

# Hyperforin – Naturens antidepressiva

Theodor Fergus Vestereng Scavenius, Frida Nanna Daugbjerg Kjeldgaard og Sofía Muñoz Carlsen 2y

## 1 Depression

Depression er en af de mest almindelige psykiske sygdomme, der både kan påvirke følelser, tanker og energiniveau. Sygdommen kan udvikle sig gradvist over flere måneder eller opstå mere pludseligt. Den forekommer ofte første gang i ungdommen eller tidlig voksenalder, men kan opstå i alle aldre. Mange mennesker bliver raske efter en depression, men hvis sygdommen ikke behandles, er der en øget risiko for, at den vender tilbage senere i livet. Derfor er det vigtigt at opdage og behandle depression i tide for at mindske risikoen for tilbagefald.<sup>1</sup>

### Symptomer:

Depression er en tilstand af langvarig nedtrykthed og dårligt humør, og må ikke forveksles med bare at have en dårlig dag. For at blive diagnosticeret med depression skal tilstanden have varet i over to uger, og man skal have mindst to af kernesymptomerne:

- 1) Nedtrykthed.
- 2) Nedsat lyst/interesse
- 3) Nedsat energi/øget træthed

Man kender endnu ikke helt mekanismen bag depression, men der er adskillige teorier. Blandt de mest fremherskende teorier om, hvad depression skyldes, er serotonin-teorien, der siger, at depression skyldes for lidt af neurotransmitteren serotonin, der forbindes med glæde og lykke. Mange lægemidler mod depression er baseret på denne teori, for eksempel SSRI – lægemidler, der hæmmer genoptagelse af serotonin i den præsynaptiske terminal, hvorved stoffet bliver længere tid i synapsekløften. Disse lægemidler har dog for mange en del bivirkninger og for andre slet ingen virkning mod depressionen.

Andre former for depressionsmedicin fokuserer på andre signalstoffer og forsøger at forhøje deres koncentration i synapsekløften, for eksempel de såkaldte monoaminoxidase-hæmmere, der hæmmer enzymerne monoaminoxidaser, der ellers ville nedbryde signalstofferne. Disse andre signalstoffer kan for eksempel være noradrenalin eller dopamin, men der er også andre.<sup>2</sup>

## 2 Hyperforins mekanisme som naturlægemiddel

Perikon er en blomst med det latinske navn "Hypericum perforatum" som indeholder det aktive stof hyperforin som hæmmer den neuronale optagelse af serotonin, noradrenalin og dopamin ligesom mange antidepressiva. Derudover påvirker hyperforin også genoptagelsen af GABA og L-glutamat. Da disse neurotransmittere spiller en vigtig rolle i hjernens signalering og balance mellem hæmmende og stimulerende aktivitet, er denne virkning også relevant for stoffets samlede antidepressiv-lignende effekt. På grund af hyperforins brede virkning på flere neurotransmittere kan perikon potentielt afhjælpe flere af depressionens kernesymptomer, herunder nedtrykthed, nedsat energi og nedsat lyst.<sup>3,4</sup>

### Beskrivelse af mekanisme (figur):

Hyperforin er et lipofilt molekyle, som kan indsættes i cellemembranen og aktivere TRPC6-kanaler i den præsynaptiske membran, som er ikke-selektive kationkanaler. Når TRPC6-kanalen åbnes, strømmer natriumioner (Na<sup>+</sup>) ind i den præsynaptiske neuron ned ad deres elektrokemiske gradient. Dette øger den intracellulære natriumkoncentration og reducerer den normale natriumgradient over cellemembranen.

Serotonintransporteren (SERT) er en sekundær aktiv transporter, der er afhængig af denne natriumgradient for at transportere serotonin fra synapsekløften tilbage ind i den præsynaptiske neuron. Når natriumgradienten svækkes, reduceres den drivkraft, der normalt driver serotoninoptaget.

