

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie mit  
Poliklinik  
Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit Poliklinik  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. G. Buchkremer

## **Rationales Hypericum**

Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) im Fokus der Wissenschaft

Eine kritische kriterienorientierte Beurteilung seiner Rolle in der Medizin  
vor dem Hintergrund des aktuellen Forschungsstandes

**Inaugural-Dissertation**  
**Zur Erlangung des Doktorgrades**  
**der Medizin**  
**der Medizinischen Fakultät**  
**der Eberhard-Karls-Universität**  
**zu Tübingen**

**vorgelegt von**  
**Maren Anja Rilk**  
**aus**  
**Aalen**

**2004**

Dekan: Prof. Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. J. Gaertner
2. Berichterstatter: Frau Professor Dr. U. Breyer-Pfaff
3. Berichterstatter: Professor Dr. B. Müller-Oerlinghausen



Meinen lieben Eltern

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>5</b>
1.1	<i>Geschichte und Bedeutung von Hypericum perforatum (Johanniskraut)</i> .....	5
1.2	<i>Warum ist die Evaluation eines potentiellen neuen AD sinnvoll?</i> .....	6
1.3	<i>Zielsetzung der Arbeit</i> .....	9
<b>2</b>	<b>Material und Methodik</b> .....	<b>10</b>
2.1	<i>Hypericum perforatum als Medikament</i> .....	10
2.2	<i>Literatur</i> .....	10
2.2.1	Literatursuche .....	10
2.2.2	Klassifikation der Literatur .....	11
2.3	<i>Bewertung der methodischen Qualität der klinischen Studien</i> .....	11
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>14</b>
3.1	<i>Inhaltsstoffe und Pharmakokinetik</i> .....	14
3.1.1	Chemie der Inhaltsstoffe von Hypericum perforatum .....	14
3.1.2	Kinetik .....	16
3.1.2.1	Kinetische Parameter einzelner Inhaltsstoffe nach oraler Applikation .....	16
3.1.2.2	Kinetische Parameter nach intravenöser Gabe.....	20
3.1.2.3	Zur Stabilität des Hyperforin .....	24
3.2	<i>Tiermodelle</i> .....	24
3.2.1	Tiermodelle in der Antidepressivaforschung und Wirkungen klassischer Antidepressiva .....	24
3.2.2	Wirkungen von Hypericum perforatum im Tiermodell .....	28
3.3	<i>Die Auswirkungen klassischer Antidepressiva und des Hypericum perforatum auf das Elektroencephalogramm und die evozierten Potentiale</i> .....	35
3.3.1	Das Elektroencephalogramm.....	35
3.3.1.1	Antidepressiva bewirken charakteristische Veränderungen im EEG .....	36
3.3.1.2	Veränderungen des Schlaf-EEGs in der Depression .....	37
3.3.2	Veränderungen im EEG unter Einwirkung von Johanniskraut .....	38
3.3.2.1	Wirkungen im Wach-EEG.....	38

---

3.3.2.2	EEG-Veränderung unter Hypericum im Tiermodell .....	42
3.3.2.3	Wirkungen von Hypericum perforatum auf die evozierte Gehirntätigkeit .....	43
3.3.2.4	Auswirkungen von Johanniskraut im Schlaf-EEG .....	44
<b>3.4</b>	<b><i>Klinische Studien</i></b> .....	<b>46</b>
3.4.1	Gesamtübersicht über die bis dato publizierten Studien .....	46
3.4.1.1	Die Ergebnisse der placebokontrollierten Studien.....	49
3.4.1.2	Ergebnisse der Vergleichsstudien gegen Standardantidepressiva .....	50
<b>3.5</b>	<b><i>Pharmakodynamik</i></b> .....	<b>53</b>
3.5.1	Wirkmechanismen, Sofort- und Langzeiteffekte von klassischen Antidepressiva auf Neurotransmitter und deren Rezeptoren .....	53
3.5.2	Wirkungen von Hypericum perforatum.....	57
3.5.2.1	Hemmung der synaptosomalen Wiederaufnahme der Transmitter.....	57
3.5.2.2	Hemmung der Monoaminoxidase und Catechol-O-Methyltransferase .....	63
3.5.2.3	Rezeptorinteraktionen und Veränderungen der Leitfähigkeit von Ionenkanälen .....	64
3.5.2.4	Effekte auf zerebrale Transmitterspiegel.....	67
3.5.2.5	Neuroendokrine Effekte .....	68
3.5.2.6	Wirkungen von Hypericum perforatum auf das Immunsystem.....	71
3.5.2.7	Weitere Wirkwege.....	71
3.5.2.8	Adaptive Langzeiteffekte .....	72
<b>3.6</b>	<b><i>Toxikologie, unerwünschte Wirkungen, Wechselwirkungen</i></b> .....	<b>73</b>
3.6.1	Akute Toxizität .....	73
3.6.2	Subakute und chronische Toxizität .....	76
3.6.3	Nebenwirkungen von klassischen Antidepressiva unter therapeutisch angewandten Dosen .....	78
3.6.4	Nebenwirkungen von Hypericum perforatum .....	79
3.6.5	Psychische Nebenwirkungen .....	84
3.6.6	Einfluß von Hypericum perforatum auf Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen .....	85
3.6.7	Wechselwirkungen.....	87
3.6.8	Mechanismen der Wechselwirkungen .....	90
3.6.9	Johanniskraut in Schwangerschaft und Stillzeit .....	93
3.6.10	Stellung des Hypericum perforatum in nationalen und internationalen Richtlinien zur Behandlung der Depression .....	94
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>97</b>

---

4.1	<i>Kinetik einzelner Inhaltsstoffe</i> .....	97
4.1.1	Hypericin, Pseudohypericin und Hyperforin .....	97
4.1.2	Zusammenfassung und Forschungsausblick .....	99
4.2	<i>Hypericum im Tiermodell</i> .....	99
4.2.1	Zur Methode Tiermodell .....	99
4.2.2	Effekte von <i>Hypericum perforatum</i> im Tiermodell .....	100
4.2.2.1	Wirksame Inhaltsstoffe .....	101
4.2.2.2	Mögliche bei der Wirkungsvermittlung beteiligte Transmittersysteme .....	102
4.2.3	Zur Dosisfindung .....	104
4.2.4	Zusammenfassung .....	105
4.3	<i>Wirkungen von Hypericum im EEG</i> .....	105
4.3.1	Wirkungen in Wach-EEG und evozierten Potentialen .....	105
4.3.1.1	Wirkprofil .....	106
4.3.1.2	Begleiterscheinungen .....	109
4.3.1.3	Zur klinischen Befindlichkeit der Probanden .....	111
4.3.2	Wirkungen im Schlaf-EEG .....	111
4.3.3	Zusammenfassung .....	113
4.4	<i>Klinische Studien</i> .....	113
4.4.1	Zur Studiengüte .....	114
4.4.1.1	Einschränkungen der Studiengüte.....	115
4.4.2	Antidepressive Wirksamkeit von <i>Hypericum</i> gegenüber Placebo .....	116
4.4.2.1	Einschränkungen in der Studienqualität bedingen Einschränkungen im Wirksamkeitsnachweis .....	116
4.4.3	Antidepressive Wirksamkeit von <i>Hypericum</i> im Vergleich mit Standardantidepressiva .....	118
4.4.4	Zu Dosierungen .....	120
4.4.5	Überlegenheit im Nebenwirkungsprofil.....	121
4.4.6	<i>Hypericum perforatum</i> in der Langzeitanwendung.....	122
4.4.7	Gibt es Patientengruppen, die von einer Medikation mit <i>Hypericum</i> stärker profitieren? Ist ein Wirkprofil erkennbar?.....	123
4.4.8	Zur Praxis der Selbstmedikation .....	124
4.4.9	Zur Stellung von <i>Hypericum perforatum</i> in nationalen und internationalen Leitlinien zur Therapie der Depression .....	124
4.4.10	Schlußfolgerung und Ausblick.....	125
4.4.11	Therapieempfehlung .....	127

---

<b>4.5</b>	<b><i>Pharmakodynamik von <i>Hypericum perforatum</i></i></b> .....	<b>127</b>
4.5.1	Wirkung von <i>Hypericum perforatum</i> auf Neurotransmitter und -rezeptoren und Effekte auf das Neuroendokrinum.....	127
4.5.1.1	Steigerung der Spiegel von Monoamin-Transmitter im ZNS durch <i>Hypericum</i> .....	129
4.5.1.2	Rezeptorinteraktionen.....	135
4.5.1.3	Neuroendokrine Veränderungen durch <i>Hypericum perforatum</i> .....	137
4.5.1.4	Wirkungen auf das Immunsystem .....	138
4.5.2	Schlußfolgerung .....	139
<b>4.6</b>	<b><i>Toxikologie, unerwünschte Wirkungen und Wechselwirkungen von <i>Hypericum perforatum</i></i></b> .....	<b>140</b>
4.6.1	Sicherheit einer Behandlung mit <i>Hypericum perforatum</i> .....	140
4.6.2	Nebenwirkungen .....	140
4.6.3	Wechselwirkungen .....	142
4.6.4	Welche Personen sollten von einer Therapie mit Johanniskrautpräparaten Abstand nehmen ?.....	144
4.6.5	<i>Hypericum</i> in Schwangerschaft und Stillzeit .....	145
4.6.6	Zusammenfassung .....	145
<b>5</b>	<b>Strukturformeln und Informationen zu Präparaten</b> .....	<b>147</b>
5.1	<i>Strukturformeln wichtiger Inhaltsstoffe von <i>Hypericum perf.</i></i> .....	147
5.2	<i>Informationen zu den Johanniskrautpräparaten</i> .....	148
5.2.1	Gesetzliche Rahmenbedingungen, pharmazeutische Spezifikation und Deklaration der Fertigprodukte.....	148
5.2.2	Zur Vergleichbarkeit der Extraktpräparate .....	150
5.2.3	Dosierungen und Darreichungsformen, Behandlungskosten .....	150
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>152</b>
<b>7</b>	<b>Abkürzungen</b> .....	<b>157</b>
<b>8</b>	<b>Literatur</b> .....	<b>160</b>
<b>9</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>173</b>



---

# 1 Einleitung

## 1.1 Geschichte und Bedeutung von *Hypericum perforatum* (Johanniskraut)

Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.) ist eine mehrjährige, ursprünglich in Europa, Westasien und Nordafrika verbreitete, heute auch in Amerika und Australien eingebürgerte Staude, die von Juni bis Anfang September in lichten Wäldern, an Felldrainen und sonnigen Hängen blüht. Ihr Name bezieht sich auf die Hauptblütezeit um den 24. Juni (Johannistag), an dem Christen die Geburt Johannes des Täufers feiern. Von den weltweit über 370 *Hypericum*-arten ist nur das *Hypericum perforatum* als Arzneidroge bedeutsam.

Sie fand in der Antike frühe Erwähnung als Heilpflanze: Hippokrates, Plinius und später Galen beschrieben ihre Anwendung in der Behandlung dämonischer Besessenheit. Etymologisch läßt sich der Gattungsname aus dem Griechischen dementsprechend von „Hyper“ (über) „eikona“ (Bildnis, Heiligenbild) ableiten, da das blühende Kraut über Götterdarstellungen und Heiligenbildern aufgehängt wurde, um böse Geister abzuhalten. Seit Ende des Mittelalters fand es in Nord- und Mitteleuropa Anwendung bei zahlreichen volksmedizinischen Indikationen. Hauptsächlich wurde es in öliger Zubereitungsform als Wund- und Heilöl bei Wunden und Verbrennungen eingesetzt.

Neben einer Vielzahl unterschiedlicher Symptombereiche, für die Johanniskraut empfohlen wurde, finden sich insbesondere solche, die, obwohl begrifflich noch nicht als solches erfaßt, doch aller Wahrscheinlichkeit nach das depressive Syndrom umschreiben. So empfahl Paracelsus (1493-1541) das *Hypericum* zur Behandlung von Melancholie und Übererregbarkeit: „ das sol ietlicher arzt wissen/ das got ein groß arcanum in das kraut gelegt hat/ allein von wegen der geister und dollen fantasien/ die den menschen in verzweiflung bringen...“ (Reinhard, 1991, Czygan, 1993, Nietsch 1993).

Genauere Berichte über den Einsatz von Johanniskraut verfaßte der schwäbische Dichter-Arzt Justinus Kerner (1786-1862), der sich unter anderem der Betreuung von Gemütskranken widmete (Engelhardt, 1962).

Erst 1979 wird mit der wissenschaftlichen Erforschung des Johanniskrauts begonnen, wobei in Deutschland mehrheitlich seit 1993 umfassende und qualitativ hochwertige Forschungsarbeiten durchgeführt wurden, erst weitere Jahre später auch im europäischen Ausland und den Vereinigten Staaten. Der Erkenntniszuwachs führte in Deutschland 1984 zur Zulassung von Johanniskrautprodukten nach der Monographie der Kommission E für die Indikationsbereiche: Psychovegetative Störungen, depressive Verstimmungszustände, Angst und/oder nervöse Unruhe, ölige Hypericumzubereitungen bei dyspeptischen Beschwerden (innerlich), ölige Hypericumzubereitungen zur Behandlung und Nachbehandlung von scharfen und stumpfen Verletzungen, Myalgien und Verbrennungen 1. Grades (äußerlich).

Trotz bestehender Vorbehalte gegenüber dem Einsatz pflanzlicher Pharmaka in der Depressionsbehandlung werden in Deutschland heute Hypericumpräparate häufiger als Fluoxetin bei depressiven Störungen verordnet. Sie gehören damit zu den meistverschriebenen antidepressiven Substanzen mit steigender Tendenz: 1999 wurden in Deutschland 131,1 Millionen Tagesdosen Hypericumpräparate verordnet (*Lohse und Müller-Oerlinghausen 2001*), das am häufigsten verschriebene Präparat Jarsin®300 nahm mit 987300 Tagesdosen Rang 7 unter den meistverordneten Psychopharmaka ein.

## 1.2 Warum ist die Evaluation eines potentiellen neuen AD sinnvoll?

Die Depression gehört mit einer Lebenszeitprävalenz von mehr als 10 % zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen (*Regier et al., 1993*). Sie stellt eine stark beeinträchtigende Störung dar, die zu schwerem Leidensdruck, sozialer Dysfunktion und im Extremfall Suizid führen kann. Dabei werden depressive Störungen häufig nicht ausreichend diagnostiziert und behandelt (*Lepine et al., 1997*). Insbesondere geriatrische Patienten gelten in Deutschland als unzureichend antidepressiv versorgt (*Riedel-Heller et al., 2001*). Die überwiegende Anzahl der depressiv Erkrankten konsultiert initial den niedergelassenen Hausarzt, der in der Regel allgemeinmedizinisch tätig ist, so daß Depressionen überwiegend ambulant behandelt werden. Somit ist die Sicherheit eines Antidepressivums neben der Wirksamkeit von großer Bedeutung. Der Anspruch an ambulant eingesetzte antidepressive Pharmaka ist demnach, nebenwirkungs- und risikoarm zu sein, um so lebensqualitäts- und damit compliancefördernd zu wirken. In der Mehrzahl der

---

Erkrankungsfälle handelt es sich um leichte bis mittelschwere, nur in 10 % der depressiven Störungen um schwere Formen. Zur Zeit stehen über 20 antidepressive Einzelstoffe zur Verfügung, die in der Mehrzahl der Fälle zur Verbesserung der Krankheitssymptomatik führen. Trotzdem bleibt ein Teil der Patienten therapierefraktär, andere finden nur auf Kosten störender, selten gefährlicher Nebenwirkungen Erleichterung der Symptomatik (*Deltido* und *Beyer*, 1998). Viele der Patienten, die unter milderer Depressionsformen leiden, lehnen die Einnahme synthetischer Antidepressiva in wirksamer Dosis aufgrund unerwünschter Wirkungen, wie beispielsweise orthostatischer Probleme, Mundtrockenheit, Obstipation oder sexueller Dysfunktion, ab. Darüberhinaus werden Einschränkungen im Bedienen von Maschinen und Führen von Kraftfahrzeugen als beeinträchtigend empfunden.

Angesichts der insbesondere für milde Erkrankungsformen inakzeptablen Nebenwirkungsrate vieler Standardantidepressiva rücken alle potentiell antidepressiv wirksamen Stoffe, die weniger Nebenwirkungen versprechen, ins Blickfeld des Interesses. Neuere Antidepressiva wie die selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) bieten bei näherungsweise gleicher Wirksamkeit den Vorteil der deutlich besseren Verträglichkeit. Jedoch bleibt angesichts therapierefraktärer Patienten die Suche nach neuen potentiellen Antidepressiva weiterhin aktuell. Darüberhinaus ist die Patientencompliance und damit die wirksame Behandlung nicht nur von den objektiven Faktoren Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Präparates abhängig: die Popularität von Phytopharmaka nimmt weiter zu. Einer Umfrage zufolge greifen heute 65 % der Befragten (n = 960) zu Naturheilmitteln (*Hallauer* et al., 1996). In dieser Stichprobe gaben dabei über 97 % an, positive Erfahrungen mit pflanzlichen Arzneimitteln gemacht zu haben, während lediglich 2,5 % bzw. 0,1 % über schlechte bzw. sehr schlechte Erfahrungen berichten. Bemerkenswert ist die Aussage, daß 57 % der Befragten im Falle einer depressiven Verstimmung pflanzliche synthetischen Antidepressiva vorziehen würden. Dieses Vertrauen in Phytopharmaka spiegelt sich im aktuellen Marktanteil der Johanniskrautpräparate am Gesamtverschreibungsvolumen von Antidepressiva wider. Die Akzeptanz innerhalb der Bevölkerung gründet sich dabei oft auf wenig valide Informationsquellen wie subjektive Berichte einzelner Fälle. Aber auch die populärwissenschaftlichen Medien zeichneten bereits früh das Bild der Sicherheit und Wirksamkeit des Johanniskrauts bei Depressionen. Wäre dies evident der Fall,

würde sich das Johanniskraut durch diesen Vorteil als wertvolles antidepressives Agens definitiv positionieren.

Häufig konsultieren behandlungsbedürftige Patienten keine Ärzte, die nicht naturheilkundlich weitergebildet sind. Angesichts der Wunsches der Öffentlichkeit nach sog. alternativen Therapeutika ergeht die Forderung an alle Ärzte, sich mit diesem Arbeitsfeld vertraut zu machen. Jedoch kann auch hier nur die wissenschaftliche Überprüfung der Wirkungen und Wirkmechanismen alternativer Heilverfahren die Voraussetzung für den sinnvollen und kenntnisreichen Einsatz oder die rational begründete Ablehnung sein.

Angesichts des großen tradierten Stellenwertes und der großen Akzeptanz des Hypericum in der Bevölkerung, die sich zumeist im Einsatz variabel zusammengesetzter und wenig definierter Zubereitungsformen wie Tees und Öle zeigt, könnte ein zukünftiger wissenschaftlich fundierter, rationaler Einsatz auf hervorragende Patientencompliance hoffen.

Da viele Patienten mit erster depressiver Episode keine oder nur inadäquate Behandlung erhalten (*Angst et al.*, 1997) und danach ein erhöhtes Wiedererkrankungsrisiko haben, könnte ein wirksames und sicheres, akzeptiertes Antidepressivum hier alternativ in vielen Fällen einer milden bis mittelschweren Depression ohne psychotische Symptome eingesetzt werden.

Insbesondere bei milderer Depressionsformen und für die Gruppe der älteren, oft multimorbiden Patienten, die unter Antidepressiva häufiger Nebenwirkungen entwickeln, wäre ein gering toxisches, gut verträgliches Antidepressivum wünschenswert.

Vor dieser Situation ist es evident, daß die Suche nach neuen antidepressiven Wirkmechanismen sowohl notwendig ist als auch auf dem Gebiet traditioneller pflanzlicher Produkte sinnvoll erscheint.

Ein neues Antidepressivum sollte dabei effektiv, sicher, gut verträglich und preiswert sein, um die nötige Akzeptanz bei Patienten und praktisch tätigen Ärzten zu finden. Zu diskutieren bleibt in diesem Zusammenhang, ob durch die häufig freie Erhältlichkeit der Hypericumprodukte depressive Patienten, die ärztlicher Betreuung bedürften, den Arzt nicht mehr konsultieren und so z. B. ein bestehendes Suizidrisiko unerkant bleibt.

### 1.3 Zielsetzung der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, auf der Basis einer umfassenden, dezidierten Darstellung der aktuellen Forschungsdaten eine kritische Urteilsbildung bezüglich des wissenschaftlichen Stellenwertes des Johanniskrauts zu ermöglichen, die meines Erachtens nur bei differenzierter Betrachtungsweise zulässig ist.

Johanniskrautpräparate sind Stoffgemische in häufig unterschiedlicher Zusammensetzung. Von einer Wirkungsgleichheit einzelner Extraktformen und Präparate kann daher nicht ausgegangen werden. Die Ausführlichkeit der Darstellung der wissenschaftlichen Forschungsergebnisse wurde bewußt gewählt, um zum Erkenntnisgewinn bezüglich der Effekte einzelner Extraktformen und Einzelstoffe beizutragen, so daß ein Problembewußtsein für mögliche Wirkunterschiede entwickelt wird. Bisher publizierte Reviewartikel machen in vielen Bereichen oft ungenaue Angaben, eine umfassende Datenpräsentation in der notwendigen Exaktheit stand bisher nicht zur Verfügung.

Es soll darüberhinaus eine kritische Beurteilung der Gültigkeit dieser Ergebnisse gegeben und damit untersucht werden, ob die Popularität des Johanniskrauts nach eingehender Überprüfung gerechtfertigt erscheint und sein Einsatz in der Depressionsbehandlung rational begründet werden kann.

Die Beantwortung dieser Frage hängt maßgeblich davon ab, ob *Hypericum perforatum* nach modernen wissenschaftlichen Kriterien als gesichert wirksames Antidepressivum angesehen werden kann.

Dazu soll im einzelnen der Kenntnisstand zu folgenden Themengebieten dargestellt werden:

- klinischer Wirksamkeitsnachweis gegenüber Placebo und Standardantidepressiva
- Definieren der Wirkmechanismen: Sind die fundamentalen Reaktionsmechanismen verstanden?
- Sicherheit der *Hypericum*präparate: Ist der Unbedenklichkeitsnachweis auf dem Gebiet der Toxikologie, des Nebenwirkungsprofils und der Wechselwirkungen geführt?
- existieren Hinweise auf ein spezielles Wirkprofil des Johanniskrauts?

um daraus durch eine Nutzen-Risiko-Abwägung die momentane und zukünftige medizinische Rolle des Johanniskrauts im therapeutischen Einsatz beurteilen und definieren zu können.

## **2 Material und Methodik**

### **2.1 Hypericum perforatum als Medikament**

Informationen zu Hypericumpräparaten sind in Kapitel 5.2 aufgeführt: Im einzelnen werden gesetzliche Rahmenbedingungen, pharmazeutische Spezifikation und Deklaration der Produkte, Vergleichbarkeit der Extraktpräparate, Dosierungen und Darreichungsformen benannt und kritisch bewertet.

Die chemischen Strukturformeln einzelner Inhaltsstoffe sind in Kapitel 5.1 dargestellt.

### **2.2 Literatur**

#### **2.2.1 Literatursuche**

Die Literaturrecherche erfolgte als Volltextsuche über die elektronischen Datenbanken Medline 1987-Juni 2001, Biosys 1990-März 1998, sowie die Cochrane Library Datenbank (Update Software 2001) mit den Stichworten: Hypericum, Hypericin, Hyperforin, St. John's Wort, Drug interactions, Toxicology, Pharmacology. In seltenen Fällen waren die vollständigen Artikel nicht zugänglich, so daß in diesen Fällen das Abstract der Publikation ausgewertet wurde.

