

# **Ciguatera - neue Perspektiven für die Therapie einer spezifischen Fischvergiftung**

Ralf Stahlmann

Institut für Klinische Pharmakologie und  
Toxikologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin

Ciguatera ist die häufigste Intoxikation mit marinen Toxinen. Eine der ersten detaillierten Beschreibungen der Vergiftung stammt aus dem Jahr 1774, als mehrere Männer aus der Mannschaft des Seefahrers James Cook daran erkrankten. Ciguatera ist endemisch in subtropischen und tropischen Regionen im indopazifischen Raum und in der Karibik. Mit der zunehmenden globalen Verbreitung von Speisefischen muss mit Ciguatera heute auch außerhalb der endemischen Gebiete gerechnet werden. Es wird geschätzt, dass jährlich etwa 50.000 Menschen erkranken.<sup>1</sup>

Diese spezifische Fischvergiftung wird verursacht durch Ciguatoxine, die sich in tropischen und subtropischen Fischen anreichern. Die Entstehung der toxischen Verbindungen ist komplex: auf Algen lebende Dinoflagellaten (Geißeltierchen), wie *Gambierdiscus toxicus*, produzieren Toxine, die während der Passage durch die marine Nahrungskette in die polareren und toxischeren Ciguatoxine biotransformiert werden. Diese reichern sich in zunehmendem Maße an und können schließlich zu einer Gefahr für den Menschen beim Verzehr der betroffenen Fische führen.

Der Verzehr von zahlreichen verschiedenen Fischarten ist als Auslöser einer Ciguatera bekannt geworden. Häufig betroffen sind Raubfische, die weit oben in der Nahrungskette stehen, wie Barrakudas, Makrelen, Muränen oder Zackenbarsche.

## **Symptomatik**

Ciguatera tritt nach dem Verzehr von ansonsten ungiftigen Speisefischen auf und führt neben gastrointestinalen Symptomen,

wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, zu Hautausschlägen und Juckreiz, Taubheitsgefühl in Lippen- und Mundschleimhaut sowie zu neurologischen Symptomen wie der Umkehr des Kalt-Warm-Empfindens. Die „Temperaturumkehr“ ist ein charakteristisches Symptom der Intoxikation. Kalte Gegenstände oder Flüssigkeiten, wie zum Beispiel kaltes Wasser, werden als brennend heiß empfunden.

Nach Abklingen der akuten Symptomatik können neurologische Missempfindungen noch Wochen und Monate nach der Vergiftung persistieren und für den betroffenen Patienten eine erhebliche Beeinträchtigung darstellen. Bei hoher Belastung der verzehrten Fische mit Ciguatoxinen kann die Vergiftung tödlich verlaufen.<sup>1,2</sup>

## **Ciguatoxine**

Ciguatoxine sind hitzestabile, fettlösliche zyklische Polyätherverbindungen. Erst im Jahr 2001 gelang die erste Totalsynthese eines Ciguatoxins, dessen komplexe Struktur 13 Ringe und zahlreiche Stereozentren enthält. Wenn die Toxine in den Speisefischen in Konzentrationen von mehr als 0,1 ppb (= 0,1 µg / kg) vorliegen, stellen sie ein gesundheitliches Risiko dar. Die letale Dosis für Säugetiere liegt bei 1 bis 6 µg / kg Körpergewicht. Ciguatoxine öffnen spannungsabhängige Natriumkanäle in Nerven, im Herzen sowie in Muskelzellen und verursachen eine Übererregbarkeit. Durch den Eintritt von Natrium in die myelinisierten Nervenfasern kommt es zur Schwellung der Ranvier'schen Schnürringe, wodurch die Leitungsgeschwindigkeit der sensorischen und motorischen Nervenfasern abnimmt.

## **Therapie**

Eine spezifische Behandlung der Intoxikation ist nicht bekannt. Die therapeutischen Maßnahmen beschränken sich auf die Gabe von Analgetika, Antiemetika, Antidiarrhoika und anderen Arzneimitteln. Eine Besserung der Symptomatik wurde nach intravenöser Gabe von Mannitol-Lösungen beschrieben. Vor einigen Jahren konnte jedoch in einer Doppelblindstudie gezeigt werden, dass Mannitol im direkten Vergleich mit der Infusion einer physiologischen Kochsalzlösung keinen therapeutischen Vorteil hatte.

In einer aktuellen Publikation beschreiben Wissenschaftler aus Japan die Entwicklung von spezifisch wirksamen Antikörpern, die die Ciguatoxine neutralisieren.<sup>3</sup> Ausgehend vom Ciguatoxin CTX3C wurden nicht-toxische Haptene hergestellt, die jeweils eine Hälfte des Toxinmoleküls repräsentieren. Die monoklonalen Antikörper binden mit hoher Affinität an das Ciguatoxin und können seine Wirkung verhindern, wie in Zellkulturexperimenten und in Versuchen an Mäusen festgestellt wurde. Obwohl dieser neue therapeutische Ansatz prinzipiell erfolgversprechend ist, stellt er nur einen ersten Schritt in der Entwicklung einer möglichen, wirksamen und verträglichen Antikörpertherapie von Patienten dar, die an Ciguatera erkrankt sind.

- 1) Achaibar, K.C. et al. Pract Neurol 2007; 7:316-322
- 2) Isbister, G.K. und Kiernan, M.C. Lancet Neurol 2005;4:219-228
- 3) Inoue, M. et al.Toxicon 2009; online