

Scombrototoxin/Histamin

Beschaffenheit:

Scombrototoxin ist eine toxische Substanz, die in unsachgemäß haltbar gemachten Seefischen, insbesondere in Fischen der Familie der Scomberesocidae und Scombridae (Makrelen- und Thunfischartige) mit dunklem Fleisch gefunden wird. Die genaue chemische Zusammensetzung des Scombrototoxins ist unbekannt, es wird aber angenommen, daß es ein Komplex ist, der sich aus verschiedenen Substanzen (u.a. Histamin, Saurin) zusammensetzt (HALSTEAD, 1978).

Die frühere Meinung, daß Histamin die alleinige Ursache ist, wird von mehreren Autoren bezweifelt. Nach HOBBS (1983) kann die große Variation der klinischen Symptome als Beweis dafür gelten, daß mehr als ein Toxin beteiligt ist. Auch zieht er in Betracht, daß das „Toxin“ ein Aminoxidaseinhibitor sein könnte. Dadurch würde der normale Abbau von Histamin im Darm verhindert und somit Histamin im Verdauungstrakt angereichert und vermehrt resorbiert. Ebenso könnte es sich (HOBBS, 1983) um eine unbekannte Verbindung handeln, die in den Kreislauf gelangt und dadurch die Ausschüttung von Histamin im Körper bewirkt. Eine andere Theorie von HOBBS zeigt die Möglichkeit auf, daß die unmittelbaren Symptome im Kopfbereich (Gesichtsausschlag, Anschwellen des Gesichtes, brennendes Gefühl im Mund) auf die Resorption von Histamin über die Mundschleimhaut, die gastrointestinalen Symptome aber auf eine andere Verbindung zurückzuführen sind. Fest steht, daß Fälle von Scombrototoxismus bekannt wurden, bei denen in dem verdächtigen Fisch keinerlei Histamin nachgewiesen wurde (HOBBS, 1983; SINELL, 1980).

Versuche ergaben, daß die orale Verabreichung von großen Histamin-Mengen, wie sie z.B. in verdorbenen Fisch vorkommen, bei den meisten Säugetieren, wie auch beim Menschen, nicht zu Vergiftungserscheinungen führt. In Verbindung mit anderen Ergebnissen läßt dies den Schluß zu, daß es sich bei Scombrototoxin nicht um Histamin allein, sondern um einen Komplex von Substanzen handelt, der Histamin, Saurin und möglicherweise noch nicht identifizierte toxische Produkte enthält, die durch bakterielle Aktivität in dunklem Fischfleisch entstehen (HALSTEAD, 1978).

Auch wenn Histamin nicht als einzige toxische Substanz in Frage kommt, so sind sich die meisten Autoren jedoch darüber einig, daß der Hauptfaktor das Histamin darstellt. Deshalb sprechen manche Autoren auch von einer Histamin-Vergiftung (Askar et al., 1969).

Das in der Fischmuskulatur vorkommende Histidin kann durch bestimmte Bakterien (s.u.) in Histamin umgewandelt werden. Die Folge ist häufig eine allergieähnliche Reaktion (HALSTEAD, 1978). Diese Erkrankung ist die einzig bekannte Form einer Vergiftung durch bakteriell bedingten Fischfleischverderb (GILBERT, 1983).

Vorkommen:

Japanische Wissenschaftler haben als erste die Histamin-Vergiftung als solche erkannt. Die Histaminvergiftung stellt aber ein weltweites Problem v.a. in den Ländern dar, in denen bestimmte Arten von Fisch recht häufig gegessen werden.

In Japan wurden zwischen den Jahren 1951 und 1954 mindestens 14 Fälle beobachtet. Es waren 1215 Personen ohne einen tödlichen Verlauf betroffen (HALSTEAD, 1978).

Die „Centers for Disease Control“ (1979) registrierten 1978 30 Fälle.

Zwischen 1976 und 1980 kam es in England zu 79 Fällen mit 276 erkrankten Personen, wobei 66% der Ausbrüche durch geräucherte Makrelen verursacht wurden (GILBERT, 1983). In den Jahren 1981-1982 wurde in England und Wales 51 mal Scombrototoxismus diagnostiziert.

