy 4 héten belül választódik ki, amit elnyújthat a vegyületek enterohepaticus körforgása (82). A mérgező a placentán is képes átjutni és nagyobb koncentrációt ér el a magzatokban, mint az anyai szervezetben (máj, vese).

Különböző vizsgálatok alapján az okadánsav és analógjai, valamint a dynophysistoxinok *oralis* LD<sub>50</sub>-értéke egérben 200–400 µg/ttkg (8, 127), a hasüregbe adagolva (ip.) pedig 300–2000 µg/ttkg (65, 76, 127).

Az OA és a DTX-ek gátolják a szerin/treonin protein-foszfatazokat (PP1, PP2a),

**Emberben a hasmenést kiváltó toxinok a bélcsatorna gyulladását okozzák, így főként emésztőszervi tüneteket idéznek elő**

amelyek a sejtfehérjék hiperfoszforilációjához és számos sejtszintű folyamat zavarához vezetnek. Különböző toxikológiai vizsgálatokban sejt-, molekuláris és genetikai szintű hatásokat írtak le: citotoxikus, neurotoxikus, immuntoxikus, embriotoxikus, daganatkeltő (elsősorban promoter hatású) (28, 47, 55, 124, 130).

Emberben a hasmenést kiváltó toxinok a bélcsatorna gyulladását okozzák, így főként emésztőszervi tüneteket: hányingert, hányást, hasi fájdalmat és hasmenést idéznek elő. Esetenként lázat, borzongást, hidegrázást és fejfájást is leírtak. A tünetek 30 perc és néhány órán belül jelentkezhetnek, a felgyógyulás 3 napon belül várható (40, 42, 125, 143).

Az **azaspirsavak** (AZA) nitrogéntartalmú, poliéter típusú toxinok. Alapszerkezetük egy piperidingyűrűt és egy alifatikus karboxilsavat, ill. különböző oldal-láncokat vagy csoportokat tartalmaz. Jelenleg 21 analóg vegyületét mutatták ki osztrigákból és egyéb ehető kagylókból (97, 104). Közülük élelmiszer-biztonsági szempontból az AZA1, AZA2 és AZA3 toxinok a legfontosabbak. Kutatások alapján az AZA1 és AZA2 vegyületet az Északi-tengerben élő algák termelik, míg a többi, feltételezhetően, a kagylók anyagcseréje során képződik. Általában 70–100 °C felett instabilak (29).

*Per os* felszívódást követően jól megoszlanak a szervezetben. Legnagyobb mennyiségben a gyomor-bél csatornában, a lépben és a vesében található a beadást követő 24 óra múlva egérben, de kimutathatók a tüdőből, a szívből és a májból is. A koncentrációjuk a szervezetben 7 nap után jelentősen csökken (29).

Az azaspirsavak károsító hatásának elsődleges helye a gyomor-bél csatorna, de elváltozást okozhatnak a nyirokrendszerben és a májban, ill. nagyobb dózisban más szervekben is (63).

Hatásmechanizmusuk még nem teljesen tisztázott. *In vitro*, különböző sejtenyészeteket alkalmazva (pl. humán lymphocytá) citotoxikus hatásukat és a sejtek szerkezetének változását írták le. Így pl. növelik a sejten belül a kalcium koncentrációját, a cAMP szintjét, ill. befolyásolják a sejtek közötti kapcsolódást (F-actin, E-cadherin) (110, 128, 131, 133). Ezek a hatások magyarázhatják a bélnyálkahártya sejtjeinek károsodását és pusztulását.

Irodalmi adatok alapján az AZA1 *oralis* LD<sub>50</sub>-értéke 250–600 µg/ttkg között változik, de meghaladhatja a 700 µg/ttkg mennyiséget is (62, 63). Az azaspirsavak okozta kagylómérgezés nem túl gyakori. Először Írországból írták le 1995-ben, majd ezt követően Hollandiában, Olaszországban, Franciaországban és az Egyesült Királyságban. A tünetek a gyomor-bél csatorna károsodására utalnak: hányinger, hányás, hasmenés és hasi görcsök (45, 66). A mérgezés általában nem fatális kimenetelű, 2–5 nap alatt teljes felépülés várható.