Resultatet er, at genoptagelsen af serotonin mindskes, hvilket fører til en øget koncentration af serotonin i synapsespalten. Den øgede mængde serotonin kan dermed forstærke den postsynaptiske signalering og bidrage til en antidepressiv-lignende effekt.<sup>5,6</sup>

Den samme mekanisme gælder også for andre Na<sup>+</sup>-afhængige neurotransmittertransportere, herunder dopamin, noradrenalin, GABA og glutamat. Når genoptagelsen af disse neurotransmittere hæmmes, øges deres koncentration i synapsekløften, hvilket kan føre til en øget eller mere langvarig postsynaptisk signalering.<sup>7,8</sup>

(Figur tegnet i biorender.com, med inspiration fra videnskabs.dk)

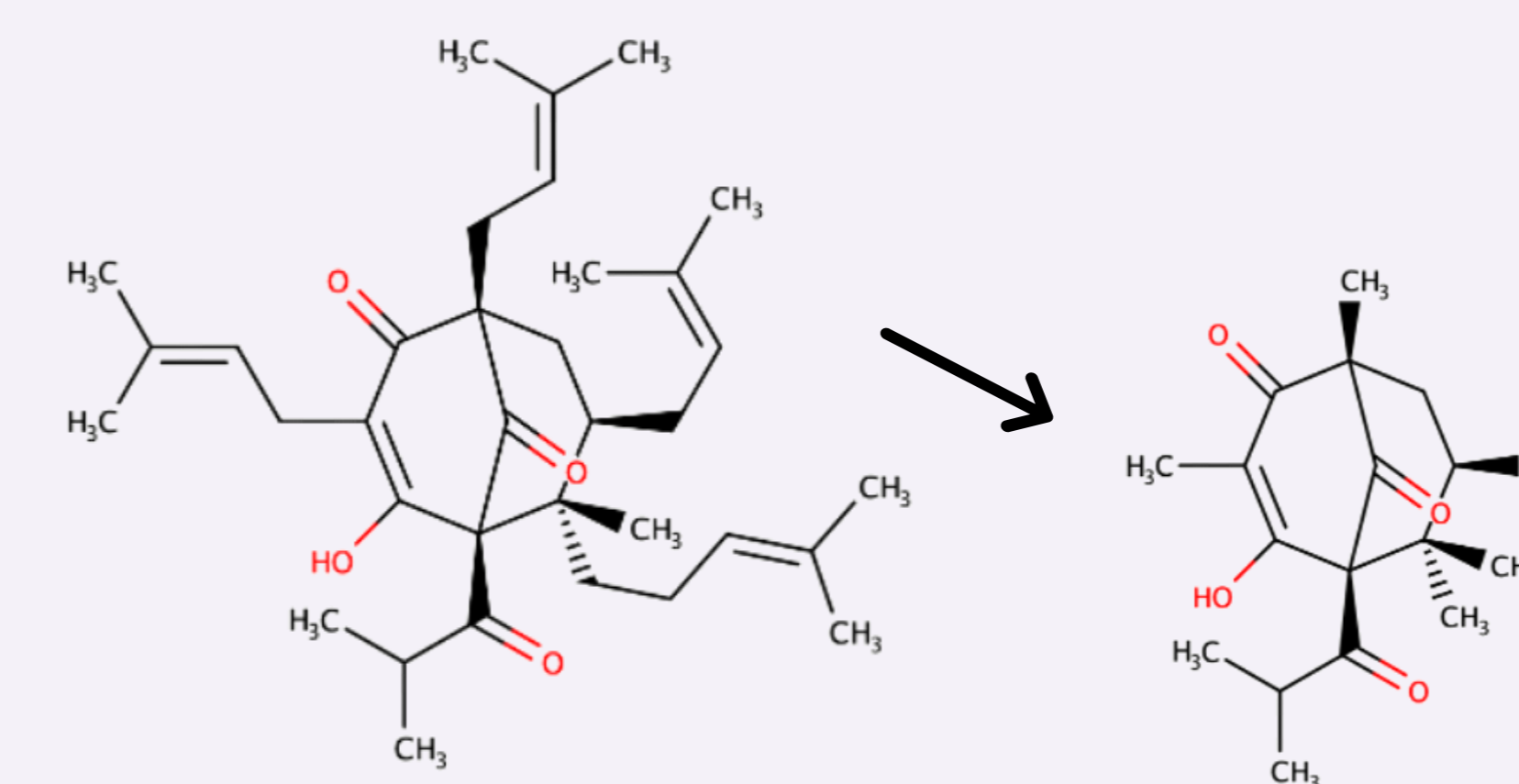
## 4 Modifikationer

Ulempen ved at hyperforin ikke kan indtages sammen med anden medicin, skyldes leverens stofskifte. Hyperforin aktiverer Pregnane X Receptoren (PXR) i leveren, som fungerer som en censor for fremmede stoffer i kroppen. Når PXR aktiveres, øges transkriptionen af gener for lægemiddelmetaboliserende enzymer som CYP3A4, som nedbryder medicin. Dette kan føre til en hurtigere nedbrydning af andre lægemidler og dermed reducere deres effekt.<sup>13,14</sup>

### Modificering af Hyperforin molekylet

#### - Forkortning af de 4 isoprenylsidekæder

(Molekyle modeller tegnet i MarvinSketch program)



Ved forkortelse af de 4 isoprenylsidekæder opnås et mere polært molekyle, hvilket kan reducere dets evne til at binde til PXR. Molekylet vil dog stadig bevare tilstrækkelig lipofilitet til at kunne binde til TRPC6-kanalen i hjernen, da det modificerede molekyle stadig vil have en positiv logP-værdi på 4,36.<sup>15</sup>

