



### Einleitung

Ähnlich wie die Elektrolyt-Homöostase ist auch der intrazelluläre pH-Wert (pHi) von Neuronen besonders intensiv kontrolliert. Dieses geschieht beispielsweise durch spezielle membranständige Systeme, die Säureäquivalente in die Zelle hinein und wieder heraus transportieren können [1,2]. Die Regulation des pHi dient unter anderem der Steuerung der neuronalen Erregbarkeit, da eine Erregbarkeitssteigerung in den meisten Neuronen den pHi senkt und vice versa eine intrazelluläre Ansäuerung im Sinne einer negativen Rückkopplungs-Schleife die Erregbarkeit wieder senkt [1,2]. Änderungen des pHi haben darüber hinaus Einflüsse auf fast jede Zellfunktion [1,2].

### Methode

Da über die Wirkung von Neuropsychopharmaka auf die H<sup>+</sup>-Homöostase wenig bekannt ist, wurden diesbezüglich mehrere Antipsychotika, Antidepressiva, Antikonvulsiva und Lithium untersucht. Als Modell wurden hippocampale CA3-Neurone in Gewebeschnitten (vom Meerschweinchen) eingesetzt, die mit dem intrazellulären pHi-Indikator BCECF gefärbt worden waren [1,2].

### Ergebnisse/Diskussion

In therapeutischen und supratherapeutischen Konzentrationen veränderten alle gemessenen Antipsychotika, die meisten Antidepressiva und gut die Hälfte aller untersuchten Antikonvulsiva reversibel den pHi dieser Neurone (Abb.1 u. 2, Tab 1). Eine detaillierte Methoden- und Ergebnisdarstellung sowie Diskussion findet sich in

[1] Bonnet U et al (2010), British Journal of Pharmacology 159: 474–483. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2825368/>  
 [2] Bonnet U und Wiemann M (2012), Fortschritte Neurologie Psychiatrie 80: 201-12.

**Fazit**  
 Obwohl diesbezüglich noch bestätigende In-vivo-Experimente fehlen, soll auf die mögliche pHi-Aktivität von Neuropsychopharmaka (Abb. 3) aufmerksam gemacht werden, insbesondere, wenn deren therapeutische oder toxische Wirkungen diskutiert werden.

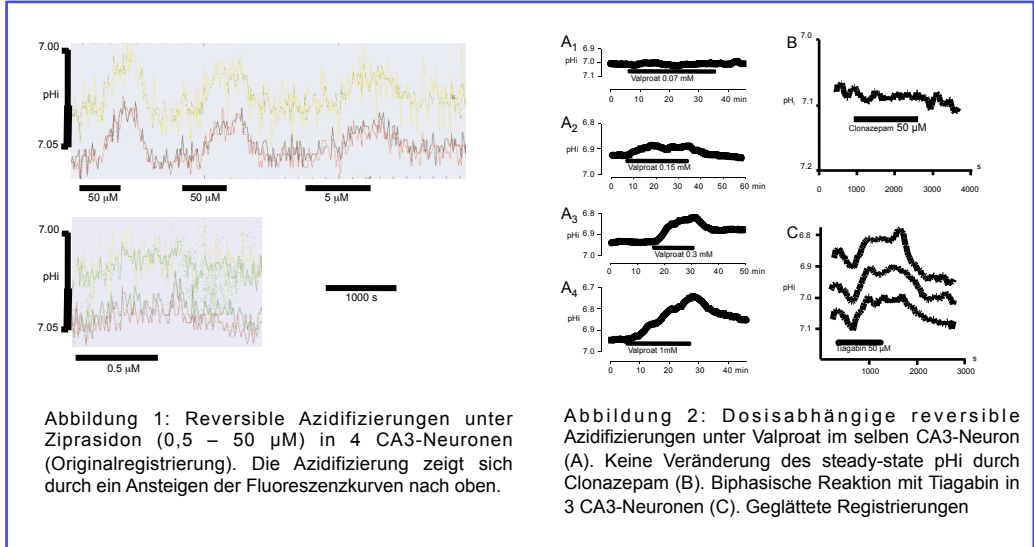


Tabelle 1: Einfluss von Neuropsychopharmaka (NPP) auf den pHi-Wert von CA3-Neuronen

