

Tetrodotoxin*

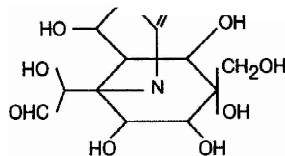
Name:

TAHARA (1897 in HALSTEAD, 1978) hat als erster das rein kristalline Kugelfischgift als Tetrodotoxin bezeichnet. Es wird auch Fugu-Toxin genannt. Der korrekte Ausdruck wäre nach HALSTEAD Tetrodotoxin. Es ist das reine kristalline Kugelfischgift, das von den Fischen der Gattung Tetraodon stammt (HALSTEAD, 1978).

Chemische Formel:

Die empirische Formel wird mit $C_{11}H_{17}O_8N_3$ angegeben (WOODWARD, 1964 in HALSTEAD, 1978; TORDA et al., 1973).

Strukturformel nach SIMS et al. (1986):



Beschaffenheit:

Bei Tetrodotoxin handelt es sich um Amino-perhydroquinolin. Das Molekulargewicht beträgt 319 (TORDA et al., 1973).

Es besitzt eine einzigartige heterozyklische Struktur (N.N., 1984). Nach SIMS et al. (1986) ähnelt die Struktur des Moleküls zum Teil dem Morphin. Das Toxin wurde als erstes von dem japanischen Kugelfisch Fugu (*Spheroides*) rubripes isoliert. Das Toxin wird in stark alkalischen bzw. sauren Lösungen zerstört (EVANS, 1969). Das Toxin wird nicht durch Kochen zerstört (N.N., 1984) und ist wasserlöslich (HALSTEAD, 1978).

HASHIMOTO et al. (1971) isolierten aus *Gobius Criniger* ein Toxin, welches wahrscheinlich identisch mit Tetrodotoxin ist. Der Fisch war verantwortlich für Vergiftungen in Taiwan. HALSTEAD (1967 in HASHIMOTO et al., 1971) hat allerdings den Fisch in die Klasse der Ciguatoxin-Fische eingegliedert.

Vorkommen:

Die meisten Fischvergiftungen durch Tetrodotoxin sind auf den Genuß von Kugelfisch zurückzuführen und werden deshalb auch als Kugelfischvergiftungen bezeichnet. Dies spielt in Japan und China eine große Rolle. Dieser als Fugu bezeichnete Fisch wird in Japan als Delikatesse betrachtet (HASHIMOTO, 1979).

In Japan nimmt man das offensichtliche Risiko in Kauf, weil man die sich nach dem Genuß des Fisches einstellenden Effekte besonders schätzt. Diese Effekte beinhalten ein Wärmegefühl, Erröten, geringgradige Parästhesie der Zunge und der Lippen und Euphorie (DAVIS, 1983).

Etwa 50 Vergiftungsfälle werden jährlich in Japan registriert. 60-70% der Nahrungsmittelvergiftungen sind dort auf Tetrodotoxin zurückzuführen (HASHIMOTO, 1979).

Die verursachenden Vektoren gehören der Gattung der Tetraodontiformes an. In subtropischen und tropischen Regionen der Erde sind tetraodontiforme Fische ein öffentliches Gesundheitsproblem. Sie kommen zwischen dem 47. Grad nördlicher und südlicher Breite vor. *Mola mola* (Linnaeus) sind außerdem bis zum 67. Grad nördlicher Breite anzutreffen (HALSTEAD, 1978).

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

Tetrodotoxin ist in den Eingeweiden und besonders in der Leber- und den Ovarien vorhanden. Die Toxizität ist allerdings saisonal abhängig. Die Toxizität korreliert mit dem Fortpflanzungszyklus und ist bei weiblichen Tieren höher. Höchste Toxin-Werte findet man kurz vor und während der maximalen Gonadenaktivität (DAVIS, 1983; HALSTEAD, 1978) im März und April (HASHIMOTO, 1979).