#### Test af det modificerede molekyle:

For at teste effekten af vores modificering af hyperforin vil vi lave et prækliniske forsøg hvor vi måler i hvor høj grad det ændrede hyperforin binder til PXR. Vi vil sammenligne det modificerede hyperforin med det oprindelige hyperforin for at undersøge, om bindingen er reduceret. Dette kan gøres ved at måle receptoraktiviteten ved både det oprindelige og det modificerede hyperforin. Derudover skal vi undersøge, om det nye molekyle stadig har en effekt i hjernen mod depression. Dette gør vi ved at sammenligne effekten af det oprindelige og det modificerede molekyle ved at undersøge deres binding til TRPC6-receptoren.<sup>16,17</sup>

## 5 Klinisk forsøg

### Forsøgsdesign:

For at undersøge om stoffet hyperforin fra perikon er både effektivt og sikkert mod depression, kan man designe et randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret klinisk forsøg. Dette er den mest pålidelige metode til at teste nye lægemidler. Forsøget vil inkludere voksne patienter diagnosticeret med mild til moderat depression efter standard diagnostiske kriterier.

Patienterne opdeles tilfældigt i tre grupper: En hyperforin-gruppe hvor patienterne får en fast dosis af hyperforin, en placebogruppe hvor patienterne får en pille uden aktivt stof og en referencegruppe hvor patienterne får et almindeligt antidepressivt middel, fx et SSRI-præparat. Forsøget bør vare 8–12 uger, da antidepressiv medicin typisk først viser tydelig effekt efter flere uger. Studiet udføres dobbeltblindet, hvilket betyder at hverken læger eller patienter ved, hvilken behandling den enkelte får. Det reducerer risikoen for bias. Antallet af deltagere bør være omkring 3000 patienter da det er et fase 3 forsøg og så bliver resultaterne statistisk sikre. Der skal være visse eksklusionskriterier følgende personer udelukkes fra forsøget: Patienter med svær depression eller selvmordstanker, personer der tager medicin som interagerer med perikon, gravide og personer med alvorlige somatiske sygdomme.<sup>19,20</sup>

