

# FYTOTHERAPIE

## Plantenextracten: geneeskunde of kwakzalverij?

**K**ruidenpreparaten vormen in ruim driekwart van de wereld de belangrijkste bron van medicijnen. China en India nemen het leeuwendeel hiervan voor hun rekening, maar ook in Europa en de Verenigde Staten groeit de markt voor de zogeheten fyto geneesmiddelen. De belangstelling voor deze vorm van geneeskunde neemt toe. Terecht of onterecht?

Die vraag valt niet eenduidig te beantwoorden, want er moet nog veel wetenschappelijk onderzoek gedaan worden naar fyto geneesmiddelen. Zo lopen de meningen over de gezondheidseffecten van de plantaardige extracten nog uiteen. Dat ligt grotendeels aan de complexe samenstelling en aan het gebrek aan controle daarop. Bovendien bestaat er nog te weinig inzicht in de precieze werking van de verschillende componenten, de bijwerkingen en de wisselwerking met andere geneesmiddelen. Een uitzondering is misschien

sint-janskruid, dat zelfs in Nederland mogelijk als regulier medicijn geaccepteerd gaat worden.

Een ding is zeker: onder wetenschappers groeit de belangstelling voor kruidengeneeskunde. Met de modernste rekenmethoden en analysetechnieken proberen onderzoekers de complexiteit van fytotherapeutica onder de knie te krijgen.

### In deze Chemische Feitelijkheid

- De Context: Wat zijn fytotherapeutica? Wat is hun oorsprong en hoe werken ze?
- De Basis: Het meest onderzochte en geprezen plantenextract: sint-janskruid. Ook wel 'Gods eigen Prozac' genoemd.
- De Diepte: Hoe wetenschappers systeembioïologie en bioïnformatica inzetten om de werking van fyto medicijnen te onderzoeken en te onderbouwen.

Eeuwenlang vormden geneeskrachtige planten en kruiden de enige bron van medicijnen. De belangstelling voor deze **traditionele** geneeskunst herleeft. Niet om één werkzame stof te isoleren, maar om de plant direct als geneesmiddel te gebruiken. Een aanpassing van de geneesmiddelenwet maakt registratie van traditionele kruidenmiddelen binnenkort eenvoudiger.

# Wederopstanding van planten als medicijn

Fytotherapie, in de volksmond kruidengeneeskunde genoemd, betekent niets anders dan het toepassen van planten als geneesmiddel. Voor sommigen roept het woord kruidengeneeskunde misschien beelden op van kruidenvrouwtjes die obscure brouwsels produceren. Anderen noemen kruidengeneesmiddelen in één adem met homeopathie. Maar naast scepsis is er ook positieve belangstelling. Steeds meer wetenschappers verdiepen zich in de werking van kruidenmedicijnen.

Veel kennis over fytotherapie berust op een eeuwenoude erfenis van traditionele geneeskunde, zoals sint-janskruid tegen depressie of brandnetel tegen gewrichtspijn. De middelen worden doorgaans verstrekt als pil, poeder of een aftreksel van gedroogde verpulverde plantendelen die 'biologisch actieve' verbindingen bevatten.



*Hypericum perforatum*, beter bekend als sint-janskruid.

Bij de ene plant – of boom of struik – kunnen die stoffen in de wortel zitten, bij de andere in de bloemen, de bladeren, de vruchten of de zaden. Kenmerkend voor fytotherapie is dat het altijd gaat om een *mix* van werkzame stoffen. Een geïsoleerde enkelvoudige chemische component uit plantenmateriaal valt niet onder fytotherapie.

Veel reguliere geneesmiddelen zijn juist wel op één werkzame stof gebaseerd. Die stof grijpt aan op één bepaald punt in het lichaam (*one drug - one target*). Hierdoor wordt slechts een deel van het totale biologische systeem beïnvloed. Het idee dat meerdere stoffen nodig zijn om een ontregeld systeem bij

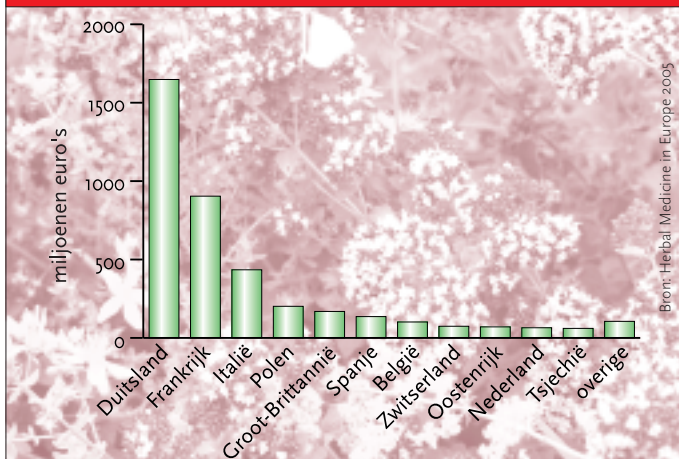
te sturen krijgt echter steeds meer bijval. De ontwikkeling van combinatietherapieën, bijvoorbeeld voor de behandeling van aids en kanker, neemt toe. Hierbij worden tegelijkertijd verschillende actieve componenten ingezet en kunnen we spreken van een *multidrug – multitarget* aanpak.

## SAMENSPEL

Karakteristiek voor een kruidenextract is dat het een mengsel van stoffen is. Deze kunnen op verschillende manieren en op verschillende plaatsen in het lichaam een fysiologisch effect geven. Juist deze meervoudige beïnvloeding van het biologische systeem is het basisprincipe van de fytotherapie. Men vermoedt een 'synergistisch' effect, waarbij het mengsel meer oplevert dan de som van de afzonderlijke componenten. De moderne fytotherapie probeert dit vermoeden wetenschappelijk te onderbouwen. Men probeert de fysiologische werking te doorgronden van de kruidenrecepten die al tweeduizend jaar lang door Chinese geneeskundigen worden opgetekend. De receptuur van deze kruidenmengsels is voor een groot deel gebaseerd op traditie en empirie.

