

# Histamine

## Inleiding

Histamine is een biogene amine. Het is een stof, die natuurlijk aanwezig is en een belangrijke rol speelt bij processen in het menselijk lichaam. Het menselijk lichaam maakt histamine zelf aan en breekt het m.b.v. enzymen ook weer af.

Histamine ontstaat ook bij fermentatie of bederf van eiwitrijke (dierlijke) levensmiddelen, die rijk zijn aan het aminozuur histidine. Het ontstaat door decarboxylering van histidine. Vooral bacteriën en m.n. uit de familie van de *Enterobacteriaceae* zijn verantwoordelijk voor de vorming van histamine. Vergeleken bij deze bacteriële activiteit is de endogene enzymactiviteit in de visspieren onbelangrijk <sup>1</sup>.

Als de hoeveelheid histamine, die via voedsel wordt ingenomen, groter is dan de capaciteit van het lichaam om het af te breken, ontstaat in heel korte tijd een zeer heftige vergiftigingsreactie. Deze reactie houdt meestal enige uren aan. Deze histaminevergiftiging wordt vaak veroorzaakt door vissen uit de familie van de makrelen (*scrombridae*). Daarom heet deze vergiftiging in Engels scrombroid poisoning.

Hoewel histamine, samen met andere biogene aminen (oa. cadaverine en putrescine), een kenmerk is van bederf van vis, kunnen hoge concentraties histamine ook voorkomen zonder dergelijke organoleptische kenmerken <sup>2</sup>.

## Voorkomen

In makreelachtigen (o.a. tonijn, makreel, bonito) kunnen grote hoeveelheden histamine worden gevormd. Dat gebeurt vooral als de bewaartemperatuur relatief hoog is (> 15°C), waardoor de verantwoordelijke micro-organismen zich snel kunnen vermeerderen en de stofwisseling daarvan snel verloopt.

Histamine ontstaat bij microbiologisch bederf van vis maar kan ook een bijproduct van fermentaties zijn.

Een groot aantal *Enterobacteriaceae* (m.n. *Morganella morganii*) en ook *Clostridium perfringens*, *Vibrio alginolyticus* en *Photobacterium phosphoreum* kunnen histidine decarboxyleren. De temperatuurgrens waarboven *Enterobacteriaceae* dat kunnen is ca 10°C. Sommige *Vibrio spp* en *Photobacterium spp* kunnen dat ook nog onder die grens. Lactobacilli zijn waarschijnlijk alleen bij gefermenteerde producten van belang <sup>1</sup>.

Verse vis bevat verwaarloosbare hoeveelheden histamine, < 0,1 mg/kg <sup>1</sup>. Vissen uit de families *Scombridae*, *Clupeidae*, *Engraulidae*, *Coryphaenidae*, *Pomatomidae* en *Scomberesocidae* kunnen veel histidine bevatten (tot 15 g/kg in tonijn), waardoor in deze vissen dus hoge concentraties histamine kunnen worden gevormd <sup>1</sup>.

In het algemeen geldt dat de gehalten aan biogene aminen stijgen bij aanwezigheid van vrije aminozuren (precursors), lage pH van het product, hoge zoutconcentratie en microbiële decarboxylase activiteit <sup>2, 3, 4, 5</sup>. Hierbij moet worden opgemerkt dat gevormde histamine door bepaalde bacteriën ook weer worden afgebroken door oxidase activiteit <sup>6</sup>. Temperatuurbeheersing van vangst tot consumptie, waarbij de temperatuur onder de 4,4°C wordt gehouden, is de enige effectieve methode om histaminevorming te voorkomen. De FDA heeft voor histamine in vis een uitgebreide HACCP handleiding geschreven <sup>7</sup>.

Tonijn en makreel zijn bekend vanwege het gevaar op histaminevorming. Maar naast makreelachtigen zijn ook andere vissoorten betrokken geweest bij voedselvergiftigingen (oa. sprat, sardines of pilchards, marlijn, ansjovis, haring). Door de globalisering komen de vissen niet enkel meer uit nabij gelegen zeeën, maar kunnen ze wereldwijd worden verhandeld en moet er rekening worden gehouden met de aanvoer van exotische vissoorten. Zo zijn er in de VS ook vissen betrokken geweest, die in Nederland (nog) niet alom aanwezig zijn, zoals abalone (zeeoor, *Haliotis*), mahi mahi (goudmakreel, *Coryphaena hippurus*), amberjack (ambermakreel, *Seriola rivoliana*) en bluefish (zeeforel, *Salmo trutta* of blauwbaars, *Pomatomus saltatrix*) <sup>8</sup>.

