

KYSELINA DOMOOVÁ, NEBEZPEČNÝ NEUROTOXIN

Plk. v zál. prof. MUDr. Vratislav HRDINA, CSc., ^{1,2}prof. RNDr. Jiří PATOČKA, DrSc.,

plk. v zál. doc. RNDr. Vladimír MÉRKA, CSc., ³doc. MUDr. Radomír HRDINA, CSc.

¹Univerzita obrany, katedra toxikologie Fakulty vojenského zdravotnictví v Hradci Králové

²Jihočeská univerzita, katedra radiologie a toxikologie Zdravotně sociální fakulty, České Budějovice

³Univerzita Karlova, katedra farmakologie a toxikologie Farmaceutické fakulty v Hradci Králové

Souhrn

Kyselina domoová, aminokyselina produkovaná některými mikroskopickými organismy mořského planktonu, je příčinou toxicity některých mořských živočichů, zejména korýšů a měkkýšů. Jejich konzumace je příčinou kuriózních otrav doprovázených neurodegenerací a dysfunkcí CNS a v mnoha případech také ztrátou recentní (krátkodobé) paměti, což vede ke snížené nebo zcela vymizelé schopnosti osvojovat si a vybavovat nové poznatky. V práci jsou uvedeny základní informace o tomto podivuhodném mořském excitotoxinu.

Klíčová slova: Kyselina domoová; Neurotoxin; Excitotoxin; Excitační aminokyselina; Intoxikace spojená s amnézií (ASP); NMDA-glutamátový receptor.

Domoic Acid – A Dangerous Neurotoxin

Summary

Domoic acid, an amino acid produced by some microscopic algae and diatoms from the sea phytoplankton, causes toxicity in some sea animals, especially shellfish. Their consumption can cause curious intoxications combined with neurodegeneration and central nervous system dysfunction. In many cases a loss of recent memory occurs. It means a reduced capability or an absolute inability to remember new knowledge. Our study presents basic information on this strange excitotoxin.

Key words: Domoic acid; Neurotoxin; Excitotoxin; Excitatory amino acid; Amnesic shellfish poisoning (ASP); NMDA-glutamic receptor.

Úvod

Intoxikace lidí způsobené konzumací mořských živočichů, zejména korýšů, měkkýšů a ryb, jsou v přímořských oblastech poměrně časté a nejednou končí smrtí. Příčinou těchto alimentárních otrav jsou toxiny, které však nejsou produkovány samotnými živočichy, ale dostávají se do jejich organismu cestou potravních řetězců, zejména s různými mikroorganismy tvořícími mořský plankton, aniž by jim škodily. Takovýchto mořských toxinů je dnes známo velké množství a nové jsou stále objevovány. U lidí způsobují několik různých typů otrav, ale ohrožení jsou jimi i mořští savci. Mnohé mořské toxiny patří mezi nejtoxičtější známé jedy. Jejich přítomnost v mořských živočiších je však nepravidelná a často obtížně předvídatelná, což i přes jejich soustavný monitoring občas vede k hromadným otravám lidí a zvířat (10).

Mořské toxiny a otravy jimi způsobené jsou především předmětem zájmu hygieniků, toxikologů,

toxikologů, ekotoxikologů a odborníků obdobného zaměření. Existuje však jeden typ otravy, který je zajímavý hlavně pro neurology a psychiatry (36, 37). Je totiž doprovázen neurologickými poruchami, halucinacemi, časovou a prostorovou dezorientací a nápadným zhoršením krátkodobé paměti připomínajícím některé neurodegenerativní nemoci, jako je např. Alzheimerova choroba. Tento druh otravy je v anglosaské literatuře označován jako „Amnesic Shellfish Poisoning“ (ASP) (21). Toxinem zodpovědným za ASP-syndrom je neobvyklá aminokyselina, kyselina domoová, které je věnován tento článek.

Historie ASP

Do podvědomí veřejnosti vstoupil ASP-syndrom v roce 1987, kdy došlo k intoxikaci více než 250 lidí po konzumaci slávky jedlé zvané též modrá (*Mytilus edulis* L.) v jedné restauraci v Zálivu svatého Vavřince v Kanadě (40, 41). Příznaky intoxi-