Einbezogen wurden weiterhin Publikationen, die über die Bibliographien der vorhandenen Artikel oder Beilagen medizinischer Zeitschriften gefunden wurden, mündliche und schriftliche Informationen der Präparateherstellerfirmen und unveröffentlichte Zitate aus Publikationen, die deutsche Monographie der 'Kommission E' zu Johanniskraut, Richtlinien zur Durchführung klinischer Studien mit Psychopharmaka für die Europäische Union und Richtlinien zur Behandlung depressiver Erkrankungen verschiedener nationaler und internationaler Psychiatrischer Gesellschaften. Darüberhinaus wurden mündliche Informationen ebenso wie Hinweise auf relevante Texte von pharmazeutischen Experten eingeholt. Die Auswahl wurde auf deutsch- und englischsprachige Publikationen beschränkt.

---

### 2.2.2 Klassifikation der Literatur

Die gefundenen Daten waren grundsätzlich einteilbar in ‚Originalartikel‘, d.h. Veröffentlichung eigener Untersuchungsergebnisse der Autoren, und ‚Reviews‘, d.h. bereits publizierte Daten anderer Autoren referierende und beurteilende Artikel.

Wann immer möglich, wurden die Originalartikel ausgewertet, waren diese nicht erhältlich, bildeten Reviews die Berichts- und Beurteilungsgrundlage.

In einigen Fällen klinischer Studien lagen zwei Publikationen zu einer Untersuchung vor. Hier wurde der zuerst veröffentlichte Artikel in die vorliegende Übersicht und das Literaturverzeichnis aufgenommen unter Berücksichtigung eventueller relevanter Daten der nachfolgenden, die als solche erwähnt wurde. In einem Falle lag die Vorabveröffentlichung der Zwischenauswertung eines nachfolgend nicht publizierten Ergebnisberichtes (der Gesamtstichprobe) vor. Sie wurde in die tabellarische Übersicht der klinischen Studien übernommen, aufgrund methodischer Mängel des Studiendesigns (s. auch Kapitel 2.3) jedoch nicht in die kritische Bewertung miteinbezogen.

## 2.3 Bewertung der methodischen Qualität der klinischen Studien

Die vorliegende Arbeit soll die Rechtfertigung eines therapeutischen Einsatzes von Hypericumpräparaten in der Therapie depressiver Störungen durch Beurteilung der vorliegenden klinischen Studien nach den Kriterien der ‚**Evidence-based Medicine**‘ prüfen.

Dieser Begriff benennt das Konzept der Anwendung der besten zur Zeit vorhandenen externen Evidenz in Kombination mit der individuellen klinischen Erfahrung bei medizinischen Entscheidungen in der Patientenversorgung, das als sinnvollste Grundlage medizinischen Handelns angesehen wird (*Berner et al., 2000*). Unter externer Evidenz sind die vorhandenen wissenschaftlichen Belege zu verstehen, die nach methodischen Gütekriterien graduiert werden (aus: *Berner et al., 1997*):

- I. Wenigstens eine systematische Übersichtsarbeit auf der Basis methodisch hochwertiger randomisierter klinischer kontrollierter Studien
- II. Wenigstens eine ausreichend große, methodisch hochwertige, randomisierte kontrollierte Studie

- III. Methodisch hochwertige Studien ohne Randomisierung (Kohorten, Fall-Kontroll-Studien)
- IV. Mehr als eine methodisch hochwertige nichtexperimentelle Studie
- V. Meinungen von respektierten Autoritäten (aus klinischer Erfahrung), Expertenkommissionen, beschreibende Studien.

Hierbei bedeutet Grad I hohe, Grad V geringe Evidenz.

Weiterhin sind innerhalb des Konzeptes Kriterien zur Beurteilung der Validität einer systematischen Übersichtsarbeit definiert worden (*Sackett et al., 1997*):

1. Handelt es sich um einen Überblick über randomisierte Studien im Sinne der klinischen Fragestellung?
2. Ist ein Methodenabschnitt enthalten, der die Suchmethodik und den Einfluß aller relevanten Studien sowie die Einschätzung der jeweiligen Validität enthält?
3. Handelt es sich um konsistente Ergebnisse von Studie zu Studie?

Um die große Datenmenge der publizierten Literatur zu einem Thema nach ihrer Qualität zu sichten, wurde die ‚Cochrane Collaboration‘ gegründet, die in Reviewgruppen die randomisierten kontrollierten Studien nach strengen methodologischen Kriterien in systematischen Übersichtsarbeiten zusammenfaßt, welche regelmäßig aktualisiert werden und über die ‚Cochrane Library‘ zugänglich sind.

Um den klinischen Nachweis der Therapieeffizienz von Hypericumpräparaten zweifelsfrei erbringen zu können, müssen die dafür durchgeführten Studien methodisch hochwertig sein, d.h. bestimmte Gütekriterien erfüllen.

*Ernst* (1995) und *Gaster* u. *Holroyd* (2000) fordern zur Feststellung der Studiengüte einen Kriterienkatalog, der die EU-Regelungen der ‚Good Clinical Practice‘ (CPMP/ICH-GCP-Leitlinie) und die Hauptkriterien der Leitlinien für psychotrope Pharmaka für die Europäische Gemeinschaft einschließt. Diese Kriterien dienen in der vorliegenden Arbeit als Grundlage der in die Bewertung eingeschlossenen klinischen Studien:

Klinische Studien müssen sein

- randomisiert, kontrolliert, doppelblind



- 
- auf depressive Patienten beschränkt, die nach den standardisierten Verfahren ICD bzw. DSM diagnostiziert wurden

Sie sollten weiterhin

- Hypericumextrakte einzeln und nicht in Kombination mit anderen Pflanzenextrakten testen
- Originaldaten publizieren, die nicht bereits vormals veröffentlicht worden sind

Die Anforderungen an die methodologische Qualität beinhalten darüberhinaus folgendes:

- Berichten der demographischen Basisdaten der Studiengruppen
- Beschreibung der Verblindungsschritte
- Überprüfung der Compliance der Studienteilnehmer
- Angabe von Nebenwirkungen
- Einsatz eines standardisierten Meßverfahrens zur Evaluation des Behandlungserfolges, wie von der Zürcher Konsensus-Konferenz zur Methodologie klinischer Antidepressivastudien (*Angst et al., 1988*) definiert
- Durchführung einer Intention-to-treat-Analyse
- Vorkalkulation der benötigten Fallzahl der Studienteilnehmer
- Definition der Ein- und Ausschlusskriterien vor Studienbeginn
- Angabe aller Studienausscheider (Drop-outs) und der jeweiligen Gründe

In die tabellarische Übersicht der klinischen Studien (siehe 9 Anhang) wurden auch vor 1993 publizierte Studien aufgenommen, die die o.g. Kriterien nicht erfüllten, sofern sie doppelblind mit Kontrollgruppendesign durchgeführt und die Diagnosen der Patienten nach den standardisierten Klassifikationssystemen DSM-III/III-R/IV bzw. ICD-9/10 operationalisiert worden waren. Drei Arbeiten wurden aus Gründen der Vollständigkeit trotz fehlender Randomisierung der Studienteilnehmer in die Übersicht übernommen.

Eine zusätzliche Auswahl der Publikationen erfolgte hinsichtlich der verwendeten Extraktform. Um eine gewisse Vergleichbarkeit der Studien zu ermöglichen, beschränkt sich die Auflistung im Anhang auf Johanniskrautmonopräparate, die auf eine Leitsubstanz (meist Gesamthypericin, in Studie 12 erstmals auf Hyperforin) standardisiert sind.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Inhaltsstoffe und Pharmakokinetik

#### **3.1.1 Chemie der Inhaltsstoffe von *Hypericum perforatum***

Johanniskraut (*Hyperici herba*, Deutscher Arzneimittelcodex (DAC) 1986, 3. Ergänzung 1991) besteht aus den während der Blütezeit geernteten und getrockneten oberirdischen Teilen von *Hypericum perforatum* L., das zur Familie der *Hypericaceae* = *Guttiferae* (Hartheugewächse) gehört. Zur Herstellung von Extraktzubereitungen werden Pflanzen aus Wildvorkommen und Kulturen in Europa und dem westlichen Asien verwendet (*Hänzel u. Hölzl*, 1996). Die in der Droge enthaltenen Stoffe und einige ihrer bekannten pharmakodynamischen Effekte sind in Tabelle 3-1 aufgelistet (*Hölzl et al.*, 1994; *Nahrstedt u. Butterweck*, 1997; *Erdelmeier*, 1998). Zu Strukturformeln einzelner Inhaltsstoffe siehe Abb. 5-1.

In den kommerziell erhältlichen ethanolischen bzw. methanolischen Trockenextrakten sind hauptsächlich folgende Stoffgruppen enthalten: Naphthodianthrone, Phloroglucinole, Flavonderivate, Proanthocyanidine und Phenolcarbonsäuren (*Nahrstedt u. Butterweck*, 1997). Xanthone finden sich höchstens in Spuren, da sie hauptsächlich in den Wurzeln der Pflanzen gespeichert werden (*Erdelmeier*, 1998). Nähere Informationen zu Herstellung, Qualität und Vergleichbarkeit der Präparate s. Kapitel 5.2.

Stoffgruppe	Gehalt	Einzelstoffe	Pharmakodynamische Effekte
Naphthodianthrone	0,1-0,3 %	Hypericin Pseudohypericin Protohypericin Protopseudohypericin Cyclopseudohypericin	<ul style="list-style-type: none"> <li>•photodynamische Pigmente (<i>Knox u. Dodge, 1985;</i>)</li> <li>•antiretrovirale Wirkungen (<i>Meruelo et al., 1988</i>)</li> <li>•antiinflammatorisch wirksam (<i>Bork et al., 1999</i>)</li> </ul>
Phloroglucinole	2-4,5 %	Hyperforin Adhyperforin	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme von NA, DA und 5-HT in vitro (<i>Müller et al., 1997</i>)</li> <li>•antibakterielle Wirkung gegen Methicillin-resistente Staphylococcus aureus-Stämme, Streptococcus und weitere gram-positiv Bakterien (<i>Schempp et al., 1999</i>)</li> </ul>
Flavonolglycoside, Flavonoidaglycone und Biflavone	2-4 %	Quercetin Quercitrin Isoquercitrin Rutosid Hyperosid Kämpferol Luteolin Myricetin 13,118-Biapigenin Amentoflavon	<ul style="list-style-type: none"> <li>•potentiell MAO-und COMT-hemmend (<i>Demisch et al., 1989, Thiede u. Walper, 1993</i>)</li> <li>•einige Flavone binden an den Benzodiazepin-Rezeptor (<i>Nahrstedt u. Butterweck, 1997</i>)</li> </ul>
Procyanidine und Proanthocyanide	6-15 %	Tannin Catechine (Gerbstoffe) Epicatechin	•vasorelaxierende, antimikrobielle und antivirale Aktivitäten (Übersicht bei <i>Scholz, 1994</i> )
Phenolcarbonsäuren	< 1 %	Kaffeesäure Chlorogensäure	
Xanthone	< 1 %	Kielcorin Mangiferin 1,3,6,7-Tetrahydroxanthon	•MAO-A-hemmend ( <i>Suzuki et al., 1981, Demisch et al, 1989</i> )
Weitere Inhaltsstoffe		ätherische Öle Alkane, Alkanole Wachse Aminosäuren	

Tabelle 3-1: Inhaltsstoffe von *Hypericum perforatum* im Überblick

### 3.1.2 Kinetik

Johanniskraut (*Hyperici herba*) stellt im Gegensatz zu den bekannten synthetischen Antidepressiva keine chemisch definierte Einzelsubstanz dar, sondern repräsentiert ein Stoffgemisch. Kinetiken müssen deshalb für jeden einzelnen Inhaltsstoff untersucht werden, im besonderen gilt dies für bekannt pharmakodynamisch wirksame Einzelstoffe. So können Stoffkonzentrationen von *Hypericum*-Extrakten, die in heute in der Antidepressivaforschung eingesetzten biochemischen Modellen relevante Effekte zeigten, im Hinblick auf erreichbare Blutspiegel unter therapeutischen Dosen beurteilt werden. Daneben werden toxikologische Erkenntnisse gewonnen.

Untersuchungen zum kinetischen Verhalten sind bisher nur für wenige Inhaltsstoffe des Johanniskrauts durchgeführt worden. Detailliertere Informationen zu Kinetiken beim Menschen liegen für Hypericin, Pseudohypericin und Hyperforin vor (siehe Tabellen 3-2 bis 3-7).

#### 3.1.2.1 Kinetische Parameter einzelner Inhaltstoffe nach oraler Applikation

##### *Resorption und Bioverfügbarkeit*

Nach einmaliger Einnahme von 300 mg, 900 mg bzw. 1800mg eines Johanniskrautgesamtextraktes (LI 160, enthielt pro 300 mg 250 µg Hypericin und 526 µg Pseudohypericin) waren Plasmaspiegel von Hypericin beim Menschen mit einer Verzögerung von 2-3 h, von Pseudohypericin bereits nach 15-30 min nachweisbar. Die Ursache der langen **Resorptionsverzögerungszeit** des Hypericin ist nicht bekannt. Möglich wären eine Beeinflussung der Resorptionsvorgänge durch die anderen Inhaltsstoffe des Extraktes oder durch Nahrungsbestandteile oder die Resorption von Hypericin und Pseudohypericin aus unterschiedlichen Darmabschnitten. Ebenso könnte, der chemischen Struktur der beiden Stoffe folgend, die Aufnahme durch den pH-Wert des gastrointestinalen Systems beeinflusst sein. Auch eine Sättigung des First-pass-Metabolismus (= das Überschreiten der Kapazitätsgrenze des First-pass-Metabolismus (Pfortadersystem) als Voraussetzung für das Erscheinen des Stoffes im systemischen Kreislauf) ist als Ursache denkbar (*Staffeldt et al., 1993, Kerb et al., 1996*).

Diese Zeitverzögerung konnte *in vitro* in einem intestinalen Mucosamodell (Caco-2-Modell), das zur Bewertung des transepithelialen Stofftransportes und der Aufnahme

in die Zelle dient, für Hypericin und dessen Vorstufe Protohypericin nachvollzogen werden. Auch hier ließen sich die apikal aufgetragenen Stoffe (80 u. 200 µM) erst nach 2-3 h im basolateralen Kompartiment des Monolayers nachweisen. Die Autoren erklären die Zeitverzögerung durch eine graduelle Sättigung der Bindungsstellen an der Membran bzw. im Zellinneren. Experimente zur Bestimmung der Aufnahme in die Mucosa-Modell-Zelle zeigten eine zelluläre Akkumulation der Stoffe (4-8 %), die nach 3 h gesättigt war (*Kamuhabwa et al.*, 1999).

Die **maximalen Plasmaspiegel** von *Hypericin* lagen in den Studien durchschnittlich bei 1,3 ng/ml, 7,2 ng/ml bzw. 16,6 ng/ml, diejenigen von *Pseudohypericin* bei 3,4 ng/ml, 12,1 ng/ml bzw. 29,7 ng/ml (*Kerb et al.*, 1996, *Staffeldt et al.*, 1993) (siehe Tabellen 3-4 und 3-5). *Hyperforin* tritt etwa 1 Stunde nach der einmaligen Gabe von 300 mg, 600 mg bzw. 1200 mg Gesamtextrakt (WS 5572 = Neuroplant<sup>®</sup>) im Plasma auf. Die maximalen Spiegel lagen hier bei ca. 150 ng/ml, 300 ng/ml bzw. 440 ng/ml (siehe Tabelle 3-2) und traten nach ca. 3 h auf (*Biber et al.*, 1998). Nach Gabe einer hohen Einzeldosis Hypericumextraktes (2700 mg LI 160, standardisiert auf 0,3 % Hypericin) waren meßbare Hyperforinspiegel bei 3 von 12 Probanden bereits nach 30 min nachweisbar, bei den anderen Individuen nach 1 h, maximale Konzentrationen wurden nach ca. 3,5 h gemessen und lagen bei ca. 1500 ng/ml (*Franklin et al.*, 1999). Ursächlich für die beobachtete pharmakokinetische Variabilität könnten eine individuell unterschiedliche Absorption oder Metabolisierung sein.

Die *Resorptionsquote* wurde an Mäusen für Hypericin auf 76 %, für Pseudohypericin auf 54 % ermittelt (*Stock*, 1992). Für Quercetin betrug sie im Experiment an Ratten 20 % (*Ueno et al.*, 1983). *Hypericin* und *Pseudohypericin* zeigten beim Menschen eine **systemische Bioverfügbarkeit** von etwa 20 % (*Brockmöller et al.*, 1997). Für das *Hyperforin* ist sie höchstwahrscheinlich vom verwendeten Extrakt abhängig und scheint sich unter mehrfacher Gabe hoher Hyperforin-Dosen geringfügig zu verringern: Die AUC (= Area under the curve, ein Maß für die Menge eines Stoffes, die im Plasma erscheint und so zur Wirkung beitragen kann) nahm bei n = 9 Probanden unter einer 8-tägigen, 1 x täglichen Gabe von 900 mg des Extraktes WS 5572 (Hyperforat<sup>®</sup>, Hyperforingehalt: 5 %) ab, während die Clearance anstieg. Unter niedrigeren Einzeldosen bis 600 mg des Extraktes (entsprechend 30 mg Hyperforin) war die Bioverfügbarkeit aufgrund der Lipophilie des Moleküls jedoch hoch und korrelierte linear mit der verabreichten Extrakt- bzw. Hyperforindosis (*Biber et al.*, 1998) (siehe Tabellen 3-2 u. 3-3).

### *Verteilung und Bindung*

Nach oraler Applikation von radioisotopenmarkiertem *Hypericin* und *Pseudohypericin* konnte bei Mäusen in den untersuchten Organen *Herz, Lunge, Leber, Milz, Nieren, Hirn* und im *Blut* ein Anstieg der Radioaktivität gemessen werden, die bis zur längsten untersuchten Resorptionsdauer (6 h) zunahm. Besonders hohe Werte fanden sich für das *Hypericin* in *Lunge, Leber, Herz* und im *Blut*, für das *Pseudohypericin* in *Lunge, Leber* und im *Blut*. *Hypericin* und seine Metabolite zeigten besondere Affinität zu *Fett- und Muskelgewebe*. Aus diesen Speichern wurde die Radioaktivität nur langsam wieder freigesetzt. Für das *Pseudohypericin* und seine Metabolite fielen diese Effekte geringer aus. Im Gehirn wurden signifikante Radioaktivitätsmengen nachgewiesen (*Stock, 1992*). In einer Modellrechnung konnte dargestellt werden, daß die erreichbare Substanzkonzentration von *Hypericin* im Gehirn in dem prozentualen Bereich der applizierten Menge liegen könnte, in dem sich auch Benzodiazepine im Gehirn anreichern (*Stock, 1992*). Bei Primaten konnten nach intravenöser Bolusgabe von 2 mg/kg (n = 3) bzw. 5 mg/kg (n = 1) im Liquor cerebrospinalis in keinem Fall Stoffkonzentrationen  $\geq 0,1 \mu\text{M}$  (Nachweislimit) nachgewiesen werden, was im Vergleich der analog erhobenen Plasmaspiegel den Schluß zuläßt, daß die Liquorpenetration in diesem Experiment weniger als 1 % betrug (*Fox et al., 2001*).

*Hypericin* zeigte eine hohe, unspezifische Affinität zu Proteinen, Detergentien und Lipiden (*Weber et al., 1994*). Angaben zu Verteilungsvolumina von *Hypericin* und *Pseudohypericin* können den Tabellen 3-4 bis 3-7 entnommen werden.

*[<sup>14</sup>C]-markiertes Hyperforin* und seine Metabolite wurden an Mäusen nach oraler Gabe in Organen, Geweben und Ausscheidungsprodukten trotz relativ kurzen Zeitraums bis zur Tötung der Tiere (5 min – 1 h) nachgewiesen, unter anderem auch im Gehirn (*Ostrowsky, 1988*). Besonders hohe Werte an Radioaktivität wurden im Gastrointestinaltrakt, in Muskel- Haut- und Fettgewebe sowie bei einigen Tieren auch im Blut gemessen. Bemerkenswert ist hierbei der Nachweis des *Hyperforins* im Hirngewebe, wodurch die ZNS-Gängigkeit dieses Inhaltsstoffes nachgewiesen werden konnte.

Für *[<sup>14</sup>C]-13, 118-Biapigenin* und seine Metabolite lag nach 3 h Resorptionszeit bei der Maus die meiste Radioaktivität im Gastrointestinaltrakt vor, Blut und Gehirn zeigten deutliche jedoch niedrigere Werte (*Ostrowsky, 1988*).

### *Elimination und Kumulation*

Das *Hypericin* wird offenbar rein hepatisch metabolisiert und biliär über die Faeces ausgeschieden. Dieser *Eliminationsweg*, der aus der chemischen Struktur und der Größe des Hypericinmoleküls (> 500 Da) zu erwarten gewesen war, wurde durch das Fehlen sowohl des Hypericins als auch seiner glucuronidierten bzw. sulfatierten Metabolite im Urin beim Menschen nach oraler Einnahme verschiedener Dosen eines Hypericum-Gesamtextraktes bestätigt (*Brockmöller et al., 1997, Kerb et al., 1996*).

Für das *Pseudohypericin* und seine Metabolite wird aufgrund derselben Beobachtungen, wie sie für das Hypericin gemacht wurden (s.o.), ebenfalls eine Ausscheidung über die Leber postuliert (*Brockmöller et al., 1997*). Jedoch konnte eine vorwiegend renale, aber auch eine pulmonale Ausscheidung im Experiment mit radioaktiv markiertem Pseudohypericin bei Mäusen nachgewiesen werden (*Stock, 1992*). Eine mögliche Erklärung für die bevorzugte renale Exkretion des Pseudohypericin könnte in der zusätzlichen OH-Gruppe liegen, an der eine Phase II-Glucuronidierungs- bzw. -Sulfatierungsreaktion erfolgen kann, über die damit erlangte Hydrophilie wird eine renale Ausscheidung begünstigt (*Stock, 1992*).

Die in mehreren Experimenten an gesunden Probanden ermittelten *Halbwertszeiten* (HWZ) lagen im Durchschnitt zwischen 24,5 h und 48 h (**Hypericin**) bzw. zwischen 16 h und 36 h (*Pseudohypericin*) mit teilweise starken interindividuellen Schwankungen (*Staffeldt et al., 1993; Kerb et al., 1996; Brockmöller et al., 1997*). In einer Untersuchung stieg die HWZ des Hypericin bei Erhöhung der Dosis signifikant an, was für das Pseudohypericin nicht der Fall war (*Kerb et al., 1996*). Für Hypericin, nicht jedoch für Pseudohypericin wurde in einer Versuchsanordnung nach einmaliger Gabe unterschiedlicher Dosen des Extraktes LI 160 eine nichtlineare Kinetik ermittelt (*Staffeldt et al., 1993*). Die AUC stieg dementsprechend bei Dosiserhöhung überproportional und nicht linear zur verabreichten Dosis an. Bei Überdosierungen könnte dieses kinetische Verhalten bedeutsam werden. Diese Kinetik konnte von weiteren Autoren jedoch nicht oder nur eingeschränkt bestätigt werden, in mehreren Versuchsanordnungen wurden lineare Kinetiken auch für das Hypericin ermittelt (*Kerb et al., 1996; Brockmöller et al., 1997*). Unter Dauertherapie mit dem Johanniskrautgesamtextrakt LI 160 (3 x täglich 300 mg) erhobene kinetische Größen ergaben, daß im für ambulante Bedingungen realistischen Dosierungsintervall von

5 h trotz der relativ hohen Eliminations-HWZ **keine** bedenkliche **Kumulation** von Hypericin und Pseudohypericin zu erwarten ist (*Staffeldt*, 1993). Der Steady-state unter Dauertherapie war für das Hypericin nach 6-7 d, für das Pseudohypericin nach 4 d erreicht (*Kerb et al*, 1996).