Lange tijd was er vanuit de westerse geneeskunde weinig belangstelling voor de oosterse geneeswijzen, maar de laatste jaren komt daar verandering in. Zo is het aantal wetenschappelijk publicaties over sint-janskruid en ginseng in de afgelopen vijf jaar verdubbeld. Met modern medisch onderzoek probeert men farmacologische en fysiologische effecten te meten waarmee de werking van de lang geleden ontdekte kruiden kan worden aangetoond. Op deze manier probeert de wetenschap een brug te slaan tussen traditionele en moderne fytotherapie.

## EUROPESE MARKT



Bron: Herbal Medicine in Europe 2005

Bijna 4 miljard euro gaat er jaarlijks in Europa om in kruidengeneesmiddelen. Duitsland en Frankrijk gaan aan kop. Ter vergelijking: in Nederland wordt per jaar circa 4,5 miljard euro aan reguliere geneesmiddelen uitgegeven.

Binnen de traditionele oosterse geneeskunde is het 'medicijn' een concept. De kruidenformule levert een complex samenspel van stoffen op met een eenvoudige werking die het lichaam weer in balans moet brengen. Het gaat daarbij om de samenhang en dus niet om het bereiken van één enkel effect.

Dat een kruid meerdere bioactieve stoffen bevat, is gelijk het belangrijkste probleem van fytotherapeutica. Afhankelijk van de plantensoort, het onderdeel van de plant, de groeiomstandigheden en het moment van oogsten kan de samenstelling nogal verschillen. En daardoor natuurlijk de hoeveelheid werkzame én ook giftige stoffen. De complexiteit neemt nog verder toe als in een kruidenpreparaat meerdere planten(extracten) zijn verwerkt.

### BOOMING BUSINESS

Inmiddels zijn kruidenmiddelen *booming business*. Per jaar gaat er in Europa ruim vier miljard euro in om, met Duitsland en Frankrijk aan kop. Ook in ons land worden de kruidenpreparaten steeds populairder, al worden fyto-geneesmiddelen nog steeds maar mondjesmaat voorgeschreven door artsen. Plantenextracten worden bij ons meestal op de markt gebracht als gezondheidsproduct of voedings-supplement en vallen daarmee onder de Warenwet. Medicinale claims op de verpakking zijn daarom verboden en gezondheidsclaims mogen alleen worden gevoerd als die onderbouwd kunnen worden. Veel fabrikanten van kruidenmiddelen omzeilen dit door losse folders met loze claims te maken en de producten door bekende Nederlanders te laten aanprijzen. Voor registratie als regulier geneesmiddel zijn uitgebreide klinische studies vereist naar kwaliteit, werkzaamheid en veiligheid. Dat is echter erg duur, en de meeste fabrikanten beginnen er niet aan.

Er zijn enkele uitzonderingen, zoals pro-

## FELBEGERDE AFSLANKPIL

### HEISA ROND HOODIA

**B**osjesmannen in de Afrikaanse Kalahariwoestijn kunnen dagenlang jagen zonder te eten. Ze kauwen op de cactusachtige vetplant *Hoodia Gordonii*. Een Zuid-Afrikaans onderzoeksinstituut pikte dit op, toonde de werking van de plant aan en patenteerde het gebruik. Hoe werkt het? Een verbinding in de plant met de codenaam H57 geeft aan de hersenen een signaal dat hongergevoelens onderdrukt. Dit signaal valt te vergelijken met de *feedback* die het lichaam geeft als de bloedsuikerspiegel hoog is. Het gevolg: je voelt je volaan en stopt met eten. Waarschijnlijk veroorzaken meerdere componenten gezamenlijk het effect. Een ideale afslankpil, zo dacht farmaceut Pfizer die een licentie op het middel kocht. Uiteindelijk zag het bedrijf er echter van af, omdat onderzoek niet snel genoeg resultaten opleverde.

Fabrikanten en importeurs van voedings-supplementen hadden het plantenextract van de Hoodia inmiddels als afslankpillen op de markt gezet. Er ontstond heisa toen TNO in het TV-programma

*Kassa* pleitte om die pillen van de markt te halen omdat het effect van de bestanddelen nog te weinig was onderzocht. Bij dieren remt het de eetlust, maar schadelijke effecten zijn niet uitgesloten. De dosis-effectrelatie is evenmin duidelijk. Daarbij had het product – dat onder de Verordening Nieuwe Levensmiddelen valt – nog geen toestemming om op de markt te verschijnen. De Voedsel en Waren Autoriteit (VWA) heeft de pillen vervolgens in beslag genomen.



Hoodia is een cactusplant die alleen voorkomt in de Kalahari-woestijn.

ducten op basis van ginkgobladeren afkomstig van de Japanse notenboom *Ginkgo biloba*. Dit kruid is in ons land op de markt als gezondheidproduct, waarbij het middel wordt aangeprezen vanwege 'hoger concentratievermogen', 'scherper geheugen' of 'bescherming tegen ouderdom', maar ook als geneesmiddel dat alléén op recept verkrijgbaar is. In 1996 is het door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen geregistreerd als middel tegen 'etalagebenen' ofwel *claudicatio intermittens*, een gevolg van slagaderverkalking in de benen (zie ook 'De diepte').