kace se objevily u 107 obětí. Nejčastějšími symptomy bylo zvracení (76 %), žaludeční křeče (50 %), průjem (42 %), bolesti hlavy a ztráta krátkodobé paměti (25 %). Devatenáct obětí otravy muselo být hospitalizováno, dvanáct z nich bylo ve velmi těžkém stavu a tři zemřeli (40). Tragickým projevem intoxikace byly poruchy paměti u přeživších pacientů. Nepamatovali si téměř nic, co se stalo po intoxikaci. Někteří nepoznávali své dřívější známé a příbuzné. U některých se projevila konfabulace, kdy pacienti líčili neskutečné události, kterými se snažili zaplnit mezery v paměti. Narušení krátkodobé paměti bylo dlouhodobé, trvalo i několik let a u 12 pacientů nabylo trvalého charakteru (55). Takový amnestický syndrom vyvolaný alimentární otravou nebyl nikdy předtím pozorován, proto nepřekvapuje, že do pátrání po původu a identifikaci toxinu s tak pozoruhodným biologickým účinkem bylo postupně zapojeno mnoho mořských biologů, chemiků a toxikologů. Jejich práce nebyla snadná, ale nakonec se jim podařilo původce této tajuplné intoxikace identifikovat. Byla jím trikarboxylová aminokyselina, známá již z dřívějška jako kyselina domoová (DOM). Bylo zjištěno, že tento neurotoxin se kumuluje ve slinivko-jaterních žlázách, žábrech a tzv. sifonu a jeho zdrojem je řasa *Nitzschia pungens*, kterou byly žaludky slávek modrých přeplněny. Tato řasa byla nalezena jako zdroj potravy také u některých dalších mořských živočichů, např. krabů (9).

Zdroj toxinu

Hlavním zdrojem DOM je mikroskopická žlutohnědě zbarvená rozsivka *Pseudonitzschia multiseries*, syn. *Nitzschia pungens* var. *multiseries* (*Bacillariophyceae*, *Diatomae*), ale i některé další, např. *P. pseudodelicatissima*, které jsou pravidelnou součástí volně plovoucího mořského fytoplanktonu (1, 51).

Pozn.: Rozsivky jsou jednobuněčné řasy žijící samostatně nebo v koloniích. Jejich buňka je uzavřena do dvoudílné buněčné stěny, frustuly, která má tvar kruhové krabičky s paprscitou souměrností (centrické rozsivky), nebo se podobá podlouhlé krabičce s bilaterální souměrností (penátní rozsivky). Hlavním stavebním materiálem frustuly je vodnatý polymer oxidu křemičitého. Vnější i vnitřní povrch frustuly pokrývá ochranná polysacharidová vrstva, diatopepin. Chloroplasty olivově hnědé barvy obsahují chlorofyly a + c, z dalších pigmentů je přítomen fukoxanthin. Zásobní látky chrysolaminaran, olej a volutin jsou uloženy v plazmě nebo ve vakuolách. Buňky rozsivek obsahují jediné diploidní jádro. Vegetativní buňky jsou vždy bez bičíků. Rozsivky se

rozmnožují dělením, při kterém vznikají dvě buňky dceřiné. Mechanismus dělení vede k postupnému zmenšování rozměru buňky. Původní rozměry se obnoví v procesu pohlavního zrání. U centrických rozsivek je pohlavní proces oogamický, u penátních druhů je izogamický. Zygota ihned po svém vzniku aktivně roste a její konečná velikost značně převyšuje rozměr rodičovských buněk. Rozsivky jsou jedinou skupinou organismů závislých na přítomnosti rozpustných forem oxidu křemičitého v jejich životním prostředí. Po vyčerpání zdrojů křemíku se zastaví replikace DNA. Přes jejich nepatrné rozměry tvoří jejich biomasa až 25 % celkové biomasy produkované rostlinami.

Rozsivky, ale také jiné mikroskopické organismy tvořící plankton (37), např. ruduchy (*Rhodophyta*), konkrétně *Chondria armata* (11), produkují DOM. Extrakty z ruduch jsou již po staletí využívány v Japonsku pro své anthelmintické účinky a DOM v nich byla nalezena již dříve (53). Až do roku 1990 však nikdo netušil, jaké další biologické účinky tato substance má a jak může být nebezpečná (40).

Mořští živočichové živí se planktonem, zejména bezobratlí, jsou k účinku DOM odolní, ale jejich maso se stává toxické pro savce, včetně člověka (29, 52, 55). Kontaminace mořských bezobratlých rozsivkami *Pseudonitzschia* (*P. australis*, *P. delicatissima*, *P. multiseries* aj.) byla zjištěna také např. na Novém Zélandu (44), v Irsku (15), v Mexiku (46) i jinde. Japonští badatelé zjišťovali hladiny DOM v zálivu Ofunato, v podmínkách srovnatelných s kanadskými údaji, ale ze 44 vzorků rozsivek rodu *Pseudonitzschia* našli tento neurotoxin pouze v jediném (24).

O tom, že DOM může být nebezpečným jedem nejen pro člověka, ale i pro některé mořské živočichy, svědčí např. masový úhyn lvounů kalifornských (*Zolophus californianus*) v květnu roku 1998 na západním pobřeží USA v oblasti Monterey (91 zvířat) (45) a znovu pak v roce 2000 o něco severněji na stejném pobřeží (184 zvířat) (16). Ve všech případech byla příčinou úhynu zvířat DOM (47). Jejím zdrojem byly pravděpodobně sardinky a ančovičky, běžná potrava lvounů, v jejichž mase byla DOM prokázána (42). Ryby s obsahem DOM jsou také zřejmě příčinou úhynu některých mořských ptáků, např. pelikánů a kormoránů (59, 60).

