

Kan cyanobakterietoksiner i drikkevann føre til sykdommer som Alzheimer og ALS?

Av Hans Utkilen og Nina Gjølme

Hans Utkilen er professor emeritus ved Høgskolen i Telemark.

Nina Gjølme er overingeniør ved Folkehelseinstituttet.

Summary

Can cyanobacteria toxins in drinking water be connected to diseases as Alzheimer and ALS? Toxin producing cyanobacteria blooms occur in some Norwegian lakes. The cyanobacteria involved may produce several toxins. These toxins can be neuro toxic, hepato toxic and/or neurode-

generating. Neurodegenerating toxins can be connected to diseases as Alzheimer, Parkinson and ALS. When injurious blooms of cyanobacteria occur in drinking water reservoirs, the water work must apply treatment processes that remove these toxins to secure safe drinking water quality.



Sammendrag

Toksinproduserende cyanobakterieoppblomstringer forekommer ikke sjelden i norske overflatevann. Cyanobakterier (blågrønnalger) produserer en rekke toksiske forbindelser. Disse toksinene kan være nevrotoksiske (potente hemmere av nerveimpulser), hepatotoksiske (leverødeleggende) og/eller neurodegenererende (ødelegger nerveceller). Neurodegenererende toksiner kan kobles til sykdommer som Alzheimer, Parkinson og ALS. Når cyanobakterieoppblomstringer utvikler seg i råvannskilder må vannbehandlingen omfatte rensemetoder som fjerner toksinene for å unngå human eksponering gjennom drikkevannet.

Innledning

Masseforekomst (oppblomstringer) av toksinproduserende cyanobakterier i vannkilder er et økende globalt problem. Når vannkilder med cyanobakterieoppblomstringer benyttes til drikkevannsproduksjon vil tilleggsbehandling være nødvendig for å unngå eksponering for cyanobakterietoksiner. Tidligere har mangel på kunnskap og tiltak knyttet til cyanobakterieoppblomstringer ført til hendelser med sykdom og dødsfall (Kuiper-Goodman et al., 1999). Toksinene som produseres kan være nevrotoksiske, hepatotoksiske, gentoksiske og/eller neurodegenererende. Flere land har innført grenseverdier for forekomst av cyanobakterietoksiner i drikkevann (Chorus, 2012), Norge er ikke blant disse. WHO har publisert retningslinjer for håndtering av cyanobakterieoppblomstringer og risikobedømmelse (Bartam et al., 1999).

Helsemyndighetene i Norge har fra 1970-tallet vært oppmerksomme på at cyanobakterier kan resultere i problemer (Skulberg, 1972). I siste halvdel av 1970-tallet klaget befolkningen i nedbørsfeltet rundt Mjøsa og nedstrøms i vassdraget over ubehagelig lukt og smak på drikkevannet. Problemet viste seg å komme fra en omfattende cyanobakterieoppblomstring (Holtan, 1980). Dette var opptakten til den såkalte "Mjøsaksjonen", som resulterte i omfattende forurensningsbegrensende tiltak for å hindre nye oppblomstringer. Når det gjelder toksinene som cyanobakte-

riene produserer, så har de ingen lukt eller smak. Toksinene må påvises med kjemiske eller biologiske analysemetoder.

Vi vil her gi en oversikt over helserelaterte problemer i forbindelse med toksiske cyanobakterieoppblomstringer.

Utbredelse av toksinproduserende cyanobakterier i Norge

Toksinproduserende cyanobakterieoppblomstringer er et utbredt fenomen i Norge (Utkilen et al., 2001). I utgangspunktet må alle cyanobakterieoppblomstringer i drikkevannskilder antas å være toksinproduserende og håndteres deretter. Hepatotoksinene, microcystinene (MC), er oftest påvist. I Norge har oppblomstringer vært registrert i flere drikkevannskilder, og MC er gjengangerne i drikkevann.

Norsk Institutt for Vannforskning, Norges Veterinærhøgskole og Nasjonalt folkehelseinstitutt samarbeidet på slutten av 1980-årene for å fremskaffe en oversikt over utbredelsen av toksinproduserende cyanobakterieoppblomstringer i Norge. Resultatet av dette samarbeidet er presentert i figur 1 (neste side) og viser en sammenheng mellom oppblomstringer og områder med intensivt jordbruk.

