

Natuurlijke toxinen in voedingsmiddelen: Fycotoxinen

*door drs. C. Schlax
wetenschapsjournaliste*

1.	Inleiding	186- 3
2.	Fycotoxinen	186- 3
3.	Paralytic Shellfish Poisons (PSP-toxinen)	186- 4
4.	Diarrhoeic Shellfish Poisons (DSP- toxinen)	186- 5
5.	Amnesic Shellfish Poisons (ASP-toxinen)	186- 7
6.	Neurotoxic Shellfish Poisons (NSP- toxinen)	186- 8
7.	Ciguatera Fish Poisons (CFP-toxinen)	186- 9
8.	Regelgeving	186-10
9.	Conclusies en aanbevelingen	186-10
10.	Literatuur	186-11

Chemische Feitelikheden is een uitgave van Ten Hagen & Stam bv in samenwerking met de Koninklijke Nederlandse Chemische Vereniging.

1. Inleiding

Natuurlijke toxinen worden op basis van hun herkomst ingedeeld in categorieën. Twee van deze categorieën zijn reeds in eerdere Chemische Feitelikheden besproken, namelijk mycotoxinen (CF 165), die door schimmels worden geproduceerd en fytotoxinen (CF 183), die van nature voorkomen in planten. Een derde categorie betreft de fycotoxinen, gifstoffen die geproduceerd worden door algen. In deze Chemische Feitelijkheid wordt deze laatste categorie behandeld.

2. Fycotoxinen

Microscopische algen vormen een belangrijke voedselbron voor schaal- en schelpdieren en zeevis. Bepaalde microalgen, of dinoflagellaten, produceren toxinen die via de voedselketen de gezondheid van mensen kunnen bedreigen. Deze toxinen kunnen diverse ziekten van het maag-darmkanaal of neurotoxische ziekten veroorzaken, zoals PSP-toxine (paralytic shellfish poisons), DSP-toxine (diarrhoeic shellfish poisons), ASP-toxine (amnesic shellfish poisons), NSP-toxine (neurotoxic shellfish poisons) en CFP-toxine (ciguatera fish poisons).

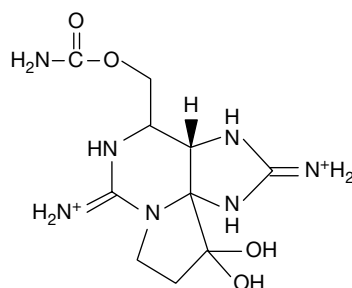
Er is geen duidelijk verband tussen de algenconcentratie en de toxineproductie van de algen. Wel kan de concentratie van toxinen in diverse soorten mosselen en oesters sterk oplopen tijdens of na een zogenoemde algenbloei, een zeer hoge concentratie algen (afhankelijk van de algensoort). Een dergelijke algenbloei kan zo hevig zijn dat het water verkleurt ('red tide' bij *Gymmedium breve*). Dit hoeft echter niet altijd het geval te zijn, evenmin duidt een verkleuring per se op toxische algensoorten. Algenbloei treedt de laatste jaren frequenter op, vermoedelijk wordt het verschijnsel zowel door weersomstandigheden als door het milieu ter plaatse beïnvloed.

In Europa worden PSP-toxinen en DSP-toxinen tot de belangrijkste fycotoxinen gerekend. Door de toegenomen wereldhandel in exotische voedingsmiddelen en de mogelijkheid van verspreiding van toxinevormende algen naar nieuwe gebieden is het mogelijk dat ook de ASP-, NSP- en CFP-toxinen in Europa tot vergiftigingen kunnen leiden. Denk bijvoorbeeld aan ballastwater van schepen.

3. Paralytic Shellfish Poisons (PSP-toxinen)

PSP-toxinen worden vooral gevormd door dinoflagellaten van het geslacht *Alexandrium*. Deze soort komt zowel in tropische gebieden als in gematigde zones voor. Schelpdieren die zich met deze algen voeden, hopen de (wateroplosbare) toxinen op, maar zijn zelf resistent tegen de schadelijke effecten ervan. De hoogste concentraties komen tijdens of vlak na een algenbloei voor. Sommige van deze algensoorten produceren cysten die naar de bodem van de zee zakken en daar overwinteren. Vanwege hun hoge toxinegehalte kunnen deze cysten ook een bron van verontreiniging voor de schelpdieren vormen.

