Neurotransmitters en het endorfinesysteem

Aangeboden door Health Benefits 08
Hugo Plug
September 2023

A. Theoretische achtergrond

Wat zijn neurotransmitters?
Neurotransmitters zijn signaalstoffen (boodschapperstoffen) binnen het Centrale Zenuwstelsel. Deze stoffen verzorgen de communicatie tussen verschillende zenuwcellen in ons lichaam, met behulp van zo'n honderdduizend signalen per seconde. Neurotransmitters zijn terug te vinden in verschillende onderdelen van het zenuwstelsel:

- **De hersenen: d**it deel stuurt alles aan
- **Het parasympatisch zenuwstelsel:** dit deel is verantwoordelijk voor de ruststand
- **Het sympatische zenuwstelsel:** dit deel is verantwoordelijk voor de actiestand
- **Het enterische zenuwstelsel:** dit is het zenuwstelsel van onze spijsvertering.

Neurotransmitters spelen een cruciale rol in hoe we denken, voelen en handelen. Een disbalans in neurotransmitters kan invloed hebben op verschillende processen in het brein.

Welke neurotransmitters zijn er?
Neurotransmitters zijn in te delen in vier categorieën: aminozuren, monoaminen, peptiden en overige. Er zijn in totaal meer dan honderd neurotransmitters, maar de bekendste zijn:

- **Glutamaat**: is betrokken bij het geheugen en leren.
- **GABA**: is betrokken bij verminderen van pijn en stress, en bevorderen van ontspanning en rust.
- **Serotonine**: is van invloed op stemming, slaap, eetlust en het reguleren van de darmbewegingen. Het speelt als 'gelukshormoon' ook een rol bij het bevorderen van gevoelens van welzijn en geluk.
- **Dopamine**: is betrokken is bij motivatie, beloning en plezier.
- **Melatonine**: is o.a. betrokken is bij het reguleren van de slaap-waakcyclus.
- **Noradrenaline**: is betrokken bij het reguleren van alertheid, aandacht en stressrespons.
- **Acetylcholine**: speelt een rol bij geheugen, aandacht en cognitieve functies.
- **Endorfine**: is betrokken is bij het reguleren van pijn en het bevorderen van plezier. Het wordt ook geassocieerd met de "runner's high" en speelt een rol bij het verminderen van stress en het bevorderen van ontspanning.

Neurotransmitters en de darmen
Een aantal neurotransmitters worden (deels) aangemaakt in de darmen in het enterisch zenuwstelsel: een complex netwerk van zenuwcellen en neurotransmitters in de darmen. Enkele van de belangrijkste neurotransmitters die in de darm worden aangemaakt zijn serotonine, acetylcholine, GABA en dopamine. Onze darmen communiceren met onze hersenen, ook wel de brein-darm connectie genoemd. Om de juiste hoeveelheid neuro-transmitters aan te maken is een goede darmgezondheid van belang. Dit zorgt er vervolgens weer voor dat jouw darmen en hersenen goed met elkaar kunnen communiceren.

Activerende en afremmende neurotransmitters
Een neurotransmitter heeft altijd een van deze twee taken: het activeren (exciteren) en afremmen (inhiberen) van activiteit in een bepaalde cel. Hieronder zie je welke neurotransmitters exciterend en welke inhiberend zijn en binnen welke categorie deze vallen.

Neurotransmitter	Aard	Categorie
Glutamaat	Exciterend	Aminozuur
GABA	Inhiberend	Aminozuur
Serotonine	Inhiberend	Monoamine
Dopamine	Exciterend/Inhiberend	Monoamine
Noradrenaline	Exciterend	Monoamine
Acetylcholine	Exciterend/Inhiberend	Overig (Choline-derivaat)
Endorfine	Inhiberend	Peptide
Melatonine	Inhiberend	Overig (Melatonine)

Sommige neurotransmitters kunnen zowel exciterend als inhiberend van aard zijn. Dit is afhankelijk van de ontvangende cel (receptor) waar ze zich aan binden en de hersenregio waarin ze werken. Voorbeelden hiervan zijn dopamine en acetylcholine. Hieronder wordt kort uitgelegd wat het effect kan zijn afhankelijk van waar de neurotransmitter zich aan bindt:

Neurotransmitter	Exciterend Effect	Inhiberend Effect
Dopamine	Bindt aan dopamine D1- receptoren en verhoogt neurale activiteit, wat kan leiden tot gevoelens van beloning, motivatie en stimulatie.	Bindt aan dopamine D2-receptoren en vermindert neurale activiteit, wat betrokken kan zijn bij het reguleren van motorische functies en het beheersen van impulsief gedrag.
Acetylcholine	Bindt aan spiercellen in de neuromusculaire junctie en veroorzaakt samentrekking van de spieren, wat betrokken is bij vrijwillige beweging van het lichaam.	Bindt aan receptoren in de basale ganglia en reguleert de activiteit van neuronen, wat belangrijk is voor functies zoals bewegingscontrole, cognitie en geheugen.

Bovenstaande is een versimpelde weergave van de effecten van dopamine en acetylcholine.
Er is meer complexiteit en nuance in de werking van deze neurotransmitters in verschillende hersengebieden en contexten.

GABA-erge systeem

GABA is een neurotransmitter met een remmend of rustgevend effect in de hersenen. De regulatie en remming van hersenactiviteit vindt plaats als GABA in het centraal zenuwstelsel bindt op één van zijn receptoren. Binding op de GABA A-receptor zorgt voor een balans tussen activiteit en rust in de hersenen terwijl binding op de GABA B-receptor een overactiviteit van de hersenen actief beëindigt.
GABA is daarmee de belangrijkste inhiberende (remmende) neurotransmitter van ons centraal zenuwstelsel. Remmende neurotransmitters zorgen ervoor dat de excitatie van de neuronen in onze hersenen niet te hevig wordt. Zij voorkomen daarmee dat er schade aan de hersenen kan ontstaan door overactiviteit). Een tekort aan GABA wordt geassocieerd met onder meer autisme en depressie.