Die *HWZ des Hyperforin* lag nach einmaliger Applikation unterschiedlicher Dosen eines Hypericumextraktes (WS 5572, Hyperforingehalt: 5 %) im Durchschnitt zwischen 7,2 h und 9,7 h. Unter Dauertherapie von 1 x täglich 900 mg Extrakt stieg sie signifikant auf 11,2 h an. Nach einmaliger Applikation unterschiedlicher Extraktdosen wurde eine Zunahme der *Clearance* bei Erhöhung der Dosis gemessen (Tab. 3-2). Ein Anstieg war auch unter Dauertherapie (1 x tägl. 900 mg Extrakt) zu beobachten (siehe Tabelle 3-3).

Die Daten für die AUC nach Dosiserhöhung waren inkonsistent, nach einmaliger Gabe diesbezüglich niedriger als erwartet; möglicherweise interagiert das Hyperforin mit anderen Stoffen des Extraktes oder des Gastrointestinaltraktes oder es finden spontane Zersetzungen unter hohen Dosen im Gastrointestinaltrakt statt (*Biber et al.*, 1998). Die Pharmakokinetik von Hyperforin scheint nur bis zu einer Dosis von 600 mg Extrakt linear zu sein. Während der 8 tägigen kontinuierlichen Extraktgabe war keine Kumulation zu beobachten (*Biber et al.*, 1998).

### 3.1.2.2 Kinetische Parameter nach intravenöser Gabe

Orientierende Daten zur i.v.-Kinetik von Hypericin und Pseudohypericin wurden an zwei Probanden erhoben (*Kerb et al.*, 1996), welchen Hypericumextrakt mit definierten Mengen Hypericins und Pseudohypericins in Glucoselösung gelöst venös appliziert wurde (Ergebnisse s. Tabelle 3-6).

In den nachfolgenden Tabellen kinetischer Parameter wurden aufgrund der großen Wahrscheinlichkeit für Meßfehler mit konsekutiver Datenungenauigkeit die in den Originalarbeiten angegebenen Zahlenwerte abgeschätzt und auf zwei Stellen gerundet (ausgenommen Zeitangaben unter 10 h).

**Tabelle 3-2:** Pharmakokinetische Parameter von Hyperforin nach einmaliger oraler Applikation von 300, 600 und 1200 mg des Hypericum-Extraktes WS 5572 (5 %



Hyperforin) bei gesunden Probanden (n = 6), angegeben als Median und Standardabweichung (nach *Biber et al.*, 1998)

Parameter	Dosis (mg) Extrakt / Hyperforin (mg)		
	300 / 14,8	600 / 29,6	1200 / 59,2
<b>C max (ng / ml)</b>	150 ± 20	300 ± 50*	440 ± 100
<b>t max (h)</b>	3,6 ± 0,6	3,5 ± 0,3	2,8 ± 0,3
<b>AUC (0-∞) (ng·h / ml)</b>	1340 ± 150	2220 ± 280*	3380 ± 670
<b>t ½ α (h)</b>	3,2 ± 0,6	2,6 ± 0,7	2,5 ± 0,9
<b>t ½ β (h)</b>	9,5 ± 1,1	8,5 ± 0,7	9,7 ± 0,8
<b>Cl (ml / min)</b>	200 ± 30	240 ± 30	340 ± 50*

Werte mit \* unterscheiden sich signifikant vom Wert der Dosisgruppe mit 300 mg Extrakt (p < 0,05)

**Tabelle 3-3:** Pharmakokinetische Parameter von Hyperforin nach einmaliger (Tag 1) und Dauergabe (Tag 8) von 900 mg Hypericum-Extrakt WS 5573 (0,5 % Hyperforin) und WS5572 (5 % Hyperforin) bei gesunden Probanden, angegeben als Median und Standardabweichung.

Parameter	WS 5573 (n = 7)		WS 5572 (n = 9)	
	Tag 1	Tag 8	Tag 1	Tag 8
<b>C max (ng / ml)</b>	20 ± 3	20 ± 2	300 ± 20	250 ± 20
<b>t max (h)</b>	3,9 ± 0,6	3,0 ± 0,5	2,9 ± 0,3	3,1 ± 0,4
<b>AUC (0-∞) (ng·h / ml)</b>	230 ± 30		3352 ± 329	
<b>AUC (0-ϑ) (ng·h / ml)</b>		25 ± 20		2340 ± 300*
<b>C min (ng / ml)</b>		5 ± 1		40 ± 7
<b>C av</b>		11 ± 1		100 ± 13
<b>t ½ β (h)</b>	9,1 ± 0,5	16,0 ± 3,5	7,2 ± 0,3	11,2 ± 1**
<b>Cl (ml / min)</b>	330 ± 30	280 ± 20	270 ± 20	340 ± 40*

Werte mit \* oder \*\* unterscheiden sich signifikant von den entsprechenden Werten von Tag 1 (p < 0,05 bzw. p < 0,01) (nach *Biber et al.*, 1998)

#### Legende zu den Tabellen 3-2 und 3-3:

(C max) = Maximalkonzentration; (t max) = Zeit, nach der (C max) erreicht ist; (C min) = Minimalkonzentration; (C av) = durchschnittliche Konzentration (= AUC (0-ϑ) / ϑ); (AUC (0-∞)) = Area under the curve; (AUC (0-ϑ)) = Area under the curve im Steady-state Intervall ϑ; (t ½ α) = Halbwertszeit der Verteilung; (t ½ β) = Eliminationshalbwertszeit; (Cl) = Clearance (= Dosis / AUC)

**Tabelle 3-4:** Pharmakokinetische Parameter von Hypericin nach einmaliger oraler Applikation von 300, 900 und 1800 mg Hypericumextrakt LI 160 (= 1, 3 und 6 Dragees à 300 mg) bei gesunden Probanden (n = 12), angegeben als Median und Bereich (nach Kerb et al., 1996)

Parameter	Dosis (mg) Extrakt / Hypericin ( $\mu\text{g}$ )		
	300 / 250	900 / 750	1800 / 1500
t lag (h)	2,1 (1,4-2,5)	1,9 (1,8-2,4)	1,9 (1,5-2,0)
C max (ng / ml)	1 (1-3)	7 (4-17)	17 (4-70)
t max (h)	5,5 (4,0-8,0)	6,0 (4,1-8,1)	5,7 (3,5-6,1)
C av (ng / ml)	1 (0,5-2)	4 (3-10)	9 (3-40)
AUC (0- $\infty$ ) (ng·h / ml)	40 (18-120)	200 (130-450)	490 (140-830)
t $\frac{1}{2}$ $\alpha$ (h)	1,9 (1,4-8,3)	6,0 (2,8-8,0)	5,8 (2,1-11,5)
t $\frac{1}{2}$ $\beta$ (h)	25 (15-60)	43 (28-60)	48 (23-60)
Cl / F (ml / min)	100 (35-240)	60 (30-100)	50 (30-180)
Vss / F (liter)	110 (30-280)	70 (40-150)	70 (20-300)

**Tabelle 3-5:** Pharmakokinetische Parameter von Pseudohypericin nach einmaliger oraler Applikation von 300, 900 und 1800 mg Hypericumextrakt LI 160 (= 1, 3 und 6 Dragees à 300 mg) bei n = 12 Probanden, angegeben als Median und Bereich (nach Kerb et al., 1996)

Parameter	Dosis (mg ) Extrakt / Pseudohypericin ( $\mu\text{g}$ )		
	300 / 526	900 / 1578	1800 / 3156
t lag (h)	0,5 (0,2-1)	0,5 (0,5-1,0)	0,5 (0,3-0,5)
C max (ng / ml)	3 (1-7)	12 (7-30)	30 (9-50)
t max (h)	3,0 (2,0-5,0)	3,0 (2,5-3,5)	3,0 (1,5-4,0)
C av (ng / ml)	2 (1-3)	6 (4-20)	14 (5-20)
AUC (0- $\infty$ ) (ng·h / ml)	50 (20-100)	140 (90-480)	290 (90-500)
t $\frac{1}{2}$ $\alpha$ (h)	1,2 (1,2-4,5)	1,4 (1,2-4,7)	1,5 (1,2-2,0)
t $\frac{1}{2}$ $\beta$ (h)	18 (14-28)	25 (14-70)	20 (14-42)
Cl / F (ml / min)	200 (90-510)	190 (50-300)	190 (110-590)
V ss / F (liter)	120 (40-520)	60 (20-130)	50 (30-210)

**Tabelle 3-6:** Pharmakokinetische Parameter für Hypericin und Pseudohypericin nach intravenöser Applikation von Hypericum-Extrakt bei zwei Probanden (nach Kerb et al., 1996)

Parameter	Hypericin (115 µg)		Pseudohypericin (38 µg)	
	Proband 1	Proband 2	Proband 1	Proband 2
<b>C<sub>max</sub> (ng / ml)</b>	30	25	7	7
<b>AUC (0-∞) (ng·h / ml)</b>	210	190	20	10
<b>t<sub>1/2 β</sub>(h)</b>	40	44	23	17
<b>Cl (ml / min)</b>	9	9	33	53
<b>V<sub>c</sub> (liter)</b>	4	4	5	5
<b>V<sub>ss</sub> (liter)</b>	19	21	45	35

**Tabelle 3-7:** Kinetische Parameter von Hypericin und Pseudohypericin unter Dauertherapie (14 Tage) mit 900 mg Hypericum-Extrakt LI 160 (3 x täglich 1 Dragee zu je 300 mg) bei gesunden Probanden (n=50). Angegeben sind Median und Bereich (nach Brockmüller et al., 1997)

Parameter	Hypericin (250 µg, 3 / d)	Pseudohypericin (526 µg, 3 / d)
<b>C<sup>ss</sup> max (ng / ml)</b>	9 (6-20)	9 (4-20)
<b>C<sup>ss</sup> min (ng / ml)</b>	8 (3-14)	5 (1-10)
<b>AUC (0-∞) (ng·h / ml)</b>	60 (40-150)	50 (30-110)
<b>t<sub>1/2 β</sub> (h)</b>	42 (30-71)	19 (14-46)
<b>Cl / F (ml / min)</b>	70 (30-110)	170 (80-290)
<b>V<sub>ss</sub> / F (liter)</b>	160 (30-350)	60 (30-160)

**Legende zu den Tabellen 3-4 bis 3-7:** (t lag) = Zeit bis zum Erscheinen der Blutspiegel (Absorptionszeit); (C<sub>max</sub>) = Maximalkonzentration; (t<sub>max</sub>) = Zeit, nach der (C<sub>max</sub>) erreicht ist; (C<sup>ss</sup> max) = Maximalkonzentration im Steady-state; (C<sup>ss</sup> min) = Minimalkonzentration im Steady-state; (AUC (0-∞)) = Area under the curve; (t<sub>1/2 α</sub>) = Halbwertszeit der Verteilung;

( $t_{1/2\beta}$ ) = Eliminationshalbwertszeit; ( $V_c$ ) = Verteilungsvolumen mit Bezug zum Zentralkompartiment; ( $V_{ss}$ ) = Verteilungsvolumen im Steady-state; ( $Cl/F$ ) = Quotient aus Clearance und Bioverfügbarkeit  $F$ ; ( $V_{ss}/F$ ) = Verteilungsvolumen

### 3.1.2.3 Zur Stabilität des Hyperforin

Vielfach wurden in der Vergangenheit Zweifel an der Verfügbarkeit von Hyperforin in Johanniskrautölen und -trockenextrakten nach längerer Lagerungszeit geäußert, aufgrund der Anfälligkeit der Substanz gegenüber oxidativem Abbau (innerhalb weniger Wochen) (*Maisenbacher und Kovar, 1992, Hölzl, 1994*). Demgegenüber steht die Tatsache, daß in Extrakten teils auch nach monate- bis jahrelanger Lagerungszeit noch erhebliche Hyperforinkonzentrationen (1 %-6 %) nachweisbar waren (*Melzer et al., 1998*). Ebenso sollte zu erwarten sein, daß das Phloroglucinderivat bei den üblichen Herstellungsprozessen der kommerziell erhältlichen Extrakte, bei denen es mehrfach thermischer Belastung und oxidativen Einflüssen ausgesetzt ist, zumindest nur noch in geringem Maße im endgültigen Extrakt vorhanden sein dürfte. Trotzdem sind in den meisten dieser Präparate Konzentrationen zwischen 1,5 % und 5 % nachweisbar (*Melzer et al., 1998*). Insofern kann davon ausgegangen werden, daß Hyperforin als möglicher Wirkstoff in den zur Behandlung eingesetzten Extraktpräparationen enthalten ist. Es bedarf allerdings weiterer Forschung zur Generierung von Daten zur Kinetik des Hyperforinabbaus.

## 3.2 Tiermodelle

### 3.2.1 Tiermodelle in der Antidepressivaforschung und Wirkungen klassischer Antidepressiva

Tierexperimentelle Modelle sind bedeutsam beim Screening neuer, potentiell psychoaktiv wirksamer Substanzen (präklinische Prüfphase 0).

#### *Pharmakologische Modelle*

Häufig eingesetzte pharmakologische Modelle in der Antidepressivaforschung sind (wird im nachfolgenden Text nicht explizit auf Autoren verwiesen, so sind die

---

Angaben aus *Benkert* u. *Hippius*, 1996, *Breyer-Pfaff* u. *Gaertner*, 1987, *Winterhoff* et al., 1993, *Okpanyi* und *Weischer*, 1987 entnommen worden):

- Veränderungen in der **Spontanaktivität** der Tiere zur Beurteilung sedierender Eigenschaften: Trizyklische Antidepressiva (TZA) bedingen zunächst bei gesteigerter Erregbarkeit eine Hemmung der Spontanaktivität, der eine Aktivitätssteigerung zeitlich nachfolgt. Untersuchung des **Explorationsverhaltens** der Versuchstiere in fremder Umgebung (Motilität, Neugier und ‚Rearing‘ (Aufrichten)): Es gilt als ein Parameter für Angst. **Aggressionsverhalten**: Das Aggressionsverhalten isoliert gehaltener männlicher Kampfmäuse nach Zusammenbringen mit Artgenossen wird durch Antidepressiva gehemmt.
- Aufhebung verschiedener Reserpinwirkungen (**Reserpinantagonismus**): TZA mindern verschiedene durch Reserpin ausgelöste körperliche Reaktionen wie z.B. Hypotonie, Katalepsie, Ptosis, Miosis, Senkung der Körpertemperatur und Potenzierung der Ethanol- und Barbituratwirkung (nicht alle Reserpinwirkungen werden durch antidepressive Substanzen gleichzeitig beeinflusst) oder heben sie auf.
- Minderung der durch Gabe von **Clonidin induzierten depressiven Symptomatik**: Viele trizyklische Antidepressiva steigern beispielsweise das durch Clonidin verminderte Explorationsverhalten.
- **Apomorphinantagonismus**: Apomorphingabe bewirkt einen Abfall der Körpertemperatur, der durch Antidepressiva und Neuroleptika antagonisierbar ist (*Menon* et al., 1984).
- Beeinflussung der durch Ketamin, Pento- bzw. Hexobarbital oder Alkohol induzierten **Narkosedauer**, um mögliche sedierende Eigenschaften beurteilen zu können: Die meisten Antidepressiva verlängern die Narkosezeit. Eine Verkürzung der Ketaminnarkose wurde z.B. unter Bupropion beobachtet, welches akut einen Anstieg der Dopaminspiegel im Gehirn bewirkt (*Winterhoff* et al., 1995).
- Auswirkungen auf die **Basaltemperatur**, die eine zentrale Wirkung der Psychopharmaka anzeigen: Unter den meisten antidepressiv wirksamen Substanzen ist eine Absenkung der Körpertemperatur (Hypothermie) zu beobachten. Einen Anstieg verursachte z.B. Amineptin, das die zentrale dopaminerge Aktivität steigern soll (*Desiles* u. *Rips*, 1981, *Chagraoui*, 1989).

- **Verstärkung verschiedener Katecholaminwirkungen:** Z.B. verstärken TZA die noradrenalinbedingte Blutdrucksteigerung und die Nickhautkontraktion.
- Modelle zur Prüfung der analgetischen Eigenschaften einer antidepressiven Substanz: Im **Tail clip-Experiment** werden beispielsweise Schmerzreize gesetzt. Antinozizeptive Effekte zeigen u. a. Imipramin, Amitriptylin, Desipramin, Trazodon. Andere Modelle untersuchen die Auswirkungen der Prüfsubstanz auf intestinale Schmerzen, beispielsweise ausgelöst durch Gabe von Essigsäure (*Turner, 1965*).
- **Zentral anticholinerge Wirkungen**, wie sie die TZA aufweisen: Das Auftreten dieser Effekte gilt nicht mehr als zwingendes Kriterium für die antidepressive Wirksamkeit einer Substanz, wie früher teilweise angenommen worden war. Die SSRI, Mianserin, und Venlafaxin weisen beispielsweise keine anticholinergen Wirkungen auf.
- Änderungen des motorischen Verhaltens nach Amphetamin-, Methamphetamin-, Apomorphin- und Dopa-Gabe: Applikation dieser Substanzen löst **Stereotypien** (Schnüffeln, Lecken, Nagen) oder gesteigerte Motorik und Aggressivität sowie vermehrte Salivation bei Ratten und Mäusen aus. Als ursächlich dafür wird eine vermehrte Stimulation zentraler Dopamin- und Noradrenalin-Rezeptoren angenommen. Einige antidepressive Wirkstoffe potenzieren diese Wirkung.
- Ebenso bewirken verschiedene Antidepressiva eine Verstärkung des nach Gabe serotonerg wirkender Pharmaka wie 5-Hydroxytryptophan, Tryptamin oder LSD auftretenden Kopfzuckens und zwar dann, wenn sie zu vermehrter Verfügbarkeit cerebralen Serotonins führen. Dies gilt für den Serotoninwiederaufnahme-Hemmer Fluvoxamin, aber auch für Clomipramin, Amitriptylin und Imipramin.
- Ebenso gilt die Reduktion der muskelrelaxierenden Aktivität von Diazepam als antidepressiver Effekt einer Prüfsubstanz. Die motorische Aktivität der Tiere wird dabei im Laufrad objektiviert (*Ritschel et al., 1975*).

#### *Verhaltenstheoretische Modelle:*

In den verhaltenstheoretischen Modellen wird der Einfluß von Umweltfaktoren auf das Hervorrufen depressiver Syndrome in den Test integriert. Die Versuchstiere werden in diesen Untersuchungen mit situativen Stressoren konfrontiert. Nach Gabe von Antidepressiva sind die Tiere anpassungsfähiger und zeigen weniger Verhaltensauffälligkeiten. Wichtige Modelle sind nachfolgend aufgeführt (*Willner,*

---

1991, *Benkert* u. *Hippius*, 1996) insofern sie innerhalb der Hypericumforschung bisher zur Anwendung kamen:

- Im Modell der **Learned helplessness** (erlernte Hilflosigkeit) werden die Tiere belastenden Situationen (z.B. Schmerzreizen) ausgesetzt, die sie nicht kontrollieren können. Danach sind sie aufgrund der Erfahrung, daß Ereignisse nicht durch eigene Reaktionen veränderbar sind, nicht mehr in der Lage, gegebene Situationen durch ihr Verhalten, d. h. durch Flucht (‘escape’) zu beeinflussen (‘escape deficit’). Durch Antidepressiva wird diese gelernte Hilflosigkeit aufgegeben. Als Maß für ‚Depressivität‘ gilt die Abnahme der Vermeidungsantwort, hier Flucht in eine vor Elektroschocks sichere Kammer (‘escape failures’). Das Fluchtverhalten wird durch AD verstärkt und an der Abnahme der ‚Fluchtversuchunterlassung‘, also an vermehrter Flucht, wird die antidepressive Aktivität einer Substanz gemessen
- Im **Behavioral despair-Test** werden Ratten entweder in einen mit Wasser gefüllten Zylinder gebracht, aus dem sie sich nicht befreien können (**Forced swimming-** oder **Porsolt-Test** (*Porsolt et al.*, 1977), oder sie werden am Schwanz aufgehängt (**Tail suspension-Test** (*Steru et al.*, 1985). Initial versuchen die Tiere vergeblich, zu flüchten. Dann folgt die sog. ‚Immobilitätsphase‘, in der die Tiere eine unbewegliche Haltung einnehmen. Antidepressiva verkürzen diese Zeit der Immobilität. Speziell für den Porsolt-Test wird eine gute Korrelation zwischen den im Test festgestellten Wirkungen und der klinischen Wirksamkeit der getesteten Antidepressiva beschrieben (*Borsini u. Meli*, 1988).
- **Chronische Streßmodelle**: das Explorationsverhalten der Tiere vermindert sich nach anhaltenden aversiven Reizen (z.B. Elektrokrampf, Durst, Eintauchen in kaltes Wasser). Durch antidepressive Substanzen kann dieser Effekt abgeschwächt werden.
- Sog. **Anhedoniemodelle** basieren auf der Beobachtung, daß durch das wiederholte Ausgesetztsein gegenüber unvermeidbarem Stress die Entwicklung operant konditionierten Appetenzverhaltens, das durch sehr wohlschmeckende Nahrung wie beispielweise Vanillezucker induziert und aufrechterhalten wird, verhindert wird (*Ghiglieri et al.*, 1997). Antidepressiv wirksame Agentien schützen vor den Auswirkungen des Stresses.

- In die Aufzählung eingefügt werden sollen an dieser Stelle **Tiermodelle der Angst**, da eine Depression häufig von Angstsymptomen begleitet wird und Wirksamkeit in diesem Bereich für Antidepressiva von Vorteil sein kann.
- Ein Angstmodell für Nager stellt das **Elevated plus-maze** dar. Hierbei wird die Zeit gemessen, die die Tiere jeweils in den offenen, weiß ausgekleideten und in den geschlossenen, schwarz ausgekleideten Räumen eines Labyrinthes verbringen, ebenso die Anzahl der Eintritte in die jeweiligen Arme. Eine Zunahme der in den offenen Armen verbrachten Zeit gilt als Indikator für geringere Angst (da die geschlossenen Arme Schutz bieten).
- Das **Light Dark-Model** (Crawley u. Goodwin, 1980) mißt die Zeit, die Nager im hell beleuchteten Bereich einer in ein beleuchtetes und ein dunkles Areal unterteilten Kammer verbringen.

### **3.2.2 Wirkungen von *Hypericum perforatum* im Tiermodell**

Johanniskraut wurde in verschiedenen tierexperimentellen Modellen auf psychotrope Wirkungen untersucht. Geprüft wurden Gesamtextrakte, hypericinfreie Extrakte, hypericinfreie aber hyperforinangereicherte Extrakte, reines Hypericin und reines Hyperforin. Für die folgenden Ergebnisse ist zu beachten, daß unterschiedliche Wirkungen verschiedener Prüfextrakte auf deren unterschiedliche Zusammensetzung zurückzuführen sein können. (s. Kapitel 3.1.1 und Kapitel 5.2.2). Zumeist erhielten die Tiere die Prüfzubereitungen per os (p. o.) über eine Schlundsonde, so daß die Substanzen enteral resorbiert wurden, z.T. wurden die Extrakte intraperitoneal (i. p.) verabreicht.