Die Toxizität des Kugelfisches ist abhängig vom Fischtyp, Geschlecht und Saison. Das meiste Toxin wird in den Gonaden, in der Leber und in der Haut gefunden (N.N., 1984).

Nach DAVIS (1983) und HALSTEAD (1978) findet sich das Toxin außer in der Haut, der Leber und den Ovarien auch im Verdauungstrakt. Zu bestimmten Zeiten ist auch die Muskulatur giftig (HALSTEAD, 1978). Tetraodontiforme sind zwar äußerlich erkennbar, aber es sind keine Merkmale vorhanden, die auf eine eventuelle Giftigkeit schließen lassen (HALSTEAD, 1978).

Bemerkenswert ist der Unterschied im Toxin-Gehalt bei verschiedenen Populationen der gleichen Spezies (HALSTEAD, 1978), aber auch Individuen innerhalb einer Population können unterschiedliche Toxin-Gehalte zeigen (HASHIMOTO, 1979). Dies mag mit unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten zusammenhängen. Man nimmt an, daß das Tetrodotoxin über die Nahrung aufgenommen wird oder daß zunächst eine nichttoxische Vorläufersubstanz von Tetrodotoxin über die Nahrung aufgenommen und dann im Fisch zum Tetrodotoxin umgewandelt wird (HALSTEAD, 1978).

Auch wurden toxische Kugelfische sowohl im Salzwasser als auch im Süßwasserfisch gefunden (HALSTEAD, 1978).

Es ist möglich, daß der Kugelfisch zusätzlich zu seiner endogenen Synthese von Tetrodotoxin auch als Vektor von Tetrodotoxin oder Ciguatoxin in Frage kommt (HALSTEAD, 1978).

Fütterungsversuche ergaben, daß Tetrodotoxin von einem Fisch auf den anderen übertragen werden kann. Giftiges Kugelfischfleisch wurde an ungiftige Fische (*Leptocottus armatus*, *Paralabrax clathratus*) verfüttert. Die Tiere wurden innerhalb von zehn bis 15 Tagen giftig, ohne selbst Schaden zu nehmen (HALSTEAD, 1978).

Kugelfische, die von Menschen gezüchtet werden, enthalten kein Tetrodotoxin (DAVIS, 1973).

Nach HASHIMOTO (1979) kann von einigen Kugelfischspezies in der Haut Tetrodotoxin sezerniert werden.

Dies kann aber nicht mit letzter Sicherheit bestätigt werden. Bemerkenswert ist außerdem, daß eine schwarze oder blaugrüne Haut von Kugelfischen ungiftig ist, während eine rötlich-braune Haut hoch toxisch ist (HASHIMOTO, 1979).

Wirkungscharakter:

TTX ist eines der stärksten nichtpeptidischen Neurotoxine (N.N., 1984). Nach T ORDA et al. (1973) ist es das stärkste Nichtprotein-Toxin. Es verhindert die Entstehung von Aktionspotentialen, indem es die spannungsabhängigen Natriumkanäle der erregbaren Nerven- und Muskelzellmembranen blockiert (N.N., 1984).

TTX ist eine der wirkungsvollsten Substanzen, die die Entstehung von Aktionspotentialen in erregbaren Zellen beeinflussen kann.

Es blockiert den Anstieg der Natriumpermeabilität (SHIOMI et al., 1985) ohne Beeinträchtigung der Kaliumpermeabilität. Es wirkt bei einer sehr niedrigen Konzentration (HASHIMOTO, 1979). Veratrin wirkt antagonistisch zu TTX im Hinblick auf die Natriumpermeabilität. Die Eigenschaften der Veratrin-Analoga beruhen auf einer Verlängerung der einzelnen Skelettmuskelkontraktionen (R UMP et al., 1977).

Im Tierversuch könnt TTX vollständig die Muskelzeldepolarisation von Ciguatoxin umkehren, welche die Natriumkanäle in Muskelzellen öffnet (GILLESPIE et al., 1986).

