

→ Dr. Schmidt

Prof. Bm

Pharmakologische Untersuchungen zur zentralnervösen Wirkung und zum Wirkungsmechanismus der Kava-Droge (*Piper methysticum* Forst) und ihrer kristallinen Inhaltsstoffe

R. Kretzschmar

Forschung und Entwicklung Knoll AG, Ludwigshafen



Einleitung

In jüngster Zeit finden vermehrt industriell-pharmazeutische Präparationen aus dem Wurzelstock des auf den Inseln des Südpazifik beheimateten Strauchgewächses *Piper methysticum* Forst (Rauschpfeffer, Kava-Kava) Anwendung in der Pharmakotherapie von psychomotorischen Unruhe-, Angst- und Spannungszuständen. Es stellt sich die Frage, ob die pharmakologischen Eigenschaften der exotischen Droge Poly- und Melanesiens, die dort seit altersher von den Eingeborenen zur Zubereitung eines schmerzlindernden, entspannenden und schlafbereitenden Trankes (Kava, Kava-Kava, Yangona) verwendet wird, eine solche pharmakotherapeutische Anwendung in unserer Zeit rechtfertigen und wenn ja, auf welchen pharmakologischen Wirkungsqualitäten und welchem Mechanismus die therapeutische Wirkung beruht. Dazu gibt es eine Fülle von Untersuchungen, die zu einem großen Teil in den Jahren 1958-1971 erarbeitet wurden und durch neuere Arbeiten ab 1988 Ergänzung finden. Die wissenschaftliche Beschäftigung mit dem Wurzelstock in Deutschland begann bereits Ende des vergangenen Jahrhunderts, als Lewin [30] auf die ursprünglich von Johann Georg Forster [7], naturwissenschaftlicher Begleiter von James Cook auf seiner zweiten Weltumsegelung, erstmals einschließlich ihres Gebrauches beschriebene Pflanze hinwies und die ersten kristallinen Inhaltsstoffe, Methysticin (M), Dihydromethysticin (DHM) und Yangonin (Y) isoliert worden waren [3, 10, 41, 48]. Borsche et al. konnten noch die Verbindungen Kawain (K) und Dihydrokawain

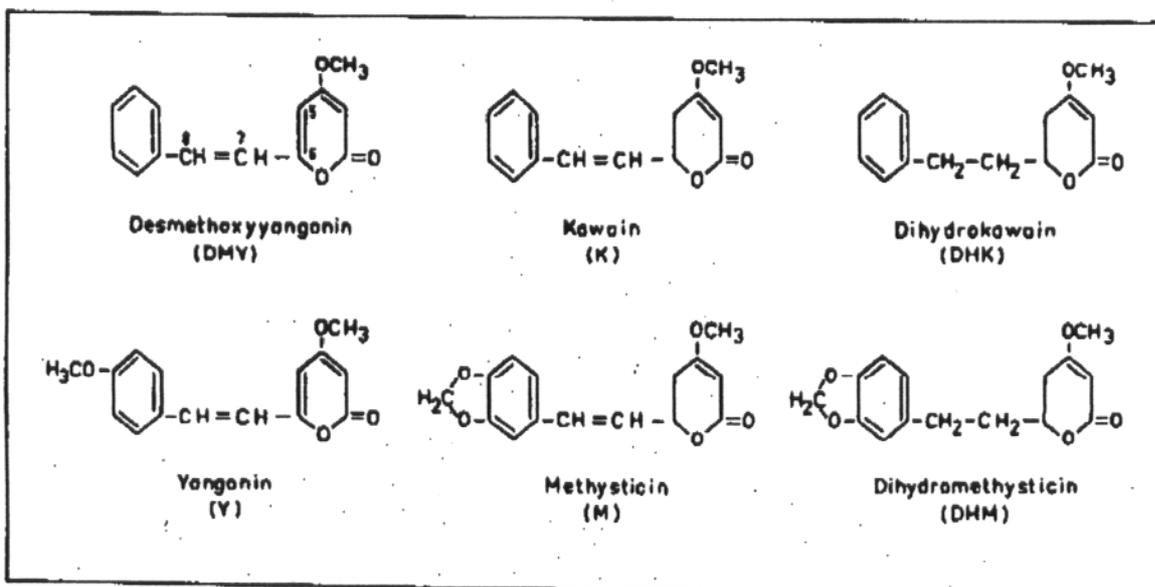


Abb. 1. Strukturformeln natürlicher Kava-Pyrone

Loew, D.; Rietbrock, N. » Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung «. Steinkopf, Darmstadt (1995)

(DHK) isolieren sowie die Struktur der meisten dieser Inhaltsstoffe als C6-aryl-substituierte α -Pyrone (sog. Kava-Pyrone) aufklären, ohne ihnen eine Wirkung zuordnen zu können. Das Vorhandensein eines weiteren quantitativ wesentlichen α -Pyrons, Desmethoxy Yangonin (DMY), bestätigten Gottlieb und Mors [11], nachdem Klohs et al. [20] diese Verbindung als Compound A beschrieben hatten. Bis heute sind insgesamt 9 kristalline α -Pyroneverbindungen isoliert worden [13, 15].