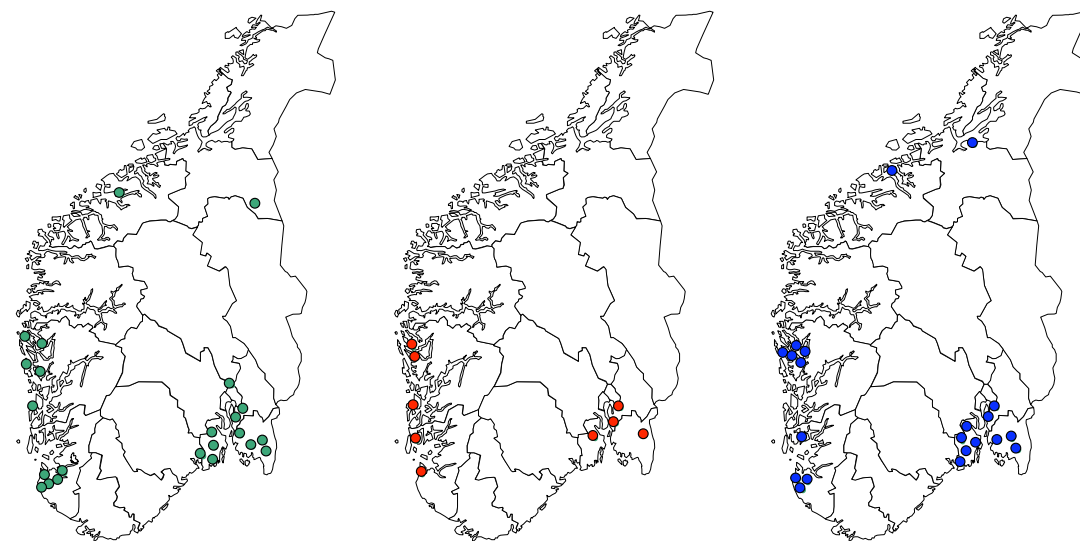
Cyanobakterietoksiner

Det har lenge vært kjent at cyanobakterier produserer en rekke toksiske forbindelser som kan resultere i kvalme, gastroenteritt, oppkast, feber, forkjølelssymptomer, sår hals, blemmer i munnen, øye- og øreirritasjon, synsforstyrrelser og leversvikt (Codd et al., 2005, Briand et al., 2003, Stewart et al., 2008).

Hepatotoksiske peptider (microcystiner)

Microcystinene (MC) er globalt de mest utbredte cyanobakterietoksinene i ferskvann og brakkvann. Det ble tidlig vist at disse toksinene skadet/ødela leveren hos dyr, og de ble derfor beskrevet som hepatotoksiner.

MC er en gruppe (ca. 90 varianter) vannløslige, stabile (tåler koking), sykliske heptapeptider som er bygget opp av D-aminosyrer og to L-ami-



Hepatotoksiner

Nevrotoksiner

Ikke karakteriserte toksiner

Toksiske cyanobakterieoppblomstringer i perioden 1989-1991 (Skulberg et al., 1994).

nosyrer. L-aminosyrene varierer, og de ulike MCene betegnes etter hvilke L-aminosyrer (X og Y, Fig.2) peptidet inneholder. Dette forklarer årsaken til de mange MC-variantene. L-aminosyrene bestemmer fettløseligheten, polariteten og toksisiteten til MC. MC-LR, som inneholder L-aminosyrene leucin og arginin, er det mest toksiske (Hoeger et al., 2005) og kjent for de fleste forgiftningstilfeller verden over (Sivonen og Jones, 1999).

Studier tyder på at MC-LR også kan være karsinogent, tumor promoverende (akselererer svulstutvikling) (Fujiki og Suganuma, 2011), gentoksiske (Zhan et al., 2004) og ha neurodegenererende effekter (Feurstein et al., 2011).

Vanning av planter med vann som inneholder MC er vist å kunne føre til hemming av rot dannelse og spiring, og resultere i reduserte avlinger. Avlingene kan dessuten få innhold av toksiner (Sengar et al., 2010, Hultin, 1999). MC-LR er vurdert av "International Agency for Research on Cancer", WHO, og ble plassert i kategori 2B som mulig humant karsinogen (Grosse et al., 2006).