De World Health Organisation (WHO) heeft de afgelopen tien jaar richtlijnen opgesteld voor de evaluatie en validatie van wetenschappelijk onderzoek naar medicinale kruiden. Op die manier kan

de traditionele geneeskunde een plaats krijgen in de reguliere gezondheidszorg. Ook onze wetgeving gaat mee in de trend van toenemende belangstelling voor fyto-geneesmiddelen. In oktober 2005 wordt namelijk de nieuwe Europese Richtlijn voor Traditionele Kruidengeneesmiddelen van kracht binnen de Nederlandse Geneesmiddelenwet. Die richtlijn maakt het mogelijk traditionele kruidenpreparaten vereenvoudigd te registreren wanneer ze op basis van langdurig gebruik – zogeheten *well-established use* – voldoende veilig worden geacht. De middelen moeten dan minimaal 15 jaar in Europa of 30 jaar in de wereld zijn gebruikt. Verder moet het preparaat geschikt zijn om zonder tussenkomst van een arts toegepast te worden.

*Hypericum perforatum*



sint-janskruid

*Borago officinalis*



komkommerkruid

*Colchicum autumnale*



herfsttijloos

*Crataegus laevigata*



tweestijlige meidoorn

*Echinacea purpurea*



rode zonnehoed

*Hamamelis virginiana*



toverhazelaar

Fytotherapeutica bevatten uitsluitend stoffen afkomstig uit planten. De activiteit berust op de werking van de mix van stoffen.

Sint-janskruid is een veel onderzocht fyto medicijn. Mogelijk ligt zelfs registratie als regulier geneesmiddel in het verschiet. Niet oninteressant, nu de Wereld Gezondheidsorganisatie heeft voorspeld dat in 2020 **depressieve klachten** één van de meest voorkomende gezondheidsproblemen zullen zijn.

# Prozac uit het plantenrijk

Leijst tachtig procent van de Duitse huisartsen schrijft bij klachten van depressiviteit sint-janskruid voor als antidepressivum. Net als in China en India krijgen Duitse artsen tijdens hun doktersopleiding de kennis over planten-geneesmiddelen met de paplepel ingegoten. Bij onze oosterburen worden sint-janskruid en veel andere kruidenpreparaten al lang via een aparte wetgeving geregistreerd en worden ze gewoon vergoed door verzekeraars. Bij ons is sint-janskruid als voedingssupplement op de markt en vindt het gretig aftrek als zelf-zorgmiddel.

De traditie van sint-janskruid of *Hypericum perforatum* gaat ver terug. De oude Grieken beschreven het al als geneeskrachtig kruid en gebruikten het

zowel in- als uitwendig voor tal van aandoeningen. De naam *Hypericum* is afkomstig van Hypericon, dat letterlijk betekent 'boven de geesten'. De oude Grieken geloofden dat de geur van het kruid kwade geesten kon verdrijven. Vroeger werd het om die reden in Nederland ook wel 'Duivelsvlucht' of 'Jaagt-den-duivel' genoemd. Tegenwoordig noemen wij het sint-janskruid vanwege de bloeitijd. Dat is rond 24 juni, de naamdag van Sint Jan. Dit blijkt ook de beste oogsttijd: vlak voordat de bloei van de karakteristieke gele bloemen intreedt is het gehalte aan hypericine het hoogst, ongeveer 0,05 procent.

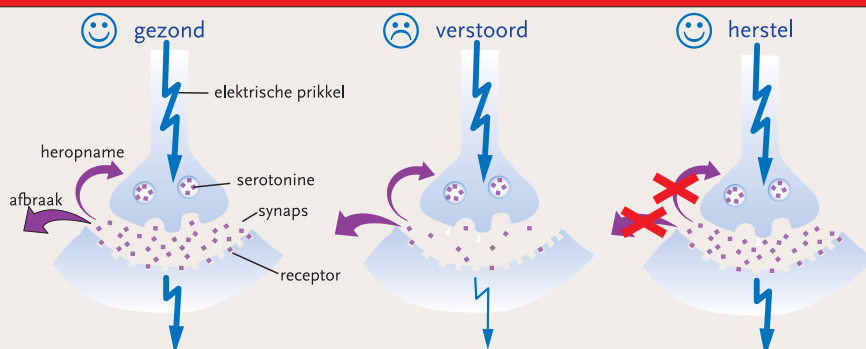
Van hypericine is lang gedacht dat het de werkzame stof is die helpt om stemmingsstoornissen te verhelpen. Inmiddels

is bekend dat ook een andere verbinding (hyperforine) een rol speelt bij de antidepressieve werking. Daarnaast bevat het kruid nog meer bioactieve stoffen, waaronder flavonoiden. De gedachte is dat de totale mix aan verbindingen bijdraagt aan de werking en dat de verschillende stoffen elkaars effect wellicht versterken.

## VERSTOORDE BALANS

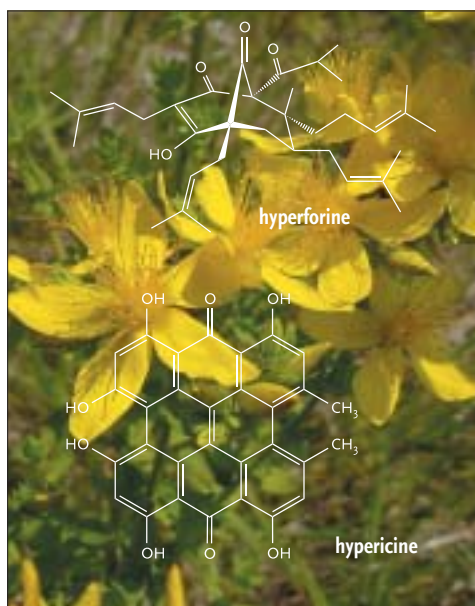
Om de werking van sint-janskruid en geneesmiddelen tegen depressie (antidepressiva) te begrijpen, is enige kennis nodig van onze hersenen. Dit is een zeer complex orgaan met miljarden zenuwcellen en de werking is gebaseerd op het uitwisselen van informatie tussen al die zenuwcellen. De informatieoverdracht gebeurt door middel van chemische stoffen, de zogeheten neurotransmitters. Deze stoffen zorgen ervoor dat een elektrische prikkel van de ene naar de volgende cel kan worden doorgegeven. Er zijn verschillende soorten neurotransmitters die horen bij verschillende soorten hersenactiviteit. Zo is serotonine een neurotransmitter die betrokken is bij 'stemming'. Uit onderzoek is gebleken dat depressie gepaard gaat met een verstoorde serotoninebalans. Een tekort aan deze neurotransmitter kan leiden tot klachten als stemmings- en concentratiestoornissen, afname van levenslust en gebrek aan slaap. Het is de kunst om die serotoninebalans weer in evenwicht te brengen. Ontspanning en beweging of serieuze aandacht voor de klachten zijn voor sommigen al voldoende. Anderen hebben hulp van geneesmiddelen nodig. De reguliere antidepressiva zijn zo ontworpen dat ze ingrijpen op het serotoninesysteem, waardoor er meer van deze neurotransmitter beschikbaar komt