Serotonerge systeem

Serotonine is een monoamine neurotransmitter. Deze transmitter is betrokken bij de:

- Regulatie van de slaap
- De gemoedstoestand
- Modulatie van de stressreactie

Adenosine A1-receptor

Adenosine is een ribonucleoside (opgebouwd uit adenine en ribose), die als neuromodulator overal in het lichaam en in de hersenen voorkomt. Door te binden aan A1- en A2-receptoren kan het de dopaminerge, glutamaterge, adrenerge en acethylcholinerge transmissie moduleren en depressie en angst tegengaan. Ook stimuleert adenosine A1-receptoractivatie de zgn. non-REM slaap of 'slow wave sleep': een slaapfase die belangrijk is voor lichamelijk herstel.

Acetylcholinerge systeem

Acetylcholine is een belangrijke neurotransmitter voor:

- De werking van het geheugen
- Het concentratievermogen
- De functie als primaire neurotransmitter van het parasympatische zenuwstelsel

Voedingssupplementen en endorfinen

Het endorfinesysteem is een complex netwerk van neurotransmitters en receptoren in ons lichaam dat betrokken is bij het reguleren van pijnperceptie, stemming en beloning. Hoewel sommige voedingsstoffen en supplementen mogelijk invloed kunnen hebben op het endorfinesysteem, is het belangrijk op te merken dat de meeste van deze effecten subtiel zijn en dat de wetenschap op dit gebied nog steeds evolueert. Hieronder worden enkele voedingsstoffen/supplementen, die mogelijk invloed hebben op het endorfinesysteem genoemd. Het is daarbij echter belangrijk om op te merken dat de effecten daarvan op het endorfinesysteem vaak subtiel zijn en dat individuele reacties kunnen variëren.

1. **Omega-3-vetzuren:** Omega-3-vetzuren, die voorkomen in vette vis zoals zalm en in bepaalde noten en zaden, kunnen een rol spelen bij het reguleren van neurotransmitters en stemming, inclusief het endorfinesysteem.
2. **Vitamine D:** Er is enig bewijs dat vitamine D een rol kan spelen bij het reguleren van stemming en het endorfinesysteem. Blootstelling aan zonlicht is een natuurlijke bron van vitamine D.
3. **B-vitaminen:** B-vitaminen zijn betrokken bij het metabolische proces dat de synthese van neurotransmitters ondersteunt, inclusief degenen die betrokken zijn bij het endorfinesysteem.
4. **Rhodiola rosea:** Dit is een ander adaptogeen kruid dat soms wordt geassocieerd met het verhogen van endorfineactiviteit en het verbeteren van de stemming.
5. **Curcumine (kurkuma):** Curcumine, het actieve bestanddeel in kurkuma, heeft ontstekingsremmende en antioxidante eigenschappen die mogelijk een invloed hebben op het endorfinesysteem en de stemming.

Voedingssupplementen en neurotransmitters

Verscheidene voedingssupplementen worden verondersteld invloed uit te oefenen op neurotransmitters, die chemische boodschappers in de hersenen zijn. Hier zijn enkele voedingsstoffen en supplementen die mogelijk een effect hebben op neurotransmitters:

1. **5-HTP:** 5-Hydroxytryptofaan (5-HTP) is een aminozuur dat kan worden omgezet in serotonine, een neurotransmitter die betrokken is bij stemming en slaapregulatie.
2. **L-tyrosine:** L-tyrosine is een aminozuur dat kan worden omgezet in dopamine, norepinefrine en epinefrine, neurotransmitters die betrokken zijn bij motivatie, alertheid en stemming.
3. **GABA:** Gamma-aminoboterzuur (GABA) is een neurotransmitter die een kalmerend effect kan hebben. GABA-supplementen worden soms gebruikt om ontspanning en slaap te bevorderen.
4. **Magnesium:** Magnesium is betrokken bij vele neurologische processen en kan invloed hebben op neurotransmitterfuncties. Het kan bijdragen aan het reguleren van de prikkelbaarheid van neuronen.
5. **Sint-Janskruid:** Dit kruid wordt soms gebruikt voor milde depressieve symptomen en wordt verondersteld invloed uit te oefenen op neurotransmitters zoals serotonine.
6. **Groene thee-extract:** Groene thee bevat L-theanine, een aminozuur dat kan helpen ontspanning te bevorderen en de stemming te verbeteren door invloed uit te oefenen op neurotransmitters.
7. **Melatonine:** Melatonine is een hormoon dat betrokken is bij de regulatie van de slaap-waakcyclus. Het wordt soms gebruikt als supplement om slaapproblemen aan te pakken.
8. **Omega-3-vetzuren:** Omega-3-vetzuren kunnen invloed hebben op neurotransmitterreceptoren en worden soms in verband gebracht met verbeterde stemming en cognitieve functies.
9. **Vitamine B6:** Vitamine B6 is nodig voor de synthese van verschillende neurotransmitters, zoals serotonine, dopamine en GABA.
10. **Zink:** Zink is betrokken bij de synthese en regulatie van verschillende neurotransmitters en kan invloed hebben op stemming en cognitieve functies.

Onevenwichtigheden in de neurotransmitters

- Identificeer via symptomen, laboratoriumonderzoek (UOA, bloed), inname van voedingsstoffen
- Onevenwichtigheden in serotonine, dopamine en/of GABA kunnen een rol spelen bij depressie
- Een lage verhouding tussen GABA en adrenaline wordt vaak aangetroffen bij angstgevoelens
- Verstoorde dopamine-neuronen en -receptoren worden aangetroffen bij verslavingen en bij Parkinson
- Een laag acetylcholinegehalte kan bijdragen aan een slecht geheugen en cognitie