Bildung von Histamin:

Fische sind leicht verderbliche Nahrungsmittel. Werden sie nach dem Fang längere Zeit höheren Außentemperaturen ausgesetzt, so kommt es zu einer Zersetzung des Fleisches. Es handelt sich überwiegend um eine Eiweißzersetzung, die einerseits durch eigene Enzyme des Fischfleisches, andererseits aber hauptsäch-

*Quelle: FENEIS, E.: Vergiftungen durch den Verzehr von gift- und/oder toxischen Fischen und Schalentieren: Dissertation, Tierärztl. Fakultät LMU München (1989)

lich durch Bakterien erfolgt (ASKAR et al., 1969). Der schnelle Befall des Fischfleisches mit Mikroorganismen und die daraus folgende schnelle Zersetzung ist begründet in dem großen Wassergehalt des Fischfleisches, der das Eindringen und das Wachstum der Keime erleichtert. Die Haut des Fisches ist an der Luft nicht nur wenig widerstandsfähig gegen Erreger, sondern häufig auch ein guter Nährboden.

In sich zersetzendem Fisch steigt der Gehalt an verschiedenen biogenen Aminen. Dies sind in erster Linie Histamin, Cadaverin, Putrescin, Spermin, Tyramin, Methyl- und Dimethylamin, Trimethylamin und Phenylethylamin (ASKAR et al., 1969).

Zur Bildung von Histamin und auch anderen Aminen ist freies Histidin und seine bakterielle Decarboxylierung v.a. von L(+)-Histidin erforderlich. Autolytische oder bakterielle Proteolyse spielen wahrscheinlich bei der Freisetzung von Histidin aus Gewebsprotein eine Rolle (TAYLOR, 1986). Die Decarboxylasen sind in Fischfleisch und in den Mikroorganismen vorhanden. Bei Bakterien zeigen die Decarboxylasen eine besondere Aktivität (ASKAR, 1984).

Zu den aktiven Histamin-Bildnern gehören *Proteus morgani*, *Aerobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Proteus retgeri* und *Klebsiella pneumoniae* (BEHLING et al., 1982).

Nach TAYLOR (1986) sind histaminproduzierende Bakterien zwar aus Haut, Kiemen, Darm und Muskel von verdorbenen Fischen isoliert worden, gehören aber nicht zur normalen Mikroflora von frisch gefangenem Fisch. Sie sind vielmehr nach einer Kontamination beim Fang zu finden. Die Mikroflora von Fischen entspricht normalerweise der Mikroflora ihres marinen Lebensraumes. Dazu gehören unter anderem *Pseudomonas*, *Achromobacter*, *Flavobacterium*, *Vibrio*, *Micrococcus*, *Bacillus* und coryneforme Keime.

Enterobacteriaceae werden selten und *Cl. perfringens* wird gelegentlich gefunden (TAYLOR, 1986).

Proteus morgani, *Klebsiella pneumoniae* und *Hafnia alvei* sind die einzigen histamin-bildenden Bakterien, die tatsächlich aus Fischproben, die an Vergiftungsfällen beteiligt waren, isoliert wurden (TAYLOR, 1986).

Bei *Proteus morgani* scheinen alle Arten eine Histidindecarboxylase zu besitzen, während dies z.B. bei *Klebsiella pneumoniae* und *Lactobacillus buchneri* nur bei einigen Arten der Fall ist (TAYLOR, 1986).

Nach ASKAR (1984) können außerdem an der Histamin-Bildung *Escherichia freudii* und *E. coli* beteiligt sein. Von getesteten *Salmonella*-Stämmen besitzen 50% eine aktive Histidin-Decarboxylase.

Meistens sind nach Russell et al., (1986) *Proteus* sp., *Clostridium* sp., *Escherichia* sp., *Salmonella* sp. und *Shigella* sp. an der Decarboxylierung beteiligt.

Einflußgrößen auf die Histaminbildung:

Die Menge der sich bildenden Aminmengen ist größtenteils abhängig von der Lagerungszeit und der Lagerungstemperatur.

Der Einfluß dieser zwei Faktoren auf den Histamin-Gehalt von Meerestieren wurde von E. DMUNDS et al. (1975) untersucht und ist in der Tabelle 1 zusammengefaßt. Die Werte sind in ppm angegeben.

Tab. 1: Histamin-Gehalte (ppm) bei verschiedenen Lagerungstemperaturen

Fischart	Lagerungszeit in Tagen					
	bei 4 °C			bei 24 °C		
	0	7	14	0	1	2
Makrele	0,32	0,65	0,60	0,73	17,77	237,97
Forelle	0,08	0,19	0,90	0,17	2,13	1,67
Meeräsche	0,19	0,26	0,67	0,23	24,70	27,13
Garnele	0,22	0,52	0,96	0,40	0,63	0,37
Zwergwels	0,15	0,46	1,74	0,10	3,23	1,80

Nach TAYLOR (1986) sind meist solche Fische in eine Histamin-Vergiftung verwickelt, deren Lebensraum sich in wärmeren Gewässern befindet. Oft verbleiben die Fische nach dem Fang noch längere Zeit in den warmen Gewässern, bis sie dann an Bord gebracht werden. Auch kann die Kühlmöglichkeit auf primitiv ausgerüsteten Schiffen, wie sie in manchen Ländern noch vorkommen, ungenügend sein. Diese Voraussetzungen sind ideal für die Vermehrung der Bakterien, da die meisten der histaminbildenden Bakterien mesophil sind. Es wurden aber auch psychrophile Histaminbildner isoliert.