PSP-toxinen vormen een groep van ten minste 18 nauw verwante tetrahydropurinen. Saxitoxine (zie fig. 1), een van de meest toxische verbindingen uit de groep, is het eerst geïdentificeerd. Het blokkeert reeds bij nanomolaire concentraties het natriumionentransport door de celmembranen van zenuwen en spieren. Daarmee wordt de prikkelgeleiding over de zenuw geremd.



Figuur 1. Saxitoxine.

Om de toxiciteit van schaal- en schelpdieren te bepalen wordt een zogenaamde muis-bioassay gebruikt: muizen worden met een extract van de schelpdieren geïnjecteerd en de tijd tot het overlijden van het dier wordt gemeten. De toxiciteit wordt vervolgens berekend op basis van dosisresponscurven van saxitoxinestandaarden. Deze methode wordt niet in alle landen gebruikt. In Nederland wordt de hoeveelheid PSP-toxinen met behulp van High Perfor-

mance Liquid Chromatography (HPLC) aangetoond. De gemeten concentratie geeft echter geen informatie over de daadwerkelijke toxiciteit. Pas als de HPLC-test positief is, mag in Nederland de muis-bioassay gebruikt worden.

Symptomen van PSP-toxinevergiftiging bij de mens variëren van tintelingen en gevoelloosheid tot complete verlamming van het ademhalingsstelsel, gevolgd door de dood. Het tintelende gevoel rond de lippen, tandvlees en tong treedt op binnen 5-30 minuten na consumptie van de besmette dieren. Soms gaan deze verschijnselen gepaard met hoofdpijn, dorst, misselijkheid en braken. Bij ernstige vergiftigingen worden deze verschijnselen meestal gevolgd door gevoelloosheid in de vingertoppen en tenen, waarna dit proces zich binnen 4-6 uur uitbreidt naar armen, benen en nek. In gevallen met dodelijke afloop treedt binnen 2-12 uur na consumptie verlamming van het ademhalingsstelsel op.

In Nederland is tot op heden geen PSP-toxinevergiftiging geconstateerd. In de ons omringende landen (bijv. in Denemarken, Engeland en Frankrijk) zijn wel PSP-toxinen waargenomen en zijn er ook vergiftigingen gemeld na consumptie van met PSP-toxinen verontreinigde schaal- en schelpdieren.

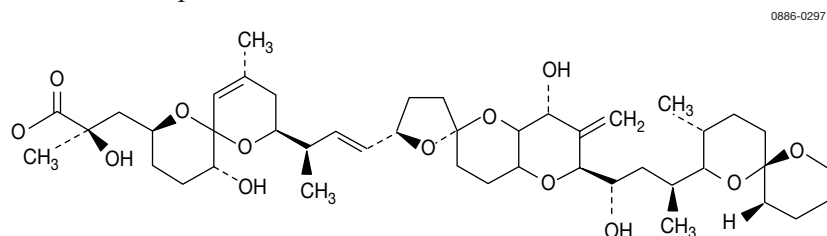
Hoewel de meeste PSP-toxinen hitteresistent zijn, zijn er aanwijzingen dat de processen tijdens inblikken (waaronder verhitten) leiden tot 90% reductie van de PSP-toxineconcentratie.

4. Diarrhoic Shellfish Poisons (DSP-toxinen)

DSP-toxinen worden in hoofdzaak geproduceerd door dinoflagellaten van de geslachten *Dinophysis* en *Prorocentrum*. De gebieden die het meest besmet zijn met deze dinoflagellaten zijn Europa en Japan, maar ook uit andere delen van de wereld komen berichten over DSP-toxinen. Het aantal DSP-toxine-incidenten, of in elk geval de aanwezigheid van DSP-toxinen, lijkt toe te nemen en DSP-toxineproducerende algen en toxische schaaldieren worden regelmatig in nieuwe gebieden waargenomen. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door de groeiende kennis over de ziekte en betere bewakingsprogramma's. Vooral (kam)mosselen en oesters kunnen DSP-toxinevergiftigingen veroorzaken. Accumulatie van de toxinen

in schaal- en schelpdieren heeft, anders dan voor de wateroplosbare PSP-toxinen, plaats via vetweefsel.