Et annet toksisk peptid som ligner på MC er nodularin (Fig.2). Dette toksinet har de samme

egenskapene som MC (Sivonen og Jones, 1999). Cylindrospermopsin (Fig.2) er et hepatotoksin, men kan også føre til vevsødeleggelse i nyre, milt og hjerte (Sivonen og Jones, 1999).

Nevrotoksiske alkaloider

Nevrotoksiske alkaloider omfatter anatoxin-a, homoanatoxin-a og anatoxin-a(S) (Fig. 2). Disse alkaloidene fører til lammelse og respirasjonsstans. Flere cyanobakteriearter produser også saksitoksin, kjent som «paralytic shellfish poison» (PSP) i den marine litteratur (Sivonen og Jones, 1999).

De nevrotoksiske alkaloidene er potente nervegifter med kort biologisk halveringstid. De er ikke så utbredt i vannkilder som MC, og synes ikke å utgjøre samme risiko for kronisk eksponering som MC. Akutt eksponering for nevrotoksiner fører til død i løpet av få timer avhengig av type, dose og innholdet i magesekken (Carmichael, 1992).

Allergener

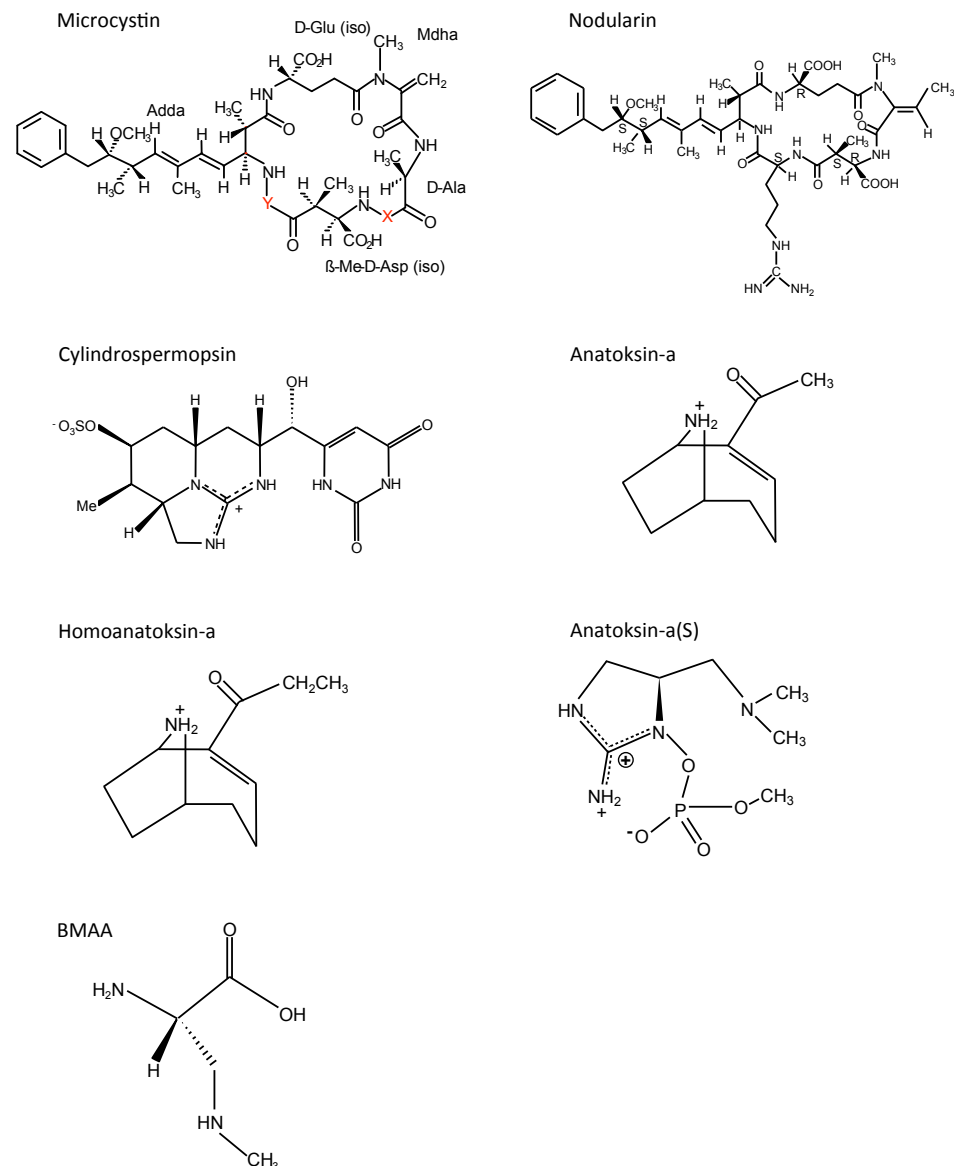
Allergener, kontakttoksiner, som aplysiatoksin og lyngbyatoksin produseres av marine cyanobakte-