Abbildung 1 zeigt die Struktur der sechs wesentlichen Pyronverbindungen, die in der Droge, abhängig von der territorialen Herkunft, in unterschiedlichen Mengenverhältnissen vorliegen. Der Gesamtpyrongehalt der Rohdroge beträgt etwa 5–8 %, wobei die Styrylverbindungen K, M und Y mit etwa 1–2 % jeweils die Hauptinhaltsstoffe bilden. Die in der Seitenkette hydrierten α -Pyrone DHK und DHM sowie das DMY sind mit 0,5–1 % geringer enthalten [13]. Die heutigen pharmazeutischen Präparationen enthalten mit lipophilen Extraktionsmitteln hergestellte Trockenextrakte mit einem angereicherten Pyrongehalt von ca. 30 %. Damit lassen sich Einzeldosierungen von 70 bis zu 130 mg Gesamtpyrone formulieren.

Pharmakologische Eigenschaften

Die aus einer lipophilen Fraktion der Rohdroge gewonnenen kristallinen Kava-Pyrone sind generell sehr schwer wasserlöslich, was ihre pharmakologische Bearbeitung lange Zeit nur unzureichend ermöglichte. Lewin [30] und später Schübel [44] haben im Tierexperiment analgetische, narkotische und lokalanästhetische Wirkungen von als „Kava-Harz“ beschriebenen lipophilen Extrakten der Kava-Wurzel aufgefunden, wohingegen Reinkristalle ohne Wirkung blieben. Die ersten beschriebenen Wirkungen mit Reinpyrone betrafen die etwas hydrophileren doppelt ungesättigten Strukturen DHK und DHM [12, 47]. Erst die Technik der Suspension bzw. Lösung der Reinpyrone durch Erwärmen in pflanzlichen Ölen [12, 23], Polyäthylenglykol [39] oder in Suspensionsträgern, wie z. B. Tween [20], brachte einen Durchbruch für die In-vivo-Anwendung der Pyrone im Tierexperiment. Für die In-vitro-Anwendung konnten alkoholische Lösungen oder Lösungen in DMSO eingesetzt werden.

Eine Fülle pharmakologischer Wirkungen der Kava-Pyrone, überwiegend am zentralen Nervensystem, aber auch an peripheren Organen, wie Herz- und glatte Darmmuskulatur, sowie antiphlogistische Eigenschaften, wurde beschrieben, wobei insbesondere die Arbeitsgruppen um Meyer und Kretzschmar in zahlreichen Arbeiten [21–29, 33–40] den Nachweis erbrachten, daß die kristallinen Inhaltsstoffe der Droge, die Kava-Pyrone, in ihrer Gesamtheit Träger der pharmakologischen Wirkung des Kava-Trankes sind. Aus heutiger Sicht ist die Aussage berechtigt, daß sich die Kava-Pyrone im wesentlichen nur quantitativ voneinander unterscheiden. Quantitative Unterschiede bestehen vor allem hinsichtlich der Wirkungsstärke und der Pharmakokinetik. Selbst das lange Zeit als unwirksam beschriebene Y konnte von uns als ein wesentlicher Träger der Wirkung der Droge erkannt werden [21, 24]. Die beschriebenen motorikhemmenden Effekte eines pyronfreien wäßrigen Kava-Extraktes [5, 17] traten nur nach i. p., nicht aber p. o.-Gabe auf und sollten damit artifizieller Natur sein.

Im folgenden sollen die pharmakologischen Untersuchungen referiert werden, die den Kava-Pyrone eine Verantwortlichkeit für therapeutisch nutzbare Eigenschaften der Kava-Droge zuweisen:

- analgetische Wirkung,
- muskulärenspannende Wirkung,
- tranquilisierende Wirkung,
- schlafbegünstigende Wirkung.

Auf weitere pharmakologische Eigenschaften, wie antikonvulsive und lokalanästhetische Wirkung, wird weiterhin kurz eingegangen. Die beschriebenen peripheren Wirkungen, wie die antiphlogistische [36], die antiarrhythmische [22] und die glattnuskulär spasmolytische [25, 35] Wirkung werden hier nicht abgehandelt.

Antinozizeptive Wirkung

Die in der ethnographischen Literatur [u. a. 30] beschriebene schmerzlindernde Wirkung des Kava-Trankes findet in den Ergebnissen der pharmakologischen Untersuchungen zur antinozizeptiven Wirkung der Kava-Pyrone ihr Äquivalent. Brüggemann und Meyer [2] fanden DHK und DHM nach intraperitonealer Applikation ab 100 mg/kg dosisabhängig analgetisch wirksam, indem im Brennstrahltest an Mäusen der Schmerzreflex (tail flick) verzögert wurde. In wirksamen Dosen zeigten die Tiere jedoch auch andere Einwirkungen, wie Muskelrelaxation, Sedation und Körpertemperatursenkung. Eine vergleichbare Wirkung beschrieben Jamieson et al. [15, 17] im Wärmebadtest an Mäusen für DHK, DHM, K und M sowie einen lipophilen Kava-Extrakt (150 mg/kg). Vergleichbare Wirkungen wurden für Diazepam als Prototyp muskelrelaxierender Tranquilizer nicht gefunden. Die antinozizeptive Wirkung scheint damit unabhängig von der für Kava-Pyrone charakteristischen zentralmuskelrelaxierenden Wirkung zu bestehen.