Üblicherweise werden in vielen Tiermodellen um ein Vielfaches höhere Dosen eingesetzt, als sie im klinischen Alltag zum Einsatz kommen. Imipramin beispielsweise wird im Tierversuch häufig in der Dosierung 10-20 mg/kg KG eingesetzt, therapeutisch sind es etwa 0,7-2,1 mg/kg KG. Man arbeitet im Tierversuch also mit der etwa zehn- bis zwanzigfachen Menge der klinisch beim Menschen eingesetzten Dosis. So wurden auch die Johanniskrautextrakte in den Tests in entsprechenden Dosierungen untersucht. Die in den meisten klinischen Studien eingesetzten 900 mg Extrakt entsprechen bei einem 70 kg schweren Menschen etwa 13 mg/kg KG. Die Dosierungen in den im folgenden vorgestellten Tierexperimenten reichten von 9 mg bis ca. 1500 mg Extrakt/kg KG, meist wurden im jeweiligen Modell verschiedene Dosen auf ihre Wirkungen untersucht, hierbei wurden



zumeist Dosierungen von 50-500 mg/kg KG eingesetzt. Wurden einzelne Inhaltsstoffe des Johanniskrauts gesondert getestet, so entsprachen die verabreichten Mengen dem Verhältnis, in welchem sie sich in den Gesamtextrakten befinden würden.

Lediglich *Okpanyi u. Weischer* (1987) und *Vandenbogaerde et al.* (2000) setzten sehr hohe Dosen von 2-20 mg Hypericin entsprechend einer Gesamtextraktmenge von ca. 1000 bis 10000 mg/kg KG ein.

### *Pharmakologische Modelle*

Die **Spontanaktivität** und das **Explorationsverhalten** von Mäusen und Ratten waren nach jeweils unterschiedlichen Hypericumextrakten teils signifikant (*Öztürk, 1997, Gambarana et al., 1999*) oder gering vermindert (*Winterhoff, 1995*), teils signifikant erhöht (*Okpanyi u. Weischer, 1987, Vandenbogaerde et al., 2000*).

Das **Aggressionsverhalten** männlicher Kampfmäuse war nach dreiwöchiger Behandlung mit einem alkoholischem Johanniskrautextrakt signifikant verringert (*Okpanyi u. Weischer, 1987*).

Ein teilweiser **Reserpinantagonismus** konnte von *Winterhoff et al.* (1995) und von *Okpanyi u. Weischer* (1987) mit hypericinhaltigen Extrakten beobachtet werden: Die Prüfzubereitungen bewirkten bei Mäusen einen deutlichen Anstieg der zuvor durch Reserpin abgesenkten Körpertemperatur. Ptosis und Katalepsie blieben jedoch unbeeinflusst. Im Versuchsansatz von *Okpanyi u. Weischer* war der Temperaturanstieg auf einen engen Dosisbereich des Prüfextraktes beschränkt.

*Bhattacharya et al.* (1998) fanden alle reserpininduzierten Symptome (Hypothermie, Katalepsie, Ptosis) durch die beiden Prüfextrakte (ethanolischer Extrakt, Hyperforingehalt: 4,5 % und hypericinfreier CO<sub>2</sub>-Extrakt, Hyperforingehalt 38,8 %) dosisabhängig antagonisiert. Das Symptom ‚Hypothermie‘ wurde durch den CO<sub>2</sub>-Extrakt stärker antagonisiert als durch den ethanolischen. Das als Referenzsubstanz eingesetzte Imipramin (10 mg/kg KG) zeigte die gleichen Wirkungen wie die Höchstdosen der Hypericum-Extrakte (300 mg/kg ethanol. Extrakt bzw. 30 mg/kg CO<sub>2</sub>-Extrakt).

Ein ethanolischer, hypericinhaltiger Hypericumextrakt ließ keinen Einfluß auf die durch Clonidin induzierte Verringerung der exploratorischen Aktivität erkennen. Unter der Vergleichssubstanz Imipramin (2 mg/kg KG) war eine signifikante Zunahme des Explorationsverhaltens zu beobachten (*Okpanyi u. Weischer, 1987*).

Der **Abfall der Körpertemperatur nach Apomorphinvorbehandlung** wurde von einem methanolischen, hypericinhaltigen Johanniskrautextrakt verstärkt. Für die in dieser Versuchsanordnung eingesetzten niedrigen Apomorphindosen von 5 mg/kg KG wird eine dopaminagonistische Wirkung durch Dopamin-Wiederaufnahmehemmung postuliert (Menon et al., 1984, Cooper, 1996). Die Autoren vermuten aufgrund dieser Daten sowie der Ergebnisse der Ketaminnarkosezeiten und der Basaltemperaturmessungen eine mögliche Beteiligung des dopaminergen Systems bei der Wirkungsvermittlung des Johanniskrauts (Butterweck et al., 1997).

Hypericinhaltige Johanniskrautextrakte verkürzten dosisabhängig die **Ketamin-induzierte Narkosezeit** (Winterhoff et al., 1993, Winterhoff et al., 1995, Butterweck et al., 1997). Der Effekt war bei einer Dosierung von 500 mg/kg KG am stärksten ausgeprägt und vergleichbar der Größenordnung der Wirkung des Antidepressivums Bupropion (20 mg/kg KG) im gleichen Testsystem (Butterweck et al., 1997).

Reines Hypericin in den relativen, den Gesamtextrakt Dosen entsprechenden Mengen, zeigte eine schwächere Wirkung (Winterhoff et al., 1995).

Der Effekt des Hypericumextraktes wurde sowohl durch Sulpirid, einen D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten, wie auch durch Haloperidol, das D<sub>2</sub>- u. D<sub>4</sub>-Rezeptoren antagonisiert (Cooper et al., 1996), aufgehoben. Auch die Wirkung der eingesetzten Referenzsubstanz Bupropion wurde in der gleichen Versuchsanordnung antagonisiert (Butterweck et al., 1997).

Nach Gabe von Pentobarbital hingegen verlängerte sich die **Schlafzeit** bei Mäusen durch zwei Johanniskrautextrakte (Auszugsmittel Ethanol und Ethylacetat, Dosierung: je 10 mg/kg KG) signifikant (Jakovljevic et al., 2000). Ebenso fanden Okpanyi u. Weischer (1987) die Schlafzeit von Mäusen nach Gabe von Alkohol durch den Prüfextrakt signifikant verlängert. Diese Arbeitsgruppe hatte hohe Dosen des Extraktes eingesetzt und 50%iges Propandiol als Extrakt-Lösemittel eingesetzt. Möglicherweise wichen die Ergebnisse dieser Arbeitsgruppe aufgrund dieser Extraktunterschiede von denen der Ketaminnarkoseexperimente anderer Arbeitsgruppen ab. Möglich ist aber auch, daß Antidepressiva generell im Ketamin- und im Alkoholnarkoseversuch nicht die gleiche Wirkung zeigen.

Verschiedene hypericinhaltige Johanniskrautextrakte verursachten bei der Maus eine dosisabhängige **Hypothermie** (Winterhoff et al., 1993) oder eine signifikante **Erhöhung der basalen Körpertemperatur** (Winterhoff et al., 1995, Butterweck et

al., 1997). Letztere war dosisabhängig und war durch Sulpirid (50 mg/kg KG) antagonisierbar (*Butterweck* 1997).

Für diverse antidepressive Substanzen sind antinozizeptive Effekte bekannt, beispielsweise für Desipramin, Maprotilin und Clomipramin bei elektrischer Reizung der Schwanzwurzel (**Tail clip-Experiment**) bei Mäusen (*Rigal et al.*, 1983) sowie in anderen Tests für weitere trizyklische Antidepressiva (*Spiegel et al.*, 1983).

Ein alkoholischer Hypericum-Extrakt wurde auf mögliche analgetische Potenz untersucht: Im Tail clip-Experiment wurde unter der Johanniskrautzubereitung eine dosisabhängige Zunahme der zum Explorationsverhalten gehörenden ‚head dips‘ gegenüber den Kontrollen gemessen, was als Ausdruck einer Schmerzminderung gewertet wird (*Öztürk et al.*, 1996). Dieser Effekt wurde durch den  $\delta$ -Opioid-Rezeptorantagonisten Naltrindol (1 mg/kg KG i.p.) antagonisiert (*Öztürk*, 1997). Die für eine Inhibition des Effektes erforderliche Dosis an Naloxon, einem  $\mu$ -,  $\kappa$ -,  $\sigma$ - u.  $\delta$ -Opioid-Rezeptorantagonisten, war höher, als für das Antagonisieren von Morphin in diesem Testsystem (*Önder*, 1995). Aufgrund dieser Daten wird eine Beteiligung der  $\delta$ -Opioid-Rezeptoren an der analgetischen Wirkungsvermittlung in Betracht gezogen (*Öztürk*, 1997).

Eine ethanolische Extraktzubereitung in der Dosierung 10 mg/kg KG zeigte bei Mäusen, die zuvor Essigsäure (10 mg/kg KG, 3%ige Lösung, i.p.) erhalten hatten, ebenfalls deutliche analgetische Aktivität: Unter dem Hypericumextrakt wurde gegenüber den Kontrollen bei den Tieren deutlich seltener das Einnehmen einer Schmerzschonhaltung registriert. Eine mittels Ethylacetat-Extraktion gewonnene Präparation und ein wässriger Extrakt wirkten hingegen nicht signifikant (*Jakovljevic et al.*, 2000).

Serotonin induziert am Vagusnerv über 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren einen transienten Abfall der Herzfrequenz (*Cohen et al.*, 1989), der als **Bezold-Jarisch-Reflex** bekannt ist. 5-HT-Rezeptorantagonisten inhibieren diesen Effekt dosisabhängig vollständig (*Martin et al.*, 1993). In dieser Versuchsanordnung wurde der Johanniskrautinhaltstoff Hyperforin in Reinform auf inhibitorische Eigenschaften in vivo an Ratten getestet. Die Ausprägung der serotonerg vermittelten Bradykardie war unter 10 mg/kg KG Hyperforin per os deutlich vermindert, ließ sich aber durch Erhöhung der Dosis nicht weiter absenken (*Chatterjee et al.*, 1998a).

**Verhaltensstereotypien** bei Ratten, wie Schnüffeln, Nagen an den Käfigwänden und allgemein verstärkte lokomotorische Aktivität, die durch Apomorphin (0,5 mg/kg)

ausgelöst worden waren, wurden durch einen ethanolischen hypericininhaltigen und hyperforinhaltigen (Hyperforingehalt: 4,5 %) Johanniskrautextrakt ebenso deutlich wie durch Imipramin verstärkt. Unter einem hyperforinangereicherten CO<sub>2</sub>-Extrakt (hypericinfrei, frei von sonstigen Extraktfraktionen, Hyperforingehalt: 38,8 %) waren gleichsinnige, aber schwächere Veränderungen meßbar, die erst bei Einsatz der Höchstdosis (30 mg/kg KG ) signifikant waren (*Bhattacharya et al.*, 1998).

Der ethanolische Extrakt potenzierte konzentrationsabhängig bei Mäusen **L-Dopa-induziertes Verhalten**. Unter der Höchstdosis 300 mg Extrakt/kg KG war der Effekt gleich stark wie unter Imipramin (10 mg/kg KG). Hingegen waren die Veränderungen bei den Mäusen, denen der CO<sub>2</sub>-Extrakt verabreicht worden war, nicht signifikant.

Beide Extrakte potenzierten ebenso wie die Referenzsubstanz Imipramin (10 mg/kg) die durch den Serotoninprecursor 5-Hydroxytryptophan (25 mg/kg) ausgelösten Effekte (Anzahl der Kopfzuckungen) signifikant. Die Wirkung des CO<sub>2</sub>-Extraktes war in diesem Experiment quantitativ stärker als die des ethanolischen Extraktes (*Bhattacharya et al.*, 1998).

Eine andere ethanolische Johanniskrautzubereitung reduzierte signifikant den muskelrelaxierenden Effekt von Diazepam (2 mg/kg KG, i.p.) bei Mäusen, gemessen an der motorischen Aktivität der Tiere im Laufrad (*Jakovljevic et al.*, 2000).

#### *Verhaltenstheoretische Modelle*

Ein ethanolischer Hypericumextrakt (Hyperforingehalt: 4,5 %, Gabe per os), ein CO<sub>2</sub>-Extrakt (Hyperforingehalt: 38,8 %, Gabe p. o.) und das Standardantidepressivum Imipramin (intraperitoneale Gabe) wurden gegen eine Kontrollgruppe im Modell der **Learned helplessness** an der Ratte verglichen.

Unter allen drei geprüften Pharmaka war nach dreitägiger Vorbehandlung eine signifikante Zunahme des Vermeidungsverhaltens nachweisbar. Die höchsten eingesetzten Dosierungen des ethanolischen und des CO<sub>2</sub>-Extraktes (300 mg/kg KG bzw. 30 mg /kg KG) waren hierbei wirkungsäquivalent zu Imipramin (10 mg/kg KG ) (*Chatterjee et al.*, 1998b).

Ähnliche Ergebnisse dokumentieren *Gambarana et al.* (1999) bei Ratten, die sowohl nach akuter (1000-1500 mg/kg) wie auch nach subchronischer Gabe (15 d, 500-1000 mg/kg) eines Hypericumextraktes signifikant gesteigertes Vermeidungsverhalten beobachten konnten und Wirkungsäquivalenz zu Imipramin (5 mg/kg) beschrieben. Nach subchronischer Administration zeigte sich der Pflanzenextrakt bereits in

---

geringerer Dosierung wirksam. Die Effekte waren durch den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptorantagonisten Pindolol und den selektiven D<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten SCH 23390 partiell antagonisierbar. Die Autoren vermuten deshalb, daß Hypericum über eine konkurrierende Aktivierung der beiden Systeme wirkt.

Im **Forced swimming-Test** nach Porsolt wurden an Ratten Gesamtextrakte, mit Hyperforin angereicherte Extrakte, reines Hyperforin und reines Hypericin untersucht. Geprüft wurde auch hier gegen die Referenzsubstanz Imipramin und gegen Bupropion. Sowohl nach dreimaliger Gabe innerhalb 24 h, wie auch nach dreiwöchiger Vorbehandlung mit den Extrakten war eine signifikante dosisabhängige Verkürzung der Immobilitätszeit zu beobachten. Hierbei wirkten 125-500 mg/kg Johanniskrautgesamtextrakt vergleichbar wie 20 mg/kg Imipramin (*Winterhoff et al., 1995*). Nach 3 d Vorbehandlung zeigten 20 mg/kg reines Hyperforin bzw 300 mg/kg Gesamtextrakt (Hyperforingehalt: 4,5 %) etwa gleichstarke Effekte wie 30 mg/kg CO<sub>2</sub>-Extrakt (Hyperforingehalt: 38,8 %) und 10 mg/kg Imipramin (*Chatterjee et al., 1998b, Bhattacharya et al., 1998*). Nach 9 Tagen wirkten 300 mg des ethanol. Extraktes so stark wie 20 mg/kg reines Hyperforin und etwas schwächer als 60 mg/kg Imipramin (*Chatterjee et al., 1998a*). Bupropion (20 mg/kg KG) war im Kurzzeitversuch (dreimalige Applikation der Testlösungen über 24 h) nur geringgradig stärker wirksam als die Prüfextrakte (*Butterweck et al., 1997*). Reines Hypericin in der dem Gesamthypericingehalt des Vergleichs-Hypericumextraktes entsprechenden Menge zeigte in einer Studie ähnliche Wirkung wie dieser (*Winterhoff et al., 1995*).

Die Wirkungen der Johanniskrautpräparate zeigten jeweils eine Dosisabhängigkeit und waren durch Sulpirid und Haloperidol vollständig antagonisierbar, ebenso wie das für die Referenzsubstanz Bupropion in diesem Testsystem der Fall war (*Winterhoff et al., 1995*).

Im **Tail suspension-Test** an der Maus nach einmaliger Gabe der Testlösung (500 mg/kg KG) reduzierte der Johanniskrautextrakt die Immobilitätszeit signifikant. Der Effekt wurde durch den Opiatrezeptorantagonisten Naloxon (*Butterweck et al., 1997*) und durch Butyrolacton und Methyltyrosin, zwei Substanzen, die die zentrale dopaminerge Aktivität supprimieren, aufgehoben (*Cooper et al., 1996*). Auch hier

ergaben sich Hinweise auf eine Beteiligung des dopaminergen Systems bei der Wirkungsvermittlung des Johanniskrauts.

Es wurde der Versuch unternommen, weitere Erkenntnisse zur Wirksamkeit einzelner Inhaltsstoffe und Stofffraktionen am Beispiel der Flavonoide zu gewinnen (*Butterweck et al. (2000)*). Mehrere Flavonoidfraktionen (dreimalige Gabe über 24 h) waren gegenüber Imipramin (30 mg/kg) in der Wirkung vergleichbar bei verschiedenen Dosierungen zwischen 3,5 und 10,05 mg/kg KG.

Bei der subchronischen Gabe verschiedener Flavonoideinzelstoffe jeweils in der Dosierung 0,6 mg/kg im Vergleich mit 20 mg/kg Imipramin zeigten sich Hyperosid, Isoquercitrin und Miquelianin durch eine Verkürzung der Immobilitätszeit wirksam. Rutin scheint hierbei zur Wirkung nichts beizutragen.

In einem **Anhedoniemodell** verhinderte ein Hypericumextrakt (1000 mg/kg) nach 14-tägiger Gabe äquipotent zu den Vergleichssubstanzen Imipramin (5 mg/kg) und Fluoxetin (5 mg/kg) den Streßeinfluß auf das Appetenzverhalten von Ratten gegenüber Vanillezucker (*Gambarana et al., 1999*).

*Hypericum perforatum* wurde ebenfalls im Hinblick auf anxiolytische Effekte getestet. Nach einmaliger Gabe bereits geringer Dosen reinen Hyperforins (0,3, 1,0 u. 3,0 mg/kg ) verbrachten die Tiere im Modell des **Elevated plus-maze** schon innerhalb der ersten Stunde nach oraler Applikation deutlich mehr Zeit in den offenen Armen. Der Effekt nahm jedoch bei Dosiserhöhung nicht zu (*Chatterjee et al., 1998a*). Die als Anxiolyse gewerteten Ergebnisse waren dementsprechend bei weit geringeren Dosen zu beobachten als die antidepressiven Effekte z.B. im Behavioral despair-Test (s. o.).

*Bhattacharya et al. (1998)* verglichen in diesem Modell an Mäusen die Wirkung eines ethanolischen, hypericinhaltigen Extrakts (Hyperforingehalt: 4,5 %) und eines CO<sub>2</sub>-Extrakts (Hyperforingehalt 38,8 %) mit der des Anxiolytikums Lorazepam (0,5 mg/kg KG) und des anxiogen wirkenden Pharmakons Pentylentetrazol (20 mg/kg KG). Zusätzlich diente Imipramin (10 mg/kg KG) als Referenz. Die Pharmaka wurden jeweils drei Tage verabreicht, bevor der Test durchgeführt wurde. Im Gegensatz zur o.g. Studie, die eine anxiolytische Sofortwirkung reinen Hyperforins beweisen konnte, war erst unter der Höchstdosis (30 mg/kg, entsprechend 11,64 mg/kg/d Hyperforin) des CO<sub>2</sub>-Extraktes eine signifikante Zunahme der in den offenen Armen der Labyrinthes verbrachten Zeit zu verzeichnen.

Lorazepam war deutlich stärker wirksam, Pentylentetrazol zeigte gegensinnige Effekte.

Im Kontrast dazu standen die Ergebnisse nach Gabe des ethanolischen Extraktes: Hier wurde unter der Höchstdosis (300 mg/kg KG, entsprechend 13,5 mg/kg/d) eine signifikante Zunahme der in den geschlossenen Armen verbrachten Zeit gemessen. Offenbar ist die unterschiedliche Inhaltsstoffzusammensetzung der beiden Johanniskrautextrakte Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse. Die Veränderungen unter Imipramin waren jeweils nicht signifikant.

Im **Licht-Dunkelheit-Test** war die signifikante anxiolytische Aktivität eines Gesamtextraktes nachweisbar, allerdings nur bei sehr hoher Dosierung (1852 mg/kg). Die Effekte der Hypericumzubereitung zeigten dabei eine invers U-förmige Dosis-Wirkungskurve und waren durch den Benzodiazepin-Rezeptorantagonisten Flumazenil blockierbar (Vandenbogaerde et al., 2000).

### 3.3 Die Auswirkungen klassischer Antidepressiva und des *Hypericum perforatum* auf das Elektroencephalogramm und die evozierten Potentiale

#### 3.3.1 *Das Elektroencephalogramm*

Das Elektroencephalogramm ist als Funktionsdiagramm des Hirns wichtiges Hilfsmittel zur Diagnostik und Verlaufskontrolle verschiedener cerebral-physiologischer und -pathologischer Prozesse. Auch die zentralnervösen Einflüsse von Psychopharmaka können sichtbar gemacht werden.

Bei der Elektroencephalographie (EEG) wird die hirnelektrische Aktivität in Potentialen der Hirnrinde von 10 bis 100  $\mu\text{V}$  über die Kopfhaut mittels Elektroden abgeleitet.

Regelmäßige Potentialschwankungen werden nach der Frequenz in  $\alpha$ - (8-12,5/sec),  $\beta$ - (13-30/sec),  $\theta$ - (4-7,5/sec) und  $\delta$ -Wellen (0,5-3,5/sec) unterschieden. In den nachfolgend vorgestellten Studien wurde in einzelnen Fällen von diesen Werten abgewichen, weshalb die jeweils verwendeten Frequenzen dort in Klammern angegeben werden.

Bei der Beurteilung des EEG steht die Analyse der Frequenzbänder im Vordergrund.

Durch Quadrierung der Amplitude der Wellen erhält man die Leistung („Power“) im jeweiligen Frequenzbereich. Des Weiteren werden u.a. die Relativwerte von Amplitude und Power, d.h. der Anteil einzelner Frequenzen bzw. Frequenzbänder am Amplituden- oder Powerspektrum, erfaßt und ausgewertet. Neben Absolut- und Relativwerten von „Power“ und Aktivität in einem Frequenzband ist auch die Symmetrie oder, noch umfassender, die topographische Verteilung der Veränderungen relevant.

Im Wach-EEG lassen sich dabei typische circadiane Schwankungen der Hirnstromkurven beobachten.

Durch Vorgabe eines visuellen, akustischen oder sensiblen Reizes können die Antworten des zentralen Nervensystems als sog. „Evozierte Potentiale“ im EEG abgeleitet werden. Dabei stellen die frühen Potentiale (nach 10 bis 150 ms) die primäre, „spezifische“ Reizantwort dar, während die späten (ab 300 ms) die unspezifische Reizantwort repräsentieren. Diese späten Komponenten reflektieren bereits Verarbeitungsphänomene und sind empfindlich gegenüber psychologischen und experimentellen Einflüssen (Saletu, 1976).

Mittels der evozierten Potentiale können Aussagen zu zentralen reizverarbeitenden Prozessen gemacht werden. Verkürzungen der Latenzzeiten bis zum Auftreten bestimmter Potentiale werden mit einer kognitiven Leistungsverbesserung durch schnellere Reizverarbeitung assoziiert (Polich, 1991).

### *3.3.1.1 Antidepressiva bewirken charakteristische Veränderungen im EEG*

Unter trizyklischen Antidepressiva vom Amitriptylin- und Imipramin-Typ ist typischerweise eine Abnahme der  $\alpha$ -Wellenaktivität bzw. eine Verschiebung der  $\alpha$ -Frequenzen in den langsameren Bereich bei gleichzeitiger Zunahme der  $\theta$ - und  $\delta$ -Aktivität zu beobachten. Die Aktivität der schnellen  $\beta$ -Frequenzen (22-30/sec) nimmt ebenfalls zu.