## NEUROTRANSMITTER SEROTONINE



Via neurotransmitters worden signalen doorgegeven van de ene hersencel naar de andere. Serotonine is een neurotransmitter die een rol speelt bij 'stemming'. De stof bevindt zich in de kleine blaasjes aan het uiteinde van de hersencel. Als er een signaal – een elektrische prikkel – moet worden doorgegeven springen de blaasjes open en komt serotonine vrij in de zogeheten synaps, het contactpunt tussen twee hersencellen. De vrije serotoninemoleculen binden aan de receptoren van de ontvangende hersencel en door die binding wordt de elektrische prikkel doorgegeven. Daarna wordt de serotonine afgebroken door speciale enzymen of wordt het opnieuw opgenomen in de cel waar het vandaan kwam (heropname).

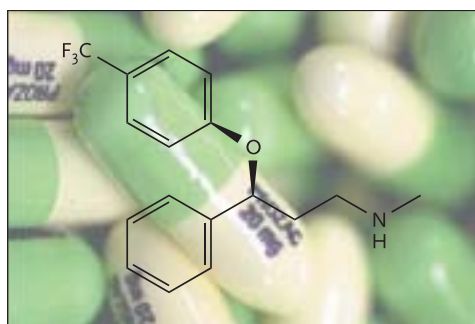
Depressie gaat gepaard met een tekort aan serotonine. Dit tekort kan worden opgeheven door geneesmiddelen. De werking van de meeste middelen is gebaseerd op ofwel blokkade van de afbraakroute ofwel blokkade van de heropname.



Hypericine en hyperforine spelen een rol bij de antidepressieve werking van sint-janskruid.

en het tekort wordt opgeheven (zie 'Neurotransmitter serotonine'). Dat gebeurt ofwel met enzymremmers ofwel heropnameremmers. In het eerste geval worden de enzymen die betrokken zijn bij de afbraak van dat serotonine geblokkeerd en in het tweede geval wordt voorkomen dat serotonine dat vrijkomt bij de prikkeloverdracht niet opnieuw in de cel wordt opgenomen (en onwerkzaam is) maar beschikbaar blijft als vrije en actieve verbinding.

Ruim achthonderdduizend Nederlanders gebruiken antidepressiva. Veelgebruikte reguliere middelen zijn de tricyclische antidepressiva (TCA) en de zogeheten SSRI's ('selectieve serotonineheropname remmers') zoals paroxetine en fluoxetine. De laatste staat bekend onder de naam Prozac. Helaas hebben geneesmiddelen behalve een positief gewenst effect ook altijd ongewenste neveneffecten. De ernst van deze bijwerkingen hangt vooral af van de specificiteit: werkt het middel op een specifiek doel, of zijn er meerdere aangrijpingspunten mogelijk. Een groot deel



Fluoxetine, beter bekend als prozac, behoort tot de reguliere antidepressiva. De stof remt de heropname van serotonine.

van de bijwerkingen van antidepressiva is bijvoorbeeld te wijten aan een ongewenste blokkade van receptoren van andere neurotransmitters. Aangezien TCA's vrij specifiek werken, veroorzaakt deze groep de meeste bijwerkingen. SSRI's – ook wel de tweede generatie antidepressiva genoemd – zijn tegenwoordig meestal de eerste keus omdat ze specifiek zijn.

### WAAIER VAN WERKINGEN

De antidepressieve werking van sint-janskruid wordt toegeschreven aan remming van de heropname van serotonine. Maar de gezamenlijke componenten in het plantenextract doen meer, ze geven een waaier van werkingen. Zo beperkt het plantenmengsel zich niet tot beïnvloeding van het serotoninesysteem. Er vindt ook biochemische uitwisseling plaats met GABA, een andere neurotransmitter in de hersenen die een rol speelt bij leer- en geheugenprocessen. Het feit dat sint-janskruid minder bijwerking vertoont dan reguliere antidepressiva komt waarschijnlijk omdat het plantenextract componenten bevat die ongewenste effecten onderdrukken.

De claim dat sint-janskruid een vergelijkbaar effect heeft als reguliere antidepressiva is inmiddels met vele klinische studies onderbouwd. Bij milde tot gemiddelde depressies is de plant effectiever dan een placebo en net zo effectief als fluoxetine en tricyclische antidepressiva. Dat sint-janskruid ook voor zwaardere vormen van depressie de standaardmedicijnen evenaart is recent gepubliceerd in het vooraanstaande *British Medical Journal*. In een klinische studie vergeleken onderzoekers een extract van de plant met het geneesmiddel paroxetine. Aan dit onderzoek deden ruim 250 patiënten mee uit psychiatrische klinieken in heel Duitsland. Bij de patiënten die sint-janskruid kregen verminderde de depressie zelfs sterker dan bij de paroxetinegebruikers. Bovendien hadden zij minder last van bijwerkingen, zoals diarree, droge mond, misselijkheid en duizeligheid.