rier. Forbindelsene fører til omfattende inflammatoriske hudreaksjoner når badende kommer i kontakt med disse organismene. Aplysiatoksin og lymngbytoksin er potente tumor promotorer og kinase C aktivatorer (Mynderse et al., 1977).

Nevrodegenererende toksiner

5-10 % av nevrodegenererende sykdommer som Alzheimer, Parkinson eller ALS (Amyotrofisk Lateral Sklerose) skyldes genetiske faktorer (Holt-

camp, 2012). De øvrige tilfellene kan være forårsaket, direkte og indirekte, av ulike miljøfaktorer (Caller et al., 2009). Cyanobakterier kan være en av disse miljøfaktorene, fordi de produserer BMAA, MC, nodularin og saksitoksin, som alle har nevrodegenererende egenskaper (Murch et al., 2004, Ince og Codd, 2005). BMAA er en ikke proteinrelatert aminosyre (β -methylamino-L-alanin) (Fig.2). Den er påvist i de fleste cyanobakteriene som er testet (Cox et al., 2005). Tenkelig



Figur 2. Cyanobakterietoksiner

human eksponering for disse nevrodegenererende forbindelsene kan være gjennom drikkevann og vannsport (Metcalf og Codd, 2009).

Eksponering

Human eksponering for cyanobakterietoksiner kan skje gjennom drikkevann og ved konsum av fisk og kreps fanget i vann med oppblomstringer. Inhalering av aerosoler fra oppblomstringer i forbindelse med vannsport eller sterk vind er også mulig. Eksponering gjennom mat med påfølgende helseskade er sjelden, mens eksponering for høye konsentrasjoner gjennom drikkevann har ført til sykdom og dødsfall (Kuiper-Goodman et al., 1999). Effekten av gjentatt eksponering for subakutte toksinkonsentrasjoner (doser som ikke fører til umiddelbar forgiftning) er lite undersøkt.

En kinesisk studie har vist at forekomsten av leverkreft var større blant personer som brukte vann direkte fra en kilde med MC-produserende cyanobakterier, sammenlignet med en kontrollgruppe (Falconer et al., 1999).

Ved en tragisk hendelse i Caruaru, Brasil 1996, ble 126 dialysepasienter eksponert for vann som inneholdt MC. 89 % av disse pasientene viste tegn på nevro- og hepatotoksinforgiftning. 60 pasienter døde i løpet av noen uker (Pouria et al., 1998).

I 1940-årene oppdaget nevrologer at befolkningen på stillehavsøya Guam led av en karakteristisk nevrodegenererende sykdom som innebar paralyse, skjelvinger og demens. Medisinsk var diagnosen betegnet amyotrofisk lateral sklerose-Parkinson sykdom/demens kompleks (ALS-PDC). Forekomsten av denne sykdommen var statistisk 50-100 ganger høyere på Guam enn på verdensbasis. Studier viste at befolkningen spiste frukter og dyr som hadde akkumulert BMAA. Denne forbindelsen ble antatt som årsak til de mange ALS-PDC-tilfellene (Holtcamp, 2012).

Aerosoler kan være en eksponeringsvei for cyanobakterietoksiner (Backer et al., 2010). En studie viste at personer som bodde innenfor en radius på ca. 800 m fra Lake Mascoma i New Hampshire, en innsjø med cyanobakterieoppblomstring over lang tid, hadde 10 til 25 ganger

høyere risiko for utvikling av ALS enn befolkningen ellers (Caller et al., 2009). I Sveits er det gjort tilsvarende funn ved Basel (Dietrich, 2014 personlig meddelelse).