Auch die **evozierte Gehirntätigkeit** wird von Antidepressiva beeinflusst. Substanzen wie Amitriptylin und Imipramin wirken sowohl stimulierend, was in einer Latenzabnahme in den frühen Komponenten sichtbar ist, als auch hemmend, angezeigt durch eine Latenzzunahme im späten Potentialbereich (Saletu, 1976, Zschocke, 1995).



Ebenso sind im **Schlaf-EEG** typische Effekte antidepressiver Substanzen nachweisbar.

Im Somnogramm werden der REM-Schlaf (paradoxe Schlaf) mit raschen Augenbewegungen und fehlendem Muskeltonus (Traumschlaf) und der Non-REM-Schlaf (orthodoxer Schlaf), der nach den Hirnströmen in die vier Stadien Einschlafphase (Stadium 1), oberflächlichen Schlaf (Stadium 2) und den eigentlich erholsamen Schlaf, den Tiefschlaf (Stadien 3 und 4), den sogenannten ‚Slow-wave-sleep‘, eingeteilt wird, unterschieden. Diese Stadien wechseln auf charakteristische Weise im nächtlichen Schlafverlauf, so daß sich ein Schlafprofil ergibt.

Antidepressiva verändern das normale Schlafprofil aus REM- und Non-REM-Schlafstadien. Es ist bekannt, daß nahezu alle Klassen antidepressiver Pharmaka den REM-Schlaf im Polysomnogramm reduzieren (*Nicholson und Pascoe, 1986*). Dies zeigt sich in Zunahme der Latenz bis zum Beginn des REM-Schlafes (REM-Latenz) und Abnahme der totalen REM-Schlafdauer. Im Gegensatz dazu sind die Effekte der einzelnen Substanzen auf den Non-REM-Schlaf, die Gesamtschlafdauer und die Schlafkontinuität (Einschlafdauer, intermittierende Wachphasen) uneinheitlich. So können TZA in höherer Dosierung zu einer Verkürzung der Schlafdauer führen (*Delini-Stula, 1993, Mendelson et al., 1977*).

Demgegenüber steht die Kenntnis um atypische Effekte einiger antidepressiver Substanzen auf das Schlaf-EEG, wie etwa des Trimipramins, das als trizyklisches Antidepressivum klassifiziert ist, jedoch keine Unterdrückung des REM-Schlafes induziert. Ebenfalls nimmt beispielsweise Nefazodon unter den selektiven Substanzen durch seine positive Wirkung auf den Schlaf eine Sonderstellung ein.

Die REM-Suppression gilt deshalb als wichtiger, jedoch nicht unabdingbarer Hinweis für die zentralnervöse Wirksamkeit eines Antidepressivums.

### 3.3.1.2 Veränderungen des Schlaf-EEGs in der Depression

Bei psychiatrischen Erkrankungen kann das **Schlafprofil** verändert sein und dessen Normalisierung eine Gesundung anzeigen.

In der akuten Depression lassen sich regelmäßig charakteristische Veränderungen der Schlafprofile der Patienten nachweisen:

- fraktionierter, diskontinuierlicher Schlaf, mit häufigem nächtlichen Erwachen und
- Früherwachen

- gestörte Schlafarchitektur mit verkürzter REM-Latenz und Verschiebung von REM-Schlaf in die erste Nachthälfte
- Reduktion des Tiefschlafanteils

Als neurobiologisch ursächlich für diese Veränderungen wird eine erhöhte Aktivität cholinergischer Systeme bei gleichzeitiger Abschwächung aminergischer Transmittersysteme vermutet (*Mc Carley, 1982*), aber auch neuroendokrine Veränderungen der Achse GHRH/CRH werden diskutiert. Den Neuropeptiden wird bei diesem Ansatz eine Schlüsselrolle bei der Schlafregulation zugeschrieben. Deren Balance ist, nach hypothetischen Modellen, für die Intensität der langsamwelligen EEG-Aktivität, dem Marker für die Schlaf-Homöostase, verantwortlich (*Steiger und Holsboer, 1997, Borbely und Achermann, 1999*).

### **3.3.2 Veränderungen im EEG unter Einwirkung von Johanniskraut**

#### **3.3.2.1 Wirkungen im Wach-EEG**

Im Ruhe-EEG führte die Einnahme des Johanniskrautextraktes LI 160 (Jarsin®) (3 x 300 mg/d) gegenüber Placebo unter Doppelblindbedingungen im Crossover-Design nach 6 Wochen bei 12 gesunden Probanden zu einer **Verminderung des  $\alpha$ -Anteils bei gleichzeitiger Zunahme des  $\beta$ - und  $\delta$ -Anteils** am Gesamt-EEG. Diese dissoziative Frequenzverschiebung werteten die Autoren als vergleichbar der von trizyklischen Substanzen wie z.B. Imipramin bekannten (*Johnson, 1991*).

Ähnliche Ergebnisse erbrachte die Prüfung eines anderen alkoholischen Johanniskrautauszuges (Psychotonin®) (Dosierung: 1 x 90 Tropfen/d) nach akuter Gabe bei 12 leicht bis mittelschwer depressiven Patientinnen im Vergleich zu Placebo (doppelblind) und gegenüber Bromazepam (6 mg/d, einfachblind).

Die Aufzeichnung der EEG-„Power“-Spektren 30, 60, 90 und 120 min nach Medikamenteneinnahme zeigte gegenüber Placebo in Abhängigkeit von der Zeit eine  $\delta$ -Aktivitätszunahme (6-9/s) und Abnahme der  $\alpha$ -Aktivität im oberen Frequenzbereich (11-12/s). Die Veränderungen waren regionsabhängig. Die  $\beta$ -Poweranteile blieben im wesentlichen unverändert. Vigilanzstörungen (initial Entspannung, nachfolgend Subvigilanz) hielten etwa zwei Stunden an. Die kognitive Leistung im

Zahlenverbindungstest nach *Oswald* (1978) wurde durch den Extrakt nicht beeinträchtigt.

Unter Bromazepam waren ebenfalls zeitabhängig und mit topographischen Unterschieden gegenüber dem Johanniskrautextrakt deutlich stärkere pharmakodynamische Effekte sichtbar. Diese benzodiazepintypischen Veränderungen wie deutliche Zunahme der schnellen Frequenzen,  $\vartheta$ -Zunahme und Abnahme der  $\alpha$ -Leistung am Gesamtleistungs(„power“)spektrum gelten als Ausdruck einer stärker sedierenden Substanz (*Herrmann* und *Schärer*, 1987). Die Patienten zeigten eine deutliche Vigilanzminderung mit Übergängen in Schlafstadien.

Im Zahlensymboltest war die benötigte Leistungszeit signifikant verlängert (*Kugler* et al., 1990 a).

Unter leicht abgeändertem Dosierungsschema waren nach 4-wöchiger Therapie bei 40 leicht bis mittelschwer depressiven Patienten unter *Hypericum* (3 x 30 Tropfen *Psychotonin*®) eine Zunahme der langsamen 6-9/s-Aktivität über allen Hirnregionen, Abnahme der raschen  $\alpha$ -Aktivität (11-12/s) und Vermehrung der langsamen  $\alpha$ -Aktivität (9-11/s) okzipital meßbar. Nach längerfristiger Einnahme von Bromazepam (2 x 3 mg/Tag) in der Vergleichsgruppe (n = 40) hingegen war die langsame Tätigkeit überall verringert, auch die langsame  $\alpha$ -Aktivität, die rasche  $\alpha$ -Tätigkeit war dagegen überall, die  $\beta$ -Power besonders präzentral vermehrt (*Kugler* et al., 1990 b).

Eine andere Arbeitsgruppe prüfte den Extrakt LI 160 (*Jarsin*®) (3 x 300 mg) gegen *Maprotilin* (3 x 10 mg) hinsichtlich der Wirkungen im Ruhe-EEG nach 4-wöchiger Einnahme bei 24 randomisierten Probanden in einem Parallelgruppendesign.

Unter LI 160 konnte eine Erhöhung der  $\vartheta$ - und  $\beta_2$ -Power (18-24/s) bei Abnahme der  $\beta_1$ -Aktivität (12,5-18/s) beobachtet werden, *Maprotilin* bewirkte eine  $\alpha$ -Abnahme und Zunahme der  $\beta_2$ -Aktivität (*Johnson* et al., 1993).

Die vergleichende Prüfung zweier kommerziell erhältlicher Extrakte (*Jarsin*®300, n = 11 und *Texx*®300, *Krewel Meuselbach GmbH*, D-53783 Eitorf, n = 12, jeweils standardisiert auf *Hypericin*, 300  $\mu$ g pro 300 mg Gesamtextrakt) miteinander und gegen Placebo (n = 12) einfachblind und im Parallelgruppendesign führte nach 3wöchiger Einnahme bei 35 gesunden jungen Probanden im quantitativen Wach-EEG unter Ruhebedingungen und unter kognitiver Aktivierung (*Concentration Performance Test*, CPT) zu deutlich meßbaren Veränderungen der spontanen

elektrischen Hirnaktivität und trotz ähnlicher Drogenprofile in der Extraktzusammensetzung zu differenten Effekten der beiden Medikamente auf die elektrische Gehirntätigkeit (*Dimpfel et al.*, 1999). Die Versuchspersonen erhielten pro Tag 3 x 300 mg des jeweiligen Präparates. EEGs wurden jeweils am ersten Tag und nach 3 Wochen repetitiver Einnahme der Extrakte als Basis-EEG vor der allerersten bzw. der morgendlichen Einnahme und 2, 4, 6, 8 und 10 h nach Applikation aufgezeichnet, so daß EEG-Tagesprofile verglichen werden konnten. Da die elektrische Power des Gehirns circadiane Variationen aufweist, wird dieses Vorgehen von der Arbeitsgruppe als besonders relevant erachtet hinsichtlich Aussagen zu Veränderungen unter Medikation.

Drogeneffekte waren meßbar zwischen 2 h und 8 h nach oraler Applikation mit einem Effektmaximum bei 4-6 h nach Ingestion, wobei die Veränderungen unter der Einnahme von Texx®300 früher auftraten als unter Jarsin®300. Der Zeitverlauf entspricht der bekannten langsamen intestinalen Resorption von Hypericumpräparaten.

Nach dreiwöchiger Einnahme der Drogenextrakte ließen sich im Vergleich der Referenz-EEGs vor Medikamenteneinnahme an den beiden Ableitungstagen 1 und 22 bezüglich der Gesamtpower in keiner der drei Gruppen substantielle Veränderungen nachweisen. Betrachtet man die einzelnen Frequenzbänder, so waren die  $\delta$ - (1,25-4,4 Hz) und die  $\beta_1$ -Bande (12,75-18,5 Hz) lediglich während der Ableitung bei geschlossenen Augen nach Einnahme von Jarsin®300 signifikant reduziert. Weder für Texx®300 noch für die Placebogruppe konnten signifikante Differenzen zwischen den beiden Baselineableitungen von Tag 1 und Tag 22 beschrieben werden.

Nach dreiwöchiger regelmäßiger Einnahme bewirkte Texx®300 im Placebovergleich unter den verschiedenen Ableitungsmodalitäten im Tagesverlauf als bisher einziges Präparat eine starke Zunahme der  $\alpha_2$ -Power (9,75-12,5 Hz) bis zu 32 %, der Power der  $\beta$ -Frequenzen um 14 % bzw. 15 % und der  $\alpha_1$ -Bande (7,0-9,5 Hz) um 8 %. Unter Jarsin®300 war die Powerzunahme des  $\alpha_2$ -Frequenzbandes weniger deutlich und erreichte ebenso wie die tendenzielle Abnahme der  $\alpha_1$ -Power keine statistische Signifikanz. Jedoch konnte eine signifikante Zunahme der  $\beta_2$ -Power (18,75-35 Hz) belegt werden.

Beide Extrakte milderten die gewöhnlich zu beobachtenden Tagesschwankungen der elektrischen Gehirntätigkeit ab, der übliche Gesamtpower-Anstieg um die Mittagszeit

war vermindert, während zum Abend hin ein verstärkter Anstieg der Aktivität zu beobachten war.

Beim Vergleich der beiden Präparate untereinander traten statistisch signifikante Unterschiede am akzentuiertesten im  $\alpha_2$ -Band (deutliche Zunahme unter Texx®300, Abnahme unter Jarsin®300), jedoch auch in den Frequenzen  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$  und  $\beta_2$  bei verschiedenen Meßzeitpunkten auf. Zudem konnten in den anderen Frequenzbändern während verschiedener Ableitungszeitpunkte ebenfalls signifikante Unterschiede festgestellt werden. Die Unterschiede in der  $\alpha_2$ - und  $\beta_2$ -Power erreichten statistische Signifikanz zu verschiedenen Meßzeitpunkten selbst unter der Bedingung „Augen geöffnet /CPT“.

Die klinische Bedeutung einer Erhöhung der  $\beta_1$ -Power sei im Sinne einer langanhaltenden Entspannung zu sehen, auch in Übereinstimmung mit dem klinischen Eindruck nach Einnahme der Johanniskrautextrakte, der als ‚Spannungsverlust‘ beschrieben wurde. Diese Effekte sind, wenn auch in weit stärkerem Ausmaße, in der Literatur unter sedativen Drogen dokumentiert, wie z.B. durch Benzodiazepine bei der Ratte (*Glatt et al.*, 1983) und ebenso beim Menschen (*Fink et al.*, 1976).

Speziell die pharmakodynamische Wirksamkeit des Johanniskrautinhaltsstoffes *Hyperforin* sollte in einer dreiarmligen, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie an 3 x 18 gesunden Probanden untersucht werden (*Schellenberg et al.*, 1998). Eingesetzt wurden die alkoholischen Hypericumextrakte WS 5573 (Hyperforingehalt: 0,5 %) und WS 5572 (Hyperforingehalt: 5 %) in der Dosierung von 1x täglich 900 mg und Placebo. Quantitative EEGs wurden vor und 2, 4, 6, 8 und 10 min nach einmaliger Gabe sowie nach 1 Woche repetitiver Einnahme der Extrakte bzw. des Placebos aufgezeichnet.

Nach einmaliger Applikation der Testsubstanzen war eine signifikante Aktivitätserhöhung im  $\theta$ -Bereich (4,75-6,75/s) bei beiden Hypericum-Testgruppen gegenüber Placebo meßbar. Die Power des  $\delta$ - (1,25-4,5/s) und des  $\alpha_1$ -Frequenzbandes (7,0-9,5/s) waren ebenfalls deutlich vermehrt (im  $\delta$ -Band signifikant nach einer Woche repetitiver Einnahme bei geöffneten Augen für WS 5572) verglichen mit Placebo. Die Maximalwerte im ‚Power‘-Spektrum waren 6 h nach Einnahme erreicht.

Am Tag 8 war ein signifikanter Anstieg der Gesamtpower unter beiden Extrakten gegenüber Placebo zu verzeichnen, wie an Tag 1 insbesondere im  $\theta$ -,  $\delta$ - und  $\alpha_1$ -Band präsent. Der Effekt war ausgeprägter nach Gabe des Extraktes mit höherem Hyperforingehalt. Insgesamt entsprachen die Werte an Tag 8 einem stabilisierten Ergebnis von Tag 1.

Zwischen den beiden Extrakten konnten keine signifikanten Unterschiede objektiviert werden, allerdings zeigte der Extrakt WS 5572 tendenziell stärkere Effekte. Die Autoren vermuten, daß zumindest die Veränderungen im  $\alpha_1$ -Band auf Hyperforin zurückzuführen sind.

### 3.3.2.2 EEG-Veränderung unter *Hypericum* im Tiermodell

Die zentralnervöse Wirkung zweier Dosierungen eines auf Hypericin standardisierten Johanniskrauttrockenextraktes (Zeller AG CH-8590 Romanshorn) dokumentierten *Dimpfel und Schombert (1997)* am pharmakologischen Modell des quantitativen EEG an sich frei bewegenden Ratten. Die Tiere erhielten den Extrakt pulverisiert und in Solutol gelöst so dosiert, daß sie entweder 0,5 mg oder 1,0 mg Hypericin pro kg Körpergewicht aufnahmen. Eine Vergleichsgruppe erhielt nur das Lösungsmittel. Effekte waren nahezu selektiv im frontalen Cortex und im Hippocampus sichtbar. Unter der höheren Dosierung war eine signifikante Erhöhung des  $\delta$ -Bandes sowie eine tendenzielle Zunahme der  $\alpha_2$ -Aktivität meßbar. Diese physiologischen Veränderungen fanden ihr Verhaltenskorrelat in einer Sedierung der Tiere.

*Dimpfel et al. (1998)* verglichen am selben Tiermodell den methanolischen *Hypericum*-Extrakt LI 160 S (Hyperforingehalt: 4,67 %, Hypericingehalt: 0,17 %) mit einem CO<sub>2</sub>-Extrakt, der außer Hyperforin (Gehalt: 30,14 %) keine weiteren Hauptinhaltsstoffe wie Naphthodianthrone und Flavonoide (s. Abschnitt 3.1.1) in meßbaren Mengen enthielt. Das Dosierungsschema der Prüfextrakte wurde auf die orale Gabe von 7,5, 15, 22,5 und 30 mg/kg KG für den CO<sub>2</sub>-Extrakt bzw 48,4, 96,8, 145,2 und 193,6 mg/kg KG des methanolischen Extraktes festgelegt, so daß in den jeweiligen Dosierungsgruppen gleiche Mengen Hyperforins enthalten waren. Zusätzlich war eine Kontrollgruppe in den Test miteinbezogen. Die EEGs wurden über einen Zeitraum von 6 h nach Gabe der verschiedenen Dosen aufgezeichnet.

Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich gegenüber der Kontrollgruppe bei den höchsten Dosierungen beider Präparate. Im  $\alpha_1$ -Band (7,5-9/s) waren deutliche,

gleichsinnige dosisabhängige Anstiege unter beiden Extrakten zu verzeichnen, besonders im Striatum der Tiere. Unter den höchsten Dosen war diese Wirkung wieder abgeschwächt. Dieser Deckeneffekt war in diesem Testsystem auch für höhere Dosen SSRI beobachtet worden (*Dimpfel et al., 1998*). Das  $\delta$ -Band stieg nur unter LI 160 S spät (nach 4 h), nicht jedoch unter dem CO<sub>2</sub>-Extrakt an, am stärksten in der niedrigsten Dosierung, das  $\beta_2$ -Band zeigte einen Anstieg nur in der höchsten Dosierung von LI 160 S.

Damit zeigte dieser Extrakt (nicht aber der CO<sub>2</sub>-Extrakt) EEG-Wirkungsähnlichkeiten zum NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptorantagonisten MK 801 (Dizocilpin) (*Dimpfel u. Spüler, 1990*).

In den anderen Frequenzbändern war bei beiden Extrakten ein geringfügiger Abfall zu beobachten. Insgesamt verhielten sich beide Extraktpräparationen in den ersten beiden Stunden nach Applikation in der Wirkung (Veränderungen des EEG-Powermusters) vergleichbar.

Die Wirkung beider Extrakte sei, den Autoren zufolge, in ihrer Stärke dem Imipramin ähnlich.

Die Ergebnisse, die die Arbeitsgruppe unter identischen Bedingungen mit den Serotoninwiederaufnahmehemmern Fluvoxamin (20 mg/kg KG) und Zimeldin (5 mg/kg KG) bei Ratten erhoben hatte, waren mit denen von Hypericum-Extrakten (15 mg/kg; LI 160 S bzw. 96,8 mg/kg KG; CO<sub>2</sub>-Extrakt) 1 h nach Applikation vergleichbar.

### 3.3.2.3 Wirkungen von *Hypericum perforatum* auf die evozierte Gehirntätigkeit

Nach 6-wöchiger Gabe von 3 x 300 mg LI 160/d waren die Latenzzeiten der akustisch bzw. visuell evozierten Potentiale (AEP bzw. VEP) zwischen 100 und 190 ms signifikant kürzer als mit Placebo bei 12 gesunden Probanden (Crossover-Studie). Die Verkürzungen waren bereits ab der zweiten Behandlungswoche sichtbar, nahmen bis zur 4. Woche zu und blieben bis zur 6. Behandlungswoche bestehen (*Johnson, 1991*).

In einer Vergleichsstudie gegen Maprotilin (3 x 10 mg/d) wurden 3 x 300 mg/d LI 160( Jarsin®) bei 24 randomisierten Probanden 4 Wochen untersucht.

Die abgeleiteten AEP zeigten unter der Medikation mit Hypericum-Extrakt ebenfalls deutliche **Verkürzungen der Latenzzeiten** der Amplituden N 80, P 150 und N 240

(nicht der P 320) bereits nach zweiwöchiger Medikation. Auch hier nahm die Wirkung bis zur 4. Woche noch geringfügig zu.

Maprotilin bewirkte nur geringe Veränderungen.

Die VEP zeigten bei den Latenzzeiten zwischen 50 und 270 ms deutliche Verkürzungen unter beiden Präparaten ab der zweiten Woche. Bei den späten Komponenten zwischen 300 ms und 350 ms waren die Effekte unter dem Hypericumextrakt deutlicher ausgeprägt, die Wirkung ebenfalls bis zur 4. Woche zunehmend. Damit bestehen bezogen auf die visuell evozierten Potentiale Ähnlichkeiten zwischen den neurophysiologischen Wirkprofilen des Hypericumextraktes und des Maprotilins in niedriger Dosierung.

Die Autoren diskutieren vor allem die Wirkung auf die mittleren und späteren Komponenten als Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit durch schnellere Informationsverarbeitung im Gehirn (*Johnson et al.*, 1993).

Eine Studie, welche im Kapitel „Auswirkungen auf das Ruhe-EEG“ ausführlich beschrieben ist, untersuchte zusätzlich die Wirkung der beiden Johanniskrautpräparate Texx®300 und Jarsin®300 auf die Latenzzeit des akustisch evozierten Potentials P 300. Die Peak-Latenzen tendierten nach drei Wochen unter beiden Extrakten zur Verkürzung, die Differenz erreichte allerdings in keinem Fall statistische Signifikanz. Trotzdem beurteilt die Arbeitsgruppe die Ergebnisse als Hinweis auf den positiven Einfluß beider Extrakte auf die mentale Leistungsfähigkeit (*Dimpfel et al.*, 1999).

#### *3.3.2.4 Auswirkungen von Johanniskraut im Schlaf-EEG*

Die Wirkungen des Hypericum perforatum-Präparates LI 160 (3 x 300 mg/d) auf das elektrophysiologische Schlafprofil wurden bei 12 älteren gesunden Probandinnen in einer insgesamt 10-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Crossover-Studie dokumentiert.

Nach 4 Wochen Verumgabe konnte über die visuelle und automatische quantitative EEG-Analyse eine **Zunahme** der langsamwelligen Aktivität, entsprechend **des Tiefschlafanteils**, von 1,5 % auf 6 % des Gesamtschlafs nachgewiesen werden. Unter Placebo wurde eine Abnahme von 4,1 % auf 2,5 % gemessen.

Ebenfalls kam es bei der mit Hypericum medizierten Gruppe zu einer Verkürzung der REM-Latenz von durchschnittlich 91 min auf 80 min, wohingegen unter Placebo eine geringfügige Latenzverlängerung von 3 min beobachtet werden konnte.



---

Die Gesamtschlafdauer wurde gegenüber Placebo tendenziell verkürzt, die **Schlafkontinuität nicht beeinflusst** (*Schulz und Jobert, 1993*).

Somit konnte in dieser Versuchsanordnung gezeigt werden, daß dieser Extrakt ein modifiziertes Wirkprofil gegenüber den meisten klassischen und neueren AD auf den Schlaf aufweist und **keine Supprimierung des REM-Schlafes** bewirkt.