Klinický průběh otravy lvounů kalifornských DOM uvádí ve své práci Gulland se spolupracovníky (16). Charakteristickými příznaky intoxikace byly křeče, ataxie, klátivé pohyby hlavou, nepřiměřené reakce na podráždění a opakované škrábání. V krvi byly nalezeny vysoké hodnoty hematokritu, zvýšené množství eozinofilů a vysoká aktivita sérové kreatin-

kinázy. Záchranáři se snažili intoxikované lvouny zachránit doplňováním tekutin pomocí infuzí a tlumit křeče podáváním diazepamů, lorazepamů a fenobarbitalu. Přesto většina léčených zvířat uhynula.

Chemická charakteristika DOM

Kyselina domoová (CAS RN: 14277-97-5) je neobvyklá trikarboxylová aminokyselina o molekulové hmotnosti 311,34, sumárního vzorce $C_{15}H_{21}NO_6$. Její strukturní vzorec napovídá, že je derivátem prolinu se dvěma karboxylovými skupinami v pozicích 1 a 2 a další karboxylovou skupinou v postranním sedmiuhlíkatém řetězci v pozici 3, kde jsou přítomny také dvě konjugované dvojné vazby. Z obrázku 1 je zřejmá její strukturální podobnost s excitací aminokyselinami, kyselinou kainovou a kyselinou glutamovou.

Pozn.: Kyselina kainová byla nalezena v červené mořské řase (ruducha) *Digena simplex* a podobně jako kyselina domoová je řazena mezi excitací aminokyseliny.

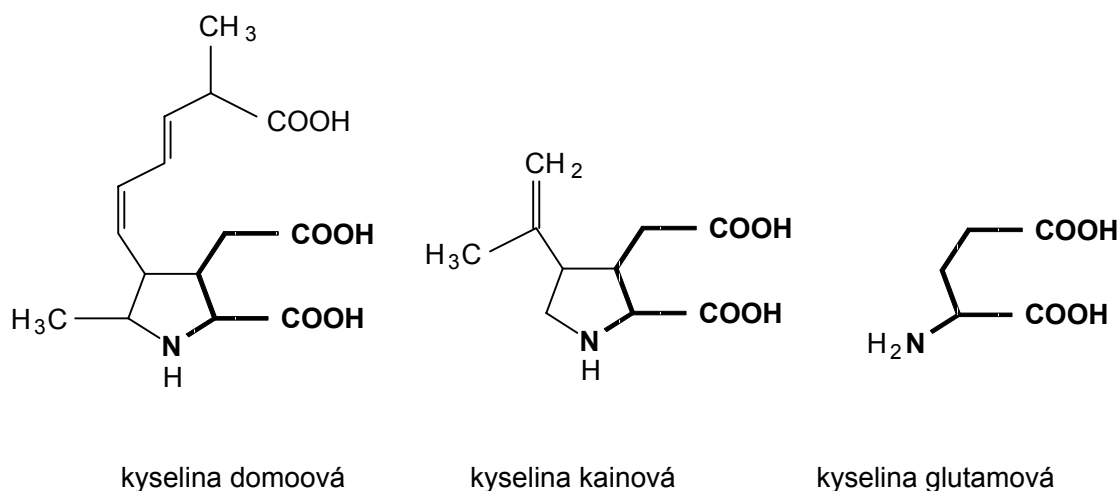
V substanci je DOM krystalická látka o bodu tání 223–224 °C, omezeně rozpustná ve vodě (8 mg/ml) a ještě méně v metanolu (0,6 mg/ml). Její rozdělovací koeficient v soustavě oktanol–voda (pH 5,32) je 0,0037 (14).

Mechanismus účinku

DOM je strukturním analogem kyseliny kainové a glutamové a podobně jako tyto aminokyseliny

patří mezi neurotoxické excitotoxiny (12, 33, 61). Molekula DOM je díky pětičlennému kruhu rigidnější než molekula kyseliny glutamové a je asi stokrát účinnějším agonistou glutamátových receptorů, než tato přirozená excitací aminokyselina. Již první výzkumy prokázaly, že biologický účinek DOM, charakterizovaný jako neurotoxita, je zprostředkován pomocí glutamátových receptorů, zejména typu n-metyl-D-aspartát (NMDA) (36). Vazebné místo pro DOM na NMDA-receptoru je stejné jako pro kainát, proto i biologický účinek obou látek je velmi podobný. Vazbou DOM na NMDA-glutamátové receptory neuronů se otevírají iontové kanály pro vápník, ten vstupuje masivně do buňky, kde stimuluje řadu biochemických pochodů, které způsobí narušení funkce neuronu a mohou vést až k jeho zničení (4, 34, 54). Vazbou DOM na NMDA-glutamátové receptory, které jsou jedním ze substrátů molekulární podstaty paměti (6), je možné vysvětlit dramatický účinek tohoto toxinu na paměť (35).