Untersuchungen über Wachstumsverhalten von histaminbildenden Bakterien bei unterschiedlichen

Temperaturen haben bei verschiedenen Autoren zu uneinheitlichen Ergebnissen geführt. Eine Erklärung dafür findet TAYLOR (1986) darin, daß der im Ausgangsmaterial befindliche Bakterientyp und Bakteriengehalt unterschiedlich war.

Histamin-produzierende Bakterien können in zwei Kategorien eingeteilt werden:

- Bakterien, die große Mengen an Histamin produzieren, wie *Proteus morgani*, *Klebsiella pneumoniae* und *Escherichia aerogenes*, und
- Bakterien, die geringe Mengen an Histamin produzieren, wie *Hafnia alvei*, *Citrobacter freundii* und *Escherichia coli*.

PECHANEK et al. (1980) untersuchten den Gehalt von Histamin, Cadaverin und Tyramin in verschiedenen Fischen. Eine Zusammensetzung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 2.

Tab. 2: Gehalte von Aminen, angegeben in ppm

Fischart	Zubereitung	Histamin	Cadaverin	Tyramin
Hering	Vollkonserve	2,24	6,21	1,85
Hering	mariniert	3,04	5,80	2,18
Makrele	Vollkonserve	6,11	4,00	1,85
Makrele	tiefgefroren	0,10	<0,05	<0,10
Makrele	geräuchert	576,00	141,00	24,86
Thunfisch	Vollkonserve	79,00	94,00	2,30
Sardelle	Vollkonserve	176,00	52,50	58,70

Untersuchungen haben ergeben, daß Fischarten mit dunklem Fleisch (Makrele) immer Histamin enthalten, zumindest in kleineren Mengen von etwa 20-30 ppm (ASKAR, 1984; WURZIGER et al., 1978). In Fischen mit hellem Fleisch liegt der Histamin-Gehalt unter 1 ppm. In Fischprodukten kommen relativ höhere Werte vor, insbesondere in Marinaden (ASKAR, 1984).

Biogene Amine als Frischekriterium von Fischen:

Biogene Amine sind oft als Zeichen einer Qualitätsverminderung bzw. Genußuntauglichkeit anzusehen (ASKAR, 1984; HALSTEAD, 1978). Insbesondere Histamin, Tyramin und Cadaverin können zur Beurteilung herangezogen werden, wobei stark erhöhte Histaminwerte auch in solchem Fleisch nachgewiesen werden können, bei dem weder geruchliche noch geschmackliche Veränderungen wahrnehmbar sind (ASKAR, 1984). Nach HALSTEAD (1978) kann scombrototoxin-haltiges Fischfleisch häufig sofort an einem scharfen oder „pfeffrigen“ Geschmack festgestellt werden.

Während des Fischverderbs nimmt der Gehalt an Histamin, Putrescin und Cadaverin zu, während der Gehalt an Spermin und Spermidin abnimmt (KARMAS, 1981).

KARMAS (1981) bestimmt den Frischegrad von Fisch deshalb durch den sogenannten „Biogenic Amine Index“ (BAI).

$$\text{BAI} = \frac{\text{Histamin} + \text{Putrescin} + \text{Cadaverin}}{1 + \text{Spermin} + \text{Spermidin}}$$

Werte von mehr als 10 bedeuten eine Qualitätsverminderung.

Auch Trimethylamin ist ein Indikator für den Frischegrad, Es ist für den unangenehmen Geruch von verdorbenem Fisch verantwortlich. Im fangfrischen Fisch liegt der Gehalt an Trimethylamin unter 10-20 ppm Fisch. Er steigt langsam an und erreicht dann schnell höhere Werte. Die empfohlenen Grenzwerte liegen zwischen 50 und 150 ppm Fisch (ASKAR et al., 1969).

Wirkungscharakter:

Aufsehen von Histamin:

Endogenes Histamin spielt eine wichtige Rolle in einer Reihe von physiologischen und pathologischen Vorgängen, z.B. bei Vasodilatation, Anaphylaxie, Magensäureproduktion etc. (TAYLOR, 1986).

In geringen physiologischen Dosen ist Histamin eine lebensnotwendige Substanz. Steigt die Menge über den physiologischen Bedarf, kommen seine toxischen Effekte zur Wirkung (TAYLOR, 1986).