De DSP-toxinen kunnen in drie groepen worden ingedeeld, afhankelijk van hun chemische structuur. Tot de eerste groep behoren okadazuur (zie fig. 2) en zijn derivaten, dinophysistoxinen (DTX's) genaamd. De twee andere groepen bevatten respectievelijk pectenotoxinen (PTX's), de yessotoxinen (YTX's) en het recent in Ierland ontdekte azaspiracide.



Figuur 2. Okadazuur.

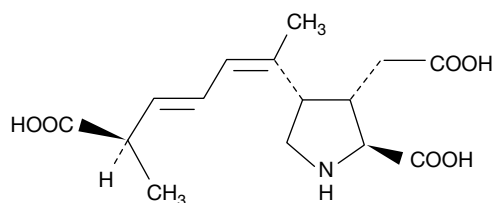
DSP-vergiftigingen hebben een heel ander karakter en een milder verloop dan PSP-toxinevergiftigingen. Symptomen zijn diarree, misselijkheid, braken en buikpijn. De verschijnselen beginnen 30 minuten tot een paar uur na inname en compleet herstel treedt op binnen enkele dagen. Okadazuur, dinophysistoxinen en azaspiracide zijn verantwoordelijk voor de diarreeachtige effecten.

De toxiciteit van pectenotoxinen en yessotoxinen voor mensen is niet bekend, maar deze toxinen veroorzaken schade aan respectievelijk lever en hart in proeven met muizen. Bovendien vertonen okadazuur en een van de dinophysistoxinen in dierproeven tumorbevorderende en mutagene activiteit. Er zijn diverse bepalingsmethoden voor DSP-toxinen beschikbaar, waaronder muis- en rat-bioassays, biochemische tests en chemische analysemethoden. De muisbioassay is de meest gebruikte methode.

In de afgelopen decennia hebben zich enkele malen DSP-toxinevergiftigingen voorgedaan in Europa (waaronder Nederland) en meer frequent in Japan.

5. Amnesic Shellfish Poisons (ASP-toxinen)

Vergiftiging met ASP-toxinen werd voor het eerst gerapporteerd vanuit Canada en de uitbraak werd toegeschreven aan de consumptie van (gekweekte) blauwe mosselen. De toxine werd geïdentificeerd als domoizuur (zie fig. 3) en bleek afkomstig van algen van de soort *Pseudonitzschia*. Die soort komt voor in alle kustwateren van de Atlantische, de Stille en de Indische Oceaan. Het is niet duidelijk onder welke hydrografische en milieucondities een schadelijke *Pseudonitzschia*-bloei ontstaat.



Figuur 3. Domoizuur.

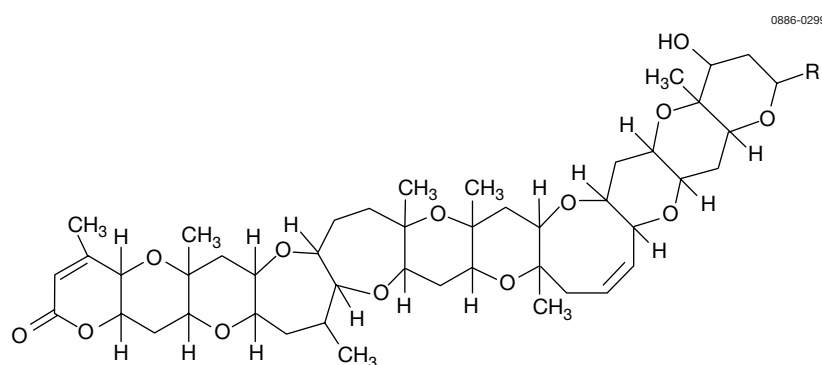
Diverse mosselsoorten, oesters, krabben, makreel en ansjovis accumuleren domoizuur in het spijsverteringskanaal. De toxine is sterk verwant aan kanaizuur, dat uit zeewier geïsoleerd wordt, en het is sterk neurotoxisch. Blootstelling van mensen aan domoizuur, via consumptie van schelpdieren, veroorzaakt buikkrampe, misselijkheid, overgeven, hoofdpijn, desoriëntatie, geheugenverlies (amnesie) en coma.