Tetrodotoxin wird schnell im Gastrointestinaltrakt resorbiert (EVANS, 1969).

Die strukturelle Ähnlichkeit mit dem Morphinmolekül erklärt möglicherweise die narkotische Aktivität von TTX durch Interaktion mit einem Narkoserezeptor (SIMS et al., 1986).

Die klinischen Erscheinungen haben ihren Ursprung in der Verteilung im Körper und einer Blockierung der Axone. TTX kann die Nerven mit Acetylcholin als Transmitter blockieren, das sind v.a. die somatischen, die motorischen und die sympathischen Nerven im zentralen, peripheren und autonomen System. TTX wirkt direkt an der Medulla, wo die Chemorezeptoren geschaltet werden und führt zu wiederholten Erbrechen, was für viele TTX-Vergiftungen typisch ist. TTX verursacht eine Atemdepression durch die direkte Beeinflussung der Medulla oblongata, sowie durch die Blockade der Atemmuskulatur. Bei einer hohen TTX-Konzentration geht das Gift auf die Skelettmuskulatur, glatte Muskulatur und Herzmuskulatur über (SIMS et al., 1986). Die einzelnen Wirkungen an den Nerven sind deshalb von besonderer Bedeu-

tung, weil die Therapie sich von der einer Curärevergiftung dadurch unterscheidet, daß es nicht direkt am Acetylcholin-Rezeptor der neuromuskulären motorischen Endplatte wirkt. Für TTX existiert ein eigener Rezeptor (nicht identisch mit dem Rezeptor für Saxitoxin), der sowohl außen an der Zellmembran bei den Natriumkanälen als auch zwischen den Natrium- und Kalium-Kanälen lokalisiert ist. Es ist unbekannt, ob diese Bindungsstellen mit denen für Amantadin verwandt sind, denn TTX ist ein Lokalanästhetikum und besitzt einen amantadinähnlichen Teil (SIMS et al., 1986).

Entgegen anderer Angaben konnte der Cholinesterase-Inhibitor Edrophonium mit Erfolg von TORDA et al. (1973) eingesetzt werden. Bei einem Patienten konnte die Gabe Edrophonium während der Erholung die Wiederherstellung der Muskelkraft beschleunigen. Der verbesserte Zustand konnte durch Verabreichung von Neostigmin gehalten werden. Diese Beobachtung unterscheidet sich von der anderer Forscher und bedarf daher einer einhergehenderen Studie.

Toxizität:

Die letale Dosis für eine Maus beträgt bei intraperitonealer Injektion 8 ppb, für einen Goldfisch 10 ppb und für einen Frosch 12 ppb (HASHIMOTO, 1979).

Die LD₅₀ für Katzen ist 200 ppb (oral), für Mäuse beträgt sie 10 ppb (intraperitoneale Injektion) (TORDA et al., 1973).

Nach EVANS (1969) beträgt die letale orale Dosis für einen Erwachsenen ca. 1~2 mg.

Nach HASHIMOTO (1979) wird die letale Dosis für den Menschen auf 200 000 Mäuseeinheiten geschätzt. Eine Mäuseeinheit wird hier definiert als das Gewicht einer Maus in Gramm, die durch ein Gramm toxischen Gewebes getötet wird.

Fische, die Träger von Tetrodotoxin sind, besitzen eine hohe Resistenz gegenüber dem Toxin (HASHIMOTO, 1979).

Nachweis:

Richtlinien, die die Diagnosestellung erleichtern (Centers for Disease Control, 1979) sind:

- Nachweis von Tetrodotoxin im Fisch oder
- Nachweis, ob Kugelfische epidemiologisch in Erscheinung treten.