Ook in andere levensmiddelen kan histamine ontstaan door fermentatie of bederf. Histamine is aangetoond in groene olijven, kaassoorten, ham, worst, zuurkool, bepaalde gistextracten en wijn.

Histamine wordt niet afgebroken tijdens het koken, zodat het ook in gekookte levensmiddelen aanwezig kan zijn <sup>2,3</sup>.

In 2003 zijn in Nederland 64 vismonsters (9 submonsters per monster) genomen op visafslagen, groothandelsmarkten, visverwerkende inrichtingen en in detailhandel. Hiervan bevatte 61 minder dan 100 mg/kg. Drie monsters voldeden niet aan de wet: een monster haring bevatte max. 833 mg/kg, een monster sardines in blik bevatte max. 636 mg/kg en een monster tonijn max. 1254 mg/kg <sup>9</sup>.

In ander onderzoek werd in makreel en sardines tot 2000 mg histamine/kg, haring tot 479 mg/kg en tonijn tot 400 mg histamine per kg aangetoond <sup>10</sup>.

In totaal 11 leden van de EU rapporteerden in 2006 histamineonderzoek in visproducten van vis, die geassocieerd zijn met een relatief grote hoeveelheid histidine. Oostenrijk en Polen rapporteerden een matig aantal afwijkingen van de histaminenorm uit Verordening (EG) 2073/2005 bij niet enzymatisch gerijpte vis, terwijl andere landen geen afwijkingen of lage niveaus rapporteerden. Bij enzymatisch gerijpte vis rapporteerde Portugal 5 afwijkende batches van de 7 die werden onderzocht <sup>11</sup>.

In droge gefermenteerde worst is tot 360 mg/kg histamine aangetoond <sup>12</sup>.

In kaas zijn tot 900 mg/kg (Gouda), tot 1000 mg/kg (Camembert), tot 2100 mg/kg (Cheddar) tot 2500 mg/kg (Swiss) en tot 581 mg histamine per kg (Parmesan) gevonden <sup>10</sup>.

Histamine is in verschillende onderzoeken aangetoond in zuurkool tot 229 mg/kg in spinazie tot 60 mg/kg in broccoli 26 mg/kg, tomatenketchup 22 mg/kg <sup>10, 13, 14</sup>. Zelfs in olijfolie is histamine een keer in aanzienlijke hoeveelheden aangetoond (444 – 3012 ppm). Deze hoeveelheid histamine was niet tijdens het rijpen, maar tijdens opslag geproduceerd <sup>15</sup>.

Bij de wijnbereiding worden melkzuurbacteriën toegevoegd om het aanwezige appelzuur om te zetten in melkzuur, waardoor de smaak verbetert. Melkzuurbacteriën kunnen koolzuur afsplitsen van aminozuren waardoor biogene amines ontstaan. De hoeveelheden histamine zijn meestal laag, enkele tientallen milligrammen histamine per liter <sup>10, 16, 17</sup>. Hierbij bevatten rode wijnen in het algemeen meer biogene aminen (ook meer histamine) dan witte wijnen of rosé. Daarnaast is de productieregio, druivensoort en de techniek van invloed op de hoeveelheid. Er zijn technieken om wijn te produceren met een zeer lage hoeveelheid histamine <sup>17</sup>.

Ook in bier zijn lage concentraties histamine (enkele tot enige tientallen mg per liter) gevonden <sup>10, 18</sup>.

## Toxiciteit

De mens kan kleine hoeveelheden histamine 'ontgiftigen' m.b.v. de enzymen diamine oxidase (DAO), dat in het darmstelsel aanwezig is, en histamine-N-methyl transferase (HMT), dat aanwezig is in het darmstelsel en in de lever <sup>1</sup>.

Als mensen een overmaat histamine krijgen toegediend, ontwikkelt zich een snelle en heftige reactie met specifieke symptomen.

Er wordt geschat dat ziekte ontstaat boven de 1 mg histamine per kg lichaamsgewicht (ca 500 mg/kg levensmiddel). Maar er spelen meer factoren een rol bij de vergiftigingsreactie dan de zuivere histamine. Zo blijkt bedorven vis, die histamine bevat, giftiger dan dezelfde hoeveelheid histamine, die oraal wordt ingenomen. Er is ook een grote mate aan variatie in de hoeveelheden histamine in levensmiddelen gevonden, die betrokken waren bij vergiftigingen (van enkele tientallen ppm tot grammen histamine per kilogram levensmiddel). Er zijn diverse hypothesen getest, die de verschillen moeten verklaren en theorieën getest waarbij interactie met andere biogene aminen (oa. putrescine en cadaverine) een rol speelden. Echter geen van de verklaringen is bevredigend gebleken <sup>1</sup>.