A **yessotoxinok** (YTX) poliéter típusú vegyületek, amelyek alapszerkezete 11 db egymáshoz kapcsolódó gyűrűt, telítetlen oldalláncot és két szulfátcsoportot tartalmaz (111). Jelenleg mintegy 90 analóg vegyülete ismert (87). Ezeket elsősorban a *Protoceratium reticulatum* dinoflagelláta faj termeli, de szerepe lehet a *Lingulodinium polyedrum* és *Gonyaulax spinifera* algafajoknak is (26, 40, 105).

A yessotoxinok kimutathatók osztrigákból és különböző ehető kagylók szervezetéből, ahol elsősorban az emésztőmirigyben koncentrálnak. A kagylók anyagcseréje során metabolizálódnak, viszonylag lassan ürülnek, felezési idejük 20–24 nap kékkagylókban (*Mytilus edulis*), ill. 49 nap zöldhéjú kagylókban (*Perna canaliculus*) (1, 41, 79). Hő hatására (főzés során) mennyiségük nem csökken (4). A yessotoxinok közül élelmiszer-toxikológiai szempontból az 1a-homo-YTX, a 45-hidroxi-YTX és a 45-hidroxi-1a-homo-YTX a legfontosabbak (30).

Szervezetben belüli mozgásukról kevés információ áll rendelkezésre. Állatkísérletekben a toxinok legnagyobb koncentrációban a bélcsatornában vannak jelen (74–242 µg/ttkg nedves tömeg), de kimutathatók a vesében, a lépben és a szívben is (9–41 µg/ttkg). A beadást követő 6 óra múlva már csak nyomokban található meg a vérben, a vizeletben és a szövetekben (92).

A yessotoxinok hatásmechanizmusa alapvetően megegyezik az azaspirinsavakéval (3, 25, 77, 81, 101).

A rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján a toxinok szájon át adagolva elhullást és klinikai tüneteket nem okoznak 50 mg/ttkg mennyiségig kísérleti állatokban. Ugyanakkor fény- és elektronmikroszkópos vizsgálattal a szívizomsejtek reverzibilis duzzanatát mutatták ki (9, 92, 126). Emberben yessotoxin-mérgezést eddig nem írtak le.

**A pectenotoxinokat kizárólag különböző *Dinophysis* algafajok termelik**

A **pectenotoxinokat** (PTX) kizárólag különböző *Dinophysis* algafajok termelik (pl. *D. acuta*, *D. fortii*), és általában együttesen fordulhatnak elő az okadánsav csoportba tartozó toxinokkal (40). Ezek a vegyületek hőstabil, poliéter típusú makrolid derivátumok. Jelenleg 15 származékát különítették el. Kutatások alapján feltételezhető, hogy a PTX2 az a prekurzormolekula, amelyből a kagylók metabolizmusa során képződik a többi vegyület (27, 85, 112, 121, 142). Sav- és lúghatásra érzékenyek.

Állatkísérletekben a *per os* beadást követően csak kismértékben szívódnak fel, így a vérben és a szövetekben (pl. máj, vese, szív) csak nyomokban mutathatók ki. Ugyanakkor, jelentősebb mennyiségben vannak jelen a gyomor-bél csatornában, és elsődlegesen a bélsárral ürülnek (14, 33). Ennek megfelelően a toxikus hatások is elsősorban a bélcsatornára korlátozódnak.

Hatásmechanizmusuk hasonló, mint az azaspirinsavaké és a yessotoxinoké; sejszerkezeti változásokat idéznek elő és fokozzák az apoptosist (6, 18).

