

Hyperikum perforatum - ein Antidepressivum besonderer Art!

In Deutschland leiden ca 4,2 Mio. Menschen an Depressionen, davon befinden sich 2,5 Mio. in ärztl. Behandlung. Therapeutischer Bedarf steht also außer Frage. Depression bedeutet nicht nur unterdrückte Neurotransmittersubstanz, sondern zählt inzwischen zu den Stoffwechselerkrankungen des Gehirns.

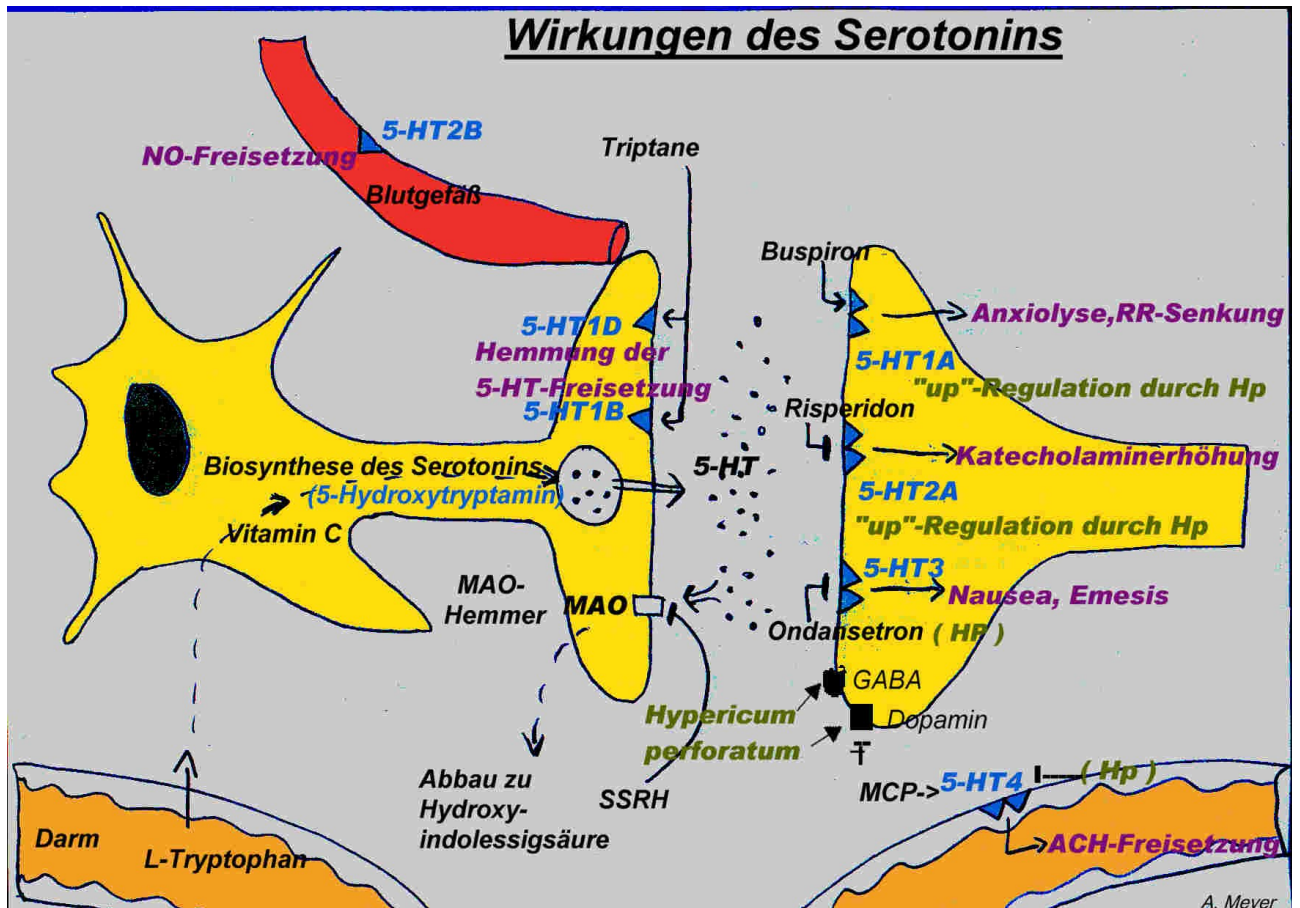
Neben **Neurotransmittermangel** spielen **Redoxvorgänge** im ZNS eine wichtige Rolle. Aufgrund des hohen Sauerstoffverbrauchs ist der oxidative Stress in unserem Gehirn besonders hoch. Treffen Superoxidradikale (ROS) und Stickstoffmonoxid (NO) zusammen, so entsteht das gefährliche Peroxynitrit, welches vorwiegend im ZNS unser Nervensystem schwer beschädigt.