Naast het risico voor gezonde mensen zijn er ook mensen die een histamine-intolerantie hebben. Door een verzwakt enzymatische afbraakmechanisme (veroorzaakt door genetisch of andere factoren minder goed

werkende DAO en HMT) zijn deze mensen ook gevoelig kleine verstoringen van het histamine metabolisme en dus voor lage hoeveelheden histamine in voedsel <sup>10</sup>.

Daarnaast remmen alcohol en acetaldehyde (wordt oa. in wijn gevonden) de werking van DAO, waardoor consumptie van alcoholische dranken de gevoeligheid voor histamine vergroten.

De incubatietijd is vaak erg kort, de symptomen zijn heftig en de ziekteduur is relatief kort.

De symptomen treden op tussen 5 minuten en 5 uur na consumptie, meestal al binnen een uur.

De meest voorkomende symptomen zijn: bloedstuwung naar het hoofd (Eng: flushing) en het gevoel van extreme hitte in het hoofd en de nek. Dit kan worden gevolgd door intense hoofdpijn, gevoelloosheid in handen en voeten, duizeligheid, hartkloppingen, heftige uitbarsting van kriebel, brandend gevoel in de mond en slikproblemen. Overige symptomen zijn buikpijn, misselijkheid en diarree.

De ziekte duurt meestal tussen de 1 en 4 uur <sup>2,3</sup>.

Histaminevergiftiging komt wereldwijd voor en is waarschijnlijk de meest voorkomende intoxicatie door consumptie van vis.

De grootste uitbraak tot nu toe vond plaats in 1973 in Japan. Er werden 2656 mensen ziek na het eten van een bepaalde gedroogde makreel (*Trachurus japonicus*) <sup>1</sup>.

In 2000 vond in Nederland een opmerkelijke uitbraak van histaminevergiftiging plaats. Bij een diner van een groep van 60 personen aten er 40 vis en 20 een vleesmaaltijd. Nog aan tafel kregen bijna alle viseters last van diarree, hoofdpijn, hartklopping en een opvallende roodheid van het lichaam. Niemand van de vleeseters kreeg klachten. Na bemonstering en onderzoek van de betrokken vis door de VWA bleek die 2090 – 2400 mg histamine per kg te bevatten. Na behandeling met antihistaminica herstelden de patiënten weer volledig. Het opmerkelijke van dit voorval is de duidelijke oorzaak, de snelheid waarmee het tafereel zich moet hebben voltrokken en de scherpe scheiding tussen de deelnemers van het diner die wel en niet ziek werden <sup>19</sup>.

In 2006 werden in Europa 71 uitbraken van histaminevergiftiging gerapporteerd, de meeste daarvan traden in Frankrijk op, 59. Verder rapporteerden Zweden 4 uitbraken, België en Denemarken elk twee. En Finland, Nederland, het Verenigd Koninkrijk en Noorwegen registreerden elk 1 uitbraak. M.u.v. één uitbraak waren alle gevallen gerelateerd aan vis.

In totaal werden 370 mensen getroffen, waarvan er 41 moesten worden opgenomen in een ziekenhuis.

Frankrijk rapporteerde ook de grootste uitbraak: 61 personen werden in een restaurant vergiftigd na het eten van vis <sup>11</sup>.

In de VS werden tussen 1998 en 2002 in totaal 118 uitbraken van histamine vergiftiging door consumptie van vis gerapporteerd. Hierbij waren 463 personen betrokken. De meerderheid van de gevallen werd veroorzaakt door tonijn, maar er waren ook enkele onverwachte levensmiddelen betrokken, o.a droge cereal, peterselie, en mango's <sup>8</sup>.

## Wet- en regelgeving

In Verordening 2073 /2005 <sup>20</sup> staan voor visserijproducten de volgende normen <sup>a</sup>:

	n	c	m (mg/kg)	M (mg/kg)
- producten van vissoorten <sup>b</sup>	9	2	100	200
- producten, die een enzymatische rijping in pekkel hebben ondergaan	9	2	200	400

Het gemiddelde van alle eenheden is kleiner dan of gelijk aan m;

Voor andere producten geldt de algemene regel in Verordening (EG) Nr. 178/2002<sup>21</sup> dat levensmiddelen niet in de handel mogen worden gebracht als deze onveilig zijn doordat deze schadelijk voor de gezondheid of ongeschikt voor menselijke consumptie zijn.

<sup>a</sup> n: aantal onderzochte eenheden

c: maximaal toegelaten aantal eenheden, dat meer dan m mg/kg histamine bevat

M: maximaal toegelaten hoeveelheid histamine in elk van de onderzochte eenheden.