Im Gegensatz dazu erbrachte die Untersuchung zweier unterschiedlicher Dosierungen eines anderen kommerziell erhältlichen Hypericumpräparates Kira® (Lichtwer Pharma) hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf das Schlaf-EEG gesunder Versuchspersonen von obiger Studie abweichende Ergebnisse. In dem placebo-kontrollierten Versuch erhielten 11 Probanden 0,9 mg und 10 Probanden 1,8 mg Extrakt im Cross-over-Design jeweils 2 h vor dem Schlafengehen. 7 bis 14 Tage nach Beginn der Medikation erfolgte die Aufzeichnung der Polysomnogramme.

Beide Dosierungen des Extraktes erhöhten die REM-Latenz signifikant gegenüber Placebo, in der Gruppe der niedrigeren Dosis um 15 min (69 min auf 84 min), in der Gruppe der höher dosierten Medikation um 40 Minuten (64 min auf 104 min), wobei sich die mittlere Verlängerung der REM-Latenz im Vergleich der beiden Gruppen nur tendenziell jedoch nicht statistisch signifikant dosisabhängig zeigte. Weiterhin ließ der Extrakt keinen Einfluß auf andere Parameter der Schlafarchitektur erkennen, beispielsweise die Abnahme der REM-Schlafdauer, wie gewöhnlich bei anderen Antidepressiva beobachtet werden kann.

Auch eine offene Pilotstudie von *Holsboer-Trachsler et al. (2000)* bei 7 depressiven Patienten soll hier erwähnt werden. Nach sechswöchiger Behandlung mit LI 160 beschreibt die Arbeitsgruppe neben deutlicher Verbesserung der Schlafkontinuität mit Reduktion der nächtlichen Wachzeit und einer damit verbundenen Zunahme der Schlaffeizienz eine Abnahme des leichten Schlafes mit einer Zunahme der Schlafstadien 2 und 3, sowie einer Zunahme des REM-Schlafanteils.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sich aus den bisher vorliegenden Messungen **keine akut sedierenden oder akut aktivierenden Effekte** für die untersuchten Hypericum-Extrakte ergeben (*Schulz, 1995*).

## 3.4 Klinische Studien

### **3.4.1 Gesamtübersicht über die bis dato publizierten Studien**

Zur Prüfung der Wirksamkeit bei Depressionen liegt für Johanniskrautpräparate zwischenzeitlich eine größere Anzahl klinischer Studien vor, welche mehrheitlich in den letzten zehn Jahren veröffentlicht worden sind. Einige der Publikationen entsprechen nicht den methodischen Standards psychopharmakologischer Studien. Um eine Qualitätsvorauswahl zu treffen, wurden in der nachfolgenden tabellarischen Übersicht (s. Anhang) deshalb nur doppelblind durchgeführte, zumeist randomisierte klinische Studien mit Kontrollgruppendesign berücksichtigt, bei denen die Diagnosen der Patienten nach den standardisierten Klassifikationssystemen DSM-III/III-R/IV bzw ICD-9/10 operationalisiert worden waren.

Eine zusätzliche Auswahl der Publikationen erfolgte hinsichtlich der verwendeten Extraktform. Die auf dem Markt befindlichen Johanniskrautpräparate unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung zum Teil erheblich. Von einer therapeutischen Wirkungsäquivalenz der verschiedenen Extrakte kann jedoch nicht ausgegangen werden, bevor die hauptwirksamen Inhaltsstoffe nicht besser bekannt sind. Um wenigstens eine gewisse Vergleichbarkeit der Studien zu ermöglichen, beschränkt sich die Auflistung im Anhang auf Studien mit Johanniskrautmonopräparaten, die auf eine Leitsubstanz (meist Gesamthypericin, in Studie 12 erstmals auf Hyperforin) standardisiert sind. Ähnliche Übersichten finden sich bei *Volz* (1997), *Kim et al.* (1999) und *Linde u. Mulrow* (2001).

Die meisten der nachfolgend ausgewerteten Studien wurden mit einem spezifisch definierten methanolischen Trockenextrakt (LI 160, Lichtwer Pharma, bis August 1994 Handelsname: Jarsin<sup>®</sup>, standardisiert auf 360 µg Gesamthypericin pro Dragee; seit September 1994 Handelsname: Jarsin<sup>®</sup> 300, standardisiert auf 900 µg Gesamthypericin pro Dragee) durchgeführt (s. Tab. 3-8 Studien 2, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 13, 14, 15, 16). Ein Dragee enthält 300 mg Trockenextrakt, die empfohlene Tagesdosis beläuft sich auf 3x1 Dragee/d (= 900 mg Extrakt/d). Weitere Studien liegen für die Handelspräparate Psychotonin M<sup>®</sup> (1, 4, 7) u. Psychotonin forte<sup>®</sup> (11) (jeweils Fa. Steigerwald), sowie für die Extrakte WS 5572 (Handelsname: Neuroplant<sup>®</sup>) u. WS 5573 (jeweils Fa. Spitzer) (12) vor.

---

In der Übersichtstabelle der klinischen Studien (Anhang) werden die Extrakte bis 1998 mit Angabe des Hypericin- bzw. Gesamthypericingehaltes vorgestellt. Diese Darstellungsweise wurde bewußt übernommen, da bis vor einigen Jahren noch davon ausgegangen wurde, daß die Naphthodianthrone wenn nicht die wirkungsbestimmenden, so doch die in großem Maße zur klinischen Wirkung beitragenden Stoffkomponenten seien. Durch Forschung auf dem Gebiet der molekularen Effekte des Johanniskrauts und seiner Inhaltsstoffe wurde deutlich, daß diese Stoffgruppe keine ausschlaggebende Rolle für die antidepressive Wirkung spielt (s. Kapitel 3.5). In den neueren Studien werden daher nur Angaben zu den Extraktverhältnissen und Lösungsmitteln gemacht, solange die wertbestimmenden Inhaltsstoffe nicht besser bekannt sind.

Insgesamt wurden zwischen 1989 und 2001 15 placebokontrollierte (1-15) und 9 Vergleichsstudien gegen synthetische Standardantidepressiva (gegen trizyklische AD: 16-21, gegen SSRI: 22-24) entsprechend den o. g. Kriterien an rund 3000 überwiegend ambulanten Patienten veröffentlicht.

Die **Fragestellung** bezog sich bei allen Studien auf den Nachweis der Wirksamkeit des Hypericum-Extraktes in der Akutbehandlung bei depressiven Erkrankungen, zumeist bei leichten bis mittelschwer ausgeprägten, jedoch auch bei schweren Depressionen (19, Unterkollektiv in 16). In den Studien, die die erforderlichen statistischen Verfahren anwendeten, geschah die Wirksamkeitsprüfung entweder durch Testung auf Überlegenheit der Wirksamkeit gegenüber Placebo oder mittels Prüfung auf Wirksamkeitsäquivalenz bezogen auf die Referenzsubstanz. Zusätzlich wurde die Verträglichkeit beurteilt. In drei Studien (4, 8, 11) wurde darüber hinaus die Wirkung auf das Zustandsbild „Angst“, sowie in den Studien 8 u. 9 der mögliche Einfluß der Medikation auf Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen untersucht.

**Einschlußkriterien** der Publikationen bis 1994 waren überwiegend die nach ICD-9 diagnostizierte „neurotische Depression“ (300.4) bzw. die „kurzdauernde depressive Reaktion“ (309.0) oder die „Major Depression“, die „depressive Neurose“ und die „Anpassungsstörung bei depressiver Verstimmung“ nach der DSM-III- bzw. DSM-III-R-Klassifikation. Seit 1995/1996 schlossen die Studien gemäß den revidierten Formen der Klassifikationssysteme vor allem die leichte u. mittelschwere „depressive Episode“ nach ICD-10 (F 32.0 u. F 32.1, ebenso F 33.0, F. 33.1 u. F. 33.2) bzw. die leichte bis mittelschwere „Depression“, einzelne Episode oder rezidivierend, nach DSM-IV ein.

Das **Design** der Studien entsprach zumeist der unverbundenen Versuchsanordnung (Parallelgruppendesign) mit zwei Studienarmen. Eine Ausnahme bilden die Studien 12 und 20, welche dreiarstig angelegt waren (zwei Verumgruppen mit unterschiedlichem Hyperforingehalt des Johanniskrautextraktes in 12 bzw. eine Verumgruppe, die Hypericumextrakt erhielt, eine weitere, die Imipramin erhielt und eine Placebogruppe in 20). Die **Studiendauer** betrug zwischen 4 und 8 Wochen, die Zahl der eingeschlossenen Fälle zwischen 30 (23) und 324 (21). Das Alter der Patienten lag zwischen 18 und 65 Jahren, in den Studien 5, 16 u. 19 auch darüber. 5 Arbeiten (8, 12, 14, 15, 18) weisen ausdrücklich auf eine der eigentlichen Studie vorausgehende Placebo-run-in-Phase hin. Patienten, die in diesem Zeitraum eine Besserung im HAMD-Score um 20 % bzw. 25 % oder mehr erreichten, wurden als Placebo-Responder eingestuft und von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen. Verlässliche Daten zu Wirkpotenz und Nebenwirkungen bei mittel- und langfristiger Anwendung, wie in der Depressionsbehandlung beispielsweise zur Erhaltungstherapie üblich, fehlen bisher.

Alle Studien, welche LI 160 (Jarsin<sup>®</sup> bzw. Jarsin<sup>®</sup> 300) prüften, wurden mit der empfohlenen **Dosierung** (3 x 300 mg Extrakt/Tag) durchgeführt. Lediglich in Studie 19, welche das Diagnosekriterium „schwere depressive Episode“ einschloß, wurde eine Tagesdosis von 3 x 600 mg Extrakt/Tag eingesetzt, die über den Zeitraum von einer Woche eingeschlichen wurde. In Studie 15 wurde die Dosis der Verumgruppe von 900 mg auf 1200 mg erhöht, sofern nach 4 Wochen keine suffiziente Symptombesserung eingetreten war. In allen anderen Arbeiten wurde sofort mit der vollen Tagesdosis behandelt. Die Dosierungen der weiteren verwendeten Präparate können der Übersicht im Anhang entnommen werden.

Zur **Therapieeffizienzkontrolle** wurden etablierte psychopathometrische Meßinstrumente eingesetzt. In allen Studien wurde die Hamilton Depression Scale (HAMD) als Fremdbeurteilungsskala verwendet. Die weiteren Fremdbeurteilungs- sowie die eingesetzten Selbstbeurteilungsverfahren und sonstigen psychopathometrischen Tests sind in der Übersicht im Anhang bzw. der Legende zu ersehen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der medikamentösen Behandlung wurde in der Mehrzahl der Studien über die Clinical Global Impressions (CGI) beurteilt (2, 5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16). Nebenwirkungen unter der Medikation wurden explizit dokumentiert.

---

*Gaster* und *Holroyd* (2000) identifizierten bis September 1998 8 Studien von allgemeiner guter methodischer Qualität, davon prüften 4 gegen Placebo (8, 9, 10, 13) und 4 gegen Standardantidepressiva (16, 17, 18, 19).

Hinzu kommen in den Jahren bis 2001 weitere 10 Studien, die nach den Kriterien der Good Clinical Practice (GCP), EU (Leitlinien für psychotrope Pharmaka für die Europäische Gemeinschaft), oder der Konsensus-Konferenz zur Methodik klinischer Studien mit Antidepressiva (Zürich, 1988) durchgeführt worden waren (11, 12, 13, 14, 20, 21, 22, 24) bzw. nach ähnlichen Anforderungen in den U.S.A. (15, 23).

Bemerkenswerterweise sind in den Arbeiten, die den Regeln der GCP folgten (bzw. Studien aus den USA, die äquivalente Anforderungen erfüllten), sehr viel niedrigere Responderaten der *Hypericum-Vera* zu verzeichnen als in den älteren, ebenso eine geringere Differenz zwischen Verum- und Placeboresponse.

Im folgenden werden die Ergebnisse der qualitativ hochwertigeren Studien vorgestellt, die ausführlichen Daten dieser und der übrigen Studien sind im Anhang dargestellt.

#### *3.4.1.1 Die Ergebnisse der placebokontrollierten Studien*

6 der 7 Studien (8, 9, 10, 12, 13, 14) von guter methodischer Qualität konnten eine signifikante Überlegenheit der Verummedikation gegenüber dem Placebo bezüglich des ersten **Hauptkriteriums** Hamilton-**Gesamtscore** (HDS)-**Reduktion** zwischen Studienbeginn und -ende nachweisen. In Studie 12 zeigt sich nur in der Probandengruppe, die den Extrakt WS 5572 (Neuroplant ®) erhielt, ein signifikant stärkerer Scoreabfall gegenüber Placebo.

Betrachtet man das zweite Hauptkriterium, die **Response** in der HAMD, welche definiert ist als ein Rückgang des Scores unter 10 Punkte bzw. um mehr als 50 % des Ausgangswertes, liegen die Zahlen in den vorliegenden Studien zwischen 15 % (2, 3) und 47 % (10) Responder unter Placebo und zwischen 27 % (15) und 81 % (9) unter Verum. 5 der 7 Studien erzielten signifikant höhere Responderquoten unter der Verummedikation. *Linde* und *Mulrow* (2001) geben in ihrer Metaanalyse über bis Juli 1998 veröffentlichte, randomisierte Studien ein Verhältnis der Responder-Rate in den Behandlungsgruppen zur Responderrate in den Kontrollgruppen von 2,5 an. Allerdings waren hier auch Studien, die Kombinationspräparate prüften, oder nicht die o.g. Gütekriterien erfüllten, in die Auswertung miteinbezogen worden. Dagegen fanden *Kim* et al. (1999) für mit *Hypericum*extrakten behandelte Studienteilnehmer

eine nur 1,5-fache Wahrscheinlichkeit gegenüber Placebo, in der HAMD zu respondieren. In diese Metaanalyse wurden allerdings nur 2 Studien eingeschlossen, Publikationen ab 1998 waren nicht mehr berücksichtigt.

Zwei Arbeiten konnten keinen signifikanten Vorteil für die Hypericummedikation gegenüber Placebo hinsichtlich des Kriteriums Response in der HAMD nachweisen (14, 15). Jedoch war in der Verumgruppe von (14) eine signifikante Überlegenheit bzgl. des zweiten Hauptkriteriums `Gesamtscore-Reduktion in der HAMD` zu verzeichnen. Bei (15) erreichten immerhin signifikant mehr Studienteilnehmer keine Remission.

Ähnliche Ergebnisse wie die der Hamilton-Skala zeigten die Scorewerte der Selbstbeurteilungsskalen und der **CGI** in den hier ausgewerteten Studien.

In der Prüfung der **Aufmerksamkeit** und des **Reaktionsvermögens** fanden die Arbeiten 8 und 9 keine signifikante Verum-Placebo-Differenz. Die Autoren schlossen daraus, daß diese Parameter durch eine Therapie mit Johanniskraut nicht negativ beeinflußt werden.

**Nebenwirkungen** gaben nur jeweils ein bis zwei Probanden der Hypericum-Gruppen in den Studien 9 u. 10 an (gastrointestinale Beschwerden, Übelkeit/Brechreiz, Schlafstörungen, Müdigkeit u. Hautrötung/Juckreiz). In Arbeit 13 und 14 lagen die Raten mit jeweils ca. 8 % der Studienteilnehmer, die unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) angaben, ebenfalls nur geringfügig höher als in den Placebogruppen. In Studie 12 waren es je 29 % in den Behandlungsgruppen und 31 % in der Placebogruppe, wobei es sich bei den zu Protokoll gegebenen UAW ausnahmslos um unspezifische Erkältungs- und grippale Infektsyndrome handelte. Bei *Linde et al.* (1996) gaben 4,1 % aller mit Johanniskraut behandelten Patienten Nebenwirkungen an, unter Placebo waren es 4,8 %. Insgesamt schieden aus den Verumgruppen 0,4 % aufgrund UAW aus, 1,6 % aus den Placebogruppen. *Kim et al.* (1999) berichten geringfügig geringere **Drop out-Raten** in den Verumgruppen als in den Placebogruppen.

#### *3.4.1.2 Ergebnisse der Vergleichsstudien gegen Standardantidepressiva*

7 der 9 Studien (16, 17, 20-24) fanden im **Zielparameter „HDS-Reduktion“** bei Studienende keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. In den Studien 18 u. 19 wurde jedoch ein signifikanter Vorteil für das jeweilige synthetische Antidepressivum erzielt, bzw. die A priori-Hypothese

der „Nicht-Äquivalenz der Gruppen“ konnte nicht verworfen werden. Einschränkend bleibt zu bemerken, daß in 16, 17, 18 u. 20 die chemisch definierten Antidepressiva mit 75 mg/d bzw. 100 mg/d (20) eher niedrig dosiert waren.

Ein Teil der Patienten der Studie 18 wurde doppelblind weiterbehandelt, der therapeutische Effekt blieb über drei Monate erhalten bzw. nahm sowohl unter LI 160 wie auch unter Amitriptylin noch minimal zu (Autorenbericht auf dem X. ECNP-Kongress, Wien 1997).

Für die zweite Zielvariable „**HAMD-Response**“ ergab sich Gruppengleichheit in 18, 19, 20, 22 u. 23. In Studie 24 wurde ein signifikanter Vorteil für die Hypericumgruppe gegenüber Fluoxetin dokumentiert. 16, 17 u. 21 machten keine Angaben zu statistischen Signifikanzen (in 21 war die Response nicht als Hauptzielparameter definiert worden). *Kim et al. (1999)* geben Response-Raten von 64 % für Hypericum und 66,4 % für TZA an. Zu bedenken ist allerdings, daß in den zur Analyse eingeschlossenen Vergleichsstudien die TZA mit zumeist 75 mg/d sehr niedrig dosiert waren.

Im **CGI** fanden 16-18 und 20-23 gleichartige Verbesserungen aller Kriterien (Items) in beiden Behandlungsgruppen, jedoch bestand für die Items „Therapeutischer Effekt“ u. „Änderung des Schweregrades“ in 16 ein signifikanter Vorteil für Hypericum, ebenso im Item „Nebenwirkungen der Medikation“ in Studie 18. Studie 19 fand teils Gruppengleichheit, teils Vorteile für die Imipramin-Medikation. In Studie 24 zeichnete sich ein Trend für das Item I („Schweregrad der Krankheit“) zugunsten der Hypericumgruppe ab (Einzelheiten s. 9 Anhang).

Hinsichtlich der **Verträglichkeit** konnten alle vier Studien eine klare Überlegenheit der Johanniskrautpräparationen nachweisen. Die Rate der UAW lag in den Hypericumgruppen sehr viel niedriger als in den Vergleichsgruppen. Ebenso wurde die Ausprägung der UAW als deutlich geringer eingestuft. Bemerkenswert ist, daß die UAW-Rate unter Medikation mit Hypericum in den 9 Vergleichsstudien deutlich höher lag, als in den placebokontrollierten Studien. Die am häufigsten angegebenen Nebenwirkungen sind in Abschnitt 3.6 in den Tabellen 3-9 bis 3-11 aufgelistet.

*Kim et al. (1999)* geben in ihrer Metaübersicht über bis 1998 publizierte Studien eine 1,7-fache Wahrscheinlichkeit für die trizyklischen Referenzsubstanzen gegenüber Hypericumpräparaten an, Nebenwirkungen zu verursachen. Während 47 % der TZA-Behandlungsgruppen UAW berichteten, gaben nur 26,4 % in den Hypericumgruppen Nebenwirkungen an. Ebenfalls fand sich eine signifikant geringere **Drop out-Rate** in

den Hypericumbehandlungsgruppen (12,6 %) gegenüber den Gruppen, die trizyklische Antidepressiva erhalten hatten (16,2 %). Die Zahl der Studienabbrecher aufgrund UAW liegt unter Johanniskrautmedikation in den einzelnen Studien teilweise erheblich unter der in den entsprechenden Behandlungsgruppen, die TZA erhalten hatten.

Innerhalb der klinischen Sicherheitsparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, rotes und weißes Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte, Kreatinin, Schilddrüsenparameter) waren unter Therapie mit Johanniskraut in keiner Studie relevante Veränderungen nachweisbar.

Insgesamt wurde unter Hypericummedikation ein Eintritt der Wirkung ab Mitte der 2. Behandlungswoche und eine Wirkungszunahme bis zur 6. bzw. 8. Behandlungswoche beobachtet.

In der Zeit zwischen 1979 und 1994 wurden zusätzlich zu den genannten 11 weitere klinische Studien veröffentlicht, welche entweder eine zur „Depression“ abweichende Diagnose prüften u./o. mit nicht näher definierten Johanniskrautextrakten oder Kombinationspräparaten durchgeführt wurden oder die sonstigen o.g. Kriterien nicht erfüllten.

Erwähnt werden soll die Prüfung auf eine mögliche **anxiolytische Potenz** einer Medikation mit Johanniskraut in drei Studien (4, 8 und 11). Ein signifikanter Vorteil für das Verum im Abfall des Scores der Hamilton-Anxiety-Scale (HAMA) konnte in Studie 4 nachgewiesen werden. In den Studien 8 u. 11 zeigte sich jedoch ein geringerer anxiolytischer Effekt.

Näher eingegangen werden soll auch auf eine Arbeit, die die Wirkung einer Johanniskrautmonotherapie gegenüber der kombinierten Therapie von Hypericum und zusätzlicher Lichtapplikation bei saisonal abhängiger Depression (SAD) prüfte. *Martinez et al.* (1993) untersuchten in einer einfachblinden, randomisierten vierwöchigen Studie den Einfluß von Hypericum und Licht auf n =20 Probanden mit SAD nach DSM-III-R. Beide Gruppen wurden mit Hypericum-Extrakt (LI 160, 3 x 300 mg/Tag) behandelt. Zusätzlich erhielt die eine Probandengruppe eine typische Lichttherapie mit hellem Licht (3000 Lux), die andere dagegen gedämpftes Licht (< 300 Lux). Nach vier Wochen zeigten die Mittelwerte der Hamilton-Summenscores einen signifikanten Abfall zwischen Studienbeginn und -ende in beiden Gruppen, jedoch keinen signifikanten Gruppenunterschied. Die Autoren schlossen aus den



---

Ergebnissen auf eine antidepressive Wirksamkeit des Johanniskrauts bei SAD-Patienten, wobei die Kombination mit Lichttherapie in dieser Studie keinen überlegenen Effekt zeigte.

## 3.5 Pharmakodynamik

### **3.5.1 Wirkmechanismen, Sofort- und Langzeiteffekte von klassischen Antidepressiva auf Neurotransmitter und deren Rezeptoren**

Als eine mögliche biologische Grundlage der Depression wird eine gestörte zerebrale Neurotransmission mit konsekutivem Mangel an aminergen Neurotransmittern angenommen. *Schildkraut* (1965) und *Coppen* (1967) gingen zunächst von der Annahme eines selektiven Transmittermangels in einzelnen Transmittersystemen aus (Noradrenalinmangelhypothese bzw. Serotoninmangelhypothese). Jedoch sind morphologische und funktionelle Veränderungen im noradrenergen und serotonergen System bei Depressiven nicht einheitlich. Störungen innerhalb eines Transmittersystems könnten eher als Vulnerabilitäts- und komplizierende Faktoren in Frage kommen (*Fritze et al.*, 1992). Wissenschaftlich gut belegt ist in diesem Zusammenhang eine verminderte serotonerge Aktivität in der Depression (*Owens u. Nemeroff*, 1994, *Sargent et al.*, 2000, Übersicht bei *Fava u. Kessler*, 2000).