Der Nachweis wird nach HASHIMOTO (1979) entweder durch den Mäusetest erbracht oder durch den Bioassay. Der Bioassay wird mit dem präparierten Vagus eines Rattenmagens vorgenommen. Er ist weit empfindlicher als der Mäusetest. Die Fähigkeit, die Magenkontraktion zu verhindern, wird als Index definiert. Mitunter wird auch die Abnahme des Aktionspotentials im Nervus ischiadicus eines Frosches bestimmt, als Bestimmungsmethode für TTX-Mengen im Nanomol-Bereich.

Nach HALSTEAD (1978) sind keine gesicherten Daten darüber zu erhalten, daß Tetrodotoxin-Vergiftungen durch Labornachweis diagnostiziert wurde.

Differentialdiagnose:

Differentialdiagnostisch ist eine Saxitoxin-Vergiftung abzuklären. Obwohl es sich bei beiden Toxinen um unterschiedliche Substanzen handelt, die außerdem von verschiedenen Organismen gebildet werden, ist ihre toxikologische Wirkung außerordentlich ähnlich, so daß oft eine Unterscheidung nicht möglich ist. Der Haupteffekt beider Toxine beruht auf Muskelschwäche, die bis zur Lähmung führen kann und auf einer Beeinträchtigung der Sensorik (EVANS, 1969).

Auch nach DUFVA et al. (1976) sind die Symptome einer Tetrodotoxinvergiftung ähnlich einer Vergiftung mit Ciguatoxin (gastrointestinale, kardiovaskuläre und nervöse Beschwerden, Tod durch Atemlähmung).

Symptome:

Die Inkubationszeit und die Art der Symptome einer Kugelfischvergiftung variieren stark. Die Inkubationszeit beträgt in der Regel zehn bis 45 Minuten. Es wurden aber auch drei Stunden und mehr beobachtet (HALSTEAD, 1978). Die Symptome sind abhängig von der Person und der aufgenommenen Giftmenge. In der Regel sind jedoch Blässe, Parästhesie der Lippen und Zunge, Schwindelgefühl und Ataxie vorhanden. Die Parästhesie wird von den meisten Patienten als ein prickelndes oder stechendes Gefühl empfunden. Sie befällt später Finger und Zehen und schließlich kann sie sich über die Extremitäten ausbreiten. Allmählich geht die Parästhesie in Taubheit über. Es kann sogar der ganze Körper von einer Empfindungslosigkeit

betroffen sein. Ist dies der Fall, haben die Patienten das Gefühl, als ob ihre Körper schwebten. Hypersalivation, starkes Schwitzen, extreme Schwäche, Kopfschmerzen, Untertemperatur, abnehmender Blutdruck und ein schneller schwacher Puls sind normalerweise frühe Anzeichen. Manchmal sind auch gastrointestinale Symptome vorhanden. Während der Initialphase sind die Pupillen verkleinert, später entsteht Mydriasis. Mit fortschreitender Erkrankung werden die Augen starr und der Pupillar- und Corneareflex fehlen. Mit Eintritt der Parästhesie kommt es auch bald zu respiratorischer Insuffizienz und Zyanose. Muskelzuckungen nehmen zu und eine schlaffe Lähmung kann folgen. Meist tritt zuerst eine Lähmung im Rachen und Larynx auf, begleitet von Aphonie, Dysphagie und vollständige Aphagie. Schließlich tritt durch Paralyse der Extremitätenmuskulatur Bewegungsunfähigkeit ein. Kurz vor dem Tod werden die Augen glasig. Meistens bleibt der Patient bei Bewußtsein und die geistigen Fähigkeiten sind bis kurz vor dem Tod uneinträchtigt (HALSTEAD, 1978).

Nach N.N. (1984) ist die Inkubationszeit relativ kurz. Als Initialsymptome treten prickelnde und stechende Gefühle in Gesicht und Gliedmaßen auf. Später kann es zu Ataxie, Gefühllosigkeit und Paralyse des gesamten Körpers kommen. Respiratorische Insuffizienz und Tod können folgen. Starkes Schwitzen, Hypothermie und Hypotension setzen ein. Wenn der Tod eintritt, dann meist innerhalb von 24 Stunden aufgrund einer Atemlähmung. Die Patienten bleiben bis kurz vor ihrem Tod bei Bewußtsein. Opfer von Kugelfischvergiftungen wurden versehentlich als tot erklärt (im Leichenschauhaus aufgewacht) (N.N., 1984; HALSTEAD, 1978).

