Ungewöhnliche Symptome einer Ciguatera-Intoxikation

Ein Fisch, der auf die Nerven geht

Jannis Müller[a], dipl. Arzt; Dr. med. Sabine Majer[b]

[a] Klinik für Innere Medizin, Neurologie, Kantonsspital Münsterlingen, [b] Klinik für Innere Medizin, Infektiologie, Kantonsspital Münsterlingen

Fallbericht

Die Vorstellung des 28-jährigen Patienten auf unserer Notfallstation erfolgte aufgrund massiver, elektrisierender Schmerzen im Bereich des Penis sowie Kribbelparästhesien an den Hand- und Fussflächen.

Anamnese und Befunde

Der bis anhin gesunde Patient hatte rund zwei Wochen zuvor in der Dominikanischen Republik einen Speisefisch verzehrt. Wenige Stunden später litt er an ausgeprägten gastrointestinalen Beschwerden mit Bauchschmerzen, Übelkeit und wässrigem Durchfall. Mit Abklingen der gastrointestinalen Beschwerden innert weniger Tage kam es erstmalig zu Parästhesien im Bereich der Lippen, der Zunge sowie der Hände, welche sich insbesondere bei Kältekontakt massiv verstärkten (z.B. beim Halten eines kalten Glases Wasser). Überlappend kam es ausserdem zu oben genannten immobilisierenden Schmerzen im Bereich des Penis sowie Perineums. Diese Schmerzen, die mit einer Intensität von 9–10/10 Punkten auf der Schmerzskala angegeben wurden, hielten jeweils für rund 2–3 Stunden an, bevor sie wieder von selbst verschwanden. Begleitend bestand ein ausgeprägter, schmerzhafter Harndrang.

Nach der Vorstellung in der Notfallstation erfolgte zunächst eine umfassende urologische Ursachensuche inklusive Blutbild, Urinstatus und -kultur, Sonographie der penilen Harnröhre, flexibler Zystoskopie, einer Suche nach *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum* und *Mycoplasma hominis*. Sämtliche Untersuchungen lieferten unauffällige Befunde.

Bei Verdacht einer chronischen Prostatitis wurde schliesslich eine empirische Therapie mit Ciprofloxacin etabliert.

Der Patient litt jedoch weiterhin an massivsten penilen und pelvinen Schmerzen. Nach fehlender Besserung unter antibiotischer Therapie erfolgte eine weiterführende infektiologische Beurteilung. Aufgrund der suggestiven Anamnese und Klinik konnte der Verdacht einer Ciguatera-Intoxikation geäussert werden.

Jannis Müller

Diskussion

Ätiologie

Bei der Ciguatera-Krankheit handelt es sich um eine akute Intoxikation mit dem Cigua-Toxin (CTX). Dieses gehört zu den potentesten bekannten Toxinen überhaupt; bereits 0,08–0,1 µg/kg Körpergewicht stellen für den Menschen ein Gesundheitsrisiko dar [1]. Es entsteht als Stoffwechselprodukt mariner Einzeller (sog. Dinoflagellaten, wie z.B. *Gambierdiscus toxicus*) und wird von kleinen Fischen während des Grasens von Mikroalgen aufgenommen. In der Nahrungskette wird es über kleine herbivore, später grosse karnivore Fische bis auf den menschlichen Speiseteller weitergegeben (Abb. 1). Nach Verspeisen eines «vergifteten» Fisches kommt es dosisabhängig zu einer Intoxikation.

Toxin

Das Toxin wurde erst im Jahre 2000 entdeckt. Damals konnte in Japan aus 4000 kg Aal 0,35 mg Toxin isoliert werden [2]. Es ist fettlöslich sowie geschmacks- und geruchsneutral. Ein «vergifteter» Fisch ist somit ohne toxikologischen Nachweis nicht von einem toxinfreien Fisch zu unterscheiden. Aufgrund einer ausgesprochenen Hitzestabilität des Toxins führt das Kochen nicht zu einer Inaktivierung. Eine Intoxikation entsteht deshalb nicht aufgrund fehlerhafter Zubereitung des Speisefischs.