MC og BMAA er stabile molekyler og vil trolig ikke brytes ned i aerosoler. Laboratorieforsøk med mus viste at LD_{50} ved internasal eller interperitoneal eksponering for MC-LR er omtrent den samme, 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$, mens LD_{50} ved oralt inntak var 12 ganger høyere (Fitzgeorge et al., 1994). Omfattende nekroser av olfaktorisk og respiratorisk epitel ble påvist, i tillegg til leverskader.

Toksinenes virkemåter

Binding og frigjøring av fosfat (fosforylering/defosforylering) er viktige reguleringsmekanismer for cellulære prosesser. Når fosfatasene (enzymene som fristiller fosfat) hemmes, fører det til hyperfosforylering av aminosyrer og proteiner, noe som gjør at cellene mister kontrollen over sin videre utvikling. MC hemmer fosfatasen knyttet til aminosyrene serin/treonin (Feurstein et al., 2011). Resultatet er at cytoskjelettet bryter sammen og cellen kollapser (Eriksson et al., 1989, Batista et al., 2003, Feurstein et al., 2009).

MC kan tas opp i galle systemet og transporteres til leveren hvor et opptakssystem fører MC inn i cellene (Monks et al., 2007, Feurstein et al., 2009). Tilsvarende transportmekanisme er funnet i den humane blod-hjerne barrieren (Bronger et al., 2005). Selv om MC lenge har vært beskrevet som et hepatotoksin, kan det også transporteres inn i andre organer med mulig påfølgende skadevirkninger.

Dyrestudier har vist at MC kan krysse blod-hjerne barrieren og akkumuleres i hjerne cellene til terrestriske og akvatiske dyr (Cazenave et al., 2008, Ding et al., 2006, Fischer og Dietrich, 2000, Meriluoto et al., 1990, Wang et al., 2010). Studiene tyder på at MC, som akkumuleres i hjernen, resulterer i nevrodegenerering. Det er påvist hukommelsestap hos rotter etter injeksjon av en MC-variant i hippocampus (Maidana et al., 2006). Albinomus som ble eksponert for ekstrakter av cyanobakterier fikk redusert hjernestørrelse, en indikasjon på nevrodegenerering (Maidana et al., 2006, Falconer et al., 1988).

Eksponering av rottehippocampi for MC-LR resulterte i cytoskjelett-nedbryting, nevrodegenerering, oksidativt stress, apoptose (sturt celledød) og endring i energimetabolismen. MC-LR hemmet fosfatasene i nevronene og forårsaket abnormal hyperfosforylering av proteinet Tau (Li et al. 2012), forhold som medførte svekket læring og hukommelse hos rotter. Forskere konkluderte med at MC-LR har nevrodegenererende effekter, og antyder muligheten for at MC-LR kunne bidra til human Alzheimer (Li et al, 2012). Disse resultatene og funn av BMAA i hjerne- og spinalvæske fra ALS- og Alzheimerpasienter tyder på at cyanobakterietoksiner kan føre til humane nevrodegenererende sykdommer (Metcalf og Codd, 2009).

En studie ved Universitetet i Konstanz påviste nevrodegenerering og apoptose ved 0,5 µM MC-LF i forsøksdyr. I tillegg ble det påvist omfattende hyperfosforylering av Tau (Feurstein et al., 2011). Det er senere vist at også 0,1 µM MC førte til nevrodegenerering (Dietrich 2014, pers meddelelse). Hvorvidt lave doser av MC-varianter kan føre til nevrodegenererende sykdommer som Alzheimer type Taupatier gjenstår fortsatt som viktige forskningsoppgaver.

Grenseverdier

WHO's arbeidsgruppe for beskyttelse og kontroll av drikkevannskvalitet har fremhevet cyanobakterier som et viktig område hvor retningslinjer er påkrevet (Chorus og Bartram, 1999). WHO har publisert en grenseverdi på 1 µg l⁻¹ for MC-LR i drikkevann. MC-LR er foreløpig det eneste cyanobakterietoksinet hvor det foreligger nødvendige toksikologiske data til at en grenseverdi er etablert.

Flere land har fulgt oppfordringen fra WHO om å utarbeide nasjonale retningslinjer for MC-LR i drikkevann og rekreasjonsvann, men dette er foreløpig ikke gjort i Norge.