Bei der Stoffwechselerkrankung Depression finden wir nicht nur einen **Serotoninmangel**, sondern auch einen **Mangel an Noradrenalin und Dopamin**. Die meisten Antidepressiva bewirken therapeutisch eine Serotoninerhöhung am synaptischen Spalt.

Um überhaupt Serotonin synthetisieren zu können, benötigt unser Organismus die Aminosäure Tryptophan, aus der mit Hilfe der Vitamin-C-abhängigen Hydroxylase 5-Hydroxy-Tryptophan und schließlich 5-Hydroxy-Tryptamin, das Serotonin (5-HT) dekarboxyliert wird.

Am Axonende schließlich wird Serotonin in Vesikel gespeichert, um nach einem neuronalen Reiz in die Synapse freigesetzt werden zu können.

Am synaptischen Spalt stehen dem Serotonin mehrere *Rezeptoren*, sowohl an der prae-, sowie postsynaptischen Membran zur Verfügung.



Der **5-HT_{1D}** und **5-HT_{1B}-Rezeptor** an der Praesynapse kontrolliert bzw. verhindert einen Serotoninüberschuß am synaptischen Spalt durch einen negativen feed back-Mechanismus auf die Vesikelentleerung.

Sumatriptane z.B. binden als Serotoninagonisten an diesen Rezeptor und vermindern somit einen weiteren Serotoninüberschuß. Der u. a. in cerebralen Blutgefäßen lokalisierte 5-HT_{2B}-Rezeptor setzt beim Migräneanfall die gefäßdilatierende Substanz Stickstoffmonoxid (NO) frei.

Postsynaptisch stehen dem Serotonin weitere Rezeptoren zur Verfügung. Der **5-HT_{1A}-Rezeptor** zeigt bei Bindung an Serotonin anxiolytische Wirkung. *Buspiron (Bespar)* als angstlösendes Medikament beispielsweise setzt als Serotoninagonist an diesen Rezeptor an.

Bindet Serotonin an den **5-HT_{2A}-Rezeptor**, so werden vorwiegend Katecholamine aus dem NNM freigesetzt. Die stark sedierende Substanz *Risperidon (Risipertal)* blockiert beispielsweise als Serotoninantagonist speziell diesen Rezeptor an der Postsynapse. Blockade dieses Rezeptors führt unter anderem zur Gewichtszunahme.

Beim Überschuss von Serotonin am synaptischen Spalt reagiert der **5-HT₃-Rezeptor** als schnell weiterleitender Rezeptor über Chemoreflexe mit Übelkeit und Erbrechen, was auch die Nebenwirkungen mancher Antidepressiva erklärt, insbesondere der SSRI.

Ondansetron (Zofran), das derzeit potenteste Antiemetikum, blockiert selektiv den 5-HT₃-Rezeptor und findet daher auch hohen Anklang bei der Chemotherapie.

Selektive-Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) wie beispielsweise Citalopram verhindern ganz gezielt nur die Wiederaufnahme von Serotonin ins Axon. Nebenwirkungen fast aller SSRI wie Kopfschmerzen und Übelkeit ergeben sich insbesondere dann, wenn zuviel Serotonin an der Wiederaufnahme ins Axon gehindert wird und es zu einer übermäßigen Reizung des 5-HT₃-Rezeptors kommt.

Insgesamt mehr Nebenwirkungen zeigen die trizyklischen Antidepressiva, da sie neben der Reuptake-Hemmung von Serotonin und Noradrenalin zusätzlich **M₁-Acetylcholin-Rezeptoren** und **H₁-Histamin-Rezeptoren** inhibieren. Dies erklärt die anticholinergen und sedierenden Nebenwirkungen.

Dagegen finden wir bei den pflanzlichen Antidepressiva, wie Johanniskraut keine derartigen Nebenwirkungen, weil es weder zu einer Blockade von M₁-, noch H₁-Rezeptoren kommt. H₁-Blockade führt ausserdem zur Sedierung (Antihistaminika!). In physiologisch relevanten Dosen kommt es gar zur Hemmung von 5-HT₃- und 5-HT₄-Serotoninrezeptoren.

Dadurch, das *Hyperikum perforatum* zusätzlich neben einer Reuptake-Hemmung von Serotonin und Noradrenalin, auch dopaminerg wirkt, erhöht es die Vigilanz und das Denkvermögen.

