



## FACT SHEET

# Tetrodotoxin (TTX)

## 1. Allgemeines

Tetrodotoxin und seine Analoga (TTXs), ebenfalls Neurotoxine, sind weit verbreitet sowohl in marinen als auch in terrestrisch lebenden Organismen. Kugelfische (Tetraodontidae) gelten heute als bekannteste Vertreter, die TTX-Intoxikationen hervorrufen.

TTX ist auf der NATO-Liste der gefährlichen Toxine aufgeführt. Die Australien Gruppe führt TTX als eines von 19 Toxinen in der Kontrollliste. TTX ist resistent gegen Kochen und wird auch nicht durch Proteasen im Magen trakt zerstört.

Vergiftungen mit TTX sind immer lebensbedrohlich. Tetrodotoxin blockiert die spannungsabhängigen Natriumkanäle. In der neurologischen Forschung wird Tetrodotoxin häufig verwendet, um als Inhibitor selektiv Natriumkanäle zu blockieren.

## 2. Chemische Struktur und Eigenschaften

Die Struktur von TTX wurde 1964 aufgeklärt und 1972 wurde das Racemat erstmals synthetisiert. Bei TTX und seinen Derivaten handelt es sich um Aminoperhydroxychinazolin-Derivate, die als Zwitterionen vorliegen, und deren Polarität vergleichbar ist mit Saxitoxin. TTX enthält allerdings nur eine positiv geladene Guanidino-Gruppe, wobei das Kation resonanzstabilisiert ist. TTX besitzt eine einzigartige heterozyklische Struktur. Nach SIMS et al. (1986) ähnelt die Struktur des Moleküls zum Teil dem Morphin. Das Toxin ist wenig wasserlöslich, gut löslich ist TTX in verdünnten Säuren, z.B. 0.03 M Essigsäure.

## 3. Toxikologie

Tetrodotoxin blockiert die spannungsabhängigen Natriumkanäle myelinisierter Neuronen. Bereits Konzentrationen von  $10^{-9}$  bis  $10^{-8}$  mol/l reichen für diese Blockade aus. Die Bindung an den Natriumkanalrezeptor erfolgt reversibel, wobei TTX mit seiner Guanidinogruppe das von seiner Hydrathülle umgebene Natriumion imitiert. Durch das Ausbleiben der Aktionspotentiale wird die Nerven- und Muskelerregung unterbunden. Daraus folgen motorische und sensible Lähmungen.

Der Wirkmechanismus ist ähnlich wie beim Saxitoxin. Die Toxizitäten der verschiedenen TTX Analoga sind dabei stark unterschiedlich. So handelt es sich bei 5-deoxyTTX, trideoxyTTX und anhydroTTX um nicht toxische Analoga, während TTX und seine epi-Formen mit einer LD<sub>50</sub> von 8-20 µg/kg bei oraler Aufnahme und 8 µg/kg bei intravenöser Gabe stark toxisch sind. Das Toxin kann oral, inhalativ und dermal aufgenommen werden. Tetrodotoxin zählt zu den stärksten Nicht-Protein-Giften und wird hinsichtlich seiner Toxizität nur von wenigen anderen Giften wie beispielsweise Maitotoxin übertroffen.

**Die letale orale Dosis TTX für einen Erwachsenen wird in verschiedenen Quellen mit 0.5 - 1.5 mg angegeben.**

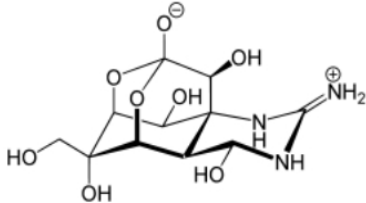
Strukturformel	
	
Allgemeines	
Name	Tetrodotoxin
Summenformel	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub>
CAS-Nummer	4368-28-9
PubChem	<a href="#">5460547</a>
Kurzbeschreibung	farb- und geruchloser Feststoff
Eigenschaften	
Molare Masse	319,27 g·mol <sup>-1</sup>
Aggregatzustand	fest
Löslichkeit	gering löslich in Wasser <sup>[1]</sup>
Sicherheitshinweise	

Abb. 1: Eigenschaften von TTX  
(Quelle: Wikipedia)

## 5. Analytik

Die hohe Toxizität von TTX erfordert sehr niedrige Nachweisgrenzen der Analysemethoden. Eine eindeutige Identifikation sowie eine exakte Quantifizierung von TTX und TTXs ist sehr wichtig für die Lebensmittelüberwachung und in klinischen Proben nach Vergiftungen. Auch für pharmakologische Studien mit diesen Substanzen werden empfindliche und selektive Nachweismethoden benötigt.