<sup>b</sup> Het gaat om vissoorten met een hoog gehalte aan histidine zoals m.n. uit de families *Scombridae*, *Clupeidae*, *Engraulidae*, *Coryphaenidae*, *Pomatomidae* en *Scomberesocidae*

## Literatuur

- 1 Lehane, L. and J. Olley, 2000. Histamine fish poisoning revisited (review). *International journal of food microbiology* 58 1 – 20.
- 2 Jay, J.M., M.J. Loessner and D.A. Golden, 2005. *Modern Food Microbiology*, 7th ed. New York (Springer).
- 3 Mossel, D.A.A., J.E.L. Corry, C.B. Struijk and R.M. Baird, 1995. *Essentials of the microbiology of foods. A textbook for advanced studies*. Chichester etc. (John Wiley & sons). 151 – 152.
- 4 Eerola, S., A.R. Sagues, L. Lilleberg and H. Aalto, 1997. Biogenic amines in dry sausages during shelf life storage. *Zeitschrift Lebensmittel Untersuchung und Forschung* 205: 351 – 355.
- 5 Leuschner, G.K. and W.P. Hammes, 1999. Formation of biogenic amine in mayonaise, herring and tuna fish salad by lactobacilli. *International Journal of Sciences and Nutrition* 50:159 – 164.
- 6 Leuschner, R.G., M. Heidel and W.P. Hammes, 1998. Histamine and tyramine degradation by food fermenting microorganisms. *International Journal of Food Microbiology* 39 (1-2) 1-10
- 7 Anon, 2001. Scombrototoxin (histamine) formation: a chemical hazard. In: *Fish and fisheries products hazards and controls guidance, 3rd ed. June 2001*. U.S. Food & Drug Administration Center for Food Safety & Applied Nutrition, Washington. <http://www.cfsan.fda.gov/~comm/haccp4g.html>.
- 8 Lynch, M. et al, 2006. Surveillance for Foodborne-Disease Outbreaks --- United States, 1998—2002. *MMWR* SS 2006 / 55(SS10):1-34
- 9 Jonker, K.M., 2004. Histaminegehalten van bepaalde vissoorten *De ware(n)-chemicus* 34 (2) 94 – 98.
- 10 Maintz, L and N Novak, 2007. Histamine and histamine intolerance. *The American Journal of Clinical Nutrition* (85) 1185-1196.
- 11 Anon, 2007. The Community Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents, Antimicrobial Resistance and Foodborne Outbreaks in the European Union in 2006. *The EFSA Journal* (2007) 130: p 241-242 en 277
- 12 Suzzi, G. And F. Gardini, 2003. Biogenic amines in dry fermented sausages: a review. *International journal of food microbiology* 88: 41 – 54.
- 13 Taylor, S.L., M. Leatherwood and E.R. Lieber, 1978. Histamine in sauerkraut. *Journal of food science*, 43 (3) 1030
- 14 Brink, B. ten, et al. 1990. Occurrence and formation of biologically active amines in foods. *International journal of food microbiology* 11: 73 – 84
- 15 Rodriguez-jerez J.J. et al, 1994. Histamine, Putrescine and Cadaverine Formation in Spanish Semipreserved Anchovies as Affected by Time/Temperature *Journal of Food Science* 59 (5) 993 – 997
- 16 Subden, R.E. et al, 1979. Histamine content of Canadian wines determined by reverse phase high performance liquid chromatography. *American Journal of enology and viticulture* 30 (1) 19 - 21.
- 17 Ancín-Azpilicueta, C., A. González-Marco and N. Jiménez-Moreno, 2008. Current Knowledge about the Presence of Amines in Wine. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 48 (3) 257 - 275
- 18 Pavel Kalac, Vera Hlavatá and Martin Krížek, 1997. Concentrations of five biogenic amines in Czech beers and factors affecting their formation. *Food chemistry* 58 (3) 209 – 214.
- 19 Kraaijeveld, A en H van der A. Histaminevergiftiging na het eten van vis. *Infectieziekten Bulletin* 11 (9) 175 – 176
- 20 Verordening (EG) nr. 2073/2005 5 VAN DE COMMISSIE van 15 november 2005 inzake microbiologische criteria voor levensmiddelen.



- 21 Verordening (EG) Nr. 178/2002 van het Europees Parlement en de Raad van 28 januari 2002 tot vaststelling van de algemene beginselen en voorschriften van de levensmiddelenwetgeving, tot oprichting van een Europese Autoriteit voor voedselveiligheid en tot vaststelling van procedures voor voedselveiligheidsaangelegenheden.