

# Tetrodotoxin und die Morgendämmerung der Ionenkanalpharmakologie



*Von Toshio Narahashi*

Der Kugelfisch gilt in Japan als größte Fischdelikatesse (Abb.). Allerdings macht das Gift Tetrodotoxin (TTX), das der Fisch enthält, ihn für den Verzehr sehr gefährlich, und es ist eine besondere Lizenz erforderlich, um in Japan den Kugelfisch in einem Restaurant servieren zu dürfen. Dennoch versuchen einige „Fischliebhaber“,

sich mithilfe eines tauben Gefühls an den Lippen ein gewisses Hochgefühl zu verschaffen, indem sie ein kleines Stück der Ovarien oder der Leber des Fisches essen, in denen TTX enthalten ist. Das führt manchmal zu unbeabsichtigten Todesfällen, wenn das Zwerchfell aufgrund der Blockade von Nerven und Muskeln gelähmt wird. Inzwischen ist TTX auch eine Quelle des Hochgefühls in der Neurophysiologie geworden.

Kurz nach Beginn meiner wissenschaftlichen Laufbahn an der Universität von Tokio stieß ich auf sehr interessante Veröffentlichungen von Hodgkin, Huxley und Katz, für die sie die Spannungsklemmenmethode umfassend angewendet hatten (die ursprünglich von Cole entwickelt worden war). Das war die Geburtsstunde der Ionenkanaltheorie der Nervenregung. Damals habe ich die Idee entwickelt, dass sich die Wirkmechanismen verschiedener Substanzen durch deren Effekt auf Ionenkanäle erklären lassen. Die Handhabung der Spannungsklemme war allerdings damals außerordentlich schwierig.

1959 entdeckte ich jedoch eine sehr spezifische und potenziell bedeutsame Wirkung des Kugelfischtoxins TTX. Durch Messung von Aktionspotenzialen an Skelettmuskeln vom Frosch mit einer intrazellulären Mikroelektrode stellten wir fest, dass TTX die Aktionspotenziale durch selektive Hemmung der Natriumkanäle blockiert, ohne jedoch die Kaliumkanäle zu beeinflussen. Für eine Bestätigung dieser Schlussfolgerung waren jedoch Experimente mit der Spannungsklemme erforderlich.

Ich berichtete 1960 auf dem Japanese Pharmacology Meeting von der TTX-Untersuchung. Im Auditorium waren nur zwei junge Pharmakologen anwesend, die mit Ionenkanälen vertraut waren, und es kam zu intensiven Diskussionen. Dr. Masanori Otsuka und Dr. Makoto Endo sind seitdem für mich gute Freunde geworden.

Am Tag, an dem ich 1961 in die USA abreiste, steckte mir Dr. Norimoto Urakawa, ein Mitarbeiter bei den TTX-Untersuchungen, eine kleine Phiole mit TTX zu. Wir hofften, dass wir eines Tages die Gültigkeit unserer Hypothese der TTX-Wirkung mithilfe der Spannungsklemmenmethode würden beweisen können.

Die Möglichkeit dazu erhielt ich Ende 1962 am Duke University Medical Center. Dr. John W. Moore, ein Experte

auf dem Gebiet der Spannungsklemme, und ich dachten, wir könnten die TTX-Experimente abschließen, bevor ich nach Japan zurückkehrte, um ein Einwanderungsvisum zu erhalten. Wir führten in der Weihnachtszeit praktisch Tag und Nacht Experimente mit Riesenaxonen von Hummern durch, wobei uns William Scott (damals ein Medizinstudent) unterstützte. Die Methode war sehr schwierig, dennoch gelang es uns, genügend Ergebnisse für eine Veröffentlichung zu erhalten. Ich nahm die gerade entwickelten Kleinbildfilme der Ionenstrommessungen, kaum dass sie getrocknet waren (es gab damals noch keine Computer), zur Auswertung mit nach Japan. Nach Einreichen des Manuskripts erhielt ich eine erste Anfrage nach einer TTX-Probe – schnell vom Gutachter ans Ende seiner Anmerkungen geschrieben.

Dieser 1964 erschienene Artikel, der eindeutig die selektive und vollständige Blockierung von Natriumkanälen durch TTX belegte, markierte den Beginn einer neuen Epoche. In den frühen 1960er-Jahren war es undenkbar, Chemikalien oder Gifte als Hilfsmittel für die Untersuchung der Ionenkanalfunktion zu verwenden. TTX wird seit damals aufgrund seiner hochspezifischen Wirkung häufig als chemisches Hilfsmittel eingesetzt, um die Funktionsweise von Natrium- und anderen Kanälen zu untersuchen. Die TTX-Experimente inspirieren völlig neue Ansätze für die Erforschung der Wirkung diverser Medikamente, Toxine und anderer chemischer Verbindungen auf neuronale Rezeptoren und Ionenkanäle, ein Gebiet, das sich jetzt in der biomedizinischen Forschung gut entwickelt hat.