Onevenwichtigheden in neurotransmitters: interventies

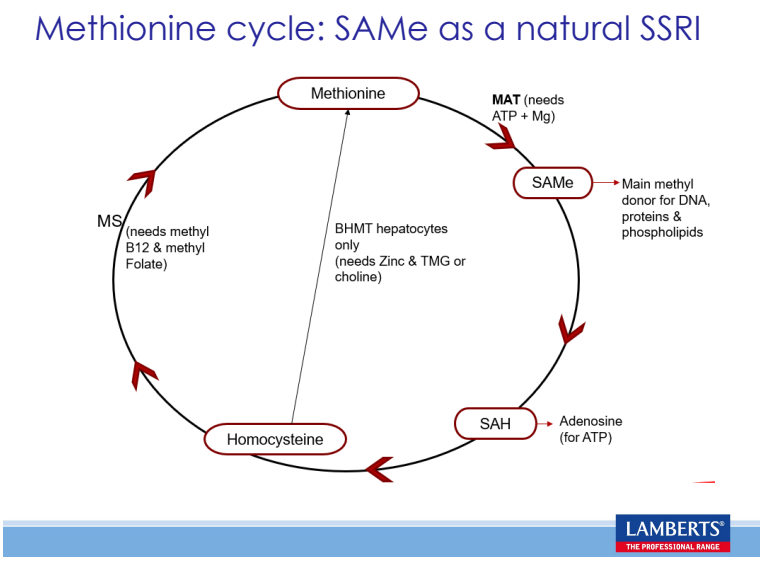
- Leefstijlaspecten: sociale activiteit, relaties, beweging, slaap
- Voldoende voedingseiwit
    - Neurotransmitters zijn gemaakt van aminozuren
- Overweeg aanvullende aminozuren op korte termijn voor bepaalde onevenwichtigheden:
    - 5-hydroxy-tryptofaan (5HTP)
    - Tyrosine
    - Glutamine
    - Glycine
- Co-factorstatus: B-vitaminen, zink, magnesium
- Receptorstatus: omega-3-vetzuren

Methylering

- Verandert aminozuren in neurotransmitters
- Breekt neurotransmitters af zodra ze hun rol hebben vervuld
- De snelheid van maken en afbreken moet in evenwicht zijn:
    - Bijv. als het gemethyleerde enzym COMT te langzaam is in het afbreken van adrenaline en noradrenaline ◊ ↑ risico op angst, paniekaanvallen en agressie
- Slechte methylering is in verband gebracht met depressie en een verhoogd risico op cognitieve achteruitgang en dementie
- Methylering ontgift giftige stoffen die betrokken zijn bij AD en PD en andere psychische aandoeningen

Methylering: interventies

- Functie vaststellen via:
    - anamnese (stress, letsel, zwangerschap, alcoholinname, toxische belasting…)
    - Voedingsstatus (eiwit, choline, B-vitamines, Mg)
    - Labs (bloedhomocysteïne, UOA, GSH, rode bloedcellen Mg, methylatiepanel)
- Leefstijlinterventies (zie punt 2 hierboven)
- Dieet en supplementen waar nodig:
    - Eiwit (methionine)
    - Co-factoren en methyldonoren (vitamines B2, B6, foliumzuur, B12, choline, Mg)



Mitochondriale functie

- Neuronen gebruiken meer ATP dan andere cellen
- Er zijn dus veel meer mitochondriën: naar schatting 2 miljoen mito's per neuron
- Mito's zijn betrokken bij de stressreactie (mito zet cholesterol om in cortisol in de bijniercellen), maar worden ook beschadigd door stress (hoge cortisol in mito ◊ ↑ ATP-productie die ◊ ↑ ROS)
- Een recente meta-analyse van 23 onderzoeken naar mitochondriën en angst: 19 rapporteerden "significante nadelige effecten van psychologische stress op de mitochondriën"

Misgeld, Schwartz 2017, Picard McEwan 2018

Slechte mitochondriale functie is gevonden in...

- Depressie en angst
  - (Het angstmedicijn diazepam verbetert de mitofunctie)
- Parkinson en dementieën (waaronder de ziekte van Alzheimer)
- Mogelijke mechanismen: slechte mitofunctie ◊
  - Onvoldoende ATP voor optimale neuronale functie
  - Overmatige schade door vrije radicalen in het centrale zenuwstelsel ◊
  - Verlies van controle over excessieve neuronale apoptose

Van der Kooij et al. 2018, Gardner, Boles 2011

Onderstaande processen spelen net als de mitochondriale processen een belangrijke rol

- Controle van de bloedglucose
- Gastro-intestinale functie
- Ontstekingsprocessen
- Hormonale disbalans

Voor meer info vraag ons naar de PowerPoint presentatie Metal Health van Lamberts!

B. Gerelateerde producten

Synerga en Colibiogen

Prikkelbare Darm Syndroom
Het prikkelbare darm syndroom is een van de meest voorkomende ziekten van het spijsverteringskanaal. Er wordt gesproken van een „functionele“ darmaandoening, waarvoor, ondanks de aanwezigheid van symptomen, geen organische oorzaken of zelfs ziekten verantwoordelijk kunnen worden gehouden. De reden van het ontstaan van een prikkelbare darm is nog altijd niet eenduidig te verklaren. Naast chronische stress en slechte eetgewoonten zijn er duidelijke aanwijzingen dat ook het darmmicrobioom hierbij een rol speelt. Bij een flink deel van de patiënten met het prikkelbare darm syndroom blijkt namelijk tevens onderliggend een functionele barrière stoornis van het darmslijmvlies aanwezig te zijn.

Typisch voor het prikkelbare darm syndroom zijn krampen of stekende pijnen in de buik-streek, een opgeblazen gevoel, diarree of constipatie – soms ook afwisselend. Dit gaat vaak gepaard met een verstoring van de natuurlijke darmflora en het darmslijmvlies, waardoor de normale opname van voedingsstoffen wordt beïnvloed.

Synerga, Colibiogen oral en Colibiogen kind ondersteunen de immunologische balans in de darm en dragen bij aan het herstel van het darmslijmvlies. Zij bouwen daarbij op de kracht van het fermentatiefiltraat van *Escherichia coli* stam Laves 1931. Deze speciale bacteriestam wordt al meer dan 85 jaar succesvol ingezet. Het filtraat wordt verkregen uit de fermentatie met deze bacteriestam in een complex biotechnologisch proces en zorgvuldig verwerkt.
Het zijn celvrije producten, die geen bacteriën meer bevatten en, in tegenstelling tot bij conventionele bacteriepreparaten, zijn eiwitten, nucleïnezuren (DNA) en onoplosbare celwand-bestanddelen verwijderd. De producten bevatten echter wel de stofwisselings-producten van *Escherichia coli*, zoals bijvoorbeeld aminozuren (**waaronder GABA**), vetzuren en peptiden, die zeer belangrijke voedingsstoffen voor de darmcellen vormen.
Bij patiënten met het prikkelbare darm syndroom met een functionele barrière stoornis van het darmslijmvlies werden verminderde concentraties van deze voedingsstoffen gevonden.