Muskulärentspannende Wirkung

Eine lähmende Wirkung auf die Skelettmuskulatur bis hin zur Unfähigkeit zum Stehen und Gehen ist nach dem Genuß großer Mengen eines Kava-Trankes mehrfach beschrieben worden [8, 30, 42]. Motorisch lähmende Wirkungen des Kava-Harzes haben Lewin [30] und Schübel [44] an verschiedenen Tierspezies gefunden sowie van Veen [47] für DHK, Hänsel und Beiersdorff [12] für DHM und Klohs et al. [20] zusätzlich für K und M. Die eigentümliche muskelrelaxierende Wirkung der Kava-Pyrone, die bei unbeeinflusstem Wachheitszustand bereits in niedrigen Dosen auftritt, haben Meyer und Kretzschmar [39] als zentralmuskelrelaxierende Eigenschaft erstmals charakterisiert. Wie bei der experimentellen Substanz Mephensin führen die Kava-Pyrone relativ selektiv zu einer Hemmung des tonischen Dehnungsreflexes ohne Beeinflussung von anderen Fremd- und Eigenreflexen sowie der EEG-Aktivierungsreaktion in diesen Dosen. Als Angriffspunkt der Substanzen wurden die Formatio reticularis und damit die von hier ausgehenden facilitatorischen Bahnen für das spinale motorische System diskutiert. Die bei passiver Dehnung eines Muskels (z. B. M gastrocnemius) des wachen Kaninchens auftretende elektromyographisch registrierbare Gegenspannung kann durch intravenöse Injektion der Kava-Pyrone dosisabhängig gehemmt werden. Y erwies sich dabei als wirksamstes Einzelpyron. Die mittleren Hemmdosen betragen 3,7 mg/kg Y, 7,4 mg/kg M, 12,5 mg/kg K bzw. 17,0 mg/kg DHM. Vergleichsweise betrug die mittlere Hemmdosis von Mephensin 13,0 mg/kg und von Diazepam 0,2 mg/kg [21, 28]. Erwähnenswert ist ferner, daß die Wirkung nach Y deutlich länger anhält als nach Applikation der 5,6-hydrierten Pyrone. An Ratten wurde der tonische Dehnungsreflex der Hinterpfote beispielsweise mit 8,8 mg/kg Y und mit 12,9 mg/kg K zu 50 % nach intravenöser Injektion gehemmt. Die Kombination beider Pyrone war überadditiv mit bereits 5,3 mg/kg wirksam [21] (Tabelle 1). Andere Fremdre reflexe, wie Pinnareflex und Rückenhautreflex, benötigen 2-3 bzw. bei Kombination 5 mal höhere Dosen. Bei intraperitonealer oder peroraler Applikation ist Y jedoch weniger wirksam als beispielsweise M oder DHM, was auf die eingangs geschilderten Löslichkeitsprobleme bzw. Resorptionsschwierigkeiten der im Pyronring ungesättigten, d. h. konjugierten Pyrone Y und DMY im Vergleich zu den gesättigten α -Pyronverbindungen zurückgeführt werden muß. So liegen mittlere den tonischen Dehnungsreflex hemmende Dosen von Y an Mäusen oder Ratten etwa

10–20 % bzw. 50–60 % höher als von M bzw. DHM (Tabelle 2). Die weiteren Angaben in Tabelle 2 zeigen den Abstand der muskelrelaxierend wirksamen Dosen von den zu Ataxie und komplettem Verlust von Stell- und Haltere reflexen (Seitenlage) führenden Pyronosen sowie den letalen Dosenbereich. Dieser Abstand ist bei Y erheblich größer als bei M und DHM (sowie auch K und DHK). Interessanterweise zeigen Kombinationen von Y mit einem der im Pyronring gesättigten α -Pyrone M oder DHM auch bei oraler und i. p.-Applikation ein überadditives Verhalten in bezug auf die Muskelrelaxation, ein Verhalten, das für Ataxie, Seitenlage und Letalität nicht zutrifft. Es muß auf eine aus gemeinsamer Lösung bzw. Suspension verbesserte Resorption von Y in niedrigen Dosen geschlossen werden.

In kausalem Zusammenhang mit der Muskelrelaxation muß auch die bei kleinen Nagetieren gefundene Senkung der Körpertemperatur durch die Kava-Pyrone gesehen werden [21, 29, 33]. Auch hierbei zeigen Kombinationen von Y mit beispielsweise M überadditive Wirkung [21, 29].

Tabelle 1. Wirkung der Kava-Pyrone Yangonin (Y) und Kawain (K) sowie ihrer Mischung im Verhältnis 1:1 auf den tonischen Dehnungsreflex der Hinterextremität (TDR), den Pinnareflex (PIR) und den Rückenhautreflex (RHR) der wachen Ratte nach i. v.-Applikation (21).

Pyron bzw. Pyron- misch	Wirkungsmaximum nach Injektion in min	Mittlere reflexhemmende Dosen ($\bar{x} \pm s$) in mg/kg i. v.		
		TDR	PIR	RHR
Y	2-4	8,8 \pm 1,22	21,5 \pm 2,35	21,0 \pm 2,93
K	1-2	12,9 \pm 1,53	24,2 \pm 1,44	21,0 \pm 1,84
Y:K (1:1)	2-5	5,3 \pm 1,01	27,0 \pm 1,27	25,0 \pm 2,12

Tabelle 2. Zentralmuskelrelaxierende Wirkung, Neurotoxizität und akute Letalität der Kava-Pyrone Yangonin (Y), Dihydromethysticin (DHM) und Methysticin (M) sowie von Pyrongemischen im Verhältnis 1:1 an der Maus (i. p.) und der Ratte (p. o.) (21).