Der Tod tritt bei hochgradigen Vergiftungen innerhalb von $\frac{1}{2}$ Stunden ein, meistens jedoch innerhalb von vier bis sechs Stunden (HALSTEAD, 1978; HASHIMOTO, 1979), spätestens nach acht Stunden (HASHIMOTO, 1979) bzw. 24 Stunden (HALSTEAD, 1978).

Es wurden Fälle bekannt, in denen die Patienten innerhalb von 17 Minuten nach Fischgenuß starben (HALSTEAD, 1978).

Therapie:

Tetrodotoxin wirkt nicht antigen.

Angezeigt ist die orale Gabe von Medizinalkohle (10 g), Atropin (i.v./i.m., 0,5 mg) bei Bradykardie, physiologische Kochsalzlösung (i.v., 60 bis 100 ml/Stunde) und eine Kalium-Substitution. Auch eine Magenspülung ist sinnvoll (SIMS et al., 1986).

Im fortgeschrittenen Stadium ist eine künstliche Beatmung und die Erhaltung eines konstanten Blutdrucks notwendig. Von Erfolgen mit Epinephrin und hinterher Hypophysenextrakt wurde berichtet. In schwersten Fällen stirbt der Patient trotz künstlicher Beatmung an Hirnödemen (HALSTEAD, 1978).

Nach TORDA et al. (1978) sind drei wesentliche Punkte bei der Therapie zu beachten:

- Freihalten der Luftwege, Aufrechterhaltung der Atmung,
- Stabilisierung des Kreislaufs und der Nierenfunktion
- und Behandlung von Herzrhythmusstörungen.

Kohle bzw. Magenspülung sind in jedem Fall bis drei Stunden nach Giftaufnahme gerechtfertigt.

Bewegungsunfähige Patienten müssen stündlich zur Verhinderung von Druckstellen gedreht werden. Der Einsatz von Analeptika, Vitamin B₆ und Calcium könnte einen Effekt auf die Entstehung der Aktionspotentiale haben.

Besonders zu beachten ist, daß Strychnin oder Pralidoxim zusammen mit Atropin im Tierversuch positive Wirkung zeigten (GOLIN et al. 1969).

Eine Verabreichung von Emetika (Apomorphin), Laxantien und Enema sind in den ersten Stunden nach Giftaufnahme sinnvoll (HALSTEAD, 1978).

Untersuchungen von Kombinationspräparaten zur Therapie aus Naxolon und Cystein sollte ebenso wie die Entwicklung eines spezifischen Antagonisten für TTX, z.B. aus monoklonalen Antikörpern, dringend erfolgen (SIMS et al, 1980).

Prophylaxe:

In Japan soll man Kugelfisch nur in einem first class-Restaurant essen, das einen speziellen Koch mit Lizenz beschäftigt.

Da es für den Verbraucher keine verlässlichen Methoden gibt, festzustellen, ob Fische toxisch sind oder nicht, sollte man ungeachtet der Spezies alle Eingeweide und die Haut und Gonaden grundsätzlich entfernen, da die nichttoxischen Hoden oft mit den toxischen Ovarien verwechselt werden (HALSTEAD, 1978).

Die sicherste Methode, sich vor einer Vergiftung zu schützen, ist das Nichtverzehren aller tropischen Formen, da Tetrodotoxin auch durch Erhitzung (Kochen, Sterilisierungsvorgänge) nicht zerstört werden kann. Sofern tropischer Fisch doch gegessen wird, soll man den gefangenen Fisch sofort ausweiden und nur das Fleisch verwenden. Dieses soll in Streifen geschnitten, drei bis vier Stunden gewässert, zwischendurch ausgedrückt und das Wasser gewechselt (Gift ist wasserlöslich) werden.