Vannbehandling for fjerning av cyanobakterietoksiner

I Norge er flere vannkilder med cyanobakterieoppblomstringer benyttet til drikkevannsproduksjon uten tilfredsstillende metoder for fjerning av

eventuelle cyanobakterietoksiner. Praktiske studier har vist at for å rense vann med cyanobakterietoksiner effektivt, må granulert aktivkull eller ozon benyttes (Chorus og Bartram, 1999).

Konklusjon

Dersom en vannkilde med cyanobakterieoppblomstringer benyttes av vannverk, og vannbehandlingen ikke er tilfredsstillende, vil drikkevannet kunne inneholde helseskadelige konsentrasjoner av toksinene organismene produserer. Det bør innføres nasjonale retningslinjer for vannbehandlingen der råvannskilder med slike oppblomstringer brukes til drikkevannsforsyninger for å hindre human eksponering.

Drikkevann er et av våre viktigste næringsmidler. I drikkevannsforskriften § 12 står det om krav til kvalitet: "Drikkevann skal, når det leveres til mottaker, jf. § 5, være hygienisk betryggende, klart og uten framtrædende lukt, smak eller farge. Det skal ikke inneholde fysiske, kjemiske eller biologiske komponenter som kan medføre fare for helseskade i vanlig bruk".

Referanser

Backer, L.C., McNeel, S.V., Barber, T., Kirkpatrick, B., Williams, C., Irvin, M., Zhou, Y., Johnson, T.B., Nierenberg, K., Aubel, M., LePrell, R., Chapman, A., Foss, A., Corum, S., Hill, V.R., Kieszak, S.M., Cheng, Y.-S. (2010). Recreational exposure to microcystins during algal blooms in two California lakes. *Toxicon* 55: 909-921.

Bartram, J., Burch, M., Falconer, I.R., Jones, G., Kuiper-Goodman, T. (1999). Situation assessment, planning and management. In: *Toxic cyanobacteria in water. A guide to their public health consequences, monitoring and management* (Eds. I. Chorus, J. Bartram). WHO publication. E & FN Spon, London and New York. pp. 179-209.

Bastista, T., de Sousa, G., Suput, J.S., Rahmani, R., Suput, D. (2003). Microcystin-LR causes the collapse of actin filaments in primary human hepatocytes. *Aquatic Toxicol.* 65: 85-91.

Briand, J.-F., Jacquet, S., Bernard, C., Humbert, J.-F. (2003). Health hazards for terrestrial vertebrates from toxic cyanobacteria in surface water ecosystems. *Vet. Res.* 34: 361-377. Bronger, H., König, J., Kopplow, K., Steiner, H.-H., Ahmadi, R., Herold-Mende, C., Keppler, D., Nies, A.T. (2005). ABC drug efflux pumps and organic anion uptake transporters in human gliomas and the blood-tumor barrier. *Cancer Res.* 65: 11419-11428.

Caller, T.A., Doolin, J.W., Haney, J.F., Murby, A.J., West, K.G., Farrar, H.E., Ball, A., Harris, B.T., Stommel, E.W. (2009). A cluster of amyotrophic lateral sclerosis in New Hampshire: A possible role for toxic cyanobacteria blooms. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* (supplement 2): 101-108.

Carmichael, W.W. (1992). A status report on planktonic cyanobacteria (blue-green algae) and their toxins. US Environmental Protection Agency 600/SR-92/079, USA.

Cazenave, J., Nores, M.L., Miceli, M., Diaz, M.P., Wunderlin, D.A., Bistoni, M.A. (2008). Changes in the swimming activity and the glutathione S-transferase activity of *Jenynsia multidentata* fed with microcystin-RR. *Water Research* 42: 1299-1307.

Chorus, I. (2012). Current approaches to cyanotoxin risk assessment, risk management and regulations in different countries. 63, Umweltbundesamt, Germany.

Chorus, I., Bartram, J. (1999). *Toxic cyanobacteria in water. A guide to their public health consequences, monitoring and management*. WHO publication. E & FN Spon, London and New York.

Codd, G.A., Morrison, L.F., Metcalf, J.S. (2005). Cyanobacterial toxins: risk management for health protection. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 203: 264-272.