Egerekben és patkányokban 5000 µg/ttkg dózisban sem okoznak elhullást. Klinikai tünetként általában enyhébb-közepes fokú hasmenés figyelhető meg (61, 64, 85). Tisztán csak pectenotoxin okozta megbetegedést nem tapasztaltak emberben (15). Könnyen összetéveszthető más, hasonló tüneteket okozó mérgezéssel (pl. okadánsav), mert azonos dinoflagellátafajok termelik a vegyületet, így hatásuk sokszor nem különíthető el.

A szintén lipofil tulajdonságú ciklikus iminek (CI) kémiai szerkezete hasonló, így korábban a hasmenést okozó kagylómérgek közé sorolták, de a jelenlegi irodalmi adatok alapján nem okoznak hasmenéses kórképet, inkább az idegrendszeri hatás jellemző. Így ezekkel ott foglalkozunk.

### AMNÉZIÁS KAGYLÓMÉRÉG (AMNESIC SHELLFISH POISON, ASP)

Az amnéziát okozó kagylómérget, a domoinsavat (DA), a *Pseudo-nitzshia* (*P. australis*, *P. calliantha*, *P. multiseriata*, *P. pungens*, *P. seriata* stb.) kovamoszatfajok termelik.

A DA vízzoldékony, nem fehérje természetű, serkentő hatású aminosav, amely szerkezetében a kainsavhoz, a glutaminsavhoz és az aszpartátsavhoz hasonló (140). Jelenleg mintegy tíz izomer vegyületét izolálták tengeri mintákból: izodomosav A-H és 5'-epidomosav (21, 80, 141, 145), amelyek toxicitása szignifikánsan kisebb, mint a domoinsavé, így ezek sokkal kisebb kockázati tényezőket jelentenek a humán fogyasztó számára (93). A kagylókon kívül a domoinsavat és analógjait kimutatták tengeri halakból is (pl. makréla [*Trachurus symmetricus*, *Scomber japonicus*], szardínia [*Sardina pilchardus*, *Sardinops sagax*]) (73).

Szerkezeti hasonlósága alapján a DA aktiválja az inotróp glutamátreceptorokat és következményesen az AMPA- ( $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol propionát), kainát- és NMDA- (N-metil-D-aszpartát) receptorokat is (10, 19, 54). Hatására nagymértékben fokozódik a  $Ca^{2+}$ -ionok beáramlása az idegsejtbe, ami a membrán depolarizációjához és a glutaminsav kiáramlásához vezet a szinaptikus résben. A kifejezett kalciumbeáramlás károsítja a Ca-függő kaskádrendszert, ami az idegsejtek pusztulását okozza.

Ellenáll a főzésnek és a fagyasztásnak. A toxint tartalmazó kagyló elfogyasztását követően 24 órán belül hányinger, hányás, hasmenés és hasi görcsök jelentkeznek. Súlyosabb esetekben, 48 órán belül idegrendszeri tünetek is kialakulhat-

**Az amnéziát okozó kagylómérget, a domoinsavat, a kovamoszatfajok termelik**

**A toxin hatására nagymértékben fokozódik a  $Ca^{2+}$ -ionok beáramlása az idegsejtbe, ami az idegsejtek pusztulását okozza**

nak: fejfájás, szédülés, zavarodottság, tájékozódási zavar, a rövid távú memória elvesztése, motoros gyengeség, görcsök, profúz légzőszervi váladékozás, aritmia, kóma. A mérgezés esetenként halálos kimenetelű is lehet (51, 99).

**A neurotoxikus kagyló-mérgezést a *Gymnodium breve* dinoflagellátából izolált poliéter típusú vegyületek okozzák**

### NEUROTOXIKUS KAGYLÓMÉRÉG (NEUROTOXIC SHELLFISH POISON, NSP)

A neurotoxikus kagylómérgezést a *Gymnodium breve* dinoflagellátából izolált poliéter típusú vegyületek (**brevetoxin** B, C, GB-3) okozzák (20, 50, 78). Újabb irodalmi adatok alapján jelenleg az alga neve *Karenia brevis*, és az általa termelt toxinok is új elnevezést kaptak (PbTx-1, -2, -3, brevenal stb.) (100, 102). A brevetoxinok növelik a nátrium átjutását a sejtmembránon keresztül, és így megváltoztatják a membránok nyugalmi potenciálját. Stimulálják a posztganglionáris kolinerger idegrostokat (46, 118).