Synerga is geschikt voor alle vormen van het prikkelbare darm syndroom. Speciaal voor kinderen is Colibiogen kind beschikbaar: de concentratie is aangepast aan het organisme van het kind en het is vrij van alcohol en conserveringsmiddelen. Colibiogen oral is geschikt voor gebruikers die gevoelig zijn voor lactose en/of gebruikers die extra rekening moeten houden met de calorische waarde en inname van suikers.

FYTOMED Nacht

De werking van Eschscholtzia (Slaapmutsje)
Het slaapmutsje heeft een sedatieve en milde slaapopwekkende werking, het verkort vooral de inslaaptijd. Chemisch gezien zijn het vooral de chinoline-alcaloïden, die net zoals sommige chemische sedativa, het vasthouden van **GABA (gamma aminoboterzuur)** op de hersenreceptoren stimuleren. GABA-agonisten veroorzaken een demping van de activiteit van het CZS, waardoor slaperigheid ontstaat. GABA is de belangrijkste remmende neurotransmitter in de hersenen.
Volgens Rätsch zou het slaapmutsje (Eschscholzia californica) gebruikt geweest zijn in de kindergeneeskunde als een mild sedativum en pijnstiller. Californische indianen kauwden op verse blaadjes ter sedatie bij tandpijn. Zijn eerste kennismaking met Eschscholtzia was door het lezen van Dr. Tétau"s boek 'La Phytothérapie rénovéee, waar hij uit eigen praktijk aangeeft dat zowat 60% van zijn patiënten met slaapproblemen geholpen werden met een tinctuur van Eschscholtzia (Tetau is ook bekend door zijn werk binnen de gemmotherapie).

Info Hormone Lab
Preparaten op basis van Eschscholzia bleken ook een interactie met **opioïdenreceptoren** aan te gaan. Deze interactie kan de verklaring zijn voor de waargenomen effecten. De papaverachtige plant is, vooral bij kinderen, te gebruiken wanneer sedatie en slaapbevordering gewenst zijn. Uit onderzoek bleek verder dat een belangrijk alkaloïdaal bestanddeel, chelerythrine, fungeerde als een remmer van pijnneuronen in het ruggenmerg, waardoor de nociceptieve reacties aanzienlijk werden verminderd.

HORMONE LAB UK
Official Test Provider of ZRT Laboratory
HTTPS://HORMONELAB.CO.UK

Referenties: PubMed

1) J Nat Prod. 2006 Mar;69(3):432-5. doi: 10.1021/np058114h.
Alkaloids from Eschscholzia californica and their capacity to inhibit binding of [3H]8-Hydroxy-2-(di-N-propylamino)tetralin to 5-HT1A receptors in Vitro
Stefan Gafner[1], Birgit M Dietz, Kerry L McPhail, Ian M Scott, Jan A Glinski, Fiona E Russell, Megan M McCollom, Jason W Budzinski, Brian C Foster, Chantal Bergeron, Mee-Ra Rhyu, Judy L Bolton PMID: 16562853 DOI: 10.1021/np058114h

Abstract
A 70% ethanol extract of California poppy (Eschscholzia californica) was able to bind to 5-HT(1A) and 5-HT(7) receptors at 100 mug/mL. The subsequent isolation procedure yielded the known alkaloids californidine (1), escholtzine (2), N-methyllaurotetanine (3), caryachine (4), and O-methylcaryachine (5), along with a new pavine alkaloid, 6S,12S-neocaryachine-7-O-methyl ether N-metho salt (7). The structure of 7 was determined by spectroscopic data interpretation, while the absolute stereochemistry was determined by means of circular dichroism. From the results obtained from the radioligand-binding assay of the pure compounds, including the commercially available protopine (6), it was evident that the activity on the 5-HT(1A) receptor was at least partly due to the presence of the aporphine alkaloid 3, which showed the highest inhibition of [(3)H]8-hydroxy-2-(di-N-propylamino) tetralin ([(3)H]8-OH-DPAT) binding with an EC(50) value of 155 nM and a K(i) of 85 nM

2) Planta Med. 1991 Jun;57(3):212-6. doi: 10.1055/s-2006-960076.
Behavioural effects of the American traditional plant Eschscholzia californica: sedative and anxiolytic properties

A Rolland[1], J Fleurentin, M C Lanhers, C Younos, R Misslin, F Mortier, J M Pelt
Affiliations expand PMID: 1680240 DOI: 10.1055/s-2006-960076

Abstract
Eschsholzia californica Cham. is a traditional medicinal plant of the Indians used by the rural population of California for its analgesic and sedative properties. Our study on the aqueous extract shows that this plant reduced the behavioural parameters measured in a familiar environment test in mice (novelty preference, locomotion and rearings in two compartments test) at doses above 100 mg/kg and in non-familiar environment tests (staircase test) at doses above 200 mg/kg. This finding validates its traditional sedative properties confirmed by the sleeping induction at doses above 100 mg/kg. Furthermore, when administered at a dose a of 25 mg/kg, E. californica appeared to also have an anxiolytic action since it produced an increase of the number of steps climbed by mice in the staircase test (anticonflict effect) and that of the time spent by animals in the lit box when they were confronted with the light/dark choice situation. Before evaluation of the behavioural effects, it was verified that our aqueous extract did not induce any toxic effect when administered i.p. and p.o.

3) Arzneimittelforschung. 1995 Feb;45(2):124-6.
Sedative action of extract combinations of Eschscholtzia californica and Corydalis cava
H L Schäfer[1], H Schäfer, W Schneider, E F Elstner PMID: 7710431

Abstract
The herbal drug Phytonoxon N (abbreviated as PN) is indicated in nervousness induced insomnia, agitation and/or anxiety. It is composed of alcoholic drug extracts of the plants Corydalis cava (20%) and Eschscholtzia californica (80%). Both plants are rich in isoquinoline alkaloids derived from tyrosine metabolism. Recent research shows that they may influence the neurotransmitter metabolism.