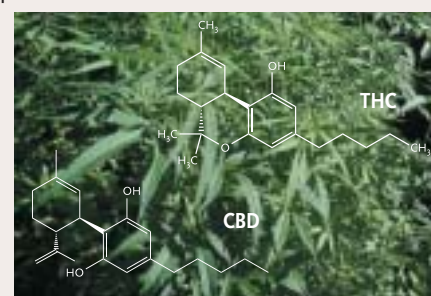
Dit wil overigens niet zeggen dat alle extracten van sint-janskruid dezelfde werking hebben. Er kunnen immers verschillen ontstaan doordat extracten bijvoorbeeld niet dezelfde hoeveelheid hyperforine en hypericine bevatten, of omdat er mogelijk nog andere werkzame stoffen aanwezig zijn. Voor medicinaal gebruik moet het plantenextract natuurlijk volgens nauwkeurige specificaties worden samengesteld.

### MEDI-WIET

#### CANNABIS BIJ DE APOTHEEK

Sinds 2003 is de softdrug cannabis (beter bekend als marihuana, hasj of wiet) op recept verkrijgbaar in de apotheek. Het heeft positieve effecten op een scala van moeilijk te behandelen aandoeningen. Zo helpt het bijvoorbeeld bij MS, anorexia, epilepsie en het syndroom van Gilles de la Tourette, of bij chemotherapie om pijn te bestrijden en misselijkheid te onderdrukken.

Cannabis is nog niet geregistreerd bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), maar door de verkoop voor medicinaal gebruik te legaliseren wil de overheid patiënten de gang naar een coffeeshop besparen. De cannabis in de apotheek wordt geleverd door het Bureau voor Medicinale Cannabis, dat onder het ministerie van VWS valt. Dit bureau garandeert dat de kwaliteit constant is en dat er geen verontreinigingen in zitten, zoals zware metalen, schimmels, bacteriën, bestrijdingsmiddelen of resten kunstmest. Desondanks haalt ongeveer 85 procent van de patiënten de cannabis net als vroeger bij de coffeeshop, omdat het ziekenfonds het middel niet vergoedt en omdat de *stuff* in een coffeeshop nu eenmaal goedkoper is. Sommige patiënten beweren dat het bovendien beter werkt.



De twee belangrijkste bioactieve componenten in cannabis zijn tetrahydrocannabinol (THC) en cannabidiol (CBD), die allebei nodig zijn voor een goede werking.

Hoe effectief de 'medi-wiet' is, hangt vooral af van de samenstelling aan biologisch actieve componenten. Cannabis bevat er meerdere. De belangrijkste zijn tetrahydrocannabinol (THC) en cannabidiol (CBD), die allebei nodig zijn voor een goede werking. Zo blijkt synthetisch geproduceerd THC minder goed te werken dan een cannabisextract dat net zoveel THC bevat. De stoffen in het plantenextract beïnvloeden elkaar, waardoor een synergistisch effect ontstaat. THC kan in het lichaam aan twee verschillende receptoren binden. De ene bevindt zich met name in de hersenen, waar de stof de afgifte stimuleert van anandamide. Deze verbinding heeft invloed op de slaap, de emotionele beleving, eetlust en het verwerken van informatie. De andere receptor komt het meest voor bij cellen van het afweersysteem; dat verklaart ook de ontstekingsremmende werking van cannabis.

Overigens overweegt de minister van Volksgezondheid de legale verkoop van medicinale cannabis weer stop te zetten. Dit vanwege de nadelige bijwerkingen die zijn gemeld, zoals patiënten die in een psychose raakten.

Onderzoekers zetten systeembioïogie en bioïnformatica in om de kwaliteit, de werking en de veiligheid van fytotherapeutica **wetenschappelijk** te onderbouwen. Dat levert nieuwe inzichten op die de acceptatie van niet-westerse geneeskunde dichterbij brengen.

# Denken in systemen

In de medische wereld lijkt langzaam een symbiose te ontstaan tussen twee geneeswijzen. Westerse geneeskunde die gebaseerd is op rationeel ingrijpen op moleculair niveau gaat daarbij hand in hand met oosterse geneeskunde met een meer holistische benadering en beschouwing van het complete organisme.

De tijd lijkt rijp om fysiologische en farmacologische effecten te onderzoeken in het door bij- en ongelooft omgeven veld van de kruidengeneeskunde. Vanwege de complexiteit van de kruidenmengsels vereist het wel creativiteit en zwaar rekenwerk.

Dankzij de ontrafeling van het menselijke genoom en de beschikbaarheid van geavanceerde analyse- en rekentechnieken wordt het mogelijk de werking van fytotherapeutica verder te bestuderen. Vooral de ontwikkeling van de zogeheten systeembioïogie biedt een inspirerende bron, want hiermee wordt de mens, net als in de traditionele oosterse geneeskunde, beschouwd als één biologisch systeem met vele onderlinge verbanden. Met de komst van *genomics* (en daarvan afgeleide

vakgebieden als *proteomics* en *metabolomics*) kan men het systeem op verschillende niveaus onderzoeken. Deze aanpak biedt aanknopingspunten om meervoudige werkingsmechanismen te bestuderen en op zoek te gaan naar synergistische effecten van verschillende werkzame stoffen afkomstig uit één of meerdere planten.