Da durch Tetrodotoxin keine Immunität ausgebildet wird, besteht das Risiko immer wieder bei erneutem Verzehr.

Besonderheiten:

Tetrodotoxin ist Bestandteil von Voodoo-Zaubergetränken (DAVIS, 1983; N.N., 1984).

Kasuistik:

SIMS et al. (1986) beschreiben einen milden Vergiftungsfall eines 45 Jahre alten Patienten. Der Patient aß gekochte Kugelfischleber. Sechs Stunden nach der Mahlzeit kam es zu Diarrhoe, zehn Stunden nach der Mahlzeit kam es zu Vomitus und 13 Stunden nach der Mahlzeit entwickelte sich eine generalisierte Parästhesie, ein prickelndes Gefühl an den Händen, eine generalisierte Muskelschwäche, Parästhesie an Lippe und Zunge, eine leichte Diaphoresis und Mylagie. 24 Stunden nach der Mahlzeit wurde er mit Atropin (0,5 mg i.v.) und physiologischer Kochsalzlösung behandelt. Im Krankenhaus zeigten sich Hypotension, Bradykardie und Hyporeflexie mit progressivem Charakter und Atembeschwerden.

Literatur:

- Centers for Disease Control, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service: Foodborn Disease: Annual Summary 1978. Atlanta, Georgia, Nov (1979)
- DAVIS, E.W.: The Ethnobiology of the Haitian Zombi. *J Ethnopharm*, 9, 85-104 (1983)
- DURFRA E., LOISON G., HOLMSTED B.: Duboisia myoporoides: native antidote against ciguatera poisoning. *Tox* 14,55-64(1976)
- EVANS, M.H.: Mechanism of Saxitoxin and Tetrodotoxin poisoning. *Brit med bull*, 25, 263-267 (1969)
- GILLESPIE N.C., LEWIS, R.J., EARN, H.J., BURKE, A.T.C., HOLMES, M.J., BOURKE J.B., SHIELS, W.J.: Ciguatera in Australia. *Med J Austr*, 145,584-590 (1986)
- HALSTEAD B.W.: Poisonous and Venomous Marine Animals of the World. Darwin Press, Princeton, New Jersey (1978)
- HASHIMOTO Y.: Marine toxins and other bioactive marine metabolites. Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 70-91(1979)
- HASHIMOTO Y., NOGUCHI T.: Occurrence of a Tetrodotoxin-like Substance in a Goby *Gobius Criniger*. *Toxicol* 79-84(1971)
- N.N.: Puffers, gourmands, and zombification. *Lanc*, 2, 1220-1221 (1984)
- NARAHASHI T.: Mechanism of action of tetrodotoxin and saxitoxin on excitable membranes. *Fed proc* 1124-1132(1972)
- RUMP, S., RABSZTYN T.: Effects of some veratrine-like agents on the muscular blocking action of Tetrodotoxin. *Toxicon*, 15, 521-528 (1977)
- SHIOMI K., NAKA H., YAMANAKA H., KIKUCHI T.: Detection of tetrodotoxin-like Compounds in two species of puffer fishes (*Lagocephalus lunaris lunaris* and *Fugu niphobles*). *Toxicon*, 23, 331—336 (1985)
- SIMS, J.K., OSTMAN D.C.: Pufferfish Poisoning: Emergency Diagnosis and Management of Mild Human Tetrodotoxin. *AnnEmergMed*, 15,1094-1098 (1986)
- TORDA T.A., SINCLAIR E., ULYATT D.B.: Puffer Fish (Tetrodotoxin) Poisoning Clinical Record and Suggested Management. *Med J Austr*, 1,599-602 (1973)
- WOODWARD, R.B.: The structure of tetrodotoxin. *Pure Appl Chem*, 9,49-74 (1964)