NPP	Sti-ces	Neu-rone	Antworten	pHi <sup>1)</sup>	pHi (Behandlung)	ΔpHi <sup>2)</sup> (Range)	ΔpHi <sup>2)</sup> (MW±SA)	pHi-aktiv <sup>3)</sup>
<b>Antipsychotika</b>								
Haloperidol	7	10	5 µM: 5 v. 5	7.02±0.08	6.95±0.08** <sup>4)</sup>	0.06±0.09	0.07±0.01	J
			50 µM: 9 v. 9	7.03±0.05	6.92±0.04**	0.05±0.15	0.09±0.03	J
Clozapin	5	7	5 µM: 3 v. 3	7.07±0.06	7.00±0.06 <sup>1)</sup>	0.04±0.10	0.06±0.08	J
			50 µM: 6 v. 6	7.06±0.08	6.98±0.09**	0.05±0.18	0.09±0.05	J
Ziprasidon	8	7	5 µM: 5 v. 5	7.04±0.05	6.99±0.05**	0.04±0.06	0.05±0.01	J
			50 µM: 3 v. 4	7.07±0.09	7.03±0.12 <sup>1)</sup>	0.08±0.07	0.06±0.01	J
Amisulprid	3	6	50 µM: 6 v. 6	7.00±0.06	6.93±0.06**	0.05±0.08	0.07±0.01	J
Levomopromazin	3	9	50 µM: 7 v. 9	6.91±0.11	6.82±0.14**	0.10±0.14	0.12±0.01	J
<b>Antidepressiva incl. Lithium</b>								
Amtriptylin	9	10	10 µM: 3 v. 4	6.92±0.09	6.80±0.18** <sup>4)</sup>	0.07±0.2	0.15±0.07	J
			50 µM: 5 v. 7	6.94±0.15	6.88±0.16 <sup>1)</sup>	0.05±0.2	0.07±0.02	J
Doxepin	4	4	50 µM: 4 v. 4	6.96±0.07	6.88±0.04 <sup>1)</sup>	0.06±0.12	0.09±0.04	J
Trimipramin	10	20	10 µM: 9 v. 12	6.95±0.07	6.86±0.15**	0.05±0.25	0.19±0.10	J
			50 µM: 7 v. 10	7.02±0.20	6.91±0.19**	0.06±0.35	0.15±0.07	J
Citalopram	8	11	10 µM: 3 v. 3	7.23±0.03	7.16±0.02**	0.06±0.08	0.07±0.01	J
			50 µM: 7 v. 10	7.04±0.10	6.97±0.06**	0.05±0.13	0.08±0.04	J
Mirtazapin	10	16	10 µM: 10 v. 14	7.07±0.15	6.96±0.16**	0.05±0.20	0.12±0.05	J
			50 µM: 5 v. 6	6.96±0.18	6.78±0.18 <sup>1)</sup>	0.05±0.30	0.16±0.13	J
Venlafaxin	5	7	50 µM: 2 v. 7	6.99±0.18	6.98±0.18	0.04±0.05	0.05±0.01	N
Moclobemid	5	13	300 µM: 10 v. 13	6.97±0.10	6.90±0.10**	0.06±0.25	0.09±0.02	J
Lithium	11	13	1.2 mM: 0 v. 16	7.02±0.14	7.02±0.16	<0.03	<0.03	N
<b>Antikonvulsiva</b>								
Carbamazepin	6	6	50 µM: 1 v. 6	6.95±0.14	6.93±0.15	0.10	0.10	N
Clonazepam	6	6	50 µM: 0 v. 6	7.01±0.09	7.01±0.09	<0.03	<0.03	N
Gabapentin	6	6	50 µM: 0 v. 6	6.97±0.10	6.97±0.10	<0.03	<0.03	N
Lamotrigin	6	6	50 µM: 0 v. 6	6.95±0.08	6.95±0.08	<0.03	<0.03	N
Tiagabin <sup>5)</sup>	8	10	10 µM: 3 v. 3	7.03±0.15	6.97±0.16** <sup>4)</sup>	0.05±0.07	0.06±0.01	J
Zonisamid	15	24	50 µM: 3 v. 30	6.95±0.12	6.87±0.12**	0.04±0.10	0.07±0.02	J
Topiram <sup>at</sup>	11	11	50 µM: 12 v. 16	7.01±0.13	6.92±0.14**	0.04±0.3	0.12±0.04	J
Azetazolamid	5	8	1 mM: 8 v. 10	7.01±0.10	6.96±0.12**	0.05±0.2	0.13±0.09	J
Sulthiam	4	4	1 mM: 5 v. 6	6.98±0.10	6.87±0.09**	0.05±0.3	0.18±0.11	J
Levetiracetam	5	7	50 µM: 9 v. 12	6.97±0.11	6.88±0.13**	0.04±0.25	0.12±0.07	J
Valproat	24	30	1 mM: 30 v. 36	7.01±0.15	6.91±0.21**	0.04±0.45	0.19±0.11	J
	3	4	100 µM: 4 v. 5	6.98±0.14	6.92±0.15 <sup>1)</sup>	0.05±0.15	0.09±0.04	J