Emberben a dinoflagellátával és/vagy toxinjaival szennyezett kagylók elfogyasztását követően paresztézia, felváltva meleg- és hidegérzés, hányinger, hányás, hasmenés és ataxia alakul ki 3 órán belül, de a saxitoxinmérgezéshez hasonló bénulás nem jelentkezik (56, 57, 134). A *G. breve* sejtek vagy toxinok belélegzésekor felső légúti tünetek figyelhetők meg, mint a köthártya irritációja, bősséges orrváladék és száraz köhögés (58).

A **palytoxinok** lipofil és hidrofil oldalláncokat tartalmazó polihidroxilált vegyületek, amelyeket először a *Palythoa* nemzetségbe tartozó lágy korallokból (*P. toxica*, *P. tuberculosa*, *P. vestitus*) és *Ostreopsis* dinoflagellátákból (*O. siamensis*, *O. mascarenensis*, *O. ovata*) mutatták ki (24, 90). A dinoflagelláták virágzásának köszönhetően számos európai országban (Francia-, Görög-, Olasz- és Spanyolország) jelen lehetnek étkezési célú kéthéjú kagylókban.

Jelenleg 8 különböző analógjuk ismert, amelyek közül a palytoxin (PITX) és az ostreocin-D kémiai szerkezetét már részletesen leírták, de a többi vegyület (ovatoxin-A, homopalytoxin, bishomopalytoxin, neopalytoxin, deopalytoxin, 42-hydroxy-palytoxin) alapstruktúrája is azonos (90, 129). Hő hatásának ellenállnak. Egérben a PITX *oralis* LD<sub>50</sub>-értéke 510–767 µg/ttkg (106, 119).

A PITX a Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPáz tevékenységét befolyásolva zavart okoz az ionpumpa működésében, és így membránpolarizációt okoz. Hatására a váz-, a szív- és a simaizomsejtek összehúzódása jelentkezik, részben a megnövekedett intracelluláris kalciumkoncentráció, részben pedig a kalcium-indukálta neurotranszmitterek kiáramlása miatt (7, 52, 68, 70).

A PITX és analógjai hatására izomfájdalom és -gyengeség alakul ki, amelyet láz, hányinger és hányás kísér. A mérgezés ritkán fatális, de súlyos esetben halállal is végződhet, kb. 15 órán belül (24, 106).

A **ciklikus iminek** kémiaiilag makrociklikus vegyületek, amelyek többségét különböző dinoflagelláta-fajok termelnek. Idetartoznak a spirolidek (SPX), gymnodiminek (GYM) és a pinnatoxinok (PnTX). Szintén idesorolják a pteriatoxinokat (PtTX) is, de irodalmi adatok alapján ezek a PnTX vegyületekből képződnek a kagylókban (116).

A spirolideket főként az *Alexandrium ostenfeldii* termeli (17). Jelenleg 12-féle vegyületét különítették el (SPX A-G, 13-dezmetil-SPX C, 13,19-diszdezmetil-SPX C, 13-dezmetil-SPX D, 27-hidroxi-13,19-diszdezmetil-SPX C, 20-metil-SPX G), amelyek alapszerkezete azonos, csak a szubsztituensek változnak a különböző pozícióban (98). A három gymnodimin típusú kémiai anyag (GYM A-C) a *Karenia selliformis* dinoflagellátából származik (16, 115). A pinnatoxinok szerkezete leginkább a SPX-hez hasonló, és 7 analóg vegyület (PnTX A-G) a ciklohexenil oldalláncban és a szubsztituált csoportokban tér el (107, 116, 122). Jelenleg a pteriatoxinok 3 vegyületét különítették el (PtTX A-C) (86, 116, 123).