Da Johanniskraut zusätzlich **antioxidativ** wirksam ist, bietet es einen protektiven

Schutz für unsere Hirnzellen durch Reduktion des oxidativen Stresses, was nach einer Forschungsgruppe der Münchner Universität von nicht unerheblicher Bedeutung für die Pathogenese der Depression zu sein scheint.

Verantwortlich hierfür sind die in nicht unerheblicher Anzahl im Gesamtextrakt von Johanniskraut analysierten **Flavonoide (2-4%)** und **Procyanidine (6-15 %)**. Quantitativ niedriger liegt der Anteil der restlichen Bestandteile des Gesamtextrakts von Hyperikum perforatum, wie **Hypericin (0,1-0,3 %)** und **Hyperforin (2-4%)**.

An der Postsynapse führt Johanniskraut zu einer „up“-Regulation der 5-HT_{1A}- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren, was die anxiolytische, wie die vigilanzsteigernde Wirkung erklärt. Die schlaffördernde und beruhigende Wirkung, die wir von Johanniskraut kennen, beruht auf der engen Beziehung zur einzigen inhibitorisch ausgerichteten Neurotransmittersubstanz unsers Gehirns, nämlich der **Gamma-Aminobuttersäure (GABA)**, welche auch anxiolytisch, analgetisch und Blutdruck-stabilisierend wirkt.

Über Lichtrezeptoren der Haut kommt es tagsüber zu einem höheren Verbrauch der schlaffördernden Substanz *Melatonin* und folglich in der Nacht zum Anstieg von Melatonin. Bezüglich Analgesie scheint Johanniskraut auch auf **Opiodrezeptoren** Einfluss zu nehmen.

Hyperikum perforatum induziert schließlich die Phase 1-Entgiftung der Leber indem es das Entgiftungsenzym *Cytochrom P 450 (Isoform CYP 3A4)* aktiviert, worauf bei Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten zu achten ist, wie z.B. beim Marcumar, Cyclosporin und Azuvir. Es führt somit zur Wirkungsabschwächung durch schnellere Entsorgung der Xenobiotika. Selbst in höheren Dosen erwies sich Johanniskraut als nicht toxisch. Nebenwirkungen beschränken sich lediglich auf Photosensibilisierung insbesondere bei hellhäutigen Personen.

In Vergleichsstudien zeigte beispielsweise Laif 900 von Steigerwald versus 20 mg Citalopram versus Placebo multizentrisch, doppelblind randomisiert bei 388 Patienten mit mittelschweren Depressionen die gleiche Wirksamkeit mit nur deutlich weniger Nebenwirkungen.

Alfons Meyer, Facharzt für Allgemeinmedizin, Naturheilverfahren
Kaiser-Friedrich-Ring 77, 65158 Wiesbaden, Tel. 0611/2055280



Literatur

1. Benkert, Otto, Psychopharmaka, Medikamente-Wirkungen-Risiken, Verlag C.H. Beck, München 1996, 25-73
2. Mutschler, Ernst, Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie , Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1986, 133-144
3. Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke, Allg.u.spez. Pharmakologie und Toxikologie, Urban&Fischer München, 2005, 213-219, 313-347
4. Müller, Walther E., Hyperforin wirkt über den Natrium-Gradienten, Beilage im Deutschen Ärzteblatt, Ausgabe A, 4, 17/2001
5. Müller, Walther E., Johanniskrautextrakt ist sehr gut verträglich, Beilage im Deutschen Ärzteblatt, Ausgabe A, 5, 17/2001
6. Müller, Walther E., Gegen Depressionen ist ein Kraut gewachsen, Forschung und Praxis 260, 1998, 10-12
7. Dingermann, Theodor, Effekte auf Rezeptorregulation und Serotonin-Wiederaufnahme, MWI München, 1997, 2, 4
8. Haen, Ekkehard, Johanniskraut fügt sich gut in das Spektrum der klassischen Antidepressiva, Regensburg Der Allgemeinarzt 6/1999, 569
8. Bieger, WP, Neurotransmitter-Erkrankungen, eine Übersicht, ANT.OX München 2004, 1-8
9. Vorbach, Ernst Ulrich, Johanniskraut-anerkanntes medikament gegen Depressionen, Forschung und Praxis 282, Darmstadt 1999, 3,4
10. Löffler, Petrides, Biochemie und Pathobiochemie, Springer 1998, 984-992
11. Mann,Elke, Dissertation,Lehrstuhl für Phytopathologie der TU München, 2003, 28-39, 60-81, 120-149