Cox, P.A., Banack, S.A., Murch, S.J., Rasmussen, U., Tien, G., Bidigare, R.R., Metcalf, J.S., Morrison, L.F., Codd, G.A., Bergman, B. (2005). Diverse taxa of cyanobacteria produce β-N-methylamino-L-alanine, a neurotoxic amino acid. *PNAS* 102 (14): 5074-5078.

Ding, X.-S., Li, X.-Y., Duan, H.-Y., Chung, I.-K., Lee, J.-A. (2006). Toxic effects of *Microcystis* cell extracts on the reproductive systems of male mice. *Toxicon* 48: 973-979.

Eriksson, J.E., Paatero, G.I.L., Meriluoto, J.A.O., Codd, G.A., Kass, G.E.N., Nicotera, P., Orrenius, S. (1989). Rapid microfilament reorganization induced in isolated rat hepatocytes by microcystin-LR, a cyclic peptide toxin. *Exp. Cell Res.* 185: 86-100.

Falconer, I.R., Smith, J.V., Jackson, A.R.B., Jones, A., Runnegar, M.T.C. (1988). Oral toxicity of a bloom of the cyanobacterium *Microcystis aeruginosa* administered to mice over periods up to 1 year. *J. Toxicol. Environ. Health* 24: 291-305.

Falconer, I., Bartram, J., Chorus, I., Kuiper-Goodman, T., Utkilen, H., Burch, M., Codd, G.A. (1999). Safe levels and safe practices. In: *Toxic cyanobacteria in water. A guide to their public health consequences, monitoring and management* (Eds. I. Chorus, J. Bartram). WHO publication. E & FN Spon, London and New York. pp. 155-178.

Feurstein, D., Holst, K., Fischer, A., Dietrich, D.R. (2009). Oatp-associated uptake and toxicity of microcystins in pri-

mary murine whole brain cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 234: 247-255.

Feurstein, D., Stemmer, K., Kleinteich, J., Speicher, T., Dietrich, D.R. (2011). Microcystin congener- and concentration-dependent induction of murine neuron apoptosis and neurite degeneration. *Toxicol. Sci.* 124: 424-431.

Fischer, W.J., Dietrich, D.R. (2000). Pathological and biochemical characterization of microcystin-induced hepatopancreas and kidney damage in carp (*Cyprinus carpio*). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 164: 73-81.

Fitzgeorge, R.B., Clark, S.A., Keevil, C.W. (1994). Routes of intoxication. In: *Detection methods for cyanobacterial toxins*, (Eds. G.A. Codd, T.M. Jefferies, C.W. Keevil, E. Potter). The Royal Society of Chemistry, Chambridge, UK. pp. 69-74.

Fujiki, H., Suganuma, M. (2011). Tumor promoters – microcystin-LR, nodularin and TNF-α and human cancer development. *Medicinal Chemistry* 11: 4-18.

Grosse, Y., Baan, R., Strail, K., Secretan, B., El Ghissano, F. og Coglianò, V. (2006). Carcinogenicity of nitrate, nitrite and cyanobacterial peptide toxins. *Lancet Onco.* 628-629.

Hoeger, S.J., Hitzfeld, B.C., Dietrich, D.R. (2005). Occurrence and elimination of cyanobacterial toxins in drinking water treatment plants. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 203: 231-242.

Holtan, H. (1980). The case of Lake Mjøsa. *Progress in Water Technology* 12(2):103-1020.

Holtcamp, W. (2012). The emerging science of BMAA: Do cyanobacteria contribute to neurodegenerative disease? *Environ. Health. Perspect.* 120(3): 110-116.

Hultin, S. (1999). Effect of cyanobacterial toxins on maize (*Zea mays*), cucumber (*Cucumis sativus*) and tomato (*Lycopersicon esculentum*). Examensarbeten inom Hortonomprogrammet 1999:12. Sveriges Landbruksuniversitet.

Ince, P.G., Codd, G.A. (2005). Return of the cycad hypothesis—does the amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism dementia complex (ALS/PDC) of Guam have new implications for global health? *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 31: 345-353.

Kuiper-Goodman, T., Falconer, J., Fitzgerald, J. (1999). Human health aspects. In: *Toxic cyanobacteria in water. A guide to their public health consequences, monitoring and management* (Eds. I. Chorus, J. Bartram). WHO publication. E & FN Spon, London and New York. pp. 113-153.