Později bylo prokázáno, že DOM zvyšuje uvolňování dopaminu ve striatu laboratorního potkana (5), což podpořilo představu, že uvolňování dopaminu je regulováno NMDA-glutamátovými receptory (58). DOM v dávce 1 mg/kg vyvolává u laboratorních potkanů amnestický syndrom a narušuje jejich prostorovou orientaci a recentní (krátkodobou) paměť (32). Experimenty s účinkem DOM na paměť jednoznačně prokazují, že DOM je mimořádně nebezpečným neurotoxinem (48) pro savce, včetně člověka (29, 55), a to zejména proto, že je účinný i při perorální aplikaci, že poškození mozku je nevratné a terapie nemožná.



Obr. 1: Strukturální podobnost neurotoxinů ze skupiny excitací aminokyselin (domoové a kainové) s kyselinou glutamovou, přirozeným agonistou NMDA-glutamátových receptorů.

Studiem klinických příznaků osob intoxikovaných DOM bylo zjištěno, že žádné příznaky nelze pozorovat u dávek 0,2 až 0,3 mg/kg p. o. Dávky 0,9 až 1,9 mg/kg způsobují středně těžké gastrointestinální potíže bez výrazných neurologických projevů a dávky 1,9 až 4,2 mg/kg způsobují těžké neurologické potíže spojené s poškozením mozku (23).

Metody stanovení DOM

Krátce poté, co byla DOM identifikována jako nebezpečný fykotoxin (toxiny jejichž zdrojem jsou sinice a řasy různého tvaru a velikosti – toxins of algal origin) (42) a vznikla potřeba jeho monitoringu, bylo k rutinní detekci DOM navrženo a postupně zavedeno několik analytických metod. Od jednoduché semikvantitativní TLC-metody (43) až po vysoce citlivé a přesné metody na bázi HPLC (17, 28), systémů ELISA (62), kapilární elektroforézy (27) apod. Vyvíjeny jsou rovněž citlivé imunosenzory (30). Přehled o metodách stanovení DOM a jejich validaci lze získat v recentní publikaci (19).

Spolehlivé metody pro stanovení DOM ve zdrojích potravy z mořských živočichů jsou mimořádně důležité z hlediska ochrany obyvatelstva. Za bezpečné koncentrace jsou považovány obsahy DOM nižší než 20 mg/kg. Detekční limity u nejcitlivějších metod se pohybují od 0,15 do 0,5 mg DOM na kg hmotnosti mořského živočicha, což umožňuje dostatečné rozlišení bezpečných a nebezpečných koncentrací, ale nemůže to otravy lidí zcela eliminovat. Rutinně se monitoring DOM provádí pouze v některých oblastech světa, kde již k problémům s DOM došlo, ale výzkumy posledních let prokázaly přítomnost DOM i v dalších oblastech, např. v Kaspickém či Černém moři (3).

Klinický obraz intoxikace u zvířat a u lidí

U mladých jedinců laboratorního potkana, kteří jsou citlivější než dospělá zvířata, vyvolá podání DOM hyperaktivitu, stereotypní chování (drbání, scraping), křeče a různé neurologické poruchy, které mohou vést až k uhynutí zvířat. Reprodukovatelné behaviorální změny vyvolávají již dávky 0,05 mg/kg, dávky 0,2 mg/kg způsobují křeče (61). Při dlouhodobém podávání nízkých dávek DOM mladým jedincům přetrvávají změny v chování až do dospělosti a v mozku (hipokampu) byly nalezeny

morfologické změny (13). Clayton a spol. (8) zjistili, že jednorázové i. p. podání DOM potkanovi v dávce 2 mg/kg významným způsobem ovlivňuje pracovní paměť zvířat. Citlivým ukazatelem poškození mozku účinkem DOM může být indukce buněčného onkogenu C-Fos v hipokampu zvířat (39).

V popředí klinického obrazu u lidí dominují neurotoxicke symptomy zahrnující bolest hlavy, závratě, zmatenost, poruchy časové a prostorové orientace, poruchy motorické koordinace, halucinace a ztrátu krátkodobé paměti. Mnohé z toho připomíná výrazný úbytek duševních sil u Alzheimerovy nemoci (50). K tomu přistupují gastrointestinální potíže, jako jsou nauzea, déletrvající bolestivé křečové stahy v dutině břišní, nadměrná sekrece hlenu do dýchacích cest, tachykardie, periferní vazodilatace a hypotenze, srdeční dysrytmie a kóma. Byl zaznamenán také status epilepticus (7). Otravu může ukončit náhlá smrt v průběhu 12 až 14 hodin v důsledku paralýzy dýchání.