## VINGERAFDRUKKEN

Kruiden en andere planten zijn van nature organismen waarvan de samenstelling sterk varieert. Dagelijks maken ze duizenden verbindingen aan die niet altijd noodzakelijk zijn voor de groei of de energiehuishouding, maar andere doelen dienen – variërend van de verdediging tegen parasieten tot de productie van een typische geur of kleur. De samenstelling van die verbindingen verschilt van dag tot nacht, van zomer tot winter en van blad tot wortel. Dit maakt het erg lastig om aan te geven op welke metabolieten de therapeutische werking van een plantenextract is terug te voeren. Door combinatie

van moderne analysetechnieken kunnen onderzoekers complexe kruiden(mengsels) wel steeds beter doorgronden. Zo kan een soort vingerafdruk worden gemaakt van alle metabolieten in één kruidenpreparaat door massaspectrometrie te koppelen aan de *Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance* (FT-MS) techniek. Op deze manier kunnen in het spectrum actieve componenten worden geïdentificeerd en kan men nagaan hoe de samenstelling wordt beïnvloed door plantensoort, seizoen, grondsoort, productieomstandigheden, etcetera.

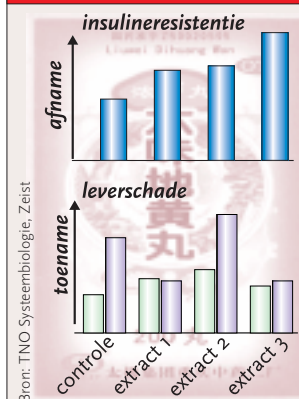
Spectra van metabolieten zijn niet alleen te maken van het plantenextract, maar ook van lichaamsvloeistoffen als bloed en urine. Hierin bevinden zich naar schatting tien- tot dertigduizend verschillende

stoffen die ontstaan bij metabole processen in het lichaam. Het gaat om kleine moleculen (zoals vetten en suikers) met zeer uiteen-



*Rehmannia glutinosa* is een bekend kruid dat veel wordt toegepast in Chinese kruidenpreparaten voor behandeling van diabetes; men gebruikt met name de wortel.

## REHMANNIA GLUTINOSA



In een TNO-onderzoek is het effect van Chinese kruidenextracten op insulineresistentie onderzocht. Zo'n middel zou wellicht toegepast kunnen worden voor de behandeling van Diabetes type 2, een ziekte die snel om zich heen grijpt in onze westerse welvaartstaat. Dit onderzoek is uitgevoerd in proefdiermodellen, de zogeheten 'APOE3-Leiden' muizen. Deze dieren hebben een menselijk gen waardoor ze extra gevoelig zijn voor insulineresistentie. De dieren werden behandeld met een drietal kruidenmengsels volgens Chinees recept en op basis van 'Rehmannia glutinosa'. Het effect is gemeten door in de muizen de opname van glucose te testen (insulineresistentie). Met een leverfunctietest

is bepaald of de fytotherapeutica ook toxische bijwerkingen hadden. Daarnaast is het effect onderzocht volgens een systemische benadering. Hiervoor werden tijdens de behandeling spectra opgenomen van de lipiden in het bloed. Met patroonherkenningstechnieken zijn de spectra geanalyseerd. Hierbij kwam een positieve correlatie aan het licht tussen behandeling met een bepaald kruidenextract en het lipidenpatroon. Hiermee is aangetoond dat de systemische benadering geschikt is om de bioactiviteit van fytotherapeutica te bepalen.

24% flavonglycosiden, 6% terpeenlactonen waarvan 3,1% ginkgoliden en 2,9% bilobalide

Foto: NVF

Ginkgobladeren afkomstig van de Japanse notenboom *Ginkgo biloba*. De samenstelling van dit kruidengeneesmiddel is nauwkeurig vastgelegd.

lopende chemische structuren en eigenschappen. De metabolieten bieden een goede afspiegeling van de vele processen die zich in lichaamcellen afspelen.

Als bepaalde metabolieten in verband kunnen worden gebracht met een specifiek proces dat zich in het lichaam afspeelt of met een ziekte, kunnen ze fungeren als biomarker. Deze biomarkers geven karakteristieke patronen voor gezonde en zieke toestanden. Aan de hand van biomarkerpatronen kunnen veranderingen in het lichaam die verband houden met ziekte of de behandeling met medicijnen goed worden gevolgd. Hiermee kunnen ook fysiologische of farmacologische effecten van bijvoorbeeld een kruidenextract worden onderzocht.

Het is de kunst om een vingerafdruk

van het kruidenpreparaat te koppelen aan biomarkerpatronen, waardoor correlaties kunnen worden opgespoord tussen samenstelling van het plantenextract en beïnvloeding van het systeem. Dat kan met de moderne bioinformatica waarbij met behulp van krachtige rekentechnieken en statistische analyses relevante verbanden aan het licht worden gebracht.

### SYSTEMISCHE BENADERING

De afdeling Systeembioologie van TNO onderzoekt op deze manier de fysiologische en farmacologische effecten van fytotherapeutica. Zo is bijvoorbeeld gekeken naar het effect van ginkgo-extract in gezonde vrijwilligers die drie weken lang een ginkgo-extract of een placebo kregen. Ginkgo-extract beïnvloedt de bloeddorstrooming. Het middel wordt aanbevolen voor mensen die last hebben van zogeheten 'etalagebenen'; een pijnlijke en lastige aandoening die vooral oudere mensen treft tijdens het lopen. De pijn in het been ontstaat door een vernauwde slagader waardoor onvoldoende bloed (en zuurstof) wordt aangevoerd. Het effect van ginkgo werd gevolgd door de bloeddorstrooming in de voeten te meten. Daarnaast werden tijdens de test metabolietenpatronen gemeten in de urine van de proefpersonen. Veranderingen in het metabolietenpatroon werden gekoppeld met fysiologische gegevens over bloeddorstrooming in de voet. Wat bleek? Bij proefpersonen die een ginkgo-extract slikten en positief reageerden met een betere bloeddorstrooming in de voet, was een verschuiving zichtbaar in het metabolietenpatroon. Het patroon was bovendien goed te onderscheiden van het metabolietenpatroon van mensen die niet reageerden op het extract of bij wie de bloeddorstrooming juist afnam. Het effect van het onderzochte kruidenmengsel (*stysteemfarmacologie*) kan worden gevolgd aan de hand van een biomarkerpatroon (*stysteem-pathologie*).