### Måling af effekt og sikkerhed:

Effekten af behandlingen måles ved at registrere ændringer i depressionens symptomer. Dette kan gøres ved hjælp af standardiserede spørgeskemaer. Her vurderes ændringer i symptomer som: Nedtrykthed, træthed og energimangel, søvnproblemer osv. Patienterne udfylder skemaerne før behandlingen starter, samt løbende under forsøget (fx hver 2-4. uge). Hvis hyperforin virker, vil man se en statistisk signifikant reduktion i depressionssymptomer sammenlignet med placebo. For at vurdere sikkerheden registreres alle bivirkninger under forsøget. Dette kan gøres ved: Patienterne udfylder spørgeskemaer om de oplever fx: kvalme, hovedpine, søvnproblemer, angst osv. Man kan også bruge lægelige undersøgelser hvor eventuelle ændringer i fx blodtryk og puls måles. Blodprøver kan bruges nyttigt til at undersøge: leverfunktion og påvirkning af andre lægemidler dette er særligt vigtigt, fordi hyperforin kan påvirke leverenzymen, der nedbryder andre lægemidler.<sup>19,20</sup>

## 3 Fordele og ulemper

Før et naturligt stof kan anvendes som lægemiddel, er det vigtigt at vurdere både dets positive effekter og de potentielle ulemper. Nedenfor gennemgås de vigtigste fordele og begrænsninger ved brug af perikon.

### Fordele

- God til behandling af let og moderat depression.<sup>9</sup>
- Mindre bivirkninger end normal antidepressiv medicin.<sup>9</sup>
- Perikon påvirker ikke kun serotonin, men også signalstoffer som dopamin, noradrenalin, GABA og L-glutamat (bedre kemisk påvirkning af humøret).<sup>3</sup>
- Kliniske forsøg tyder på at Perikon har samme virkning til behandling af let og moderat depression men tolereres bedre end SSRI.<sup>10</sup>

### Ulemper

- Perikon interagerer med medicin som p-piller, blodfortyndende medicin, hjertemedicin osv. som mindsker deres effektivitet.<sup>9,11</sup>
- Perikon gør at enzymerne i leveren speeder op og så omsætter leveren de lægemidler man tage hurtigere.<sup>13</sup>
- Stofferne i perikon er følsomme over for lys og varme. Derfor skal perikon opbevares tørt, mørkt og køligt for at forhindre nedbrydning af de aktive stoffer.<sup>9</sup>

## 6 Vurdering

Vi vurderer, at hyperforin vil være et oplagt alternativ til SSRI, da det påvirker flere transmitterstoffer end blot serotonin, herunder noradrenalin, dopamin, GABA og L-glutamat.

Dette kan potentielt give en bredere antidepressiv effekt.

Derudover tyder nogle studier på, at behandling med perikon kan være forbundet med færre eller mildere bivirkninger end traditionelle SSRI-præparater. Samtidig vil den kemiske modificering af molekylet potentielt muliggøre samtidig anvendelse med anden medicinsk behandling.