Metabolismus:

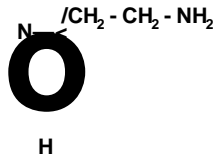
Eine physiologische Inaktivierung des Histamins erfolgt

- a) v.a. durch Desaminierung über die Di-Aminoxydase oder die Mono-Aminoxydase, wobei Imidazol-essigsäure entsteht oder,
- b) durch N-Methylierung mittels einer spezifischen Histamin-N-Methyltransferase, wobei 1-Methylhistamin entsteht, welches weiter abgebaut wird, außerdem auch
- c) durch N-Acetylierung,
- d) N-Mono-Methylierung und
- e) N-Di-Methylierung (ASKAR, 1984).

Vom Organismus werden nur etwa 60% des aufgenommenen Histamins resorbiert. Beim Durchtritt durch die Darmschleimhaut erfolgt eine weitgehende Entgiftung v.a. durch Acetylierung, aber auch durch oxydative Desaminierung (ASKAR, 1984).

Eigenschaften und Wirkung des Histamins:

Die Summenformel für Histamin ist $C_5 H_9 N_3$



4-(2-Aminoethyl)imidazol

Histamin ist hitzestabil, deshalb können auch Vergiftungen nach dem Genuß von wärmebehandelten Fischkonserven entstehen, wenn das Konservierungsgut bereits vorher mit Bakterien verunreinigt war (ASKAR, 1984).

Es entsteht durch Decarboxylierung der freien Aminosäure Histidin. Histamin ist löslich in Wasser, Alkohol und heißem Chloroform, aber nur leicht löslich in Ether (STECHEK, 1960).

Endogenes Histamin wird in Mastzellen und basophilen Granulozyten gebildet und gespeichert. Eine Speicherung findet wahrscheinlich auch in anderen Zellen statt (TAYLOR, 1986).

Nach HALSTEAD (1978) ist Histamin ein normaler Bestandteil von Geweben. Entsprechend der unterschiedlichen Verteilung der Mastzellen ist der Gehalt allgemein in der Lunge und in der Haut hoch, aber niedrig in der Muskulatur der meisten Tiere.

Histamin reagiert, anders als andere Agonisten, sowohl mit H_1 - als auch mit H_2 -Rezeptoren.

Die Resorption toxischer Histamin-Dosen im Verdauungstrakt kann an den verschiedenen Organsystemen im menschlichen Organismus eine Antwort bewirken (TAYLOR, 1986):

- a) kardiovaskuläres System
 - Dilatation peripherer Blutgefäße und Kapillaren (H_1 und H_2 -Rezeptoren)
 - Dilatation von Arterien (v.a. H_2 -Rezeptoren), daraus resultieren die Symptome Blutdruckabfall, Erröten und Kopfweh
 - Erhöhung der Permeabilität der Kapillaren (H_1 - und H_2 -Rezeptoren) mit Verlust von Plasma ins umliegende Gewebe, daraus resultieren die Symptome Ödeme und Urtikaria, außerdem entsteht Hämokonzentration und Erhöhung der Blutviskosität
 - Zunahme der Frequenz und der Kontraktilität am Herz (H_2 -Rezeptoren), daraus resultiert wahrscheinlich das Herzklopfen
- b) glatte extravaskuläre Muskulatur
 - Kontraktion der Darmmuskulatur (v.a. H_2 -Rezeptoren), so erklären sich Bauchkrämpfe, Diarrhoe und Vomitus
- c) Nervensystem
 - Stimulierung von sensorischen und motorischen Neuronen (H_1 -Rezeptoren), daraus resultieren wahrscheinlich die Schmerzen und der Juckreiz, die als Begleiterscheinung bei Urtikaria auftreten.

Toxizität von Histamin:

Nach STECHER (1960) beträgt die LD_{50} für Histamin bei intraperitonealer Injektion bei Mäusen 13 g/kg.

SIMIDU und HIBIKI (1955 in HALSTEAD, 1978) berichten, daß eine Vergiftung mit scambrototoxin-haltigen Fischen ab einer Histamin-Menge von ca. 1 g/kg Fischmuskel beim Menschen zu erwarten ist.

Auch RUSSELL et al. (1986) beobachteten häufig bei Vergiftungsfällen bis zu 1 Gramm freier Base je Kilogramm Fisch.

Die gesamte Histamin-Aufnahme beträgt in Westeuropa pro Person bei einer Mahlzeit meist weniger als 4 mg. Der Vergiftungsgrad größerer aufgenommener Mengen ist in Tabelle 3 aufgelistet (ASKAR, 1984).