Er zijn diverse biologische, biochemische en chemische detectiemethodes voor domoizuur in schelpdieren. De in officiële regelgeving gehanteerde bepalingmethode is HPLC met UV-detectie. In tegenstelling tot PSP- en DSP-toxinen zijn er voor ASP-toxinen voldoende analytische standaarden en gecertificeerde referentiematerialen beschikbaar.

Domoizuurproducerende *Pseudonitzschia*-soorten zijn ook in Nederlandse wateren gedetecteerd, maar tot op heden zijn er geen gevallen bekend van schelpdiervergiftiging als gevolg van domoizuur.

6. Neurotoxic Shellfish Poisons (NSP-toxinen)

NSP-toxinen, of brevetoxinen (zie fig. 4), zijn toxinen die geproduceerd worden door dinoflagellaten van de soort *Ptychodiscus breve*. Oorspronkelijk werd aangenomen dat problemen met NSP alleen in de Golf van Mexico en de oostkust van Florida voorkwamen, maar in 1993 werd een groot aantal NSP-toxinevergiftigingen (na consumptie van schelpdieren) gemeld vanuit Nieuw-Zeeland.



Figuur 4. Brevetoxine.

NSP-toxinen zijn de enige bekende algtoxinen die ook via inhalatie problemen veroorzaken. Zeilen of windsurfen in een algenbloei van *P. breve* en golven met *P. breve* die op het strand breken, kunnen door aërosolvorming reeds voldoende toxinen in de atmosfeer verspreiden om symptomen als keelirritatie, neusbloeden en droge hoest te veroorzaken.

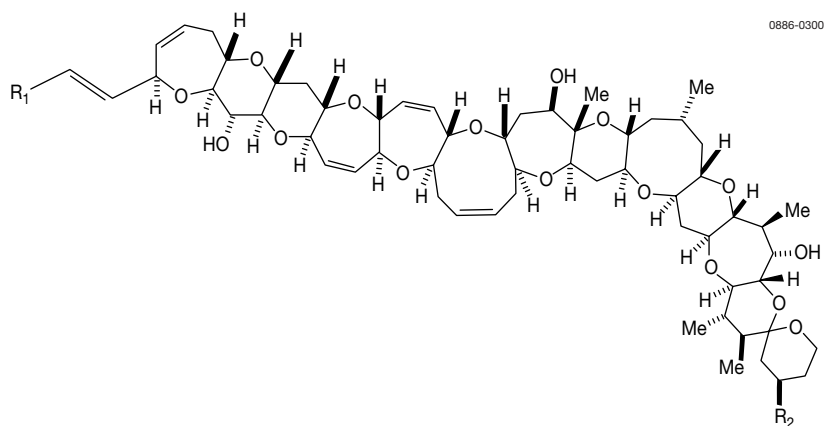
De symptomen van NSP-toxinevergiftiging beginnen tussen 30 minuten en 3 uur na consumptie van besmette schelpdieren en houden een aantal dagen aan. Gevoelloosheid, tintelingen, kramp, misselijkheid, overgeven, diarree, kouderillingen, zweetaanvallen, bronchoconstrictie, omgekeerde temperatuurgevoeligheid (heet wordt als koud ervaren en omgekeerd) en verlamming zijn gerapporteerd.

In Nederland zijn diverse keren brevetoxineproducerende algen gedetecteerd, maar tot op heden zijn geen vergiftigingen gerapporteerd.

7. Ciguatera Fish Poisons (CFP-toxinen)

In tegenstelling tot de eerder beschreven toxinen, die voornamelijk in schelpdieren accumuleren, komen de ciguateratoxinen in vis voor, vooral in tropische en subtropische gebieden. De besmette vissen zijn onder andere de barracuda, rode snapper, tand- en zaagbaars, zeebaars en murenen. In de Cariben en het Zuidzeegebied is de ziekte ciguatera een van de voornaamste marinevergiftigingen die de volksgezondheid en de economie sterk beïnvloeden. Er zijn jaarlijks meer dan 50.000 gevallen.