Nach gastrointestinaler Aufnahme verteilt sich das Toxin im menschlichen Körper. Es bindet selektiv an die Untergruppe 5 der spannungsabhängigen Natrium-Kanäle der Neurone des peripheren Nervensystems [3]. Dort führt es durch Verlängerung der Kanalöffnung zu einer Anhebung des Ruhemembranpotentials und somit zu einer erhöhten Erregbarkeit der u.a. nozizeptiven Neurone. Sekundär entstehen eine Schwellung des Axons sowie ein perineurales Ödem. Hieraus resultieren schlussendlich die neuropathischen Schmerzen.

Epidemiologie

Cigua-Toxin-produzierende Einzeller leben vornehmlich in warmen Gewässern. Deshalb erstreckt sich das Verteilungsgebiet der Ciguatera-Fälle auf Äquator-nahe Gebiete, insbesondere auf den Indischen Ozean, den Südpazifik und die Karibik (Abb. 2). In den letzten Jahren kamen – wohl aufgrund der zunehmenden Erwärmung der Gewässer – auch der Golf von Mexiko, das Japanische Meer, die Kanarischen Inseln sowie das östliche Mittelmeer hinzu [4].

Verschiedene Beobachtungsstudien rechnen mit weltweit mindestens 10 000–50 000 Fällen pro Jahr. Gleichzeitig wird eine grosse Dunkelziffer vermutet, da geschätzt nur 2–10% der Fälle erkannt und rapportiert