4) Arzneimittelforschung 1995 Feb;45(2):132-6.
Effects of ethanolic extracts from Eschscholtzia californica and Corydalis cava on dimerization and oxidation of enkephalins
C Reimeier[1], I Schneider, W Schneider, H L Schäfer, E F Elstner PMID: 7710433

Abstract
The endogenous pentapeptides, met-enkephalin and leuenkephalin, similar to their parent structures, beta-endorphin or dynorphin, bind to opioid receptors of the nociceptive system thus provoking analgesic responses. Peroxidases and phenolases (tyrosinase, catecholase) were shown to dimerize these pentapeptides thus possibly modulating their activity and/or lifetime. Extracts from plants from the order of the Papaverales contain isoquinoline alkaloids. Since the benzoisoquinolines are known to possess sedative-hypnotic activities, the potential effects of extracts from two species from this plant group, Eschscholtzia californica (Papaveraceae) and tyrosinase-catalyzed dimerization and/or oxidation of met-enkephalin were investigated. The results of the study show that the peroxidase-catalyzed dimerization via the tyr-residues is especially inhibited by the C. cava extract. The tyrosinase-catalyzed reaction yields five different products A-E, according to their HPLC-retention times. Consisting of the 4:1 (v/v) combination of the extracts from E. californica and C. cava, Phytonoxon N (abbreviated as PN) stimulates the formation of minor products A, B and E, whereas the formation of the major products C and D is inhibited. Only products C and D exhibit properties similar to the peroxidase-derived dimer. Product A is likely to be identical to DOPA-enkephalin.

5) Biochem Res Int. 2015;2015:617620. doi: 10.1155/2015/617620. Epub 2015 Oct 5.

Modulatory Effects of Eschscholzia californica Alkaloids on Recombinant GABAA Receptors

Milan Fedurco [1], Jana Gregorová [2], Kristýna Šebrlová [2], Jana Kantorová [2], Ondřej Peš [2], Roland Baur [3], Erwin Sigel [3], Eva Táborská [2] PMID: 26509084 PMCID: PMC4609799
DOI: 10.1155/2015/617620

Abstract

The California poppy (Eschscholzia californica Cham.) contains a variety of natural compounds including several alkaloids found exclusively in this plant. Because of the sedative, anxiolytic, and analgesic effects, this herb is currently sold in pharmacies in many countries. However, our understanding of these biological effects at the molecular level is still lacking. Alkaloids detected in E. californica could be hypothesized to act at GABAA receptors, which are widely expressed in the brain mainly at the inhibitory interneurons. Electrophysiological studies on a recombinant α 1 β 2 γ 2 GABAA receptor showed no effect of N-methyllaurotetanine at concentrations lower than 30 µM. However, (S)-reticuline behaved as positive allosteric modulator at the α 3, α 5, and α 6 isoforms of GABAA receptors. The depressant properties of aerial parts of E. californica are assigned to chloride-current modulation by (S)-reticuline at the α 3 β 2 γ 2 and α 5 β 2 γ 2 GABAA receptors. Interestingly, α 1, α 3, and α 5 were not significantly affected by (R)-reticuline, 1,2-tetrahydroreticuline, codeine, and morphine-suspected (S)-reticuline metabolites in the rodent brain.

FYTOMED IBERIS COMPLEX

De kracht van combinatiepreparaten op basis van kruiden vastgelegd met behulp van clusteranalyse

Het beoordelen van een combinatie van kruiden is ideaal voor het gebruik van de nieuwe methode van stapsgewijze clusteranalyse: dit is een gestandaardiseerde procedure om heterogene farmacologische gegevens, verkregen vanuit uit verschillende modellen, om te zetten in "effectgroottecategorieën". Daardoor wordt een stapsgewijze clustervorming mogelijk vanaf het niveau van enkele tests tot aan het niveau van verschillende patho-mechanismen, die betrokken zijn bij de ontwikkeling van een bepaalde ziekte: in dit geval functionele subtypes van dyspepsie en het prikkelbare darm syndroom. In deze studie is m.n. gekeken naar de invloed van het complex van negen kruiden en de afzonderlijke kruiden op enkele verschillende receptoren:

Invloed van het complex op de receptoren

- De combinatie van de negen kruiden remt, de binding van bekende recepotor-antagonisten van serotonine type 4 ($5HT_4$) en muscarine type 3 (M_3), ongeveer 10x krachtiger dan die van de antagonisten van serotonine type 3 ($5HT_3$).
- Ook de binding van bekende receptor-antagonisten aan opioïde receptoren werd krachtig geremd.

Deze receptoren spelen een centrale rol in de etiologie van functionele dyspepsie (FD) en het prikkelbare darm syndroom (IBS). Precies de twee aandoeningen waarop de combinatie van 9 kruiden effectief aangrijpt. Door de remming van de antagonisten valt de blokkerende werking daarvan weg en krijgt de omgekeerde (agonistische) respons meer ruimte.

Invloed van afzonderlijke kruiden op de receptoren

- **Iberis amara**
  De Ibiris amara remt selectief de binding aan muscarine M_3-receptoren.
- **Chelidonium majus**
  Ethanolische extracten van de stinkende gouwe en kamille (bloem) remmen selectief de binding aan serotonine 5-HT_4-receptoren. De benzylisochinoline-alkaloïde berberine had een significante remmende werking op de binding aan serotonine 5-HT_4- en muscarine M_3-receptoren. Hoewel ze in het extract van de stinkende gouwe slechts in sporen aanwezig is, kan toch ook voor het stinkende gouwe-extract een coöperatieve werking van meerdere fytochemische bestanddelen worden aangenomen.
- **Glycyrrhiza glabra**
  Zoethout remt selectief de binding aan serotonine 5-HT_3-receptoren.

De ESCOP beschrijft bovendien ook nog receptorremming van twee andere kruiden uit het complex aan:

- **Matricaria recutita**
  Kamille remt selectief de binding aan 5-HT_4-receptoren.
- **Melissa officinalis**
  Melisse remt de binding aan muscarine-receptoren.

De logica van het complex

Deze in-vitro uitkomsten geven aan dat het complex van negen kruiden en enkele van de enkelvoudige kruiden uit het complex een receptor-agonistische activiteiten vertonen op bovengenoemde receptoren. Serotonine 5-HT_4- (in mindere mate 5-HT_3-), muscarine-M_3- en opioïde-receptoren zijn daarmee doelwitplaatsen voor de behandeling van F.D. en I.B.S. met behulp van de combinatie van negen kruiden.