Pyron bzw. Pyrongemisch	Muskelhypotonie		Mittlere effektive Dosis ($\bar{x} \pm s$) in mg/kg				akute Letalität	
	Maus i. p.	Ratte per os	Ataxie Maus i. p.	Ataxie Ratte per os	Seitenlage Maus i. p.	Seitenlage Ratte per os	Maus i. p.	Ratte per os
Y	115 \pm 8,5	150 \pm 11,2	> 1500	> 1500	> 1500	> 1500	> 1500	> 1500
DHM	70 \pm 5,4	102 \pm 9,8	178 \pm 16,3	243 \pm 19,5	225 \pm 12,7	325 \pm 21,6	420 \pm 20,0	710 \pm 54,3
DHM:Y (1:1)	76 \pm 7,8	98 \pm 11,8	276 \pm 20,9	368 \pm 40,3	325 \pm 27,5	455 \pm 28,4	640 \pm 30,2	998 \pm 84,0
M	95 \pm 6,2	138 \pm 9,6	240 \pm 53,6	360 \pm 22,5	300 \pm 27,5	520 \pm 38,0	530 \pm 29,9	> 900
Y:M (1:1)	98 \pm 9,5	128 \pm 12,5	290 \pm 24,5	446 \pm 31,6	385 \pm 31,6	675 \pm 84,0	680 \pm 26,9	> 900

Tranquilisierende Wirkung

Auch für eine tranquilisierende, d. h. angstbeseitigende, gleichgültig machende Wirkung des Kava-Trankes liegen Hinweise in der ethnographischen Literatur vor [42, 47]. Mit ihren pharmakologischen Untersuchungen zur muskulären entspannenden Wirkung der Kava-Pyrone, die in auffälliger Ähnlichkeit zu der der Benzodiazepine steht, haben Meyer und Kretzschmar [39] auch eine für den Menschen tranquilisierende Wirkung postuliert. Diese Eigenschaft haben später Duffield et al. [5] anhand der konditionierten Vermeidungsreaktion (CAR) von Ratten getestet. Dosisabhängige inhibitorische Wirkungen wurden in Dosen über 100 mg/kg eines lipophilen Kava-Extraktes (Kava-Harz, enthaltend 36,7 % K, 19,2 % DHK, 15,0 % Y und 13,3 % DMY) gefunden. So hemmten 125 mg/kg i. p. die CAR um 18 %, höhere Dosen beeinflussten auch das allgemeine motorische Verhalten i. S. einer Sedation und Ataxie.

Holm et al. [14] haben in Untersuchungen an wachen Katzen mit chronisch implantierten kortikalen, subkortikalen und muskulären Elektroden neben der Reduktion des Muskeltonus eine Veränderung der elektrischen Aktivität im Mandelkern mit Ausbildung hochamplitudiger Deltawellen und Alpha- und Beta-Synchronisation nach 50 und 100 mg/kg i. p. eines α -pyronhaltigen Extraktes gefunden, wobei die Reizschwelle der EEG-Weckreaktion nicht beeinflusst wurde. Die hippokampale Antwort auf Reizung des Mandelkernes erfuhr eine signifikante Amplitudensteigerung. Weitere amygdalofugale Projektionen liefen ebenfalls verstärkt ab. Die Befunde lassen Schlüsse auf eine tranquilisierende Wirkung der Kava-Pyrone zu.

Schlafbegünstigende Wirkung

In der ethnographischen Literatur wird berichtet, daß nach dem Genuß größerer Mengen des Kava-Trankes ein überwältigendes Schlafbedürfnis auftritt [8, 30, 42, 47]. Aus der großen Zahl der tierexperimentellen Untersuchungen lassen sich einige damit in Zusammenhang stehende Befunde herausheben. An kleinen Nagetieren wird das Motilitätsverhalten durch alle Kava-Pyrone dosisabhängig vermindert [12, 21, 33], ein Effekt, der allgemein als sedative Wirkung interpretiert wird. Eine Verstärkung und Verlängerung der Wirkung verschiedener Narkotika durch Kava-Pyrone [16, 20, 21, 29, 33] kann ebenfalls herangezogen werden, ebenso eine Hemmung der EEG-Weckreaktion [21, 28, 29], für die allerdings höhere Dosen erforderlich sind als zur Auslösung einer Muskelrelaxation. Es ist daher anzunehmen, daß die muskuläre Entspannung durch Wegfall wesentlicher afferenter Aktivierungseinflüsse auf das Schlaf-Wach-Verhalten eine wesentliche Ursache der schlafbegünstigenden Wirkung der Kava-Pyrone ist. So führten auch niedrigere Dosen, als zur Hemmung der EEG-Weckreaktion erforderlich sind, am wachen Kaninchen zur Synchronisation und vermehrten Spindelaktivität im kortikalen EEG [21, 28, 29]. Auch Holm et al. [14] haben in ihren Versuchen an freibeweglichen Katzen eine signifikante Reduktion des aktiven Wachseins und Zunahme des synchronisierten Schlafes gefunden, ohne daß die Reizschwelle der EEG-Weckreaktion erhöht war.

Weitere zentralnervöse Wirkungen

Die Kava-Pyrone besitzen interessante Wirkungen bei experimentell hervorgerufenen Krämpfen. In der Regel lassen sich tonische Krämpfe dosisabhängig hemmen, unabhängig davon, ob sie durch elektrische Reizzufuhr oder durch chemische Krampfgifte, wie Pentetrazol, Pikrotoxin, Bemegrid oder Strychnin, ausgelöst werden [20, 23, 26, 27, 34, 37, 40]. Demgegenüber werden klonische Krampfäquivalente ähnlich wie bei Phenytoin verstärkt, ohne daß es dabei zu einer Senkung der Schwelle für klonische Krämpfe kommt. Insbesondere in den Untersuchungen zur antikonvulsiven Wirkung gegen den maximalen Elektroschock (MES) konnten