Aber auch andere neuronale Botenstoffe und Modulatoren können das System unterdrücken oder stimulieren:

Als ebenfalls möglicherweise bei depressiven Erkrankungen involvierte Transmitter- bzw. Rezeptorsysteme befinden sich das GABAerge und das glutamaterge System im Blickfeld der Depressionsforschung (*Lloyd et al.*, 1989; *Squires u. Saederup*, 1988, *Paul et al.*, 1994).

Die Aufhebung eines Katecholamin-Defizits ist sowohl durch Förderung der Biosynthese als auch mittels Blockierung eines Abbauweges denkbar.

Die meisten Antidepressiva erhöhen die Verfügbarkeit der Monoamine (Serotonin, Noradrenalin, Dopamin) im synaptischen Spalt über

1. Hemmung des neuronalen Rücktransports, d.h. der Wiederaufnahme („Uptake“) der synaptisch freigesetzten Transmitter in das Neuron. Der Uptake der monoaminigen Transmitter wird durch spezifische Transporter vermittelt, die durch

TZA und SSRI inhibiert werden können (*Fuller u. Wong, 1990, Horn et al., 1971, Ross u. Renyi, 1975*).

Die treibende Kraft der Neurotransmittertransporter ist der Natrium-Gradient, die Transporter werden durch den Natrium-Kotransport geöffnet. Bedingungen, die den  $\text{Na}^+$ -Gradienten der neuronalen Membran verringern (beispielsweise durch Änderung der Spannungsverhältnisse der Zellmembran durch veränderte Leitfähigkeiten bestimmter Ionenkanäle) und dadurch entweder zu Verringerung der extrazellulären oder Erhöhung der intrazellulären Natriumkonzentration führen, inhibieren die Transporter (*Malandro u. Kilberg, 1996*). Es ist weiterhin bekannt, daß der synaptosomale Uptake durch Blockade der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase inhibiert werden kann, da der Natrium/Kalium-Gradient durch dieses Enzym aufrechterhalten wird. Ein weiteres System, das die intrazelluläre Natriumkonzentration reguliert, ist der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Austauscher, der durch Amilorid (ein kaliumsparendes Diuretikum) und seine Analoga inhibiert werden kann (*Grinstein und Rothstein, 1986*).

2. Hemmung des Transmitterabbaus durch die Monoaminoxidasen (MAO), die Catechol-O-Methyltransferasen (COMT) oder andere Abbauenzyme (Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase u.a.)
3. Direkte Rezeptorinteraktionen (*Richardson, 1996; Leonard, 1995*).

Diese **Akutwirkungen** erfolgen schon kurz nach der Einnahme der Antidepressiva. Die Stimmungsaufhellung beim Patienten ist aber erst ab dem zehnten Behandlungstag zu beobachten. Mit der Wirklatenz der Antidepressiva werden folgende Veränderungen in Verbindung gebracht:

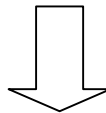
- Nach längerfristiger Gabe von Antidepressiva kommt es zu **adaptiven Rezeptorveränderungen** verschiedener Transmitter (Änderung der Rezeptorempfindlichkeit durch ‚up‘- oder ‚down‘-Regulation der Rezeptordichte oder durch Veränderung des  $K_D$ -Wertes ( $K_D$  = Bindungskonstante), d.h. der Affinität des Rezeptors zum Liganden) (*Baker u. Greenshaw, 1989*) (siehe Abb. 3-1).
- Einige pathogenetische Hypothesen gehen von Veränderungen in der Genexpression und -transkription und von einer Steigerung des Neurotropinstoffwechsels aus (*Duman et al., 1997*). Beide Modi benötigen Adaptationszeit.

Neben den klassischen Antidepressiva, welche gemischte Wirkprofile auf die Transmittersysteme aufweisen, stehen seit kürzerem selektive Serotonin- und spezifische Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer zur Verfügung, wobei die klinische Wirkung aller Antidepressiva auf die depressive Grundsymptomatik qualitativ ähnlich ist (*Maj et al., 1995, Anderson u. Tomenson, 1994; Stassen et al., 1996; Gastpar, 1987*).

Wahrscheinlich ist nicht die Störung eines einzelnen Transmittersystems für die Depression entscheidend, sondern eine Dysbalance multipler Überträgersysteme im Sinne einer Störung homöostatischer Regulationsmechanismen (*Heninger et al., 1996*). Die Wirkung der Antidepressiva könnte demnach, unabhängig vom akuten Effekt, in einem Anstoß zur Neuordnung und Wiederherstellung der „Neurotransmitter-Balance“ liegen, die mit einer Stimmungsaufhellung korreliert (*Leonard, 1995; Müller, 1992*).

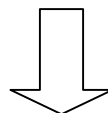
#### Akute Effekte

NA-Wieder aufnahme- hemmung	5-HT-Wieder aufnahme- hemmung	MAO- Hemmung	Alpha <sub>2</sub> - Blockade	5-HT <sub>1</sub> - Aktivierung
-----------------------------------	-------------------------------------	-----------------	----------------------------------	------------------------------------



#### Adaptive Veränderungen

Beta-Down- Regulation	Alpha1-Up- Regulation	5-HT <sub>2</sub> - Down- Regulation	5-HT <sub>1</sub> - Empfindlich keits- zunahme	D2- Empfindlich keits- zunahme	D1-Down- Regulation
--------------------------	--------------------------	--	---	---	------------------------



#### Antidepressive Wirkung

**Abbildung 3-1:** Mögliche akute Effekte und adaptive Veränderungen durch Antidepressiva (nach *Müller, 1997b*)

Dabei stellt die Hypothese des Monoaminmangels als alleinigem Auslöser der Depression ein Modell dar, das die pathophysiologischen Verhältnisse zu sehr vereinfacht.

Andere, neuere Modelle zur Depressionsentstehung beziehen den **endogenen Endorphinstoffwechsel** mit ein. Hierbei werden Defekte im körpereigenen Opiatsystem im Sinne eines Mangels an endogenen Endorphinen, wie beispielsweise Enkephaline, als mögliche Mitauslöser einer Depression betrachtet, aufgrund der bei Depressiven gegenüber gesunden Kontrollen nachgewiesenen erniedrigten Plasmaspiegel an  $\beta$ -Endorphinen (*Morphy et al., 1993, Akil et al., 1993*). Zusätzlich wurde bei depressiven Personen die adaptive Erhöhung der Anzahl der  $\gamma$ -Opioidrezeptoren nachgewiesen (*Frost, 1993*). Es wird angenommen, daß oxidierende Produkte inflammatorisch aktivierter Mikroglia Enkephaline inaktivieren (*Nagra et al., 1997*) und so auch Entzündungsreaktionen depressionspathogenetisch wirksam sein könnten.

Parallel zu den neuropharmakologisch abgeleiteten Depressionskonzepten sind auch **neuroendokrinologische Hypothesen** entwickelt worden. Die bei depressiven Personen häufigste neurohormonale Störung ist die Überaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse, der sogenannten ‚Streßachse‘, die zur Entwicklung des Streß-Vulnerabilitätsmodells der Depression führte. Bei einer zentralen Störung der Streßachsenregulation vermutet man, daß eine Überaktivität der hypothalamischen CRH (Corticotropin-Releasing-Hormon)-Neurone besteht, die mit einem pathologischen Dexamethason-CRH-Test, verminderter Wachstumshormonsekretion im Schlaf und vermindertem Tiefschlaf einhergeht. Ungehemmte CRH-Sekretion kann dabei über anhaltende CRH1 Rezeptor-Aktivierung verschiedene Zeichen und Symptome der Depression produzieren (*Zobel et al., 2000*).

Im Zusammenhang der Beteiligung hormoneller Vorgänge am Krankheitsbild der Depression geht man, dem ‚Neuroendocrine Challenge Paradigma‘ folgend, davon aus, daß Monoamine die Aktivität der anterioren Hypophyse modulieren (*Yatham u. Steiner, 1993*). So ist bekannt, daß dopaminerge Signalwege die Ausschüttung des Wachstumshormons (GH) fördern und die Prolaktinsekretion (PRL) hemmen (*Tuomisto u. Mannisto, 1985*).

In der Depression kommt es nicht nur zu Veränderungen in der neuronalen Transmission, sondern auch zur **Beeinflussung verschiedenster neuroimmunologischer Regelkreise**. In einigen Paradigmen wird Monozyten-Interleukinen (Monokinen) die Fähigkeit zugesprochen, alle Zeichen depressiver Krankheitsbilder auszulösen (Smith, 1991). Demzufolge könnten verschiedene spezifische oder unspezifische Stimuli mononukleärer Zellen wie Infektionen, Allergien oder Östrogene zur Erhöhung der Interleukin-Spiegel mit der möglichen Folge mentaler Veränderungen führen.

Aber eine Beeinflussung der depressiven Symptomatik ist auch durch indirekte Effekte über Regulation des Immunsystems möglich. Beispielsweise modulieren Interleukine die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und nehmen so unter anderem Einfluß auf die Schlafphasen und die Funktion von Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH), Growth-Hormone-Releasing-Hormon (GRH), Vasopressin und Oxitocin (Cunningham u. De Souza, 1993, Ohgo et al., 1991).

### 3.5.2 **Wirkungen von *Hypericum perforatum***

#### 3.5.2.1 *Hemmung der synaptosomalen Wiederaufnahme der Transmitter*

Für Hypericumpräparate steht neben der weiteren wissenschaftlichen Sicherung klinischer Wirksamkeit die Suche nach Wirkmechanismen im Vordergrund, da klinische Wirkungen bekannt waren, bevor man Evidenzen für biochemische Effekte vorweisen konnte. Ein Abgleich mit den Wirkungen bekannter antidepressiv wirksamer Substanzen in den entsprechenden Prüfparadigmen ist dabei sinnvoll.

Im in-vitro-Synaptosomenpräparat aus Maus- und Rattenhirn inhibierte Hypericum-Gesamtextrakt (LI 160) konzentrationsabhängig die neuronale Aufnahme von Noradrenalin (NA) und Serotonin (5-HT) mit  $IC_{50}$ -Werten unter 10  $\mu\text{g/ml}$  (Müller et al., 1997, Perovic u. Müller, 1995) bzw unter 50  $\mu\text{g/ml}$  (Rolli et al. 1995, Müller u. Schäfer, 1996). Dies entspricht dem therapeutisch möglichen Dosisbereich. Die Wirkung war zudem dem synthetischen Antidepressivum Imipramin im gleichen Testsystem äquivalent (Müller et al., 1997). Ebenso konnte eine Aufnahmehemmung des Dopamins (DA) durch den Gesamtextrakt nachgewiesen werden, wobei hier der  $IC_{50}$ -Wert unter 1  $\mu\text{g/ml}$  lag (Müller et al. 1997). Isoliertes Hypericin sowie das Flavonolglykosid Kämpferol (s. 3.1.1 Inhaltsstoffe) zeigten in den

Versuchsanordnungen von *Rolli et al.* (1995) u. *Müller et al.* (1998) keinen nennenswerten Effekt auf die Wiederaufnahme der Transmitter.

Jedoch erbrachte der Vergleich zweier *Hypericum*extrakte und reinen Hyperforins *in vitro* in der Wirkung auf den synaptosomalen Uptake von 5-HT, NA, DA, Gammaaminobuttersäure (GABA) und L-Glutamat in synaptosomalen Präparationen des Ratten- und Maushirns eine Abhängigkeit vom Gehalt an *Hyperforin* (*Chatterjee et al.*, 1998a): Der gegenüber dem methanolischen Vergleichsextrakt (LI 160, Hyperforingehalt: 1,5 %) auf die etwa fünfundzwanzigfache Konzentration an Hyperforin angereicherte Extrakt (Hyperforingehalt: 38,8 %) wies zehn- bis zwanzigfach niedrigere  $IC_{50}$ -Werte auf. Unter reinem Hyperforin konnte eine Erniedrigung der  $IC_{50}$ -Werte um das Zehn- bis Hundertfache beobachtet werden ( $IC_{50}$ -Werte dieser letzten Versuchsanordnung: ~ 0,05-0,1 µg/ml in den Uptake-Systemen 5-HT, NA, DA und GABA; ~ 0,5 µg/ml im L-Glutamat-System). Diese Effekte korrelierten allerdings nicht linear mit dem Gehalt an Hyperforin und auch die Reihenfolge der Hemmungspotenzen der Prüfsubstanzen auf die einzelnen Transmittersysteme war in keiner Weise mit dem Hyperforingehalt vergleichbar.

Die Autoren schließen aus den Ergebnissen, daß Hyperforin ein **potenter unspezifischer Inhibitor der neuronalen Aufnahme nicht nur verschiedener biogener Amine sondern auch der Aminosäurenneurotransmitter GABA und L-Glutamat** ist, dabei jedoch nicht die alleinig wirksame Inhaltsstoffkomponente darstellt.

#### *Kinetik der Uptake-Hemmung durch Hyperforin*

Zur näheren Charakterisierung dieses breiten Wiederaufnahmehemmungsspektrums des *Hyperforins* führten *Wonnemann et al.* (2000) kinetische Analysen zum Uptake von  $^3H$ -GABA und  $^3H$ -Glutamat am Maushirnsynaptosomenpräparat durch.

Die Michaelis-Menten-Kinetik zeigte bei einer Uptake-Inhibition durch Hyperforin mit  $IC_{50}$ -Werten von 184 nM für  $^3H$ - GABA bzw. 143 nM für  $^3H$ -L-Glutamat in beiden Fällen eine Reduktion der  $V_{max}$ , wobei die  $K_m$  (Bindungskonstante, sie gibt die Affinität des Agens zum Rezeptor an) fast nicht verändert wurde.

Dies ist in der Bedeutung einer **nichtkompetitiven Inhibition** zu verstehen, die überdies zumindest teilweise **reversibel** war. Ersteres schließt eine einfache Substratkompetition für die Ligandenbindungsstelle, letzteres unspezifische

Schädigung der Synaptosomen als Hauptwirkmechanismen aus. Diese nicht-toxische Wirkung bestätigten *Gobbi et al.* (1999) in ihren Untersuchungen.

Die gleiche Arbeitsgruppe untersuchte zusätzlich die Kinetik der Wiederaufnahmehemmung durch Hyperforin an den selben Gewebepräparationen für den Transmitter Serotonin (*Singer et al.*, 1999). Auch hier ließ sich eine hauptsächlich nichtkompetitive Inhibition verifizieren, da Hyperforin in der Konzentration 2  $\mu\text{M}$  einen Abfall der  $V_{\text{max}}$  um mehr als 50 % induzierte, bei einer nur geringen Abnahme der  $K_m$ . Die Vergleichssubstanz Citalopram (1 nM), ein SSRI, führte im Kontrast dazu zu einer erhöhten  $K_m$ , ohne die  $V_{\text{max}}$  zu verändern.

Aufgrund der bekannten Assoziation der Serotoninwiederaufnahmehemmung mit einer Erhöhung des freien intrazellulären Natriums in humanen Thrombozyten (*Singer et al.*, 1999) (s. dazu auch Kapitel 3.5.1), wurde der Frage nachgegangen, ob Hyperforin über eine Veränderung der physiologischen Natrium-Leitfähigkeit der Zellmembranen hemmend auf die  $^3\text{H}$ -GABA und  $^3\text{H}$ -Glutamat-Wiederaufnahme in humane Thrombozyten wirkt. Dies wurde am Beispiel Amilorid-sensitiver Natriumkanäle an humanen Thrombozyten untersucht.

Mehrere Konzentrationen des Amiloridderivates Benzamil an Amilorid-sensitiven Natriumkanälen und verschiedene Konzentrationen von 5'-Ethylisopropylamilorid am  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$ -Austauscher übten einen abschwächenden Effekt auf die Inhibition des L-Glutamat- und GABA-Uptakes durch Hyperforin aus und legen damit die Annahme nahe, daß Amilorid-sensitive Natriumkanäle eine Rolle im Wirkmechanismus des Hyperforins spielen könnten. Offenbar kann die Zunahme des L-Glutamat-Uptakes, die bei Abwesenheit von Hyperforin oder bei sehr niedrigen Hyperforinkonzentrationen zu beobachten ist, durch Blockade entweder des  $\text{Na}^+$ / $\text{H}^+$ -Austauschers oder der Amilorid-sensitiven Natriumkanäle hervorgerufen werden.

Blockade von spannungsabhängigen Natriumkanälen modifizierte hingegen den Effekt des Hyperforins auf die Transmittersysteme (Uptake) nicht.

*Singer et al.* (1999) widersprechen der Annahme, Hyperforin könne via Inhibition des  $\text{Na}^+$ / $\text{H}^+$ -Austauschers agieren, da sie zeigen konnten, daß der Wirkmechanismus des Hyperforins nicht dem der diesbezüglich wirksamen Referenzsubstanz Monensin entspricht.

*Hyperforin bindet nicht an den Serotonintransporter, es zeigt hingegen reserpinähnliche Eigenschaften*

Die Untersuchung der Frage nach der Bindung des Hyperforins an den Serotonintransporter und dessen Beeinflussung als weiterem möglichen Wirkmechanismus zeigte, daß das Phloroglucinderivat zwar an den mit [<sup>3</sup>H]Paroxetin markierten Transporter bindet, jedoch in relativ schwacher Ausprägung im Vergleich mit dem viel stärkeren Effekt auf den Serotonin-Uptake und verglichen mit der Wirkung klassischer Antidepressiva, z.B. SSRI und TZA. Dies legt den Schluß nahe, daß die **Bindung an den Serotonintransporter** sehr wahrscheinlich **nicht das hauptsächlichste Wirkprinzip** repräsentiert (*Singer et al., 1999*).

In dieser Studie wurden zusätzlich weitere Tests zur Beeinflussung der Natriumleitfähigkeit durch Hyperforin durchgeführt. Hyperforin wurde mit der Natriumionophore Monensin, die den Serotonin-uptake durch erhöhten Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-Austausch ebenfalls nicht-kompetitiv inhibiert, verglichen, um eine mögliche Relevanz des Natriumgradienten für die wiederaufnahmehemmende Wirkung des Hyperforins bestimmen zu können. Beide Agenzien erhöhten das freie intrazelluläre Natrium in humanen Thrombozyten über den Basalspiegel, wobei das Hyperforin den Spiegel nicht bis zum extrazellulären Level (wie das Monensin) erhöhte. Im Kontrast zu Monensin wies die Reaktion beim Hyperforin eine revers U-förmige Dosis-Wirkungskurve auf (*Singer et al., 1999*).

Der Wirkmodus des Hyperforins scheint also mit einer erhöhten Na<sup>+</sup>-Konzentration assoziiert zu sein, arbeitet jedoch offenbar in einer dem Monensinmechanismus differenter Weise.

Untersuchungen zur Bindung von *Hyperforin* und *Adhyperforin*, einem weiteren Phloroglucinderivat, an den Dopamintransporter zeigten für beide Substanzen im Gegensatz zu den vergleichend geprüften Antidepressiva Imipramin, Nomifensin und Fluoxetin weder Inhibition der Bindung von Dopamin noch substantielle Inhibition der Bindung des Kokain-Analogons [<sup>3</sup>H]WIN 35,428 an den DA-Transporter und bestätigen damit auch für das Adhyperforin, daß der Hemmung der Transporterbindung sehr wahrscheinlich keine wesentliche Bedeutung als wirkaktivem Modus zukommt (*Jensen et al., 2001*).



An Astrocytenzellkulturen der Ratte wurden die Wirkungen des Hypericumextraktes LI 160 auf den Transmittertransport während des Uptakes von 5-HT und NA untersucht. LI 160 inhibierte beide Uptake-Systeme dosisabhängig, aber in unterschiedlicher Weise: Im Serotoninsystem war eine 50%ige, reversible Reduktion der maximalen Transportrate mit einer  $IC_{50}$  bei 25  $\mu\text{g/ml}$  auffälligster Befund, während im Noradrenalinsystem der Kardinaleffekt eine 4,5-fache, reversible Reduktion der  $V_{\text{max}}$  war ( $IC_{50}$  bei 10  $\mu\text{g/ml}$ ), während die  $K_m$  im wesentlichen unverändert blieb. Weitere Unterschiede wurden im Zeitverlauf der Transporthemmung deutlich. Während der NA-Transport zwar stärker gehemmt wurde, waren signifikante Veränderungen erst nach 30 bis 60 min und eine Rückkehr zu 80 % der Transportrate erst nach 1 d zu verzeichnen, wohingegen im Serotoninsystem eine signifikante Uptake-Hemmung schon nach 5 min nachweisbar war und bereits 30 min nach Entfernen des Extraktes wieder 92 % des Reuptakes (in % der Kontrollen) erreicht waren (Neary und Bu, 1999). In unveröffentlichten Voruntersuchungen fanden Neary, Whittemore und Menta, daß LI 160 den neuronalen Serotonin-Transport sogar potenter hemmt als den hier demonstrierten astrozytären.

Analog dazu bestätigen Gobbi et al. (1999) für einen weiteren hydromethanolischen Extrakt (Idena, Milano, Italien, Hyperforingehalt < 5 %) die Fähigkeit zur Hemmung der Serotoninwiederaufnahme. Dieses Prüfpräparat inhibierte *in vitro* die Akkumulierung von 5-HT in kortikalen Rattensynaptosomen mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 7,9  $\mu\text{g/ml}$ . Im Vergleich dazu wies reines Hyperforin für diese Wirkung einen  $IC_{50}$ -Wert von 1,8  $\mu\text{g/ml}$  auf, so daß angenommen werden darf, daß der Effekt des Extraktes nicht allein auf seinen Hyperforinanteil zurückzuführen ist. Weiterhin wurde belegt, daß die demonstrierte Reuptakehemmung nicht durch eine direkte Blockade der 5-HT-Transporter verursacht wird, da sowohl der Extrakt wie auch das reine Hyperforin nicht in der Lage waren, die Bindung des SSRI [ $^3\text{H}$ ]Citalopram an den Serotonintransporter zu inhibieren ( $IC_{50} > 100 \mu\text{g/ml}$  bzw. 10  $\mu\text{g/ml}$ ). Der Hypericumextrakt (3-10  $\mu\text{g/ml}$ ) und das Hyperforin (0,3-1  $\mu\text{g/ml}$ ) zeigten dagegen **reserpinähnliche Effekte**, denn beide induzierten die Freisetzung markierten Tritiums aus zuvor mit [ $^3\text{H}$ ]5-HT bzw. [ $^3\text{H}$ ]DA beladenen Synaptosomen, vergleichbar der Wirkung der Referenzdroge Ro 04 1284, einer reserpinähnlichen Substanz. Weil der Effekt aller drei Prüfsubstanzen leicht verzögert und 5-HT-Carrier- und Calcium-unabhängig auftrat, wird ein Eintreten der Wirksubstanzen des Johanniskrauts durch

Diffusion als wahrscheinlich erachtet, da dieser Eintrittsmechanismus für das Ro 04 1284 bekannt ist.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß Johanniskrautzubereitungen nicht wie klassische Serotoninwiederaufnahmehemmer wirken, sondern eher reserpinähnliche Eigenschaften besitzen. Um zu untersuchen, ob die Konzentrationen, die *in vitro* reserpinartig reagieren (entsprechend  $\geq 3 \mu\text{g/ml}$  Extrakt), auch *in vivo* im ZNS erreicht werden, erhielten Ratten im Paradigma des ‚Forced swimming test‘ (siehe Kapitel 3.2.) 3 x 300 mg/kgKG innerhalb eines Tages injiziert. Obwohl sich die Immobilitätszeit der behandelten Tiere gegenüber den Kontrollen signifikant reduziert hatte, konnten 1 h nach der letzten Administration keine Veränderungen der 5-HT- oder 5-HIAA-Spiegel nachgewiesen werden (dieses Schema hatte sich für Desipramin und in Vorstudien auch für das Hypericum als ebenso effektiv erwiesen wie Tageseinzeldosen über 7 Tage). Das bedeutet, daß der reserpinähnliche Wirkmechanismus *in vivo* offenbar nicht den Hauptwirkmechanismus darstellt.