De toxine is afkomstig van dinoflagellaten van het geslacht *Gambierdiscus toxicus*. De voornaamste toxine, ciguatoxin (zie fig. 5), is vetoplosbaar, hitte- en zuurbestendig. Het wateroplosbare maio-toxine wordt eveneens door deze algensoort geproduceerd.



Figuur 5. Ciguatoxin.

Ciguatera veroorzaakt zowel maag-darmstoornissen zoals diarree, kramp, misselijkheid en overgeven, neurotoxische effecten zoals omgekeerde temperatuurgevoeligheid, spierpijn, jeuk en onscherp zien, als cardiovasculaire symptomen zoals aritmie en hartstilstand. In extreme gevallen kan ciguatera een dodelijke afloop hebben. Er zijn tot op heden geen afdoende behandelingsmethoden voor deze ziekte.

8. Regelgeving

Het feit dat fycotoxinen een bedreiging voor de volksgezondheid kunnen zijn heeft in veel landen tot regelgeving omtrent de controle op aanwezigheid van deze toxinen geleid. In de meeste Europese landen geldt voor PSP-toxinen een grenswaarde van 80 µg/100 g. Australië en Canada houden dezelfde grenswaarde aan, maar staan wel het inblikken van schaal- en schelpdieren toe met een PSP-concentraties tussen 80 en 160 µg/100 g. De eenheid µg/g is niet helemaal correct aangezien de diverse PSP-toxinen in verschillende mate toxisch zijn. Het zou relevanter zijn om de grenswaarde in saxitoxine-equivalenten uit te drukken.

In Nederland mogen DSP-toxinen niet aanwezig zijn in schelpdieren (91/492/EU). Officieel mogen uitsluitend die schelpdieren worden verhandeld waarvan op grond van het bestaande controlesysteem (rat-bioassay) mag worden aangenomen dat zij vrij zijn van DSP. De controle heeft in principe maandelijks plaats in de periode van januari tot mei en wekelijks van juni tot december, de periode van het jaar waarin de ontwikkeling van dinoflagellaten in het algemeen het grootst is.

Voor domoizuur geldt in de lidstaten van de Europese Unie een limietwaarde van 20 µg/g in schelpdieren. Er zijn maar weinig landen die regelgeving kennen voor NSP- en CFP-toxinen.

9. Conclusies en aanbevelingen

Door de toenemende frequentie van algenbloei (al dan niet toxisch) neemt het risico van met toxinen besmette vis en schaal- en schelpdieren toe. Door verspreiding van (toxische) algen naar nieuwe gebieden, bijvoorbeeld door ballastwater van schepen of door klimaatveranderingen, is het in principe mogelijk dat er in Europa vergiftigingen optreden met toxinen die normaliter in andere delen van de wereld voorkomen.

Gezien de omvang van het probleem in andere landen is het verrassend dat er in Nederland geen sprake is van regelmatige fycotoxinenproblemen. De reden hiervoor is onduidelijk. Een goede mo-

nitoring van (potentieel) toxische algen en toxinen in schelpdieren, zoals die nu al plaatsvindt, blijft daarom van belang.

10. Literatuur

- M.E. van Apeldoorn, H.P. van Egmond, G.J.A. Speijers, Diarrhoeic shellfish poisoning: A review, RIVM/CSR Report 05722A00, 1998.
- M.E. van Apeldoorn, H.P. van Egmond, G.J.A. Speijers, Amnesic shellfish poisoning: A review, RIVM Report 388802019, 1999.
- H.P. van Egmond, G.J.A. Speijers, R.B.M. Wouters, Van nature voorkomende vergiften in voedingsmiddelen, *Voeding*, jaargang 51, nr. 6, juni 1990.
- M.N. Mons, H.P. van Egmond, G.J.A. Speijers, Paralytic shellfish poisoning: A review, RIVM Report 388802005, 1998.
- www.redtide.whoi.edu/hab/illness/ciguaterafish/poisoning.html
- www.com.univ-mrs.fr/DIMAR/Dinof/ciguatera.html