wir nachweisen, daß Y und DMY bei i.v.-Anwendung sowie in hohen Dosen auch bei i. p.-Applikation eine qualitativ vergleichbare Wirkung wie die 5,6-hydrierten Kava-Pyrone besitzen [23, 40] und daß Kombinationen der 5,6-hydrierten Pyrone mit Y oder DMY überadditiv wirken [21, 24, 29]. Die Untersuchungen haben ferner gezeigt, daß zwischen den Pyronen eindeutige Unterschiede in pharmakokinetischer Hinsicht bestehen. K und DHK zeigen nach oraler Applikation an der Maus einen raschen Wirkungseintritt und ein Maximum der Wirkung nach etwa 10 min. Die Wirkung klingt ebenso rasch innerhalb von 30–45 min wieder ab. M und DHM werden dagegen langsamer aufgenommen und erreichen ihr Wirkungsmaximum nach 30–60 min. Ihre Wirkung hält bis zu 2–3 Stunden an. Nach Y tritt die Wirkung erheblich verzögert ein. Erst 2 Stunden nach Applikation wird der maximale Schutzeffekt erreicht, und nach 4 Stunden ist die Wirkung noch nicht vollständig abgeklungen [23]. Mischungen aller Pyrone ergeben daher nicht nur einen überadditiven Effekt, sondern führen auch zu einer verlängerten Wirkung bei raschem Wirkungseintritt.

Einen äußerst interessanten Befund stellt eine in sehr niedrigen, eng begrenzten Dosen der 5,6-hydrierten Kava-Pyrone aufgefundene Erhöhung der Zahl tonisch krampfender Tiere bei Injektion mittlerer Krampfdosen von Pentetrazol und Bemegrid dar [23, 24]. Y und DMY wurden in entsprechenden Untersuchungen bisher nicht geprüft. Der demnach zum Teil biphasische Wirkungstyp der Kava-Pyrone entspricht keinem der bekannten Antiepileptika, wurde aber von uns auch für Procain als charakteristisch gefunden [23], das als Lokalanästheticum Ähnlichkeiten mit den Kava-Pyronen aufweist, deren oberflächen- und infiltrationsanästhetische Wirkung eingehend untersucht worden ist [38, 40]. Als Antiepileptika erscheinen die Kava-Pyrone aber aus Gründen der experimentell erhobenen Befunde insgesamt nicht geeignet.

Untersuchungen zur Pharmakokinetik

Die Untersuchungen zum zeitlichen Verlauf der Wirkung der Kava-Pyrone im Tierexperiment [2, 15, 23, 33, 34] wurden nur durch wenige chemisch-analytische Untersuchungen zum pharmakokinetischen Verhalten begleitet. Durch UV-spektro-photometrische Bestimmungen der Pyronkonzentrationen im Blut von Mäusen nach dünn-schichtchromatographischer Auftrennung von Chloroformextrakten haben wir den interessanten Befund einer signifikanten Erhöhung der Konzentration von Y erhoben, wenn dieses gemeinsam mit einem 5,6-hydrierten Pyron, z. B. M, i. p. verabreicht wurde, während die Konzentration von M nicht verändert war [21, 24] (Tabelle 3). Somit kann als Ursache der überadditiven Wirkung von Kombinati-

Tabelle 3. Konzentration der Kava-Pyrone Yangonin (Y) und Methysticin (M) im Blut von Mäusen nach i. p.-Applikation der Pyrone sowie ihrer Mischung im Verhältnis 2:1 (21).

Pyrone		Blutentnahme Zeitpunkt 30 min	mittlere Pyronkon- zentration im Blut ($\mu\text{g} \pm \text{SEM}$) (n=3/L)	
Y	M		Y	M
100	—	30	2,1±0,70 (8,1±0,27)	—
—	50	30	—	11,7±1,13 (42,7±4,12)
100	50	30	4,8±0,78 (18,6±0,30)	10,0±1,19 (40,1±4,01)
40	—	20	0,8±0,18 (3,1±0,07)	—
—	20	20	—	4,1±0,86 (14,9±3,14)
40	20	20	2,1±0,25 (8,1±0,10)	4,9±0,90 (17,9±3,28)

nen von Y oder auch DMY mit 5,6-hydrierten Pyronen eine Verbesserung der Resorption der schwerlöslichen ungesättigten Pyrone angenommen werden. Möglicherweise findet Vergleichbares auch beim Barrieretransport in das ZNS statt, da sich auch entsprechende Kombinationen bei intravenöser Applikation im MES [21] sowie auf den tonischen Dehnungsreflex [21] überadditiv wirksam verhielten. Mit einer erheblich verbesserten Methodik (Gas-Chromatographie-Massenspektrometrie) haben Keledjian et al. [19] diesen Befund bestätigt, indem sie nach Applikation eines Kava-Harzes erheblich mehr Y im Gehirn von Mäusen wiederfanden als nach Applikation einer höheren Dosis von Y allein. So fanden sie 15 min nach i. p.-Applikation von 120 mg/kg Kava-Harz, enthaltend 18 mg/kg Y, eine max. Y-Konzentration im Gehirn von ca. 5 µg/g Feuchtgewicht. Demgegenüber erreichten 100 mg/kg Y allein verabreicht nur minimale Konzentrationen von 1–2 µg/g. Die entsprechenden Gehirnkonzentrationen von K, DHK und DMY, im Extrakt enthalten mit ca. 44, 23 und 16 mg/kg, betragen ca. 28, 11 und 2,5 µg/g Feuchtgewicht. Die Untersuchungen von Keledjian et al. [19] zeigen darüber hinaus, übereinstimmend mit unseren UV-spektrophotometrischen Untersuchungen der Plasmakonzentrationen [21] und den Untersuchungen zur Pharmakodynamik, die deutlich längere Verweildauer von Y im Organismus im Vergleich zu K oder DHK, die ihrerseits ein deutlich früheres Maximum erreichen.