Hromadná intoxikace lidí v roce 1987 v Kanadě byla výsledkem konzumace slávek modrých, které obsahovaly 31 až 128 mg DOM ve 100 g svalové hmoty. Množství DOM u obětí intoxikace bylo stanoveno na 60 až 290 mg na osobu. Inkubační doba byla extrémě rozdílná, od 15 minut až po 38 hodin. Intoxikace probíhala pod obrazem akutní gastroenteritidy. Gastrointestinální obtíže se objevily u 93 % a neurologické symptomy u 26 % postižených. Pacienti byli dehydratováni, jejich průměrný krevní tlak byl 110/80, srdeční frekvence 100 a rektální teplota 38,5 °C. Neurologické změny, zejména zmatenost a dezorientace pacientů, dosáhly maxima desátý den po intoxikaci. Od sedmého dne po intoxikaci se začaly objevovat motorické spazmy na horních končetinách, klonicko-tonické křeče, faciální myoklonus a nekontrolované žvýkací pohyby. Bylo velmi obtížné odstranit spazmy, které byly necitlivé na phenytoin. Reagovaly pouze na vysoké dávky i. v. diazepamem a fenobarbitalu. V mozku tří pitvaných osob (stáří 71 až 84 let), které zemřely v rozpětí 11 až 24 dní po intoxikaci, byly nalezeny významné patologické změny v hipokampu a v amygdale ve smyslu poklesu počtu neuronů a menší léze také v anterior claustrum, nucleus accumbens a v thalamu (20). Hematologické a biochemické vyšetření pacientů v akutní fázi intoxikace prokázalo leukocytózu, vzestup hladiny močoviny a kreatininu, odpovídající dehydrataci a zvýšení kreatinin kinázy. Lumbální punkce provedená u dvou pacientů neprokázala žádné změny. V obraze EKG se objevovalo

difuzní zpomalení vln a epileptiformní aktivita, zejména v levé části temporální kůry. Kraniální CT-vyšetření prokázalo jen difuzní atrofii odpovídající věku. EMG-vyšetření prováděné 4 týdny po intoxikaci prokázalo rozsáhlou denervaci, ale rychlost vedení nervového vzruchu nebyla změněna. V následujících 4 až 6 týdnech se pacienti pomalu zotavovali a po 3 měsících od intoxikace se normalizovala jejich řeč, úsudek a sociální dovednosti. Byli však dezorientovaní v prostoru a čase a nebyli schopni si vybavit události spojené s intoxikací. Nebyli také schopni zapamatovat si nové informace, ačkoli retrogradní funkce paměti byla relativně normální (20).

Možnosti terapie

Gulland se spolupracovníky (16) prokázali, že terapie lvounů otrávených DOM spočívající v podávání náhradních tekutin a protikřečových léků byla neúspěšná. U většiny postižených zvířat tato terapie selhala a 68 % jich uhynulo. Jako nadějnější se jeví orientace na látky ze skupiny antagonistů NMDA-glutamátových receptorů. Někteří novější antagonisté tzv. non-NMDA-glutamátových receptorů se vyznačují schopností selektivně snižovat toxicitu DOM *in vivo* (54). K nejúčinnějším se řadí látka označovaná jako NS-102 (6,7,8,9-tetrahydro-5-nitro-1H-benz[g]indol-2,3-dion-3-oxim) (22), která také účinně brání rozvoji motorických křečí a snižuje rozsah poškození hipokampálních neuronů v podoblasti CA3 (16).

Nedávno bylo zjištěno (2), že poškození neuronů v hipokampu potkana účinkem DOM lze zabránit profylaktickým podáním melatoninu a že by tato látka mohla mít význam také při terapii intoxikací DOM. Zvážíme-li však současný reálný stav, musíme konstatovat, že dosud žádné specifické antidotum proti intoxikacím DOM nemáme, že nemáme ani žádný účinný terapeutický postup. V blízké budoucnosti nelze očekávat, že se tento stav změní.

Možnosti ochrany

Protože DOM je neobyčejně účinný excitotoxin vyvolávající u lidí anterogradní amnézii (25), musí být veškeré práce s ní prováděny s maximální opatrností za použití všech dostupných ochranných prostředků. Látka může do těla proniknout nejen při polknutí, ale nebezpečné může být i vdechování jejího prachu, a dokonce i potřísnění kůže jejími roz-

toky. V porovnání s kyselinou kainovou je DOM asi 19krát účinnějším neurotoxinem (26).

Pokud jde o možnost ochrany před konzumací mořských živočichů s obsahem DOM, je konzument odkázán na národní centra veterinárního dozoru, která jsou vybavena technikou na zjišťování obsahu DOM a ostatních toxinů v mase ryb a ostatních živočichů. Zvýšené nebezpečí takové intoxikace se objevuje v době tzv. „rudého přílivu“ (red tide), kdy dochází k přemnožení některých mikroorganismů v planktonu (10).

Pozn.: Jeho rozsah je ovlivněn klimatologickými, ekologickými a geografickými poměry (60). Svou roli zde bezesporu sehrávají i biogeochemické cykly, jako je tomu rovněž u onemocnění „ciguatera“ (56).

Při objevení se „rudého přílivu“ je vyhlášen poplach a jsou spouštěny monitorovací systémy, které jsou schopny vzniklou situaci vyhodnotit. Pro jedlé mořské korýše a měkkýše platí v Severní Americe a zemích Evropské unie maximálně přípustná koncentrace 20 ppm DOM (42).

Při vyhlášení poplachu je v moři zakázáno koupání a všechny zásilky mořských živočichů na trh jsou kontrolovány na přítomnost nebezpečných toxinů. Tímto opatřením je nebezpečí otravy značně oslabeno, ovšem jen tam, kde monitorovací systémy fungují. Z literárních pramenů z 18., 19., ale i 20. století je známo, že fatálně končící otravy po konzumaci ústřic a slávek byly v této době poměrně časté v mnoha přímořských státech (49).