### Litteraturliste:

- 1: "Depression" Psykiatrifonden.dk. <https://psykiatrifonden.dk/diagnoser/depression>
- 2: Kessing, L. "Depression" *sunhed.dk*, opdateret d. 26. september 2025.
- 3: Müller, W. E. (m.fl.): "Hyperforin-antidepressant activity by a novel mechanism of action" *Thieme Pharmacopsychiatry*, publiceret 1 juli 2001. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11518085/>
- 4: Mamelak, M. "Depression and the Glutamate/GABA-Glutamine Cycle" *Current Neuropharmacology*, publiceret 1 august 2024.
- 5: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11519819/> 5:Zanolli, P. "Role of Hyperforin in the Pharmacological Activities of St. John's Wort" *CNS Drug Reviews*, publiceret d. 7. juni 2006. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6741737/>
- 6: Leuner, K. (m.fl.): "HYPERFORIN MODULATES DENDRITIC SPINE MORPHOLOGY IN HIPPOCAMPAL PYRAMIDAL NEURONS BY ACTIVATING Ca2+-PERMEABLE TRPC6 CHANNELS" *Hippocampus*, publiceret d. 1. januar 2014. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3538039/>
- 7: Kenneth, M. (m.fl.): "Medical Attributes of St. John's Wort (Hypericum perforatum)" *Herbal Medicine*, publiceret 1 2011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92750/>
- 8: Katie, M. (m.fl.): "St. John's Wort enhances the synaptic activity of the nucleus of the solitary tract" *Sciencedirect.com*, publiceret 1 august 2014. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S089900714000938>
- 9: "Perikon/hypericum (Genenat)" *medicin.dk*, opdateret d. 21. november 2025. <https://min.medicin.dk/Artikler/Artikel/232>
- 10: "Hyperforin" *wikipedia.org*, opdateret d. 24. december 2025. <https://en.wikipedia.org/wiki/Hyperforin>
- 11: Fødevarerstyrelsen: "Nogle kosttilskud kan påvirke medicins virkning" *Facebook*, 17. februar 2026. <https://www.facebook.com/foedevarestyrelsen/posts/nogle-kosttilskud-kan-p%C3%A5virke-medicins-virkning-der-finde-mange-forskellige-kos/131653180383626/>
- 12: Kjør Nielsen, M. "SSRI-præparater – selektive serotoninoptagelseshæmmere" *iPraksis*, publiceret 1 august 2019. [https://farmakologi.au.dk/filesadmin/biomed.au.dk/Farmakologi/Dokumenter/SSRI\\_002\\_-\\_1.pdf](https://farmakologi.au.dk/filesadmin/biomed.au.dk/Farmakologi/Dokumenter/SSRI_002_-_1.pdf)
- 13: Moore, L. B. (m.fl.): "St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor" *PNAS*, publiceret d. 13. juni 2000. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10852961/>
- 14: Bloch, W. (m.fl.): "The angiogenesis inhibitor endostatin impairs blood vessel maturation during wound healing" *The FASEB Journal*, publiceret d. 6. oktober 2000. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11024009/>
- 15: Watkins, R. (m.fl.): "A crystal structure of human PXR in complex with the St. John's wort compound hyperforin" *ACS Publications*, publiceret d. 24. januar 2003. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12578355/>
- 16: "Hvordan et lægemiddel binder til en receptor" *Mednote*, publiceret d. 24. juni 2008. <https://mednote.dk/reception-drug/>
- 17: "Pregnane X receptor" *wikipedia.org*, opdateret d. 31. oktober 2025.
- 18: "Hyperforin" *wikipedia.org/wiki/Pregnane\_X\_receptor*
- 19: "Hvad er et klinisk forsøg?" *Lægemiddel Styrelsen*, opdateret d. 11. februar 2026. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/klinske-forsog/hvad-er-et-klinsk-forsog/>
- 20: "Lodtrækningsforsøg, placebo og blinde forsøg" *Kræftensbekæmpelse*, publiceret d. 30 august 2022. <https://www.cancer.dk/fakta-kræft/behandling-for-kræft/loetrækningsforsog-og-blindedeforsog/>
- 21: "tegnning hjerne" *psykologividen.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 22: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 23: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 24: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 25: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 26: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 27: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 28: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 29: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 30: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 31: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 32: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 33: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 34: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 35: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 36: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 37: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 38: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 39: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 40: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 41: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 42: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 43: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 44: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 45: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 46: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 47: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 48: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 49: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 50: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 51: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 52: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 53: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 54: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 55: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 56: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 57: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 58: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 59: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 60: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 61: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 62: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 63: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 64: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 65: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 66: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 67: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 68: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 69: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 70: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 71: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 72: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 73: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 74: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 75: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 76: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 77: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 78: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 79: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 80: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 81: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 82: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 83: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 84: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 85: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 86: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 87: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 88: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 89: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 90: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 91: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 92: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 93: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 94: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 95: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 96: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 97: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 98: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 99: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.
- 100: "Virkning af SSRI" *medicin.dk*, publiceret d. 14. marts 2025.