Alapvetően kevés információ áll rendelkezésre a ciklikus iminek szervezeten belüli mozgásáról. A kialakuló szisztémás, toxikus tünetek arra engednek következtetni, hogy a gyomor-bél csatornából fel tudnak szívódni (91, 94, 108). A spi-

**A palytoxinok hatására a váz-, a szív- és a simaizomsejtek összehúzódása jelentkezik**

### A ciklikus iminek kémiailag makrociklikus vegyületek

rolidek a felszívódást követően 15 perc múlva kimutathatók a vérből, mintegy 1 óra után megjelennek a vizeletben, de 24 óra múlva már csak nagyon kis koncentrációban vannak jelen, vagy a meghatározási szint alatt van a mennyiségük; vagyis gyors méregtelenítés, ill. kiürülés figyelhető meg (22). A kagylókban részben redukcióval (pl. gymnodiminek), részben a gyűrű felnyitásával (pl. spirolid A és B) metabolizálódhatnak (91).

A ciklikus iminek neurotoxikus hatású vegyületek. A központi és perifériás idegrendszerben a muszkarin és nikotin típusú acetilkolin receptorokhoz kötődnek (69, 91, 94, 116). A gymnodiminek hatása reverzibilis, míg a spirolideké irreverzibilis (88, 89, 132).

A spirolidek (SPX C, 13-dezmetil-SPX C, 20-metil-SPX G) *oralis* LD<sub>50</sub>-értéke egérben, szondán át adagolva 53–176 µg/ttkg, etetési kísérletben pedig 500–1005 µg/ttkg (91). Az egereket szondán át kezelve a GYM A per os LD<sub>50</sub>-értéke 755 µg/ttkg; ugyanakkor 7500 µg/ttkg takarmányban adagolva toxikus tüneteket nem okozott (94). A PnTX E és F *oralis* LD<sub>50</sub>-értéke 23 µg/ttkg szondán át és 60 µg/ttkg takarmányon keresztül kezelve az egereket (107).

A ciklikus iminek hatására közel azonos tünetek jelentkeznek, azok súlyosságában lehetnek különbségek: görnyedt testtartás, csökkent mozgási aktivitás, hasi légzés, légzési zavarok akár a légzés leállása, izomremegés, görcs, exophthalmia, könnyezés. A GYM A és a PnTX esetében a hátulsó végtagok bénulását is megfigyelték (49, 69, 116). Ciklikus iminek által okozott emberi megbetegedéseket eddig nem írtak le a szakirodalomban.

## JOGSZABÁLYI ELŐÍRÁSOK – KOCKÁZATBECSLÉS

A természetes tengeri biotoxinok jelenléte érzékszervi vizsgálatokkal kimutatható változást nem okoz a tengeri puhatestűekben. Hővel általában nem inak-

**TÁBLÁZAT.** Tengeri biotoxinok megengedhető határértékei kagylóhúsban (146) és akut referencia dózisa a fogyasztásban (ARfD)

**TABLE.** Tolerable limit value of marine biotoxins in the flesh of shellfish (146) and their acute reference doses in the consumers (ARfD)