Receptoragonist en -antagonist

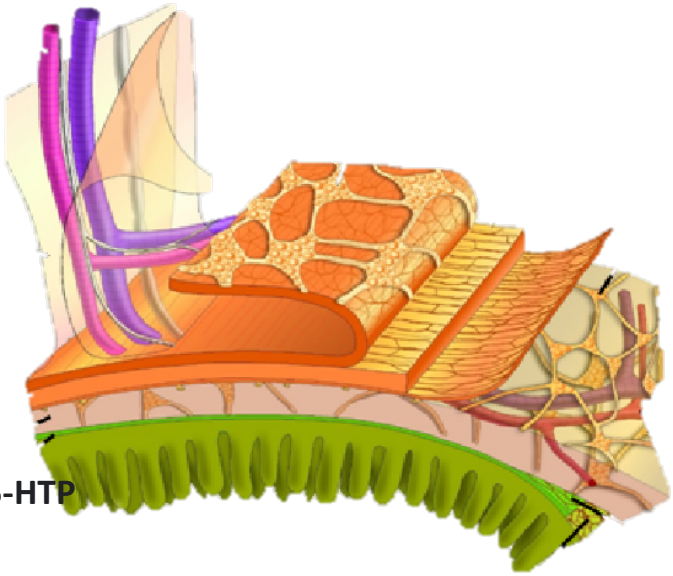
Een receptoragonist is een signaalmolecuul met zowel affiniteit als intrinsieke werkzaamheid: ze binden zich aan de doelreceptor) en veranderen de activiteit van de receptor om een respons te produceren). Een serotonine-5-$HT_{3\ 0f\ 4}$ -receptor-agonist activeert deze serotonine receptoren op een manier die vergelijkbaar is met de manier waarop serotonine (5-hydroxy-tryptamine; 5-HT) dat doet als een neurotransmitter en hormoon en/of endogeen ligand van de serotoninereceptoren. Een muscarine M_3-receptor-agonist of een opioïde receptoragonist activeert op haar beurt juist de respectievelijke muscarine of opioïde receptoren. Antagonisten hebben weliswaar affiniteit, maar echter geen intrinsieke werkzaamheid: ze binden zich aan de doelreceptor, maar produceren geen respons.

Referenties: PubMed

1) Phytomedicine.2006;13 Suppl 5:51-5. doi:10.1016/j.phymed.2006.03.012.Epub 2006 Sep 14. **Binding of STW 5 and components to intestinal 5-HT, muscarinic M3, and opioid receptors** U Simmen [1], O Kelber, S N Okpanyi, R Jaeggi, B Bueter, D Weiser PMID:1697334 DOI:10.1016/j.phymed.2006.03.012

2) Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd. 2002 Dec;9 Suppl 1:21-33. doi:10.1159/000068646. **Iberis amara L. (bitter candytuft) - profile of a medicinal plant** J Reichling [1], R Saller PMID: 12618547 DOI: 10.1159/000068646

3) Planta Med. 2017 Oct;83(14-15):1130-1140. doi: 10.1055/s-0043-116852.Epub 2017 Aug 31. **Evaluating the Multitarget Effects of Combinations through Multistep Clustering of Pharmacological Data** Heba Abdel-Aziz [1], Olaf Kelber [1], Gerhard Lorkowski [2], Martin Storr [3] PMID: **28859216** PMCID: PMC6193281 DOI: 10.1055/s-0043-116852



LAMBERTS 5-HTP

Griffonia simplicifolia (5-HTP)
Het aminozuur 5-hydroxytryptofaan is een directe voorloperstof van serotonine en melatonine. Serotonine is in de hersenen een belangrijke neurotransmitter voor de regulatie van:

- De stemming,
- Het gedrag
- De seksualiteit
- Een normale eetlust (zonder overmatige behoefte aan bijvoorbeeld koolhydraten).

Een serotoninetekort is in verband gebracht met diverse klachten en aandoeningen waaronder depressie, paniekaanvallen, gebrek aan libido, (eet)verslavingen, obsessief gedrag, (auto)agressie, verstoorde temperatuurregulatie, verminderde pijntolerantie, slaapproblemen en maagdarmklachten.

Serotonine wordt ook in het maagdarmkanaal geproduceerd door de zogenaamde enterochromaffinecellen. De serotonine speelt hier een rol in de afgifte van spijsverteringssappen, de darmperistaltiek en gevoelswaarneming.

Een tekort aan serotonine kan o.a. veroorzaakt worden door:

- stress,
- een verhoogde cortisolspiegel,
- insulineresistentie
- tekort aan bepaalde voedingsstoffen (zoals vitamine B6, magnesium en tryptofaan).

Het (neuro)hormoon melatonine wordt in de hersenen vanuit serotonine gevormd. Melatonine is van belang voor de regulatie van een aantal belangrijke circadiane systemen:

- Het slaap-waakritme
- De afgifte van hormonen.
- De lichaamstemperatuur

Daarnaast is melatonine een antioxidant en speelt het een rol binnen het immunsysteem (immunomodulator).

Citroenmelisse in Lamberts L-Theanine plus Citroenmelisse, Fytomed Iberis complex en Fytomed Neura

De werking van Citroenmelisse (melissa officinalis)
Het aangrijpingspunt voor de sedatieve werking van de citroenmelisse situeert zich ter hoogte van het limbische systeem (Shakeri, 2016).
In de hersenen ondersteunt Melissa officinalis de werking van de neurotransmitter **acetylcholine**, die essentieel is voor het goed functioneren van het geheugen. Ook kan het kruid de neurotransmitter **GABA beïnvloeden**, die een belangrijke rol speelt bij het remmen van angst en hyperactiviteit (Cases, 2010).
Melissa officinalis kan ervoor zorgen dat er minder GABA-neurotransmitter wordt afgebroken, waardoor er meer beschikbaar blijft.
In een diermodel blijken de etherische oliën ook slaap bevorderend te werken en bovendien de slaapperiode verlengen. Dit gebeurde al in lage doses bladextract (36 mg/kg), terwijl zeer hoge doses (400 mg/kg) perifeer pijnstillend werkten (ESCOP, 2013).
Melisse officinalis heeft een regulerende werking op het spijsverteringssysteem. Het heeft een spasmolytische werking op zowel het spierweefsel van de darmen als van de luchtpijp als gevolg van de aanwezigheid van de etherische oliën en bitterstoffen. De plant verhoogt bovendien de galsecretie, wat de spijsvertering optimaliseert. Ook kan het kruid verlichting geven van aanwezige menopauzale klachten (Kargozar, 2017).