Diskuse

Existují důkazy o tom, že v posledních letech se koncentrace jedovatých mikroskopických řas v pobřežních vodách zvyšuje. Je to vysvětlováno jako důsledek znečišťování mořské vody a stále narůstající lodní dopravy, ale pravděpodobně k tomu přispívá i globální oteplování planety, které vede k prodlužování periody růstu u rozsivek spp. *Pseudonitzschia* (31). Tím se zvyšuje riziko rozšíření rozsivek spp. *Pseudonitzschia* i do oblastí, kde zatím nepředstavovaly žádné nebezpečí.

Intoxikace DOM se výrazně liší od všech ostatních intoxikací vyvolaných jinými mořskými toxiny (ciguateratoxiny, kyselina okadaová, palytoxin, saxitoxiny, tetrodotoxin, yessotoxiny apod.) (38). Liší se od nich nejen svou chemickou strukturou, ale i mechanismem účinku, klinickým obrazem a dalšími parametry (18).

Pozn.: Úmyslná otrava DOM je klíčovým námětem amerického detektivního filmu „Sladké sny“ režiséra J. Bendera z roku 1996, známého i z našich kin. Vystupuje v něm mladá atraktivní žena, která se jednoho dne probouzí na pláži, ale není schopna si vybavit, jak se tam dostala, jak se jmenuje a kdo vůbec je. V průběhu děje se ukáže, že ztráta její paměti je způsobena účinkem DOM, kterýžto toxin je jí namíchán do nápoje manželem. Ten se tímto neobvyklým způsobem snaží řešit manželské neshody. Zůstává na divákovi, aby posoudil, zda taková intoxikace může být pouhou fikcí a vhodným námětem detektivního románu, nebo zda by mohla být skutečně realizována s úmyslem někoho poškodit. Myslíme si, že informace o DOM shrnuté v tomto článku mohou takovému posuzování napomoci.

Vtírá se otázka, jak by cílená intoxikace některých lidí či skupin lidí (politiků, úředních orgánů, řídicích centrál, armádních velitelských štábů apod.) pomocí DOM mohla ovlivnit jejich rozhodování a jaký by to mohlo mít dopad na jejich jednání a jednání ostatních osob a institucí. Přitom použití DOM jako diverzního či teroristického jedu se nejeví o nic obtížnější, než je tomu u jiných chemických látek.

Závěr

Informace uvedené v této práci jednoznačně napovídají, že kyselina domoová pro své unikátní neurotoxické vlastnosti patří mezi nejnebezpečnější přírodní toxiny, že svou přítomností v některých mořských produktech, jako jsou např. ústřice a slávky, ohrožuje zdraví a životy lidí a že za jistých okolností by mohla být zneužita jako diverzní či teroristický jed.