Toxin	Maximális szint	ARfD	Forrás
Okadánsav (OA) Dinophysistoxin (DTX)	160 µg OA ekvivalens/kg	0,3 µg OA ekvivalens/ttkg	28
Pectenotoxinok	160 µg OA ekvivalens/kg (OA, DTX, PTX együtt)	0,8 µg PTX2 ekvivalens/ttkg	33
Yessotoxinok (YTX)	1 mg YTX ekvivalens/kg	25 µg YTX ekvivalens/ttkg	30
Azapsirsavak (AZA)	160 µg AZA ekvivalens/kg	0,2 µg AZA1 ekvivalens/ttkg	29
Domoinsav (DA)	20 mg DA/kg	30 µg DA/ttkg	34
Saxitoxin (STX)	800 µg/kg	0,5 µg STX ekvivalens/ttkg	32
Brevetoxin (BTX)	– BTX európai kagylókban és halakban nem fordul elő	0,5 µg STX ekvivalens/ttkg	–
	0,8 mg BTX2 ekvivalens/kg (USA, Mexikó, Új-Zéland)		109
Ciklikus iminek spirolidek (SPX) gymnodiminek (GYM) pinnatoxinok (PnTX) pteriatoxinok (PtTX)	–	–	38
Palytoxin (PITX)	– 30 µg PITX + Ostreocin-D/kg	– 0,2 µg PITX + Ostreocin-D/ttkg	36



**A 853/2004/EK rendelet magába foglalja a tengeri puhatestűekre vonatkozó közegészségügyi követelményeket, így a toxintartalom határértékeit is**

tiválhatók. Az ellenük való védekezés alapja a megelőzés, így a kéthéjú kagylók tenyésztésének és betakarításának szabályozása (146).

A 853/2004/EK rendelet magába foglalja a tengeri puhatestűekre vonatkozó közegészségügyi követelményeket, így a toxintartalom határértékeit is (Táblázat). Vizsgálatuk biológiai (egér/patkány-) próbával, valamint műszeres analitikai eljárással (LC-MS/MS) történik (35).

Egyes lipofil biotoxinok (pl. okadánsav, azaspírsavak) koncentrációja a kagylóhúsban akár kétszeresére növekedhet a konyhai előkészítés (pl. főzés, gőzölés) során, amit a hatósági ellenőrzésnél és szabályozásnál figyelembe kell venni (31).

A tengeri biotoxinok elfogadható napi felvételét (TDI-érték, Tolerable Daily Intake) nem lehet meghatározni, mert hosszú időtartamú toxikológiai vizsgálatok nem állnak rendelkezésre. Ugyanakkor, mivel heveny toxicitást mutatnak, a rendelkezésre álló *in vivo* és *in vitro* kísérletek eredményei alapján megállapítható az egyes toxinok akut referenciadózisa (ARfD). Ez az érték egy adott toxin azon mennyiségét jelenti, amely 24 óra vagy kevesebb idő alatt elfogyasztva a fogyasztóban észrevehető egészségkárosodást nem okoz. Az Európai Élelmiszer-biztonsági Hivatal (European Food Safety Agency, EFSA) által meghatározott ARfD-értékeket és az egyes toxinok kagylóhúsban maximálisan megengedett koncentrációit az 1. táblázat mutatja be.

A biotoxinok okozta kockázat becslése során az EFSA maximálisan 400 g, egyszeri kagylóhús-fogyasztást vesz alapul a heveny hatások értékelésére.

400 g kagylóhús-fogyasztást alapul véve, egy 60 kg-os emberre vonatkoztatva az azaspírsavak táplálékon keresztüli felvétele 5× nagyobb, mint az ARfD (0,2 µg AZA1 ekvivalens/ttkg), a domoinsav esetén 4× nagyobb (ARfD = 30 µg/ttkg), a saxitoxinnál 10× nagyobb (ARfD = 0,5 µg STX ekvivalens/ttkg). Így ezek a tengeri biotoxinok komoly közegészségügyi kockázatot jelentenek a humán fogyasztó számára.

Az okadánsavnál és dynophysistoxinnál a felvétel meghaladhatja az ARfD (0,3 µg OA ekvivalens/ttkg) 20%-át, a pectenotoxinnál az ARfD (0,8 µg PTX2 ekvivalens/ttkg) 0,2%-át. Ezek a toxinok így kisebb kockázatúak.

Az EFSA-becslések és a jelenleg érvényben lévő EU-határértékek alapján az okadánsav-, azaspírsav-, saxitoxin- és domoinsav-tartalmú kagylóhús fogyasztása betegséget okozhat a humán fogyasztókban.