Der Maus-Bioassay stellt, wie bei vielen anderen marinen Toxinen, das Standardverfahren zur Toxizitätsbestimmung dar. Mit diesem Test kann aber nicht zwischen PSP-Toxin- und TTX-Vergiftungen unterschieden werden, da beide Gruppen von Neurotoxinen ähnliche Wirkungen aufweisen. Der Mangel an Spezifität und ethische Bedenken bezüglich der Tierversuche führten zur Entwicklung chemischer Analysemethoden.

Aus diesem Grund wird heute bei der Detektion von TTX und seinen Analoga auf HPLC Methoden mit MS-Kopplung gesetzt, denn hier ermöglichen die Kombination aus hoher Trennleistung und tiefen Detektionslimits eine eindeutige Quantifizierung von TTXs. Die Auftrennung der Proben erfolgt fast ausschliesslich auf ZIC-HILIC® HPLC-Säulen. Im LABOR SPIEZ ist ein solches LC-MS-Verfahren als nicht akkreditiertes Verfahren etabliert.

## 5. Literatur / Informationen

- [1] Wikipedia; Freie Enzyklopädie (<http://de.wikipedia.org/wiki/Tetrodotoxin>)
- [2] M. Diener, Dissertation - Entwicklung von chromatographischen Analyseverfahren zur Bestimmung von Neurotoxinen aus Lebensmitteln mariner Herkunft; Friedrich-Schiller-Universität Jena, 2008.
- [3] Dauderer - Klinische Toxikologie - 105. Ere.-Lfg. 4/96.
- [4] E. Teuscher, U. Lindequist: Biogene Gifte; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2010.
- [5] L. M. Botana: Seafood and freshwater toxins; CRC Press, Taylor & Francis Group, 2014.
- [6] Chung-Him Yu: Rapid screening of Tetrodotoxin in urine and plasma of patients with puffer fish poisoning by HPLC with creatinine correction; Food Additives and Contaminants; Vol. 27, NO. 1, January 2010, 89-96.
- [7] Universität Jena: LC-MS-Bestimmung von Tetrodotoxin (TTX) aus Fischen; Versuchsanleitung; Hydrophilic Interaction Chromatography (HILIC) sowie MS-Bestimmung von Tetrodotoxin und seiner Analoga. ([https://www.uni-jena.de/unijenamedia/-p-36938.pdf?rewrite\\_engine=id](https://www.uni-jena.de/unijenamedia/-p-36938.pdf?rewrite_engine=id)).
- [8] Bonnie Mei-Wah Fonga et al.: Development and validation of a high-throughput double solid phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of tetrodotoxin in human urine and plasma; Talanta 83 (2011) 1030-1036.
- [9] Margaret A. O'Leary et al.: Use of high performance liquid chromatography to measure Tetrodotoxin in serum and urine of poisoned patients; Toxicon 44 (2004) 549-553.
- [10] M. Schär: Untersuchungen zur Trennung von polaren CWÜ-relevanten Verbindungen mit Hydrophilic Interaction Chromatography (HILIC) und dem LC/MS System Agilent 1200-AB/MDS Sciex 3200QTrap, LABOR SPIEZ, Laborbericht LS 2012-05.
- [11] I. Putzier, S. Frings: Tiergifte in der biomedizinischen Forschung; Vom Jagdgift zur neuen Schmerztherapie; Biologie in unserer Zeit, 32. Jahrgang 2002, Nr. 3.

LABOR SPIEZ 09.03.2016/AW