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

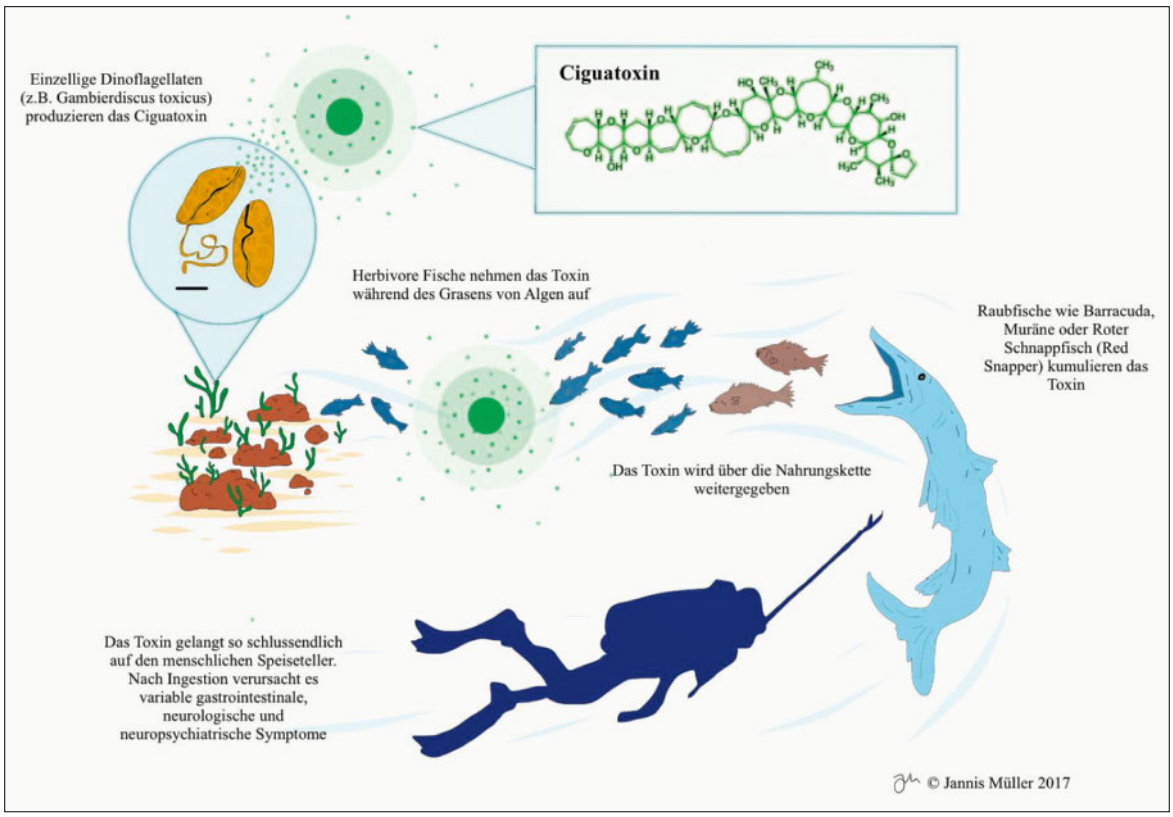

Abbildung 1: Ablauf einer Ciguatera-Intoxikation: Dinoflagellaten produzieren das Cigua-Toxin, dieses wird über vorerst herbivore, später karnivore Fische über die Nahrungskette bis auf den menschlichen Speiseteller transportiert (© Jannis Müller 2017).

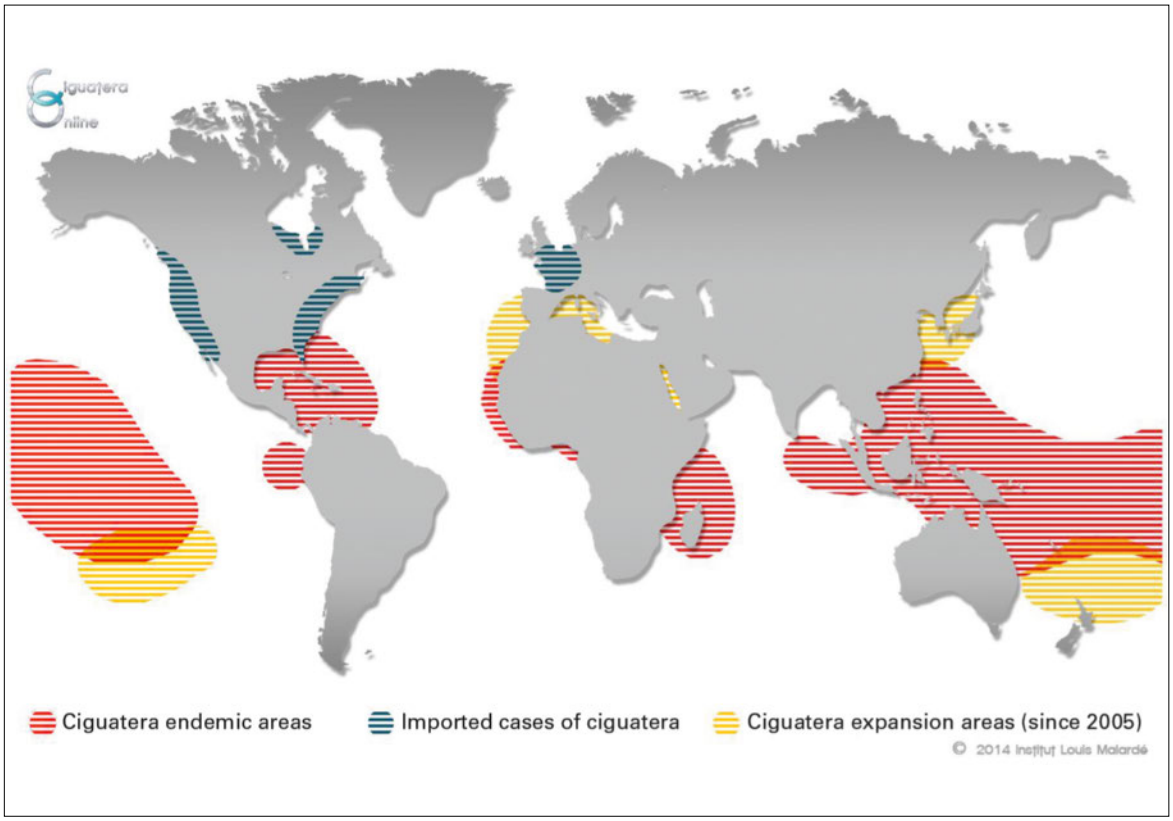

Abbildung 2: Verteilungsgebiet der Ciguatera-Fälle (© Institut Louis Malardé, mit freundlicher Genehmigung von Clémence Gatti, Institut Louis Malardé / www.ciguatera-online.com).