A brevetoxin esetében jelenleg nincs határérték és hatósági szabályozás az Európai Unióban, mert a vegyület nem fordul elő európai kagylókban és halakban. Ugyanakkor számos országban – pl. USA, Mexikó, Új-Zéland – rendelet írja elő a BTX elfogadható mértékét; 20 egéregység/100 g, amely 0,8 mg/kg BTX2 ekvivalens értéknek felel meg (109).

Napjainkban a ciklikus iminek (spirolidek, gymnodiminek, pinnatoxinok, pteriatoxinok) mennyiségét kagylókban még nem szabályozzák sehol a világon, annak ellenére, hogy nagyfokú a toxicitásuk. Egereken végzett kísérletekben a 13-dezmetil-SPX *oralis* és intraperitonealis LD<sub>50</sub>-értéke 150, ill. 5–8 µg/ttkg (43, 91); a gymnodimineké pedig 755, ill. 80–96 µg/ttkg (44, 69). Ugyanakkor egy átlagos fogyasztást alapul véve (400 g kagylóhús) a spirolidek nem növelik a fogyasztó közegészségügyi kockázatát (37).

Sem az EU, sem más ország nem szabályozza a palytoxin elfogadható szintjét kagylókban. Ugyanakkor a rendelkezésre álló adatok alapján a PITX és az Ostreoin-D együttes mennyisége nem haladja meg a 30 µg/kg mennyiséget kagylóhúsban. Az EFSA becslése szerint *oralis* ARfD-értéke 0,2 µg/ttkg, de az adatok hiányossága miatt kockázatbecslés nem végezhető el (36).

A megfelelő expozíciós szintek becslése és azok használata alapvető fontosságú a minél pontosabb kockázatbecsléshez. Így elkerülhetők a negatív gazdasági következmények az iparban, ha a kockázat túlbecsült, és a közegészségügyben, amennyiben a veszély alulbecsült.

**A biotoxinok okozta kockázat becslése során az EFSA maximálisan 400 g, egyszeri kagylóhús-fogyasztást vesz alapul a heveny hatások értékelésére**

*A kagylók több élelmi-szer-biztonsági szempontból jelentős kémiai és mikrobiológiai veszély forrásai lehetnek*

A tengeri biotoxinokra vonatkozó EU-szabályozás felülvizsgálata megfontolandó és elkerülhetetlen, mivel számos, nem szabályozott toxin veszélyforrást jelent az európai fogyasztóra nézve. Természetesen a vonatkozó törvényi szabályozás módosításakor elhagyhatók azok a vegyületek (pl. yessotoxinok), amelyek közegészségügyi szempontból nem veszélyesek az EU-ban.

A mikroszkopikus algák által termelt biotoxinokat a tengervízből kiszűrő kagylók főként a tengerparti országokban az alapvető táplálékok közé tartoznak. Ugyanakkor – táplálkozási jellemzőikből adódóan – a kagylók több élelmiszer-biztonsági szempontból jelentős kémiai és mikrobiológiai veszély forrásai lehetnek.

Magyarország nem egy kagylótermesztő és nagy kagylófogyasztó nemzet, de az EU országaiból exportált élő szervezetek és a belőlük készült termékek tartalmazhatnak biotoxinokat olyan mennyiségben, amely különböző kórformákat okozhatnak a humán fogyasztóban, ha a termelőhelyen nem tartják be a hatósági előírásokat.

Mind a kémiai, mind pedig a mikrobiológiai veszélyt jelentő anyagok, ágenssek a kagylók tenyésztési területének kontaminációjával állnak kapcsolatban. Így a veszélyek megelőzésében kiemelt fontosságú a tenyésztési területükre és begyűjtésükre vonatkozó higiéniai előírások betartása (147).

## IRODALOM

Az irodalomjegyzéket annak terjedelme miatt kérésre külön bocsátja rendelkezésre a Szerkesztőség.

Közlésre érk.: 2016. jún. 27.