Literatura

1. AMZIL, Z., et al. Domoic acid accumulation in French shellfish in relation to toxic species of *Pseudonitzschia multiseries* and *P. pseudodelicatissima*. *Toxicon*, 2001, vol. 39, p. 1245–1251.
2. ANANTH, C., et al. Protective role of melatonin in domoic acid-induced neuronal damage in the hippocampus of adult rats. *Hippocampus*, 2003, vol. 13, p. 375–387.
3. ANONYM. The problem of invaders in the Caspian Sea in the context of the findings of new zoo- and phytoplankton species from the Black Sea. [Article in Russian] *Izv. Akad. Nauk Ser. Biol.*, 2005, issue 1, p. 78–87.
4. APPEL, NM., et al. Sequelae of parenteral domoic acid administration in rats: comparison of effects on different metabolic markers in brain. *Brain Res.*, 1997, vol. 754, p. 55–64.
5. ARIAS, B., et al. In vivo release of dopamine and its metabolites from rat striatum in response to domoic acid. *Neurochem. Res.*, 1998, vol. 23, p. 1509–1514.
6. BAILEY, CH., et al. Toward a molecular definition of long-term memory storage. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1996, vol. 93, p. 13445–13452.
7. CENDES, F., et al. Temporal lobe epilepsy caused by domoic acid intoxication: evidence for glutamate receptor-mediated excitotoxicity in humans. *Ann. Neurol.*, 1995, vol. 37, p. 123–126.
8. CLAYTON, EC., et al. Working memory deficits induced by single but not repeated exposures to domoic acid. *Toxicon*, 1999, vol. 37, p. 1025–1039.
9. COSTA, PR., et al. A potential vector of domoic acid: the swimming crab *Polydora henslowii* Leach (Decapodabrachyura). *Toxicon*, 2003, vol. 42, p. 135–141.
10. CULOTTA, E. Red menace in the world's ocean. *Science*, 1992, vol. 257, p. 1476–1477.
11. DAIGO, K. Studies on the constituents of *Chondria armata*. II. Isolation of an anthelmintic constituent. *J. Jap. Pharm. Assoc.*, 1959, vol. 79, p. 353–356.
12. DEBONEL, G., et al. Domoic acid, the alleged „mussel toxin“, might produce its neurotoxic effect through kainate receptor activation: an electrophysiological study in the dorsal hippocampus. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1989, vol. 67, p. 29–33.
13. DOUCETTE, TA., et al. Low doses of domoic acid during postnatal development produce permanent changes in rat behaviour and hippocampal morphology. *Neurotox Res.* 2004, vol. 6, p. 555–563.
14. FALK, M., et al. Solubility of domoic acid in water and in nonaqueous solvents. *Canad. J. Chem.-Rev. Can. Chim.*, 1991, vol. 69, p. 1740–1744.
15. FUREY, A., et al. Determination of domoic acid in shellfish by liquid chromatography with electrospray ionization and multiple tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.*, 2001, vol. 938, p. 167–174.
16. GULLAND, FM., et al. Domoic acid toxicity in Californian sea lions (*Zalophus californianus*): clinical signs, treatment and survival. *Vet. Rec.* 2002, vol. 150, p. 475–480.
17. HOLLAND, PT., et al. Amnesic shellfish poisoning toxins in shellfish: estimation of uncertainty of measurement for a liquid chromatography/tandem mass spectrometry method. *J. AOAC Int.* 2003, vol. 86, p. 1095–1100.
18. HRDINA, V., et al. *Přírodní toxiny a jedy*. Praha, Galén a Karolinum, 2004. 302 s.
19. HUNGERFORD, JM. Committee on Natural Toxins and Food Allergens. Marine and freshwater toxins. *J. AOAC Int.*, 2005, vol. 88, p. 299–313.
20. IPCS. Poisons Information Monograph 670: Domoic acid. (May 1996). Available from: <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim670.htm> as of July 19, 2004.
21. JEFFERY, B., et al. Amnesic shellfish poison. *Food Chem. Toxicol.*, 2004, vol. 42, p. 545–557.
22. JOHANSEN, TH., et al. A novel non-NMDA receptor antagonist shows selective displacement of low-affinity [3H]kainate binding. *Eur. J. Pharmacol.*, 1993, vol. 246, p. 195–204.
23. KLASSEN, CD. (ed). Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons. 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2001. 1079 p.
24. KOTAKI, Y., et al. Confirmation of domoic acid production of *Pseudonitzschia multiseries* isolated from Ofunato Bay. *Japan Toxicon*, 1999, vol. 37, p. 677–682.
25. KUNIG, G., et al. Regional differences in the interaction of excitotoxins domoate and L-beta-oxalyl-amino-alanine with [3H]-kainate binding sites in human hippocampus. *Neurosci. Lett.*, 1995, vol. 187, p. 107–110.