1) Steady pHi vor der Behandlung (Kontrollzustand)  
 2) nur respondierende Neurone (ΔpHi > 0.03 pH units)  
 3) J=Ja, N=Nein  
 4) Sternchen markieren signifikante Änderungen im Vergleich zum Kontrollzustand, \* P < 0.05; \*\* P < 0.01  
 5) nur saure Auslenkungen

Abbildung 3: schematischer Überblick über die wesentlichen Komponenten, welche die intrazelluläre pHi-Regulation gewährleisten und bisher identifizierte Ansatzpunkte von NPP. (A) Die bisher bekannten membranständigen Säure-Transporter bestehen aus Monocarboxylat-Transportern (MCT), Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-Austauschern (NHE), Na<sup>+</sup>-abhängigen Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Austauscher (NCBE), Na<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Austauscher (NBC) und H<sup>+</sup>-ATPasen. Anion-Austauscher (AE) wie z.B. der Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Austauscher sind Säure-Einwärtstransporter. (B) Intrazelluläre Protonen entstehen hauptsächlich durch Laktat-Produktion (Glykolyse) und die H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Produktion durch die metabolische CO<sub>2</sub>-Entwicklung (Citrat-Zyklus) unter Beteiligung der Mitochondrien. Carboanhydrasen sind essentiell für die Bicarbonat-Produktion und damit für die Bereitstellung des zentralen Puffer-Systems. (C) Eine Depolarisation der Membran führt zu einem H<sup>+</sup>-Einstrom, die Aktivierung membranständiger GABA-A-Rezeptoren z.B. zu Bicarbonat-Flüssen. (D) Präsynaptische Mitochondrien werden zur ATP-Bildung hauptsächlich durch Laktat und Pyruvat versorgt, um z.B. die Re-uptake-Systeme aufrechtzuerhalten. (E) Der pH-Gradient über der vesikulären Membran ist eine treibende Kraft für den Transmitter-Reuptake der Catecholamine-Transporter (CAT), die differenziert werden können in Serotonin Transporter ("SERT"), Dopamin Transporters ("DAT"), Noradrenalin Transporter ("NET"), GABA-Transporter ("GAT") und Glutamat-Transporter ("EAAT"). Illustriert ist der SERT-Mechanismus. Die Pfeile 1-9 deuten auf bisher bekannte Angriffspunkte von NPP: 1: Valproat; 2: Levetricetam; 3: Topiram<sup>at</sup>; 4: Moclobemid; 5: Fluoxetin, Haloperidol, Valproat; 6: Valproat; 7: Topiram<sup>at</sup>, Sulthiam; 8: Tiagabin, Topiram<sup>at</sup>, Valproat; 9: SSRI, Tricyclica, Mirtazapin, Venlafaxin [1,2].