De ESCOP beschrijft verder receptorremming door Melisse officinalis
Melisse remt de binding van receptor antagonisten aan de muscarine-receptoren.

https://www.npninfo.nl/wp-content/uploads/2021/01/6-Infoblad-web-Slaapmiddelen_Valeriaan_Passiebloem.pdf

Lamberts Valeriaan 1600 mg, Fytomed Passiflora, Fytomed Valeriaan en Fytomed Neura

Wat zijn benzodiazepine-agonisten en hoe werken ze?
Benzodiazepinen (BZD)- agonisten zijn psychotrope middelen die behoren tot de gamma-aminoboterzuur (GABA)-agonisten. Voorbeelden van BZD zijn diazepam en oxazepam. Zolpidem en zopiclon hebben een andere structuur en vallen dus niet direct onder de BZD. Beide medicijnen behoren echter tot de BZD-agonisten, wat stoffen zijn die binden op de benzodiazepineplaats van de GABA-A-receptor. BZD en BZD-agonisten worden voorgeschreven vanwege hun sederende (kalmerende, slaap bevorderende), anxiolytische (verminderen van gevoelens van angst) en spierverslappende eigenschappen. Deze effecten worden voornamelijk veroorzaakt doordat ze de remmende werking van GABA-A-receptor in de hersenen versterken, doordat ze de binding van GABA aan de GABA-A-receptor verhogen of versterken door aan de gamma sub eenheid van de receptor te binden.

Wat is passiebloem en wat is het effect?
Passiflora incarnata L. (passiebloem) is een geslacht van klimmende planten met ranken uit de Passifloraceae-familie. De plant komt voor in tropische regenwouden en subtropische streken in Zuid- en Noord-Amerika. Er zijn meer dan 500 verschillende soorten binnen de Passifloracaea-familie, waarvan de Passiflora edulis en Passiflora incarnata de meest voorkomende varianten zijn. Alle bovengrondse delen kunnen een kalmerende en slaapbevorderende werking hebben. Vanwege deze eigenschappen zijn er voedingssupplementen en kruidengeneesmiddelen op de markt die extracten van de passiebloem bevatten.
De belangrijkste werkzame chemische bestanddelen van de passiebloem zijn harmaan-alkaloïden (zoals passiflorine, harmaline en harmolol), flavonoïden (zoals vitexine, rutine en quercetine) en fytosterolen (zoals sitosterol).

De exacte mechanismen die de werking van Passiflora incarnata verklaren zijn nog niet helemaal opgehelderd, maar worden in recent wetenschappelijk onderzoek onder de loep genomen. Het is intussen duidelijk dat Passiflora incarnata **gamma-aminoboterzuur (GABA)** bevat als aminozuur en dat dit kan binden op de menselijke GABA-receptoren. Ook enkele aanwezige flavonoïden kunnen een invloed uitoefenen op de GABA-receptoren.

Hoewel er verschillende onderzoeken gedaan zijn naar de effecten van de passiebloem, is het mechanisme nog niet volledig bekend. Verschillende rapporten hebben gespeculeerd over effecten op het **GABA-systeem**. Zo blijkt uit *in-vitro* onderzoek dat de farmacologische effecten van passiebloem het gevolg zijn van veranderingen van het GABA-systeem, zoals door de binding aan GABA-A– en GABA-B-receptoren en door modulatie van de mate van GABA-opname. De angstremmende, slaapbevorderende en anti-epileptische werking, en ook de invloed op verslavingen en ontwenning kunnen aan de hand van deze GABA-erge werking verklaard worden. De aanwezige alkaloïden kunnen, dankzij hun structurele overeenkomst met serotonine, naast binden op de GABA-receptoren, ook binden op de **serotoninereceptor** in het centraal zenuwstelsel.

https://www.npninfo.nl/wp-content/uploads/2021/01/6-Infoblad-web-Slaapmiddelen_Valeriaan_Passiebloem.pdf

De extracten van de passiebloem worden vooral gebruikt om de nachtrust te verbeteren, bij angsten en als kalmeringsmiddel. Deze effecten zijn voornamelijk aangetoond in dier- en *in vitro* onderzoek. Er zijn relatief weinig humane studies gedaan naar de effecten. Echter, op basis van de beperkt beschikbare humane studies, zijn er aanwijzingen dat passiebloem slaapbevorderende en angstverminderende effecten heeft. Er zijn echter meer studies nodig om de effectiviteit van passiebloemextracten te bevestigen.

Wat is valeriaan en wat is het effect?

Valeriana officinalis L. (valeriaan) is een bekende kruidachtige plant uit de kamperfoelie-familie. Extracten van de wortels van deze plant kunnen een kalmerende werking hebben en daarom wordt dit kruid gebruikt als kalmerings- en slaap- middel. Vanwege deze eigenschappen zijn er voedingssupplementen en kruiden- geneesmiddelen op de markt die extracten van de valeriaanplant bevatten. De belangrijkste bioactieve inhoudsstoffen zijn valeriaanzuur, valepotriaten, alkaloiden, **GABA**, flavanonen, en 6- methylapigenine. Wegens de relatief lagere kans op bijwerkingen wordt in sommige gevallen valeriaan gebruikt als alternatief voor kalmeringsmiddelen zoals BZD. De bewijzen voor de effectiviteit van valeriaan op slaap zijn echter niet eenduidig. Er zijn enkele aanwijzingen dat het een positief effect heeft op de slaaplatentie en de diepe slaapperiode, echter zijn er ook studies waarbij geen enkele effectiviteit kon worden aangetoond. In een recente systematisch review (2018) zijn 17 verschillende humane trials geanalyseerd op de effectiviteit van valeriaan.
Op basis van dit en een eerder gepubliceerd systematisch review werd geconcludeerd dat het gebruik van valeriaan veilig is, maar dat er onvoldoende bewijzen zijn voor de effectiviteit van het kruid bij slapeloosheid. Deze conclusie komt overeen met andere onderzoeken naar de effectiviteit van valeriaan.