Untersuchungen zum Mechanismus der zentralnervösen Wirkungen der Kava-Pyrone

Das geschilderte Wirkungsprofil aus zentraler Muskelrelaxation, Tranquilisation, Schlafinduktion, Narkosepotenzierung und antikonvulsiver Wirkung gegen tonische Krämpfe läßt am ehesten vermuten, daß Effekte am GABAergen System neben einer durch lokalanästhetische Wirkung offensichtlichen Hemmung des zellulären Natriumeinstromes involviert sind.

Untersuchungen zur möglichen Beeinflussung des GABAergen Systems durch Kava-Pyrone sind von Davies et al. [4] u. Jussofie et al. [18] durchgeführt worden. Während Davies et al. mit Reinpyronen in Konzentrationen von 50 µM – 1 mM nur eine geringe Interaktion an der GABA_A- sowie Benzodiazepinbindungsstelle an gewaschenen synaptosomalen Membranen des Mäuse- oder Rattengehirns fanden, die sich in Ex-vivo-Experimenten mit Reinpyronen und einem Kava-Harz (100–300 mg/kg i.p.) auch nicht wiederfand, haben Jussofie et al. am Rattengehirn in vitro eindeutig zeigen können, daß ein lipophiler Kava-Extrakt die Bindung von (³H) Muscimol am GABA_A-Rezeptor konzentrationsabhängig verstärkt mit IC₅₀-Werten um 200–300 µM. Die Wirkung war an Hippocampus, Amygdala und Medulla oblongata stärker ausgeprägt als am zerebralen Cortex und fehlte am Kleinhirn. Dieser Wirkung der Kava-Pyrone lag eine Steigerung der Zahl der Bindungsstellen (B max) um das 2–2,5 fache mit 100 µM bzw. 4–4,5 fache mit 500 µM zugrunde. Diese Konzentrationen liegen im Bereich der von Keledjian et al. [19] mit 120 mg/kg Kava-Harz erzielten maximalen Pyronkonzentrationen im Gehirn von Mäusen (in der Summe ca. 48 µg/g ~ 200 µM). Die von uns im Blut von Mäusen gefundenen Pyronkonzentrationen [21] nach 50–200 mg/kg M bzw. 100–300 mg/kg DHK liegen mit 40–140 bzw. 50–150 µM ebenfalls im von Jussofie et al. [18] am GABA_A-Rezeptor wirksam beschriebenen Pyronkonzentrationsbereich.

Eindeutige Unterschiede zur pharmakologischen Wirkung der klassischerweise am GABA_A-Rezeptor-Komplex interagierenden Benzodiazepine sind aber für die Kava-Pyrone festzustellen: Hemmung der arousal reaction erst in hohen Dosen, keine antikonvulsive Wirkung gegen klonische Krämpfe, Verstärkung tonischer Krämpfe in sehr niedrigen Dosen sowie antinozi-

zeptive Wirkung. Es ist daher anzunehmen, daß weitere Mechanismen am pharmakodynamen Bild der Kava-Pyrone beteiligt sind. Auf die lokalanästhetische Wirkungskomponente ist schon hingewiesen worden. In jüngster Zeit haben Gleitz et al. [9] in In-vitro-Untersuchungen am mit Veratridin stimulierten Anstieg der intrasynaptosomalen Natriumkonzentration in kortikalen Synaptosomen der Ratte eine dosisabhängige Inhibition durch synthetisches (\pm) K in Konzentrationen von 10–400 μ M ($IC_{50} = 86 \mu$ M) gezeigt. Auch wir haben in Rezeptorbindungsversuchen mit K eine Interaktion ab 10 μ M an der Veratridin-Bindungsstelle des Na^+ -Kanals gefunden, nicht aber an der Verapamilbindungsstelle des Ca^{++} -Kanals sowie an adrenergen ($\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$), serotonergen ($5HT_2$), cholinergen (M_1, M_2), gabaergen ($GABA_A, GABA_{uprakte}$), glycinergen (strychninsensitiv) und Opiatrezeptoren [46]. Damit ist eine Beteiligung der Hemmung des spannungsabhängigen Natriumeinstromes (lokanästhetische Komponente) am Zustandekommen der charakteristischen zentralnervösen Wirkung (wie auch einer antiarrhythmischen Wirkung) der Kava-Pyrone sehr wahrscheinlich. Keine Erklärung bilden die beiden Wirkungsmechanismen für die antinozeptive (analgetische) Wirkungskomponente. Hierfür, wie auch z. T. für die antikonvulsive Wirkung, könnte die unlängst von uns aufgefundene Bindung der Kava-Pyrone in recht niedrigen Konzentrationen ($IC_{50} 2-6 \mu$ M) an den Histamin- H_3 -Rezeptor [46], der als präsynaptischer Auto- und Heterorezeptor die Freisetzung von Histamin und anderen Neurotransmittern wie Serotonin, Noradrenalin und Dopamin im ZNS moduliert [Lit. bei 31], eine kausale Rolle spielen. Für den selektiven H_3 -Rezeptorantagonisten Thioperamide ist eine antinozeptive [32] und antikonvulsive [49] Wirkung beschrieben worden. Auch für die bisher pharmakologisch nicht verifizierte psychomotorisch aktivierende Wirkung, die für die Aufnahme geringer Mengen des Kava-Trankes berichtet wurde [30], könnte eine H_3 -rezeptorantagonistische Wirkungskomponente der Kava-Pyrone – wie mit Thioperamide gezeigt (43) – verantwortlich sein.