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

werden [5]. Dies einerseits aufgrund fehlender ärztlicher Kenntnis der Krankheit, andererseits aufgrund der beschränkten medizinischen Versorgung in den betroffenen Gebieten.

Symptome

Eine Ciguatera-Intoxikation ist mit gastrointestinalen, neurologischen sowie neuropsychiatrischen Symptomen vergesellschaftet. Die häufigsten Symptome sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Häufigste Symptome einer Ciguatera-Intoxikation sowie deren ausgeprägte Variabilität (modifiziert nach [7]).

Symptome	Anteil der betroffenen Patienten
Gastrointestinal	
Diarrhoe	44–83%
Übelkeit	17–82%
Bauchschmerzen	29–75%
Erbrechen	28–69%
Neurologisch	
Parästhesien der Extremitäten	36–100%
Parästhesien perioral	31–91%
Temperaturumkehr	23–94%
Myalgien	12–86%
Pruritus	5–77%
Dysurie	5–26%
Neuropsychiatrisch	
Konzentrationsschwierigkeiten	17–58%
Depression	16–25%
Halluzinationen	5–17%
Kardiovaskulär	
Bradykardie	3–75%
Hypotonie	8–43%
Tachykardie	1–8%

Gastrointestinale Symptome sind üblicherweise akute wässrige Diarrhoe, Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Sie treten in der Regel 6–24 Stunden nach Einnahme des vergifteten Fisches auf und verschwinden nach 1–4 Tagen spontan. Sie beruhen auf dem direkttoxischen Effekt des Toxins auf das gastrointestinale System.

Neurologische Symptome entstehen typischerweise etwas verzögert, jedoch in der Regel innerhalb der ersten zwei Tage. Ihre Ausprägung ist sehr variabel. Häufig treten Parästhesien der Mundpartie oder der Extremitäten auf, beschrieben werden aber auch generalisierter Juckreiz, diffuse Allodynie, Arthralgien, Myalgien, Dentalgien, Hypersalivation, schmerzhafter Harndrang oder Dyspareunie. In einzelnen Fällen mit hohen Konzentrationen von CTX sind gar ataktische Störungen, Halluzinationen oder Koma überliefert [6].

Wie bei unserem Patienten besteht häufig eine Umkehr des Temperaturempfindens, bei welcher kalte Oberflächen als heiss und schmerzhaft empfunden werden und umgekehrt. Dieses Zeichen gilt als pathognomonisch für eine Ciguatera-Intoxikation. Die genauen pathophysiologischen Vorgänge sind unklar.

Neuropsychiatrische Symptome wie Angst, Fatigue, Depression oder emotionale Instabilität treten typischerweise erst im weiteren Verlauf auf. Die Pathogenese ist weitestgehend unbekannt. Nicht selten kommt es zu einem prolongierten Verlauf über Monate bis Jahre, mit hohem subjektivem Leidensdruck. Die Abgrenzung zu funktionellen Beschwerden ist in diesen Fällen schwierig.

Komplikationen

Als akute Komplikation sind *kardiovaskuläre Symptome,* insbesondere Hypotonien, Brady- oder Tachykardien beschrieben [7]. Diese basieren einerseits auf dem ausgeprägten Flüssigkeitsverlust im Rahmen der Diarrhoe, andererseits auf der autonomen Dysregulation durch Fehlaktivierung der spannungsabhängigen Natrium-Kanäle. Solche Komplikationen sind glücklicherweise selten und nur bei Intoxikation mit hohen Konzentrationen von CTX zu erwarten. Es existieren jedoch einzelne Berichte, die symptomatische Bradykardien und gar Asystolien mit fatalem Ausgang beschreiben [6].