Ondanks dat er vele verschillende studies zijn gedaan naar het mogelijke werkingsmechanisme van valeriaan, is er nog geen eenduidig mechanisme ontdekt. Er wordt gesuggereerd dat valeriaan hetzelfde werkingsmechanisme als BZD heeft, namelijk activatie van de GABA-A-receptor. Echter, in plaats van te binden aan de gamma-subeenheid (zoals bij benzodiazepines), lijkt het te binden aan de bèta-subeenheid op de GABA-A-receptor. Dit leidt echter tot eenzelfde effect. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat valeriaan de verwijdering van GABA in de synaptische spleet vermindert waardoor de GABA-concentraties hoog blijven en de activatie van de GABA-A-receptor ook langer is na het gebruik van valeriaan. Het is echter nog niet bekend hoe dit veroorzaakt wordt.

In vitro onderzoek heeft aangetoond dat valeriaanextract en valereenzuur een specifieke serotoninereceptor, de **serotonine 5-HT5a-receptor**, kunnen activeren. Diverse inhoudsstoffen van valeriaan, waaronder lignaan, hydroxypinoresinol, valepotriaat en isovaltraat activeren de **adenosine A1-receptor**. Ook het aanwezige **GABA** in valeriaan beïnvloedt het GABA-erge systeem.
Onderzoek suggereert dat GABA de bloed-hersenbarrière niet kan passeren. Toch laten verschillende studies positieve effecten zien van de orale inname van GABA op de hersenen. Het mechanisme achter deze bevindingen is tot nu toe nog onduidelijk. Ook de concentratie van metabolieten van **serotonine** en **noradrenaline** in de hippocampus en amygdala nam af bij de muizen die valeriaanextract toegediend kregen. Valeriaan heeft ook een invloed op de werking van **acetylcholine**. Naast choline, een belangrijke bouwstof voor acetylcholine, bevat valeriaan alkaloïden die de activiteit van het enzym cholinesterase remmen en zo de afbraak van acetylcholine vertragen.

Lamberts Sint-Janskruid 1 per dag en Fytomed Hypericum

Hoe werkt Sint-Janskruid?
Als werkingsmechanisme van sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) worden inhibitie van de heropname van serotonine en in mindere mate inhibitie van de monoamineoxidasen gesuggereerd.

Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) is werkzamer dan placebo in studies bij milde tot matige depressie en heeft in kortdurende studies een werkzaamheid die vergelijkbaar is met die van de SSRI's. Het effect bij ernstige depressie of op langere termijn is onvoldoende onderbouwd. Het heeft globaal weinig ongewenste effecten.

Extracten van Sint-Janskruid (Hypericum perforatum) worden als zelfmedicatie gebruikt bij depressies. De werkzaamheid van deze extracten, die onder meer hypericine, pseudohypericine en hyperforine bevatten, is enigszins aannemelijk gemaakt.

Remming van mono-amine-oxidase (MAO)-A en -B door hypericine en een remmend effect op de heropname van serotonine, dopamine en noradrenaline door hyperforine zijn gepostuleerd als werkingsmechanisme. Opvallend is dat bijwerkingen, zoals die bekend zijn van tricyclische antidepressiva, SSRI's en MAO-remmers, voor Sint Janskruidextracten lijken te ontbreken.

Sint-Janskruid (Hypericum perforatum L.)
Kruidenproducten met Sint-Janskruid zijn als geneesmiddel goedgekeurd voor de behandeling van volwassenen met milde tot matige depressieve klachten en bij milde maag-darmproblemen. Kruidenproducten met Sint-Janskruid worden als supplement daarnaast ook gebruikt bij andere klachten.

Combinatie met medicijnen
Kruidenproducten met Sint-Janskruid kunnen invloed hebben op hoeveel er van een medicijn in uw lichaam zit dat u op hetzelfde moment gebruikt. Dit is een wisselwerking. Kruidenproducten met Sint-Janskruid kunnen hierdoor de werking van uw andere medicijnen sterk verminderen of juist vergroten. Dit kan zeer ernstige gevolgen hebben. Kruidenproducten met Sint-Janskruid kunnen ervoor zorgen dat onder andere de volgende medicijnen minder goed werken:

- Antibiotica
- orale anticonceptiemiddelen
- hiv-medicijnen
- antikankermedicijnen
- medicijnen die de afweer onderdrukken

Voorbeelden van medicijnen waarvan Sint-Janskruid de werking kan versterken:

- antidepressiva

BCFI BELGISCH CENTRUM VOOR FARMACOTHERAPEUTISCHE INFORMATIE
GE-BU onafhankelijk • EBM
CBG MEB COLLEGE TER BEOORDELING VAN GENEESMIDDELEN

C. OVERZICHT

Product	GABA-A	GABA-B	Serotonine	Acetylcholine	Dopamine	Noradrenaline	Endorfinen
Synerga / Colibioegn							
Fytomed Iberis complex							
Fytomed Nacht							
Fytomed Noctis							
5-http (Griffonia)							
Fytomed Passiflora							
Fytomed Neura							
Fytomed Valeriaan							
Lamberts Valeriaan 1600 mg							
Lamberts L-Theanine + Citroenmelisse							
Fytomed Hypericum							
Lamberts Sint-Janskruid							

Tabel 1: Overzicht van enkele producten en hun aangrijpingspunten

	Serotonine						GABA		
Product	5-HT1A	5-HT3	5HT4	5-HT5	Muscarine	Opioïde	GABA-A	GABA-B	Adenoside A1
Aminozuren (van E.coli)							GABA		
Bittere scheefbloem					M3				
Stinkende gouwe			5-HT4						
Zoethout		5-HT3		5-HT5a					
Kamille			5-HT4						
(Citroen)melisse					M3				
Slaapmutsje	5-HT1a					Opioide	GABA-A	GABA-B	
5-http (Griffonia)	Serotonine								
Passiflora							+ GABA	+ GABA	
Valeriaan				5-HT5			+ GABA		Adenoside A1
L-Theanine	Serotonine						GABA		
Sint Janskruid	Serotonine								

Tabel 2: Overzicht van kruiden en hun effect op verschillende receptoren