Zusammenfassung

Die kristallinen Inhaltsstoffe der Kava-Droge sind in ihrer Gesamtheit verantwortlich für die charakteristische zentralnervöse Wirkung des lipophilen Kava-Extraktes bzw. des Kava-Trankes. Sie beeinflussen sich gegenseitig pharmakodynamisch und pharmakokinetisch synergistisch. Schwer resorbierbare α -Pyrone, wie Y und DMY, gelangen dabei zu besserer Bioverfügbarkeit.

Nach heutiger Kenntnis kommen als Wirkungsmechanismen eine wahrscheinlich allosterische Beeinflussung des $GABA_A$ -Rezeptor-Komplexes, eine Hemmung des spannungsabhängigen Na^+ -Kanals sowie ein Angriff am H_3 -Rezeptor in Betracht.

Literatur

1. Borsche W, Blount BK (1933) Untersuchungen über die Bestandteile der Kawawurzel, XIII. Mittell. Ber dtsch chem Ges 66: 803–806
2. Brüggemann F, Meyer HJ (1963) Die analgetische Wirkung der Kava-Inhaltsstoffe Dihydrokawain und Dihydromethysticin. *Arzneim Forsch (Drug Res)* 13: 407–409
3. Cuzent GH (1862) Du Kava ou Ava (*Piper methysticum* Forst). *J Pharm* 2: 85–87
4. Davies LP, Drew CA, Duffield P, Johnston GAR, Jamieson DD (1992) Kava pyrones and resin: studies on $GABA_A, GABA_B$ and Benzodiazepine binding sites in rodent brain. *Pharmacol Toxicol* 71: 120–126

5. Duffield PH, Jamieson DD, Duffield AM (1989) Effect of aqueous and lipid-soluble extracts of Kava on the conditioned avoidance response in rats. *Arch int Pharmacodyn* 301: 81-90
6. Duffield PH, Jamieson D (1991) Development of tolerance to Kava in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 18: 571-578
7. Forster JG (1786) *De plantis esculentis insularum oceani australis, commentatio botanica*. Berolina
8. Gajdusek DC (1967) Recent observations on the use of Kava in the New Hebrides. In: *Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs*. Raven Press, New York, S 119-125
9. Gleitz J, Belle A, Peters T (1995) (\pm)-Kavain inhibits veratridine-activated voltage-dependent Na⁺-channels in synaptosomes prepared from rat cerebral cortex. *Neuropharmacol in Druck*
10. Gobley NT (1860) *Recherches chimiques sur la racine de Kava*. *J Pharm Chim* 37: 19-23
11. Gottlieb OR, Mors WB (1959) Identity of compound A from Kava root with 5,6-dehydrokavain. *J Organ Chem* 24: 1614
12. Hänsel R, Beiersdorff HU (1959) Zur Kenntnis der sedativen Prinzipien des Kava-Rhizoms. *Arzneim Forsch (Drug Res)* 9: 581-585
13. Hänsel R, Lazar J (1985) Kawapyrone - Inhaltsstoffe des Rauschpfeffers in pflanzlichen Sedativa. *Dtsch Apoth Ztg* 125: 2056-2058
14. Holm E, Staed U, Heep J, Kortsik C, Behne F, Kaske A, Mennicke I (1991) Untersuchungen zum Wirkungsprofil von DL-Kavain. Zerebrale Angriffsorte und Schlaf-Wach-Rhythmus im Tierexperiment. *Arzneim Forsch (Drug Res)* 41: 673-683
15. Jamieson DD, Duffield PH (1990) The antinociceptive actions of Kava components in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 17: 495-508
16. Jamieson DD, Duffield PH (1990) Positive interaction of ethanol and Kava resin in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 17: 509-514
17. Jamieson DD, Duffield PH, Cheng D, Duffield AM (1989) Comparison of the central nervous system activity of the aqueous and lipid extract of Kava (*Piper methysticum*). *Arch int Pharmacodyn* 301: 66-80
18. Jussofie A, Schmitz A, Hiemke C (1994) Kavapyrone enriched extract from *Piper methysticum* as modulator of the GABA binding site in different regions of rat brain. *Psychopharmacol* 116: 469-474
19. Keledjian J, Duffield PH, Jamieson DD, Lidgaard RO, Duffield AM (1988) Uptake into mouse brain of four compounds present in the psychoactive beverage Kava. *J Pharm sci* 77, 1003-1006
20. Klohs MW, Keller F, Williams RE, Toekes MI, Cronheim GE (1959) A chemical and pharmacological investigation of *Piper methysticum* Forst. *J Med Pharm Chem* 1: 95-103
21. Kretzschmar R (1970) Die Bedeutung der Pyronverbindung Yangonin für das Zustandekommen der sedativen Wirkung des Rauschpfeffers (*Piper methysticum* Forst). *Habil-Schr Universität Freiburg i. Br.*
22. Kretzschmar R, Meyer HJ (1968) Der Einfluß natürlicher 5,6-hydrierter Kava-Pyrone auf isolierte Herzpräparate und ihre antifibrillatorische Wirkung am Ganztier. *Arch int Pharmacodyn* 175: 1-15
23. Kretzschmar R, Meyer HJ (1969) Vergleichende Untersuchungen über die antikonvulsive Wirksamkeit der Pyronverbindungen aus *Piper methysticum* Forst. *Arch int Pharmacodyn* 177: 261-277
24. Kretzschmar R, Meyer HJ, Teschendorf HJ (1968) Yangonin - eine pharmakologisch wirksame Pyronverbindung aus *Piper methysticum* Forst. *Arch Pharmak exp Path* 260: 159
25. Kretzschmar R, Meyer HJ, Teschendorf HJ, Zöllner B (1969) Spasmolytische Wirksamkeit von arylsubstituierten α -Pyrone und wässrigen Extrakten aus *Piper methysticum* Forst. *Arch int Pharmacodyn* 180: 475-491
26. Kretzschmar R, Meyer HJ, Teschendorf HJ, Zöllner B (1969) Antagonistische Wirkung natürlicher 5,6-hydrierter Kava-Pyrone auf die Strychninvergiftung und den experimentellen lokalen Tetanus. *Arch int Pharmacodyn* 182: 251-268
27. Kretzschmar R, Meyer HJ, Teschendorf HJ (1970) Strychnine antagonistic potency of pyrone compounds of the Kavaroot (*Piper methysticum* Forst). *Experientia* 26: 283-284
28. Kretzschmar R, Teschendorf HJ, Ladous A, Euehadieh D (1971) On the sedative action of the Kava rhizome (*Piper methysticum*). *Acta Pharmacol Toxicol* 29 (Suppl 4): 26
29. Kretzschmar R, Teschendorf HJ (1974) Pharmakologische Untersuchungen zur sedativ-tranquillisierenden Wirkung des Rauschpfeffers (*Piper methysticum* Forst). *Chem Ztg* 98: 24-28
30. Lewin L (1886) *Über Piper methysticum*. Hirschwald, Berlin
31. Ligneau X, Garbarg M, Vizuete ML, Diaz J, Purand K, Stark H, Schunack W, Schwartz JC (1994) (12S) Jodoproxyfan, a new antagonist to label and visualize cerebral histamine H₃ receptors. *J Pharm Exp Ther* 271: 452-459
32. Malmberg-Aiello P, Lamberti C, Gholardini C, Giotti A (1994) Role of histamine in rodent antinociception. *Br J Pharmacol* 111: 1269-1279
33. Meyer HJ (1962) Pharmakologie der wirksamen Prinzipien des Kava-Rhizoms (*Piper methysticum* Forst). *Arch int Pharmacodyn* 138: 505-536
34. Meyer HJ (1964) Untersuchungen über den antikonvulsiven Wirkungstyp der Kava-Pyrone Dihydromethysticin und Dihydrokavain mit Hilfe chemisch induzierter Krämpfe. *Arch int Pharmacodyn* 150: 118-131