Tab. 3: Vergiftungsgrad nach unterschiedlicher Histamin-Aufnahme

aufgenommene Menge	Vergiftungsgrad
8- 40 mg	leichte Vergiftung
70—1000 mg	mittlere Vergiftung
1500—4000 mg	schwere Vergiftung

Bei Magenkranken liegen die Werte erheblich niedriger. Bei gleichzeitiger Aufnahme von Histamin, Putrescin und Cadaverin wird die Toxizität von Histamin verstärkt (ASKAR, 1984). Dies wird jedoch von TAYLOR (1986) in Frage gestellt.

Eine theoretische Möglichkeit, die Toxizität von Histamin durch andere biogene Amine zu erhöhen, bestünde nach TAYLOR (1986) in

- der Hemmung von histamin-metabolisierenden Enzymen
- oder der Beeinflussung der Schutzfunktion von Mucin, welches Histamin bindet.

Die Anwesenheit von Verstärkern könnte die Schwelle der toxischen Dosis von Histamin erniedrigen. Die Dosis wäre dann abhängig von der Art des Nahrungsmittels, vom Gehalt der Verstärker und von der Art der Verstärker (TAYLOR, 1986). Die Art und die Menge der Verstärker wäre wiederum abhängig von verschiedenen Faktoren, wie z.B. Zusammensetzung der Mikroflora und deren metabolischen Fähigkeit, der natürlichen Zusammensetzung des Nahrungsmittels und dem Verderbnisgrad.

GEIGER (1955) ist der Ansicht, wenn Histamin der alleinige Verursacher von Scombrototoxismus ist, dann muß entweder seine Entgiftung im Organismus gestört sein oder bestimmte Voraussetzungen im Magen-Darm-Trakt führen zu einer beschleunigten Resorption von Histamin, so daß der Entgiftungsprozeß nicht mit der raschen Aufnahme in den Blutkreislauf standhalten kann.

Normalerweise ist die Anwesenheit von Histamin in der Nahrung ohne große Bedeutung für den Organismus, da nur geringe Mengen im Verdauungstrakt resorbiert werden. Gelegentlich jedoch können Histamine aus Nahrungsmitteln die Darmbarriere durchbrechen, und wenn genügend Histamin in die Blutbahn gelangt, kommt es zu einer Vergiftung (TAYLOR, 1986).

Die Toxizität von Histamin soll ebenfalls durch Histaminphosphat, auch als Saurin bezeichnet, verstärkt werden (ASKAR et al., 1969). TAYLOR (1986) betrachtet Saurin als einen Artefact, welcher bei der Bearbeitung des Untersuchungsmaterials entsteht.

Auch die zusätzliche Aufnahme von Alkohol oder bestimmter Medikamente steigert die Toxizität (ASKAR, 1984).

Der Grund für eine individuell verschiedene Empfindlichkeit ist der unterschiedliche Aminoxydasespiegel im Darm (ASKAR, 1984).

Nachweis von Histamin:

Zur Bestimmung des Histamin-Gehalts im Fisch werden die nachfolgend aufgelisteten, vereinfachten und schnellen Methoden angewandt (ASKAR, 1984):

- Extraktion und Dünnschichtchromatographie
- Dünnschichtelektrophorese
- fluorimetrische Methode nach einer Reaktion mit o-Phthalaldehyden

Nach TAYLOR (1986) gibt es auch einige enzymatische Bestimmungsmethoden, die sich aber in der Praxis nicht durchgesetzt haben.

Diagnose:

Die Diagnose kann nur dann als gesichert gelten, wenn der Histamin-Nachweis geführt wurde (ASKAR, 1984; TAYLOR, 1986). Wegen der individuellen Empfindlichkeit können daher bereits aufgenommene Histaminmengen ab 8 mg (ASKAR, 1984) zu leichten Vergiftungserscheinungen führen und somit der Nachweis dieser Mindestmenge beweisend sein.

Bei einem Gruppenausbruch ist die Erkrankungsrate meist 100%. Wird roher Fisch verzehrt, ist die Erkrankungsrate meist kleiner als 100%, da das Histamin in den Fischorganen unterschiedlich verteilt ist. Gewöhnlich ist der Histamin-Gehalt in Geweben, die den Kiemen und dem Darm benachbart sind, höher (TAYLOR, 1986).