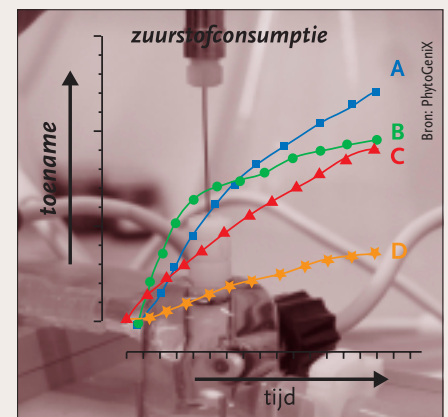
Dit onderzoek staat aan het begin van een zeer lange weg. Als na vele analyses, rekenwerk en proeven is aangetoond dat een kruidengeneesmiddel werkt, wachten nog klinisch onderzoek en tal van kwaliteitscontroles. Wel verwachten systeembioologen dat in de toekomst meer gerichte trials kunnen plaatsvinden met patiënten bij wie vooraf getest kan worden hoe hun lichaam reageert op bepaalde stoffen. Bovendien hopen ze dat zo een opstap mogelijk wordt naar 'medicijnen op maat'.

### BIOASSAYS

#### REMTEST OP AFWEERSYSTEEM

Wetenschappers van de Universiteit Utrecht hebben in samenwerking met het bedrijf PhytoGeniX een methode ontwikkeld om het effect van plantenextracten op het afweersysteem te testen. Veel ziekten worden veroorzaakt door een slecht functionerend afweersysteem. Soms faalt het, maar ook kan het overactief zijn waardoor onze witte bloedcellen te veel reactieve zuurstofmetabolieten (zoals zuurstofradicalen, waterstofperoxiden en hypochloriet) produceren. Deze zuurstofmetabolieten zijn nodig om een infectie te bestrijden, maar tasten bij overproductie ook gezond weefsel aan.

Plant aardige middelen zouden zo'n overmaat kunnen wegvangen of het enzymstelsel dat de reactieve zuurstofmetabolieten produceert kunnen remmen. Om te onderzoeken of dit daadwerkelijk gebeurt, heeft PhytoGeniX een speciale bio-assay ontwikkeld op basis van humane witte bloedcellen. Om deze cellen ook *in vitro* te activeren worden celwanden van gistcellen gebruikt die behandeld zijn met humaan serum. Deze gistcelwanden zijn voorzien van antistoffen en van specifieke eiwitten. Daardoor herkennen witte bloedcellen ze als ongewenste indringers en wordt de productie van reactieve zuurstofmetabolieten gestart. De *in vitro* activiteit van de witte bloedcellen wordt gevolgd via de zuurstofconsumptie en via de chemieluminescentie die wordt opgewekt door binding van de reactieve zuurstofmetabolieten aan luminol in de testvloeistof. Geen of minder zuurstofconsumptie betekent minder cel-activiteit, afname van het chemieluminescentiesignaal betekent dat het enzymstelsel wordt geremd; in beide gevallen worden er minder reactieve zuurstofmetabolieten gevormd en heeft het plantenextract een remmende werking.



De zuurstofconsumptie wordt het sterkst geremd door plantenextract 'D'. Dat levert daarmee een potentiële lead voor een fyto-medicijn om auto-immunreacties te onderdrukken.

Op deze manier kan men plantenextracten testen waarvan men verwacht dat zij ontstekingen remmen. Dit levert niet alleen nieuwe aanknopingspunten op voor fyto-medicijnen, maar kan door verder gezuiverde (sub)fracties te testen ook nieuwe leads opleveren voor reguliere medicijnen. Dit biedt perspectieven voor de behandeling van bijvoorbeeld reuma, colitis en de ziekte van Crohn.

### METABOLIETEN IN PLANTEN

Groepen	aantal
<i>Stikstof bevattend</i>	
Alkaloïden	12000
Niet-proteïenogene aminozuren	600
Aminen	100
Cyanogene glycosiden	100
Glucosinolaten	100
<i>Zonder stikstof</i>	
Monoterpenen	1000
Sesquiterpenen	3000
Diterpenen	1000
Triterpenen, steroïden, saponinen	4000
Tetraterpenen	350
Flavonoïden	2000
Polyacetylenen	1000
Polyketiden	750
Fenylpropanoïden	500

Planten maken duizenden verbindingen aan met zeer uiteenlopende structuren en functies. Als ze niet noodzakelijk zijn voor de groei of de energiehuishouding worden ze gerekend tot de secundaire metabolieten die van zeer uiteenlopende chemische aard kunnen zijn. Op basis van de biosynthese en de uiteindelijke moleculaire structuur zijn ze in een aantal groepen onderverdeeld.