Als häufiges Phänomen ist die sogenannte «Sensitisation» zu erwähnen. Hierbei kommt es bei betroffenen Patienten nach Abklingen der akuten und subakuten Symptome durch bestimmte Auslöser zu einem plötzlichen Wiederaufflammen der Schmerzen. Bestimmte Nahrungsmittel fungieren hierbei als Trigger: Kaffee, Nüsse, Alkohol, Fisch oder auch Hühnerfleisch [5]. Auch ein Aufflammen durch körperliche Aktivität wurde mehrfach beobachtet. Die pathophysiologischen Vorgänge hierbei sind ungeklärt.

Differentialdiagnose

Ciguatera gehört zu einer Gruppe von Intoxikation, welche durch Gifte mariner *Algen* oder *Bakterien* ausgelöst werden. Die unterschiedlichen Toxine akkumulieren jeweils in spezifischen Meerestieren, welche dann wiederum vom Menschen verspeist werden. Die Toxine sind strukturell verwandt und verursachen ähnliche gastrointestinale, neurologische und neuropsychiatrische Symptome. Die klinische Unterscheidung der Entitäten basiert deshalb vorwiegend auf einer sorgfältigen Nahrungsanamnese.

Unter den Krankheiten, welche durch marine *Algen*-Toxine verursacht werden ist, neben der Ciguatera, das «Paralytic Shellfish Poisoning» zu erwähnen. Es ent-

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

steht durch Verzehr von Muscheln oder Austern, welche sich mittels Wasserfiltration an Saxitoxin anreicherten. Klinisch ähnelt die Intoxikation der Ciguatera-Krankheit, es sind jedoch vermehrt fulminante Verläufe bis zum Exitus letalis beschrieben.

Das «Scombroid Fish Poisoning» basiert auf einer *bakteriellen* Histamin-Produktion in bereits toten Fischen, typischerweise in Thunfisch oder Makrele. Eine ungenügend eingehaltene Kühlkette begünstigt die bakterielle Histamin-Produktion erheblich. Es ist die weltweit häufigste Fisch-Vergiftung und entspricht klinisch einer Histamin-Intoxikation.

Das für das «Pufferfish Poisoning» verantwortliche Tetrodo-Toxin kumuliert in den Innereien des Kugelfisches. Schon minimale Dosen sind für den Menschen fatal. Trotzdem gilt das Muskelfleisch des Kugelfisches («fugu») in Japan als Delikatesse. Es darf deshalb nur von speziell ausgebildeten Köchen zubereitet werden. Trotz der sorgfältigen Aufbereitung sterben in Japan jährlich mehrere Dutzend Fugu-Esser an diesem kulinarischen «Nervenkitzel» [8].

Neben den genannten Intoxikationen durch Meerestiere muss bei entsprechenden neurologischen Symptomen mit vorangegangenen gastrointestinalen Beschwerden auch an einen Botulismus oder ein Guillain-Barré-Syndrom gedacht werden. Auch sonstige Vergiftungen, beispielsweise durch Arsen, Carbamate oder Organophosphate können ähnliche Symptome hervorrufen.

Diagnose

Die Diagnose der Ciguatera-Intoxikation ist aufgrund fehlender spezifischer Biomarker und Labor-Assays schwierig und beruht auf Anamnese und klinischer Präsentation. Ein starker anamnestischer Hinweis kann das parallele Auftreten bei mehreren Personen sein, welche den gleichen Speisefisch verspeisten. Zwar lässt sich das Toxin im betreffenden Fisch grundsätzlich nachweisen, es existiert aber bisher kein verlässlicher laborchemischer Schnelltest, der im praktischen Alltag angewendet werden könnte. In Europa weist lediglich das europäische Referenzlabor für marine Biotoxine in Vigo, Spanien, das Toxin in den Speiseresten des Fisches nach.