Für die Diagnose wurden in den USA folgende Richtlinien und Leitsymptome zusammengestellt (Centers for Disease Control, 1979):

a) Klinik

- Inkubationszeit 1 Min. bis 3 Std., gewöhnlich weniger als 1 Std.,
- klinische Symptome ähneln einer Histamin-Vergiftung, oft einschließlich Erröten, Kopfweh, Schwindel, Brennen von Mund und Rachen, gastrointestinale Symptome, Urtikaria und generalisierter Pruritus.

b) Labortechnische und/oder epidemiologische Kriterien

- Nachweis des erhöhten Histamin-Wertes im noch vorhandenen Nahrungsmittel oder
- Untersuchung, ob verzehrter Fisch aufgrund seiner Familienzugehörigkeit als Histamin-Träger in Frage kommen könnte.

Differentialdiagnose:

Als Differentialdiagnose zur Histamin-Vergiftung kommt eine Nahrungsmittelallergie in Betracht. Auf eine Histamin-Vergiftung kann geschlossen und diese nach TAYLOR (1986) leicht gegen die Nahrungsmittelallergie abgegrenzt werden, wenn

- a) aus dem Vorbericht keine Allergie gegenüber dem entsprechenden Nahrungsmittel bekannt ist,
- b) mehrere Personen von der Erkrankung betroffen sind und
- c) ein hoher Gehalt an Histamin in dem verdächtigen Nahrungsmittel vorhanden ist.

Außerdem kann man Allergien durch den fehlenden Nachweis von IgE ausschließen (TAYLOR, 1986).

Differentialdiagnostisch ist auch die Ciguatera-Vergiftung zu beachten. Die Histamin-Vergiftung kann von ihr unterschieden werden, durch die nur bei der Histamin-Vergiftung plötzlich auftretenden Symptome wie Erröten, Schweißausbruch und brennendes Gefühl im Mund. Bei einer Ciguatera-Vergiftung ist die Gabe von Antihistaminika wirkungslos (GILLESPIE et al., 1986).

Nach RUSSELL et al. (1986) ist auch eine Nahrungsmittelvergiftung durch Salmonellen in Betracht zu ziehen.

Symptome:

Die Inkubationszeit ist in der Regel sehr kurz. Bereits wenige Minuten, aber auch erst einige Stunden nach dem Fischgenuß können die ersten Symptome auftreten (TAYLOR, 1986).

Aufgrund einer individuellen Empfindlichkeit können bei Personen, die die gleiche Menge an Fisch bzw. Histamin aufgenommen haben, die Symptome unterschiedlich stark ablaufen. Gewöhnlich werden milde Verlaufsformen mit einem großen Spektrum an Symptomen beobachtet. Die Symptomatik kann nach TAYLOR (1986) unterteilt werden

- a) in Hautsymptome mit Ausschlag, Urtikaria, Ödeme, lokalisierter Rötung,
- b) in gastrointestinale Symptome mit Nausea, Vomitus, Diarrhoe und Krämpfen,
- c) in hämodynamische Symptome mit Blutdruckabfall und
- d) in neurologische Symptome mit Kopfweh, Herzklopfen, Erröten, Juckreiz, brennendem Gefühl und Prickeln.

Die Symptome können dabei einzeln, in verschiedenen Kombinationen und in seltenen Fällen auch zusammen mit zeitlicher Verschiebung oder gleichzeitig auftreten. In den meisten Fällen klingen die Symptome ohne Behandlung innerhalb den nächsten Stunden ab, seltener bleiben sie einige Tage bestehen (TAYLOR, 1986).

In schweren Fällen können sich Bronchospasmus, Erstickungsanfälle und Atemnot entwickeln. Die Gefahr eines Schocks ist gegeben. Außerdem können Fieber, Schüttelfrost, Tremor, metalliger Geschmack, Zyanosis an Lippen, Gaumen und Zunge (HALSTEAD, 1978) auftreten.

Nach HALSTEAD (1978) können auch Symptome einer Ciguatera- und Scombrototoxin-Vergiftung zusammenkommen, wenn beide Toxine in dem verzehrten Fisch vorhanden waren.

Nach RUSSELL et al. (1986) ähneln sich in den meisten Fällen die klinischen Symptome. Sie bestehen aus der Änderung der Geschmacksempfindung (scharfer oder pfeffriger Geschmack), Gefühl der Beklemmung, Hyperämie (besonders im Gesicht und Nacken), Nausea, Pruritus, Kopfweh, Vomitus, Diarrhoe, Schwindel, Schwäche, Tachykardie und in einigen Fällen ernste respiratorische Beschwerden und Schock. Beobachtet wurde auch ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Vergiftung und Alkoholgenuß.

Therapie:

Die Symptome verschwinden i.d. Regel ohne Behandlung innerhalb von 8 bis 10 Std. von selbst (BLAKESLEY, 1983; HALSTEAD, 1978).

Erfolgt eine Behandlung mit Antihistaminika, sind die Symptome innerhalb von 2 bis 3 Std. verschwunden (BLAKESLEY, 1983).