35. Meyer HJ (1965) Spasmolytische Effekte von Dihydromethysticin, einem Wirkstoff aus *Piper methysticum* Forst. Arch int Pharmacodyn 154: 449-467
36. Meyer HJ (1965) Antagonistische Wirkungen genuiner Kawa-Pyrone bei experimentellen Entzündungen und Fieber. Klin Wschr 43: 469-470
37. Meyer HJ, Meyer-Burg J (1964) Hemmung des Elektrokrampfes durch die Kawa-Pyrone Dihydromethysticin und Dihydrokawain. Arch int Pharmacodyn 148: 97-110
38. Meyer HJ, May HU (1964) Lokalanaesthetische Eigenschaften natürlicher Kawa-Pyrone. Klin Wschr 42: 407
39. Meyer HJ, Kretzschmar R (1966) Kawa-Pyrone - eine neuartige Substanzgruppe zentraler Muskelrelaxantien vom Typ des Mephensins. Klin Wschr 44: 902-903
40. Meyer HJ, Kretzschmar R (1969) Untersuchungen über Beziehungen zwischen Molekularstruktur und pharmakologischer Wirkung C₆-aryls substituierter 4-Methoxy- α -pyrone vom Typ der Kawa-Pyrone. Arzneim Forsch (Drug Res) 19: 617-623
41. Nölting E, Kopp A (1874) Sur la racine de kava. Monit scientif 16: 920-923
42. Raymond WD (1951) Kava (*Piper methysticum* Forst). Colonial Plant Animal Products 2: 45-48
43. Sakai N, Onodera K, Maeyama K, Yanai K, Watanabe T (1991) Effects of thioperamide, a histamine H₃ receptor antagonist, on locomotor activity and brain histamine content in mastocelldeficient W/W^m mice. Life Sciences 48: 2397-2404
44. Schübel K (1924) Zur Chemie und Pharmakologie der Kawa-Kawa (*Piper methysticum*, Rauschpfeffer). Arch exp Path Pharmacol 102: 250-282
45. Titcomb M (1948) Kava in Hawaii. J. Polynes Soc 57: 105-171
46. Unger L, Kretzschmar R (1995) - unveröffentlichte Befunde
47. Van Veen AG (1939) Isolation and constitution of the narcotic substance from Kawa-Kawa (*Piper methysticum*). Rec Trav Chim (Pays-Bas) 58: 521-527
48. Winzheimer E (1908) Beiträge zur Kenntnis der Kawawurzel. Arch Pharmazie 246: 338-365
49. Yokoyama H, Onodera K, Inuma K, Watanabe T (1993) Effect of thioperamide, a histamine H₃ receptor antagonist, on electrically induced convulsions in mice. Europ J Pharmacol 234: 129-133

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Rolf Kretzschmar

Forschung und Entwicklung

Knoll AG

Postfach 210805

67008 Ludwigshafen