Therapie

In einer frühen Phase der Krankheit kann die Behandlung mit intravenösem Mannitol in Erwägung gezogen werden. Sie zielt auf die Reduktion des perineuralen Ödems. In verschiedenen älteren – und Nota bene – kleinen Studien konnte diese Behandlung eine gute Wirksamkeit bezüglich Symptomkontrolle und Reduktion chronischer Verläufe nachweisen [9, 10]. Andere Studien wiederum zeigten keinen klaren Effekt [11]. In jedem Fall ist eine Anwendung nur innert 72 Stunden nach Ingestion des Fisches empfohlen, danach besteht nur noch anekdotisch ein Benefit. Aufgrund der osmodiuretischen Wirkung des Mannitols ist bei Ciguatera-Patienten mit grossen Flüssigkeitsverlusten im Rahmen der Diarrhoe auf eine adäquate Hydrierung sowie eine enge Kontrolle der Elektrolyte zu achten.

Im weiteren Verlauf konzentriert sich die Behandlung der Ciguatera-Intoxikation auf die Kontrolle der einzelnen Symptome. Zur Analgesie können Basisanalgetika verwendet werden. Auch Amitriptylin, Gabapentin oder Pregabalin können eine Linderung der neuropathischen Beschwerden herbeiführen. Zur Behandlung neuropsychiatrischer Symptome sind je nach Notwendigkeit selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer empfohlen.

Prävention

Die primäre Prävention zielt auf das Vermeiden CTX-haltiger Fische. Da das Toxin bei Kaltblütern seine Wirkung nicht entfaltet, kann ein «vergifteter» Fisch makroskopisch nicht von einem gesunden unterschieden werden. Bekannt ist aber, dass nur bestimmte Fischarten einen gesundheitsgefährdenden CTX-Spiegel erreichen, nämlich karnivore Riff-Fische, die mehr als 2,5 kg schwer sind. Auf entsprechende Fische sollten deshalb verzichtet werden (Tab. 2). Innere Organe, Fischaugen und Fischrogen enthalten zudem höhere Toxinkonzentrationen und sollten ebenfalls gemieden werden. Falls nicht auf Fisch verzichtet werden möchte, empfiehlt sich der Verzehr kleiner Portionen (à jeweils <30 g), vorzugsweise verschiedener Fische. Die in Haiti durchgeführte Methode, einen Teil des Fisches auf einen Ameisenhaufen zu legen und bei Ablehnung der Ameisen ebenfalls auf den Fisch zu verzichten, ist wohl im Alltag nicht praktikabel.

Prognose

Für die Patienten ist die Bewältigung der teilweise langwierigen neuropsychiatrischen Symptome häufig am schwierigsten. In aller Regel kann aber eine Restitutio ad integrum innert 6–12 Monaten erwartet werden [12].

Tabelle 2: Folgende Fische sind u.a. als potentielle Verursacher einer Ciguatera-Intoxikation bekannt. Sie sollten zur Prophylaxe in Endemiegebieten gemieden werden (modifiziert nach [5]).

Zu vermeidende Fische
Muräne
Barracuda
Roter Schnappfisch (Red Snapper)
Königsdorsch (Kingfish)
Zackenbarsch (Grouper)
Papageifisch (Parrotfish)

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Korrespondenz:
Jannis Müller, dipl. Arzt
Kantonsspital Münsterlingen
Spitalcampus 1
CH-8596 Münsterlingen
jannismueller[at]
hotmail.com

Verlauf unseres Patienten

Zur Schmerzmodulation begannen wir die Therapie mit Gabapentin. Hierunter verschwanden die einschiessenden genitalen Schmerzen gänzlich, während die Parästhesien partiell persistierten. Weiterhin litt der Patient auch an einer deutlichen emotionalen Instabilität, so dass wir die Therapie durch Amitriptylin ergänzten. Hierunter kam es zu einer Stabilisierung der Stimmung. Als persistierende Auslöser einer «Sensitisation» wurden vom Patienten Erdnussflips und Energydrinks genannt.