BLAKESLEY (1983) beschreibt die prompte Wirkung von Cimetidin, einen H_2 -Antagonisten, bei Vergiftungsfällen. Eine Infusion von 300 mg Cimetidin i.v. über einen Zeitraum von mehreren Minuten bis zu einer halben Stunde läßt die Symptome der Histamin-Einwirkung noch während der Infusion fast vollständig verschwinden. In der Regel wird eine Therapie nach der Infusion noch oral mit jeweils weiteren 300 mg Cimetidin im Abstand von mehreren Stunden weitergeführt. Ein erneutes Aufflammen der Symptome wird nicht beobachtet.

Auch nach RUSSELL et al. (1986) sprechen die meisten Patienten auf Antihistaminika an. Er empfiehlt hohe Dosen von H_2 -Antagonisten (Cimetidin).

Nach TAYLOR (1986) ist ebenfalls die beste Therapie die mit Antihistaminika. Jedoch zieht er H_1 -Antagonisten, wie Diphenhydramin oder Chlorphenamin, gewöhnlich bei der Behandlung einer Histamin-Vergiftung vor, obwohl auch er von der Wirkung von H_2 -Antagonisten überzeugt ist. GOODMAN et al. (1955) empfehlen Epinephrin, welches die Symptome verhindert oder ihnen entgegenwirkt, wenn es frühzeitig verabreicht wird. Wenn bereits Scombrototoxin absorbiert wurde, muß ein Antihistaminikum gegeben werden.

Eine Kombination von Epinephrin, Cortison und Diphenhydramin (Benadryl®) soll zu einer schnellen Besserung der Patienten führen. Bei Schockzustand sind in jedem Fall zusätzlich entsprechende Maßnahmen erforderlich (HALSTEAD, 1978).

Bei gefährlichen Hochdruckkrisen können Nitrolingual (Spray) oder Isoket-Spray sehr hilfreich sein.

Prophylaxe:

ASKAR et al. (1969) empfehlen als Maßnahmen, die Histamin-Bildung in Grenzen zu halten:

- sorgfältiges Entfernen des Blutes nach dem Fang
- einwandfreie Hygiene
- kühlen ($< 7^\circ C$), eineisen bzw. frosten

Nach HALSTEAD (1978) sollen frisch gefangene Fische entweder sofort verzehrt oder gleich einer Kühlmaßnahme unterzogen werden. Vorsicht ist bei Fischen geboten, deren Kiemen bereits Fäulniserscheinungen zeigen. Diese Fische sollen nicht mehr als Nahrungsmittel verwendet werden. Bei solchen Veränderungen verringert auch das Frosten, Kochen, Eindosen oder Räuchern kaum die Wahrscheinlichkeit einer Vergiftung (RUSSELL et al., 1986).

Gesetzliche Maßnahmen:

Die Festlegung von Grenzwerten stellt eine prophylaktische Maßnahme des Gesetzgebers zur Verhinderung von Vergiftungen durch Histamin dar. Ferner kann über Verordnungen der Ablauf der Schlachtung und die Gestaltung der Kühlkette geregelt werden.

Die empfohlenen und gesetzlichen Höchstwerte schwanken dabei zwischen 35 und 300 ppm Histamin (ASKAR et al., 1969).

Nach WURZIGER et al. (1978) eignet sich Fischfleisch mit mehr als 80 ppm Histamin nicht mehr zum Verzehr.

Im Auftrag der FAO/WHO sammelte TAYLOR (1983) die Grenzwerte, die für Histamin in verschiedenen Ländern vorgeschlagen worden waren. Es waren 100 ppm (BRD, Kanada, Finnland, Schweiz) bzw. 200 ppm (Tschechien-Slowakien, Schweden, USA).

In den USA beträgt der inoffizielle tolerierbare Wert im handelbaren Fisch 100 ppm (R USSELL et al., 1986). In der Bundesrepublik Deutschland wird ab 1988 der Verkehr mit Fischen mittels einer Verordnung des Bundesministers für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit geregelt. Danach dürfen Fische, Fischteile und Fischerzeugnisse mit einem Histamin-Gehalt über 200 ppm als Lebensmittel nicht in den Verkehr gebracht werden (Tiergesundheitsdienst, 1988). Nach dieser Verordnung müssen 10 Stichproben gleichartiger Sendungen von Fischen, Fischteilen und Fischerzeugnissen folgende drei Kriterien erfüllen:

- 1) der Mittelwert aller Proben darf nicht mehr als 100 ppm betragen
- 2) nur zwei Proben dürfen maximal 200 ppm enthalten
- 3) keine Probe darf mehr als 200 ppm enthalten