26. LARM, JA., et al. Neurotoxin domoic acid produces cytotoxicity via kainate- and AMPA-sensitive receptors in cultured cortical neurones. *Neurochem. Int.* 1997, vol. 31, p. 677–682.
27. LI, DZ., et al. Capillary electrophoretic analysis of amnesic shellfish toxin-domoic acid [Article in Chinese] *Se Pu*, 2002, vol. 20, p. 125–128.
28. LOPEZ-RIVERA, A., et al. Improved high-performance liquid chromatographic method for the determination of domoic acid and analogues in shellfish: effect of pH. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2005, Mar 16; [Epub ahead of print]
29. MAYER, AM. The marine toxin domoic acid may affect the developing brain by activation of neonatal microglia and subsequent neurotoxic mediator generation. *Med. Hypotheses*, 2000, vol. 54, p. 837–841.
30. MICHELI, L., et al. Disposable immunosensor for the determination of domoic acid in shellfish. *Biosens Bioelectron.*, 2004, vol. 20, p. 190–196.
31. MOS, L. Domoic acid: a fascinating marine toxin. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2001, vol. 9, p. 79–85.
32. NAKAJIMA, S. – POTVIN, JL. Neural and behavioural effects of domoic acid, an amnesic shellfish toxin, in the rat. *Can. J. Psychol.*, 1992, vol. 46, p. 569–581.
33. NIEOULLON, A., et al. Excitotoxicity and the putative involvement of excitatory amino acids in neurodegenerative diseases. *J. Appl. Biomed.*, 2003, vol. 1, p. 1–5.
34. NIJJAR, MS. – NIJJAR, SS. Domoic acid-induced neurodegeneration resulting in memory loss is mediated by Ca^{2+} overload and inhibition of Ca^{2+} + calmodulin-stimulated adenylate cyclase in rat brain (review). *Int. J. Mol. Med.*, 2000, vol. 6, p. 377–389.
35. NOVELLI, A., et al. Domoic acid-containing toxic mussels produce neurotoxicity in neuronal cultures through a synergism between excitatory amino acids. *Brain Res.* 1992, vol. 577, p. 41–48.
36. OLNEY, JW. Excitotoxicity: an overview. *Can. Dis. Wkly. Rep.*, 1990, vol. 16, suppl. 1, p. 47–57.
37. PATOČKA, J. Kyselina domoová, neurotoxin způsobující ztrátu krátkodobé paměti. *Psychiatrie*, 1999, vol. 3, p. 182–184.
38. PATOČKA, J. – STŘEDA, L. Brief review of natural non-protein neurotoxins. *ASA Newsletter*, 2002, vol. 89, p. 16–24.
39. PENG, YG. – RAMSDELL, JS. Brain Fos induction is a sensitive biomarker for the lowest observed neuroexcitatory effects of domoic acid. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 1996, vol. 31, p. 162–168.
40. PERL, TM., et al. An outbreak of toxic encephalopathy caused by eating mussels contaminated with domoic acid. *N. Engl. J. Med.*, 1990, vol. 322, p. 1775–1780.
41. PERL, TM., et al. Amnesic shellfish poisoning: a new clinical syndrome due to domoic acid. *Can. Dis. Wkly. Rep.*, 1990, vol. 16, suppl. 1, p. 7–8.
42. QUILLIAM, MA. Phycotoxins. *J. AOAC Int.*, 1999, vol. 82, p. 773–781.
43. QUILLIAM, MA., et al. Analysis of domoic acid in shellfish by thin-layer chromatography. *Nat. Toxins*, 1998, vol. 6, p. 147–152.
44. RHODES, L., et al. Pseudonitzschia in New Zealand and the role of DNA probes and immunoassays in refining marine biotoxin monitoring programmes. *Nat. Toxins*, 1998, vol. 6, p. 105–111.
45. SCHOLIN, CA., et al. Mortality of sea lions along the central California coast linked to a toxic diatom bloom. *Nature*, 2000, vol. 403, p. 80–84.
46. SIERRA-BELTRAN, A., et al. Sea bird mortality at Cabo San Lucas, Mexico: evidence that toxic diatom blooms are spreading. *Toxicon*, 1997, vol. 35, p. 447–453.
47. SILVAGNI, PA., et al. Pathology of domoic acid toxicity in California sea lions (*Zalophus californianus*). *Vet. Pathol.*, 2005, vol. 42, p. 184–191.
48. SLIKKER, W., et al. Biologically-based dose-response model for neurotoxicity risk assessment. *Toxicol. Lett.*, 1998, vol. 102, 429–433.
49. SMAYDA, TJ. – SHIMIZU, Y. (eds.) Toxic Phytoplankton Blooms in the Sea. New York, Elsevier Sci. Publ., 1993.
50. SPENCER, PS., et al. Are human neurodegenerative disorders linked to environmental chemicals with excitotoxic properties? *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1992, vol. 648, p. 154–160.
51. STEWART, JM., et al. Microbial utilization of the neurotoxin domoic acid: blue mussels (*Mytilus edulis*) and soft shell clams (*Mya arenaria*) as source of the microorganisms. *Can. J. Microbiol.*, 1998, vol. 44, p. 456–464.
52. STOMMEL, EW. – WATTERS, MR. Marine Neurotoxins: Ingestible Toxins. *Curr. Treat. Options Neurol.*, 2004, vol. 6, p. 105–114.
53. TAKEMOTO, T. – DAIGO, K. Constituents of *Chondria armata*. *Chem. Pharm. Bull.*, 1958, vol. 6, p. 578–580.
54. TASKER, RA., et al. Selective reduction in domoic acid toxicity in vivo by a novel non-N-methyl-D-aspartate receptor antagonist. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1996, vol. 74, p. 1047–1054.
55. TEITELBAUM, JS., et al. Neurologic sequelae of domoic acid intoxication due to the ingestion of contaminated mussels. *New England J. Med.*, 1990, vol. 322, p. 1781–1787.
56. TOSTESON, TR. The diversity and origins of toxins in ciguatera fish poisoning. *P. R. Health Sci. J.*, 1995, vol. 14, p. 117–129.
57. WALZ, PM., et al. Domoic acid producing diatom blooms in Monterey Bay, California; 1991–93. *Natural Toxins*, 1994, vol. 2, p. 271–279.
58. WANG, JK. Presynaptic glutamate receptors modulate dopamine release from striatal synaptosomes. *J. Neurochem.*, 1991, vol. 57, p. 819–822.
59. WORK, TM., et al. Domoic acid intoxication of brown pelicans and cormorants in Santa Cruz, California. In SMAYDA, TJ., et al. Domoic acid is a potent neurotoxin to neonatal rats. *Nat. Toxin*, 1997, vol. 5, p. 74–79.
60. WRIGHT, JLC. Domoic acid – ten years after. *Nat. Toxins*, 1998, vol. 6, p. 91–92.
61. XI, D., et al. Domoic acid is a potent neurotoxin to neonatal rats. *Nat. Toxins*, 1997, vol. 5, p. 74–79.
62. YU, FY., et al. Development of a sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for the determination of domoic acid in shellfish. *J. Agric. Food Chem.*, 2004, vol. 52, p. 5334–5339.

Korespondence: Prof. MUDr. Vratislav Hrdina, CSc.
Horova 1193
500 02 Hradec Králové

Do redakce došlo 25. 3. 2005