Fazit

Noch ist die Ciguatera-Intoxikation in unseren Breitengraden eine seltene Krankheit. Aufgrund der steigenden Ozeantemperaturen, der zunehmenden globalen Reisefreudigkeit sowie der Globalisierung des Fischhandels wird die Krankheit in Zukunft aber an Relevanz gewinnen. Bei Patienten mit positiver Reiseanamnese, akutem Brech-Durchfall und variablen neurologischen und/oder neuropsychiatrischen Symptomen muss an eine Ciguatera-Intoxikation gedacht werden.

Das Wichtigste für die Praxis

- Ciguatera wird durch den Verzehr eines Cigua-Toxin-haltigen Fisches verursacht.
- Das Cigua-Toxin wird von marinen Einzellern produziert. Es ist hitzebeständig sowie geschmacks- und geruchsneutral.
- Das Toxin bindet an die spannungsabhängigen Natrium-Kanäle des peripheren Nervensystems und führt zu einer erhöhten Erregbarkeit der Neurone.
- Es entstehen gastrointestinale, neurologische und neuropsychiatrische Symptome.
- Die Diagnose basiert auf Anamnese und Klinik.
- In den ersten 72 Stunden kann die Therapie mit Mannitol-Infusion in Betracht gezogen werden, anschliessend zielt die Therapie auf Symptomlinderung.
- Zur Primärprophylaxe sollte auf spezifische Fischarten (Red Snapper, Barracuda, Muräne usw.) verzichtet werden.

Disclosure statement
Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

1 Lehane L, Lewis RJ. Ciguatera: recent advances but the risk remains. Int J Food Microbiol. 2000;61(2–3):91–125.
2 Yasumoto T. The chemistry and biological function of natural marine toxins. Chem Rec. 2001;1(3):228–42.
3 Stevens M, Peigneur S, Tytgat J. Neurotoxins and their binding areas on voltage-gated sodium channels. Front Pharmacol. 20119;2:71.
4 cdc.gov [Internet]. Ansdell VE. Food Poisoning from Marine Toxins [cited 2017 April 21]. Available from: https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/the-pre-travel-consultation/food-poisoning-from-marine-toxins.
5 Friedman MA, Fleming LE, Fernandez M, Bienfang P, Schrank K, Dickey R, et al. Ciguatera fish poisoning: treatment, prevention and management. Mar Drugs. 2008;6(3):456–79.
6 Chan TY. Characteristic features and contributory factors in fatal ciguatera fish poisoning – implications for prevention and public education. Am J Trop Med Hyg. 2016;94(4):704–9.
7 Friedman MA, Fernandez M, Backer L, Dickey R, Bernstein J, Schrank K, et al. An updated review of ciguatera fish poisoning: clinical, epidemiological, environmental, and public health management. Mar Drugs. 2017;15(3):72.
8 Sobel J, Painter J. Illnesses caused by marine toxins. Clin Infect Dis. 2005;41(9):1290–6.
9 Palafox NA, Jain LG, Pinano AZ, Gulick TM, Williams RK, Schatz IJ. Successful treatment of ciguatera fish poisoning with intravenous mannitol. JAMA. 1988;259(18):2740–2.
10 Blythe DG, De Sylva DP, Fleming LE, Ayyar RA, Baden DG, Shrank K. Clinical experience with i.v. Mannitol in the treatment of ciguatera. Bull Soc Pathol Exot. 1992;85(5 Pt 2):425–6.
11 Schnorf H, Taurarii M, Cundy T. Ciguatera fish poisoning: a double-blind randomized trial of mannitol therapy. Neurology. 2002;58(6):873–80.
12 Friedman MA, Arena P, Levin B, Fleming L, Fernandez M, Weisman R, et al. Neuropsychological study of ciguatera fish poisoning: a longitudinal case-control study. Arch Clin Neuropsychol. 2007;22(4):545–53.

Published under the copyright license “Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0”. No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html