Li, G., Cai, F., Yan, W., Li, C., Wang, J. (2012). A proteomic analysis of MCLR-induced neurotoxicity: Implications for Alzheimer's disease. *Toxicological Sciences* 127: 485-495.

- Maidana, M., Carlis, V., Galhardi, F.G., Yunes, J.S., Geracitano, L.A., Monserrat, J.M., Barros, D.M. (2006). Effects of microcystins over short- and long-term memory and oxidative stress generation in hippocampus of rats. *Chem. Biol. Interact.* 159: 223-234.
- Meriluoto, J.A.O., Nygård, S.E., Dahlem, A.M., Eriksson, J.E. (1990). Synthesis, organotropism and hepatocellular uptake of two tritium-labeled epimers of dihydromicrocystin-LR, a cyanobacterial peptide toxin analog. *Toxicol.* 28: 1439-1446.
- Metcalf, J.S., Codd, G.A. (2009). Cyanobacteria, neurotoxins and water resources: Are there implications for human neurodegenerative disease? *Amyotrophic Lateral Sclerosis (suppl. 2)*: 74-78.
- Monks, N.R., Liu, S., Xu, Y., Yu, H., Bendelow, A.S., Moscow, J.A. (2007). Potent cytotoxicity of the phosphatase inhibitor microcystin LR and microcystin analogues in OATP1B1- and OATP1B3-expressing HeLa cells. *Mol. Cancer Ther.* 6(2): 587-598.
- Murch, S.J., Cox, P.A., Banack, S.A., Steel, J.C., Sacks, O.W. (2004). Occurrence of β -methylamino-L-alanine (BMAA) in ALS/PDC patients from Guam. *Acta Neurol. Scand.* 110: 267-269.
- Mynderse, J. S., Moore, R.E., Kashiwagi, M. Norton, T.R. (1977). Antileukemia activity in the Oscillatoriaceae: Isolation of debromoaplysiatoxin from *Lyngbya*. *Science* 196: 538-540.
- Pouria, S., de Andrade, A., Barbosa, J., Cavalcanti, R.L., Barreto, V.T.S., Ward, C.J., Preiser, W., POon, G.K., Neild, G.H., Codd G.A. (1998). Fatal microcystin intoxication in haemodialysis unit in Caruaru, Brazil. *The Lancet* 352: 21-26.
- Sengar, R.M.S., Bhadauria, S., Sharma, P. (2010). The effect of cyanobacterial toxin on seed germination. *Indian J. Sci. Res.* 1(2): 41-45.
- Sivonen, K., Jones, G. (1999). Cyanobacterial toxins. In: *Toxic cyanobacteria in water. A guide to their public health consequences, monitoring and management* (Eds. I. Chorus, J. Bartram). WHO publication. E & FN Spon, London and New York. pp. 41-111.
- Skulberg, O.M. (1972). Blågrønnalger i norske vannforekomster, mulige konsekvenser av sunnhetsmessig betydning for mennesker og dyr. *Tidsskr. norske Lægefören.* 92(12):851-854.
- Skulberg, O.M., Underdal, B., Utkilen, H. (1994). Toxic waterblooms with cyanophytes in Norway – current knowledge. *Algological Studies* 75: 279-289.
- Stewart, I., Seawright, A.A., Shaw, G.R. (2008). Cyanobacterial poisoning in livestock, wild mammals and birds – an overview. *Adv. Exp. Med. Biol.* 619: 613-637.
- Utkilen, H., Skulberg, O.M., Skulberg, R., Gjølme, N., Underdal, B. (2001). Toxic cyanobacterial blooms of inland waters in southern Norway 1978-1998. In: *Cyanotoxins occurrence causes consequences.* (Ed. I. Chorus.) Springer pp: 46-49.
- Wang, M., Wang, D., Lin, L., Hong, H. (2010). Protein profiles in zebrafish (*Danio rerio*) brains exposed to chronic microcystin-LR. *Chemosphere* 81: 716-724.
- Zhan, L., Sakamoto, H., Sakuraba, M., Wu, D.S., Zhang, L.S., Suzuki, T., Hayashi, M., Honma, M. (2004). Genotoxicity of microcystin-LR in human lymphoblastoid TK6 cells. *Mutat. Res.* 557 (1): 1-6.