# Meer weten

## AANBEVOLEN LITERATUUR

- Traditionele en moderne fytotherapie, Verslag NVF-symposium, Nederlands Tijdschrift voor Fytotherapie, december, 2003
- Fytotherapie: van wetenschap naar patiënten, Verslag NVF-Congres, Nederlands Tijdschrift voor Fytotherapie, juli 2004
- Groot handboek geneeskrachtige planten, G. Verhelst, BVBA Mannavita, Wevelgem, België, 2004 ISBN 90-807784-2-7

## AANBEVOLEN WEBSITES

- Nederlandse Vereniging voor Fytotherapie: [www.fyto.nl](http://www.fyto.nl)
- Een database met chemische stoffen die in planten zitten: [www.ars-grin.gov/duke/](http://www.ars-grin.gov/duke/)
- Werking, toepassing en bijwerkingen van geneesmiddelen: [www.apotheek.nl](http://www.apotheek.nl)
- De vereniging tegen de Kwakzalverij: [www.kwakzalverij.nl](http://www.kwakzalverij.nl)
- De Commissie Toetsing Fytotherapeutica: [www.ctf.nl](http://www.ctf.nl)
- College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)
- Het kenniscentrum voor bijwerkingen in Nederland Lareb: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)
- De Keuringsraad KOAG/KAG: [www.koagkag.nl](http://www.koagkag.nl)

## VOOR OP SCHOOL

1. Aspirine bevat acetylsalicylzuur. Geef de vergelijking van de synthese van acetylsalicylzuur uit salicylzuur en azijnzuuranhydride.
2. In de grafiek (pagina 2) staat de omzet van kruidengeneesmiddelen per land weergegeven. Bereken de omzet per inwoner per land. Welke conclusies kun je trekken?
3. Wat betekent dosis-effectrelatie? Waarvoor is het belangrijk de dosis-effectrelatie van (kruiden)geneesmiddelen te kennen?
4. Vaak is er een relatie tussen de ruimtelijke vorm en de karakteristieke groepen van moleculen met de werking van deze middelen in het lichaam. Geef van de diverse actieve verbindingen in de kruidengeneesmiddelen aan welke groepen en welke ruimtelijke bouw overeenkomstige eigenschappen vertonen.



*Crataegus laevigata*, ofwel tweestijlige meidoorn. Meidoornpreparaten worden in de traditionele fytotherapie ingezet voor de regulering van de bloeddruk.

5. De werking van antidepressiva is moeilijk te meten. Ook het verschil in werking tussen drugs uit een coffeeshop en uit de apotheek is lastig objectief vast te stellen. Waardoor is dat het geval? Wat zou een wetenschapper graag als maatstaf gebruiken bij de bepaling van het effect van een (kruiden)geneesmiddel? Tip: Zoek op het web de achtergrond van de Hamilton-schaal.
6. NMR heet in het ziekenhuis MRI. Wat is het onderscheid tussen deze beide toepassingen van dezelfde techniek?
7. Welke bezwaren kleven er aan het gebruik van muizen bij onderzoek naar effectiviteit van medicijnen. Kijk niet alleen naar het ongemak van de muis?
8. Genetici kunnen het hele genoom doormeten. Waardoor levert dit een instrument om ziekten op een integrale manier aan te pakken? Wat zijn beperkingen van deze benadering?
9. GABA, gamma-aminoboterzuur, is een neurotransmitter die een rol speelt bij leer- en geheugenprocessen. Een metaboliet van GABA is GHB, gamma-hydroxyboterzuur en is een bekende party-drug. Wat is in de hersenen het wezenlijke fysiologische verschil tussen GABA en GHB? Geef in een schema de metabole processen weer. Tip: zoek bij scholar.google.com onder GABA, GHB, metabolism, mechanism.
10. THC ontstaat bij verhitting van THC-zuur. Geef reactiemechanisme/vergelijking.

## COLOFON

**Chemische Feitelikheden:** actuele encyclopedie over moleculen, mensen, materialen en milieu. Losbladige uitgave van de KNCV, verschijnt drie maal per jaar met in totaal tien onderwerpen.

**Redactiesamenstelling:**  
Lisette Ploeg (KNCV)  
Alexander Duyndam (C2W)  
Marian van Opstal (Bèta Communicaties)

**Basisontwerp:** Menno Landstra

**Redactie en realisatie:**  
Bèta Communicaties  
Postbus 84098, 2508 AB Den Haag  
tel. 070-306 07 26  
fax 070-306 07 24  
[betacom@planet.nl](mailto:betacom@planet.nl)

**Uitgever:**  
Roeland Dobbelaer  
Bèta Publishers  
Postbus 249, 2260 AE Leidschendam  
tel. 070-444 06 00  
fax 070-337 87 99  
[info@betapublishers.nl](mailto:info@betapublishers.nl)

**Abonnementen opgeven:**  
KNCV-ledenadministratie  
Postbus 249, 2260 AE Leidschendam  
tel. 070-337 87 97  
fax 070-337 87 99  
[ledenadministratie@kncv.nl](mailto:ledenadministratie@kncv.nl)

Abonnementen kunnen elk moment ingaan. Abonnementen worden automatisch verlengd tenzij vóór 1 november van het lopende jaar een schriftelijke opzegging is ontvangen.

**Abonnementen:**  
• papieren editie en toegang tot digitaal archief op internet:  
eerste jaar  
(inclusief verzamelmap): € 90,-  
KNCV- en KVCV-leden: € 80,-  
tweede jaar en verder: € 56,-  
KNCV- en KVCV-leden: € 46,-

• alleen toegang tot digitaal archief op internet:  
eerste jaar: € 70,-  
KNCV en KVCV-leden: € 60,-  
tweede jaar en verder: € 45,-  
KNCV en KVCV-leden: € 40,-

## FYTOTHERAPIE

editie 47  
nummer 215  
juni 2005

### Met dank aan:

- Drs. Tedje van Asseldonk  
Nederlandse Vereniging voor Fytotherapie  
[nvf@fyto.nl](mailto:nvf@fyto.nl)
- Dr. Cees Beukelman  
Medicinal Chemistry  
Universiteit Utrecht  
[c.j.beukelman@pharm.uu.nl](mailto:c.j.beukelman@pharm.uu.nl)
- Prof. dr. Jan van der Greef  
TNO Systems Biology  
[vandergreef@pharma.tno.nl](mailto:vandergreef@pharma.tno.nl)
- drs. Gerard Stout  
docent exacte vakken  
Noordelijke Hogeschool Leeuwarden  
[g.h.w.j.stout@iec.nhl.nl](mailto:g.h.w.j.stout@iec.nhl.nl)