Kasuistik:

1. Fall:

Am 17. Oktober 1980 hatten 61 Arbeiter einer Firma nach einem Mittagessen mit Makrelen Erregungszustände, einen roten Kopf und Stamm, Herzklopfen, Magenschmerzen und Übelkeit, Schwächezustände, pulsierende Kopfschmerzen, Angstgefühle, Kopffücken, Harndrang und Herzjagen. Sie wurden vom leitenden Toxikologen sofort mit Medizinalkohle und Glaubersalz aus den Vorräten der Berufsfeuerwehr München versorgt. Einige Patienten mit hohem Blutdruck wurden mit Nitrolingual-Spray behandelt und vorsorglich zur Beobachtung in die Klinik gebracht und erst nach einigen Stunden entlassen.

Die Makrelen hatten drei Tage lang aufgetaut gelegen, ehe sie zubereitet wurden. Die Vergiftungsursache war hier Scombrototoxin, das zu einer massiven Histaminausschüttung führte. Veterinärmedizinisch wurde in den Fischen ein hoher Histaminspiegel festgestellt.

Literatur:

- ASKAR, A.: Histamin und Fischhygiene. *Z Gesamte Hyg.*, 30, 699-701 (1984)
- ASKAR A., TREPTOW, T.: Biogene Amine in Lebensmittel. Eugen Ulmer, Stuttgart (1969)
- BEHLING A.R., TAYLOR S.L.: Bacterial histamine production as a function of temperature and time. *J Food Sci.* 1311 (1982)
- BLAKESLEY, M.X.: Scombroid Poisoning: Prompt Resolution of Symptoms with Cimetidine. *Ann Emerg Med.* 1 104-106 (1983)
- British Medical Journal: Illness associated with fish and shellfish in England and Wales, 1981-2. *BritMed J.* 28 1284-1285 (1983)
- Centers for Disease Control, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Services: Foodborne Disease: Annual Summary 1978. Atlanta, Georgia, Nov 1979
- EDMUNDS W.J., EITENMILLER R.R.: Effect of storage time and temperature on histamine content and histamine decarboxylase activity of aquatic species. *J Food Sci.* 40,516 (1975)
- GEIGER, E.: Role of histamine in poisoning with spoiled fish. *Sci.* 121, 865-866 (1955)
- GILBERT R.J.: Food-borne Infections and Intoxications—Recent Trend and Prospects for the Future. In: *Food Microbiology: Advances and Prospects. The Society for Applied Bacteriology, Symposium 11* Edited by Roberts T & Skinner F A Academic Press, London, New York, Tokyo, Toronto, 54—55, (1983)
- GILLESPIE N.C., LEWIS R.J., PEARN J.H., BOURKE A. T. C., HOLMES M.J., BOURKE J.B., SHIELDS W.J.: Ciguatera in Australia: occurrence, clinical features, pathophysiology and management. *Med J Austr.* 145, 584-590 (1986)
- GOODMAN L.S., GLMAN, A.: The pharmacological basis of therapeutics. MacMillan Co, New York, 2 (1931)
- HALSTEAD, B.W.: Poisonous and venomous Marine Animals of the World. The Darwin Press, Princeton, New J 417-435(1978)
- HOBBS, G.: Food poisoning and fish. *J R Soc Health.* 103,144-149 (1983)
- KARMAŞ, E.: Biogenic amines as indicator of seafood freshness. *L W T.* 14,273 (1981)
- PECHANĚK U., BLAICHER G., FANNHAUSER W., SNĚL, H.J.: Einführung in die Lebensmittelhygiene. Paul Parey Berlin, Hamburg (1980)
- RUSSELL F.E., MARETIC Z.: Scombroid Poisoning: Mini-Review with Case Histories. *Toxicol.* 24,967—973 (1981)
- STECHEP P.G.: The Merck index of chemicals and drugs. An encyclopedia for chemists, pharmacists, physician members of allied professions. Merck & Co, Inc, Rahway, New Jersey, 7,525 (1960)
- TAYLOR, S.L.: Histamine Food Poisoning: Toxicology and Clinical Aspects. *Crit Rev Toxicol.* 17, 91-128 (1988)
- Tiergesundheitsdienst Bayern e.V.: persönliche Mitteilung (1988)
- WÖDICH H.: Beitrag zur Untersuchung biogener Amine in Käse und Fischen. *Z Lebensmunt Untersucht.* 171,420 (1980)
- WURZIGER J., DICKHAUT G.: Zur lebensmittelrechtlichen Beurteilung von Histamin in Fisch und Fischzubereitung Fleischw. 58, 989 (1978)