Ähnliche Effekte ergaben sich für den Dopamin-Uptake: Die [ $^3\text{H}$ ]DA-Akkumulation in striatale Synaptosomen der Ratte wurde durch den Gesamtextrakt mit einer  $\text{IC}_{50}$  von  $4,0 \mu\text{g/ml}$  inhibiert, während das Hyperforin neunmal aktiver war ( $\text{IC}_{50} = 0,44 \mu\text{g/ml}$ ) und auch hier verhielten sich der Extrakt und das Hyperforin reserpinähnlich, indem sie zu einer Freisetzung von DA aus den Speichervesikeln führten.

Auch hier konnten ebenso wie von *Wonnemann et al.* (2000) unspezifische Effekte des Extraktes durch toxische Veränderungen auf die Synaptosomen ausgeschlossen werden, da sich deren Membranviskosität bis zu einer Konzentration von  $30 \mu\text{M}$  nicht änderte.

### *In vivo*-Untersuchungen

Daß *Hyperforin* die **Freisetzung von Katecholaminen, Serotonin und Glutamat auch *in vivo*** zu beeinflussen in der Lage ist, konnten *Kaehler et al.* (1999) nachweisen. Im Locus coeruleus von Ratten mittels push-pull-Superfusion nachgewiesen, erhöhte es in einer Dosis von 10 mg/kg KG die extrazellulären Spiegel von DA, NA, 5-HT und Glutamat signifikant gegenüber den Kontrollen. Nicht durch Hyperforin beeinflusst wurden die Spiegel des Serotonin-Hauptmetaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA), was dafür spricht, daß der erhöhte Serotoninspiegel eher durch Inhibition des präsynaptischen Uptakes verursacht wird

als durch erhöhten Transmitterumsatz. Ebenfalls unbeeinflusst blieben die Spiegel der Aminosäuren GABA, Taurin, Aspartat, Serin und Arginin.

### 3.5.2.2 Hemmung der Monoaminoxidase und Catechol-O-Methyltransferase

Hypericumextraktzubereitungen inhibieren die Aktivitäten der Monoaminoxidasen *in vitro* nur bei sehr hohen Konzentrationen ( $EC_{50} > 10 \text{ mg/ml}$ ). Eine über 50%ige Hemmung der Monoaminoxidasen und der Catechol-O-Methyltransferase *in vitro* konnte für Johanniskrautgesamtextrikte ebenso wie für die Gesamthypericine (Hypericin, Pseudohypericin und deren Protoberbindungen zusammengenommen) und andere Extraktfraktionen nur bei Extraktkonzentrationen von  $10^{-3} \text{ M}$  (1 mmol/l) gezeigt werden; bei  $10^{-4} \text{ M}$  (100  $\mu\text{mol/l}$ ) war dieser **Effekt nur** noch **schwach** ausgeprägt (*Bladt u. Wagner, 1993, Thiede u. Walper, 1993*). Weitere Untersuchungen bestätigten diese Ergebnisse und konnten auch für das Hyperforin keine bemerkenswerten Effekte nachweisen (*Cott, 1997; Müller et al., 1997; Müller et al., 1998, Chatterjee et al., 1998a, Yu, 2000*). Eine deutlichere MAO-Hemmung zeigten einzelne Extraktfraktionen, die Flavonoide oder Xanthone enthielten (*Demisch et al., 1989, Bladt u. Wagner, 1993*). Diese Stoffgruppen sind im Johanniskraut jedoch nur zu 2-4 % (Flavonoide) bzw. in den für therapeutische Zwecke genutzten oberirdischen Pflanzenteilen lediglich in Spuren (Xanthone) enthalten.

Die Autoren schließen diesen Wirkmodus als therapeutisches Prinzip des Johanniskrauts entgegen einer früheren Hypothese (*Suzuki et al., 1984*) praktisch aus, da wirksame Konzentrationen *in vivo* unter therapeutischer Dosierung nicht erreicht werden dürften (s. dazu Abschnitt 3.1.2 Kinetik). *Bladt u. Wagner (1993)* fordern eine 50%ige Hemmung der Wiederaufnahme ( $IC_{50}$ -Wert) bei Extraktkonzentrationen von  $10^{-5} \text{ M}$  oder niedriger. Die Möglichkeit, daß Johanniskraut die MAO-Aktivität *in vivo* hemmen könnte, wird durch die Untersuchung von *Yu (2000)* ausgeräumt, da weder akute noch chronische Behandlung mit einem Hypericum-Extrakt eine substantielle Inhibition von MAO-Aktivitäten verursachte.

### 3.5.2.3 Rezeptorinteraktionen und Veränderungen der Leitfähigkeit von Ionenkanälen

Ein Hypericumgesamtextrakt (Herb Farm, Williams, Oregon 97544, Hypericinanteil etwa 0,1 %) wurde *in vitro* in einer Testbatterie von 39 Rezeptor-Assays auf mögliche Rezeptorinteraktionen getestet. Bei folgenden Rezeptoren wurde der Radioligand zu mindestens 50 % vom Johanniskrautextrakt verdrängt: GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub>, 5-HT<sub>1</sub>, Adenosin, Benzodiazepin und IP<sub>3</sub>, wobei die Verdrängung des Radioliganden an beiden GABA-Rezeptorsubtypen am stärksten ausgeprägt war mit Inhibitionskonstanten  $K_i = 75$  ng/ml bzw.  $K_i = 6$  ng/ml (Cott, 1997).

Dem widersprechen die Untersuchungsergebnisse mit einem anderen Extrakt durch Goggi et al. (1999): Die Bindung an GABA<sub>A</sub>-, GABA<sub>B</sub>-, Benzodiazepin-, 5-HT<sub>1A</sub>- und 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptoren wurde für den Prüfextrakt als unwahrscheinlicher Wirkmechanismus beurteilt, da sich die IC<sub>50</sub>-Werte auf > 5 µg/ml festlegen ließen. Damit lag die erforderliche Wirkkonzentration für die GABA-Rezeptoren in dieser Versuchsanordnung mehr als 100 x höher, als von Cott (1997) angegeben. Zu bedenken ist hierbei allerdings, daß die beiden Untersuchungen mit verschiedenen Extrakten durchgeführt wurden.

Der methanolische Gesamtextrakt LI 160 inhibierte die [<sup>3</sup>H]-CGP 39653-Bindung am NMDA-Subtyp des Glutamaterezeptors mit der IC<sub>50</sub> von 7,03 µg/ml und die [<sup>3</sup>H]-Muscimol-Bindung am GABA<sub>A</sub>-Rezeptorkomplex mit einer IC<sub>50</sub> von 1,6 µg/ml (Wonnemann et al., 1997).

Ein Extrakt aus den Blüten des Johanniskrauts hemmte die Bindung von [<sup>3</sup>H] Flumazenil an die Benzodiazepinbindungsstellen des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors *in vitro* mit einer IC<sub>50</sub> von 6,83 µg/ml, während der Extrakt aus den Blättern der Pflanze keine substantielle Wirkung zeigte. Von den Einzelkomponenten offenbarte das Biflavonoid Amentoflavon eine starke Inhibition (IC<sub>50</sub> = 14,9 nM) der Benzodiazepin-Bindung, nicht jedoch die getesteten Inhaltsstoffe Hypericin und weitere Flavone und Flavonoide. Zieht man die Konzentration des Amentoflavon im Blütenextrakt in Betracht, die etwas geringer war als 14,9 nM, deutet dies darauf hin, daß weitere, zur gezeigten Wirkung beitragende, aktive Substanzen im Extrakt vorhanden sind (Baureithel et al., 1997).

Eine andere *in vitro*-Studie zu kompetitiven Bindungen verschiedener Extrakte und Inhaltsstoffe von *Hypericum perforatum* an Rezeptoren des zentralen Nervensystems, am Semliki Forest Virus-System durchgeführt, einem Zellsystem, mit dem man eine große Anzahl an ZNS-Rezeptoren exprimieren kann (Simmen et al., 1999), offenbarte vielfältige Wirkung der Testsubstanzen.

Der methanolische Extrakt, der alle bekannten Inhaltsstoffe und einen relativ hohen Hyperforinanteil enthielt, inhibierte die Bindung der spezifischen Radioliganden an  $\mu$ -,  $\kappa$ - und  $\delta$ -Opioid- und GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren bei Konzentrationen zwischen 1 und 5  $\mu\text{g/ml}$  und damit fast 10-fach potenter als der ethanolische Extrakt, der nur Spuren von Hyperforin enthielt. Letzterer inhibierte zusätzlich die Östrogen- $\alpha$ -Rezeptorbindung.

Eine lipophile, mittels Hexanextraktion gewonnene Extraktfraktion, das lipophile Phloroglucinol *Hyperforin* enthaltend, inhibierte sehr stark die Bindung der Liganden an  $\mu$ -,  $\kappa$ - und  $\delta$ -Opioidrezeptoren sowie 5-HT<sub>6</sub>- und 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren und mäßig die Bindung an Neurokinin-1-Rezeptoren bei Konzentrationen zwischen 1 und 4  $\mu\text{g/ml}$ .

Die *Hypericum*komponenten *Hypericin* und *Pseudohypericin* sowie das *Hyperforin* inhibierten die Bindung an die Opioidrezeptoren und die Serotoninrezeptoren mit der IC<sub>50</sub> bei Konzentrationen zwischen 1 und 6  $\mu\text{M}$  (*Hypericin* und *Pseudohypericin*) bzw. 0,4-1  $\mu\text{M}$  (*Hyperforin*). Hier wies das *Pseudohypericin* eine fast 10-fach höhere Affinität zu den 5-HT<sub>6</sub>- und 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren auf als das *Hypericin*, und das *Hyperforin* eine etwa 3-fach stärkere Potenz in der Inhibition der Opioid- und Serotoninrezeptorbindungen als die Naphthodianthrone, wobei auch hier darauf hingewiesen werden soll, daß diese Konzentrationsbereiche therapeutisch nicht erreicht werden können (Simmen et al., 1999).

Die Östrogenbindung wurde durch das Biflavonoid 13,118-Biapigenin mit einer IC<sub>50</sub> ebenfalls im niedrigen mikromolekularen Konzentrationsbereich inhibiert.

Weder die Bindung an Histamin- noch an metabotrope Glutamatrezeptoren wurde durch die geprüften Agentien beeinflusst.

Gobbi et al. (1999) konnten die o.g. Daten zu Rezeptorbindungen der Gesamtextrakte nicht bestätigen.

Die Affinität speziell des *Hypericin* wurde von Raffa et al. (1998) *in vitro* für 30 verschiedene Rezeptoren und Wiederaufnahmebindungsstellen untersucht. Bei der Konzentration 1  $\mu\text{M}$  (diese hohe Konzentration wurde gewählt, um größte Potenzen in der pharmakologischen Aktivität entdecken zu können) inhibierte *Hypericin* die

meisten spezifischen Radioligandenbindungen weniger als 40 %. Doch an den muscarinergen cholinergen Rezeptoren (mAChR, es wurden keine Subtypen untersucht) und  $\sigma$ -Rezeptoren konnte eine mäßige Bindungshemmung belegt werden. Müller und Schäfer (1996) benötigten dagegen für eine starke Hemmung des Muscarinrezeptors durch Hypericin im Vergleich zu Raffa 10-100-fach höhere Konzentrationen, wiesen aber ebenfalls nach, daß die Bindung an den Muscarinrezeptor die stärkste der untersuchten Aktivitäten (Bindungen an verschiedene Rezeptoren des noradrenergen und serotonergen Systems, Uptakehemmung von 5-HT und NA, und Bindung an die Imipraminbindungsstelle des Serotonintransporters) darstellt. Kämpferol zeigte in keinem der geprüften Systeme relevante Wirkung.

Die Entdeckung der Affinität des Hypericins zur  $\sigma$ -Bindungsstelle könnte potentiell zu neuer Erkenntnis über den Wirkmechanismus von Hypericumpräparaten führen, da vermutet wird, daß auch über diese Rezeptoren antidepressive Wirkungen vermittelt werden kann. Das Hypericin zeigte in dieser Konzentration weder wesentliche Hemmung des Serotonin-Uptake, noch Bindung an 5-HT<sub>1B</sub>- oder andere 5-HT- Rezeptoren.

Die Veränderungen spannungs- und ligandenvermittelter Ionenleitfähigkeiten verschiedener Ionenkanäle durch *Hyperforin* wurde an *ex vivo* gewonnenen hippocampalen Pyramidalzellen und zerebellaren Purkinjezellen von Ratten mittels patch-clamp- und concentration-clamp-Techniken untersucht.

Bei Konzentrationen zwischen 3  $\mu$ M und 100  $\mu$ M induzierte Hyperforin einen dosis- und zeitabhängigen ins Zellinnere gerichteten Stromfluß. Bereits 1  $\mu$ M des Phloroglucinolderivates inhibierte die Leitfähigkeiten verschiedener Ionenkanäle und durch Transmitter induzierte Ströme an NMDA-, AMPA- und GABA-Rezeptoren in der Reihenfolge der Potenz  $GABA \geq I_{Ca(N)} > I_{Na} > I_{Ca(P)} > AMPA \geq I_{K(A)} > NMDA > I_{K(DR)}$ . Die beobachteten Effekte waren jedoch nicht in allen Fällen reversibel durch mehrfaches Waschen. In der blockierenden reversiblen Wirkung des Hyperforins auf die NMDA-Rezeptoren ließ sich eine Dosisabhängigkeit mit dem IC<sub>50</sub>-Wert von 3,2  $\mu$ M feststellen. Sowohl reines Hyperforin wie auch der vergleichend geprüfte kommerziell erhältliche Extrakt besitzen also NMDA-Rezeptor-antagonistische Eigenschaften. Diese waren nach Lichtexposition des Extraktes, die den

Hyperforingehalt stark reduziert, nur noch deutlich abgeschwächt nachweisbar (*Chatterjee et al.*, 1999).

Auch NMDA-Rezeptoren werden in der Literatur als in die Reaktionsmechanismen der konventionellen Antidepressiva involvierte Strukturen diskutiert (*Boireau et al.*, 1996).

Jedoch ist zu beachten, daß die hier beobachteten Effekte bei Wirkstoffspiegeln im mikromolaren Bereich auftraten, welcher bei therapeutischen Dosen nicht erreicht wird.

#### 3.5.2.4 Effekte auf zerebrale Transmitterspiegel

Mittels Mikrodialyse wurde belegt, daß ein Hypericum-CO<sub>2</sub>-Extrakt mit hohem Hyperforinanteil (Hyperforingehalt 23,7 % (Dr. Marazzoni, Idena, Milano, Italien) in der Lage war, nach akuter Gabe ***in vivo die Dopaminausschüttung im Rattenhirn zu erhöhen***. Nach oraler Administration von 1mg/kg KG war im Perfusat ein signifikanter Anstieg der DA-Konzentration sowohl im Nucleus accumbens als auch im Striatum mit maximalen Effekten 100 min bzw. 80 min nach Gabe des Prüfextraktes gegenüber den Kontrollen nachweisbar.

Nicht durch den Extrakt beeinflusst wurden der 5-HT-Spiegel (gemessen im ventralen Hippocampus) und die Spiegel der Zwischenprodukte des Abbaus von DA und 5-HT durch die Monoaminoxidasen, 3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure (DOPAC) und 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA), so daß angenommen werden darf, daß keine funktionell relevante MAO-Hemmung stattgefunden hatte. Die Autoren vermuten auch hier die Reuptakehemmung als Ursache der DA-Erhöhung (*Di Matteo et al.*, 2000).

Im Gegensatz dazu stellte *Yu* (2000) in zerebralem Kortex, Hypothalamus, Hippocampus und Nucleus caudatus von Mäusen *ex vivo* eine signifikante Erhöhung der 5-HIAA-Spiegel 3 h nach Einnahme eines Hypericum-Extraktes (standardisiert auf 0,3 % Hypericin, Jamieson, Toronto, Canada) in der Dosierung 10 mg/kg (entsprechend etwa der üblichen therapeutischen Dosierung beim Menschen von 900 mg Extrakt/d fest. Nach chronischer Einnahme (50 mg/kg) war der Effekt eher weniger akzentuiert und signifikant nur noch in Hypothalamus und Hippocampus nachweisbar. Diese Beobachtung wurde ebenfalls für die 5-HT-Spiegel gemacht, die nach akuter Gabe des Extraktes signifikant in Hypothalamus und Hippocampus angestiegen waren, nach chronischer Gabe aber trotz Erhöhung gegenüber den

Kontrollen keine statistische Signifikanz mehr erreichten. Die Spiegel des Serotonin-Precursors Tryptophan waren durch den Extrakt im Cortex schon ab 5 mg/kg p.o., im Plasma ab 20 mg/kg signifikant reduziert, während nur marginale Effekte auf NA-, DA-, DOPAC- und HVA-Spiegel festgestellt wurden.

Ob unterschiedlicher Gehalt an *Flavonoiden* in Johanniskrautextrakten zu differenten Wirkungen auf die Spiegel von 5-HT, NA, DA, Tryptophan und 5-HIAA führt, untersuchten *Calapai et al.* (1999) in Cortex, Diencephalon und Hirnstamm der Ratte *ex vivo* nach akuter Gabe zweier Vergleichsextrakte (LI 160, Lichtwer Pharma Berlin, enthält 0,3 % Hypericine und 6 % Flavonoide, und Ph-50, Pharmalife Italien, gleicher Hypericinanteil, jedoch 50 % Flavonoide) im Vergleich zu Kontrollen, die nur das Lösungsmittel erhielten, und im Vergleich zu Fluoxetin (20-80 mg/kg). Beide Extrakte waren in der Lage, nach akuter Gabe den Gehalt verschiedener Transmitter dosisabhängig bei Dosen zwischen 125 und 500 mg/kg zu verändern, doch waren die Effekte deutlicher und in mehr Hirnregionen nachweisbar bei dem Extrakt, der mehr Flavonoide enthielt. Beide Extrakte erhöhten die NA-Spiegel im Diencephalon, nicht im Cortex, und nur unter der flavonoidangereicherten Extraktform auch im Hirnstamm. Einen signifikanten Anstieg des 5-HT-Gehalts bewirkten beide Präparate im Cortex. Im Diencephalon war eine dosisabhängige, signifikante Erhöhung der 5-HT- und 5-HIAA-Spiegel nur nach Gabe des Extraktes mit hohem Flavonoidanteil zu verzeichnen. Einen Anstieg des DA-Gehalts verursachten beide Präparationen im Diencephalon. Der Tryptophangehalt wurde von keinem der beiden Extrakte beeinflusst, was vermuten läßt, daß in dieser Versuchsanordnung der Effekt durch Einflußnahme auf die Transmitterausschüttung oder den Uptake zustande kommt und weniger durch einen erhöhten Botenstoffumsatz. Fluoxetin erhöhte die Spiegel von 5-HT und 5-HIAA in Cortex und Hirnstamm ab 20 mg/kg KG.

Durch die benötigten hohen Wirkdosen ist, so die Autoren, die klinische Bedeutung nicht automatisch gegeben, doch können die Ergebnisse dazu beitragen die Wirkmechanismen der Extrakte zu verstehen.

#### *3.5.2.5 Neuroendokrine Effekte*

Es liegen bisher vier Studien vor, die explizit Effekte von *Hypericum*extrakten und deren Inhaltsstoffen auf das Neuroendokrinium untersuchten.



Nach dreiwöchiger Behandlung von Ratten mit LI 160 (ca. 0,28 % Gesamthypericin, 500 mg/kgKG) wurden signifikant erniedrigte Prolaktin- und Kortikosteronwerte gemessen (*Winterhoff et al.*, 1995).

Der Vergleich des Extraktes LI 160 (0,17 % Hypericine und 4,3 % Hyperforin), eines hyperforinreichen CO<sub>2</sub>-Extraktes (31 % Hyperforinanteil, frei von anderen bekannten Komponenten des *Hypericum*), hier als „*Hyperforin*“ bezeichnet, und reinen *Hypericins* belegte, daß bei Ratten alle 3 Präparationen nach Gabe äquivalenter Dosen i.p. (LI 160: 200 mg/kg, Hypericin: 0,4 mg/kg und Hyperforin: 9,3 mg/kg) den Plasmakortikosteronspiegel *ex vivo* nach zwei Stunden auf 7-9-fache Spiegel, bezogen auf den Zeitverlauf, verglichen zu den Ausgangswerten signifikant erhöhten. Der Effekt ließ sich durch den 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten Ketanserin blocken, nicht jedoch durch den 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten WAY-100635. Dies macht eine Mediation der Effekte über 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren wahrscheinlich.

LI 160 erniedrigte den Prolaktinplasmaspiegel signifikant nach 2 h und 4 h und verhinderte dessen Anstieg nach Gabe des Dopamin-Rezeptorantagonisten Haloperidol. Hyperforin zeigte einen qualitativ ähnlichen, aber weniger akzentuierten Effekt. Die Autoren schließen aus den Ergebnissen, daß LI 160, Hyperforin und Hypericin die 5-HT-vermittelte Kortikosteronfreisetzung erhöhen, während LI 160 zusätzlich die DA-vermittelte Inhibition der Prolaktinfreisetzung steigert. Hyperforin könnte zu diesem fazitätierenden Effekt von LI 160 auf die DA-Funktion beitragen, Hypericin indes nicht. Unwahrscheinlich ist hierbei, daß die Pflanzenstoffe direkt über eine 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoragonisierung wirken, da die Tiere nicht das dadurch provozierte charakteristische Verhaltenssyndrom zeigten, möglicherweise kommt die indirekte Aktivierung durch 5-HT-Reuptakehemmung zustande (*Franklin et al.*, 2000).

Auch beim Menschen wurden Hormonspiegel unter akuter Einnahme des Johanniskrautextraktes LI 160 dokumentiert. 12 gesunde Probanden erhielten placebokontrolliert im Cross-over-Design doppelblind 9 x 1 Tbl. Jarsin® 300 als Einzeldosis, entsprechend 2700 mg Extrakt bzw 8,1 mg Gesamthypericin. Über den Zeitverlauf von 4 h wurden bei den Testpersonen halbstündlich Hormonspiegel sowie Plasmaspiegel von Hypericin und Hyperforin gemessen. Mit bestimmten Zeitverläufen wurden ein signifikanter Anstieg des Wachstumshormonspiegels (GH), sowie ein signifikanter Abfall des Prolaktinspiegels (PRL) im Plasma festgestellt. Die Kortisolspiegel blieben im Durchschnitt unverändert, allerdings war bei 4 Personen eine Erhöhung der Spiegel zu verzeichnen (*Franklin et al.*, 1999). Damit konnten die

Ergebnisse der vorausgegangenen Pilotstudie nicht bestätigt werden, die bei 6 gesunden Probanden signifikant **erhöhte Kortisolspiegel** (11,3 µg/ml im Mittel) im Speichel nach einer Einzeldosis LI 160 (9 Tbl. Jarsin®, entsprechend 2700 mg Extrakt) gegenüber Placebo (4,6 µg/ml) nachgewiesen hatte (*Franklin et al.*, 1998). Einschränkend muß auf die in dieser Publikation genannten sehr hohen Kortisolwerte hingewiesen werden, die Normwerte im Plasma liegen bei 0,1-0,2 µg/ml. Die Autoren vermuten, daß Hypericumextrakte in der Lage sein könnten, bei einigen Individuen den Kortisolspiegel zu verändern, jedoch ist dieser Effekt möglicherweise nicht bei allen auslösbar. Die Kinetik der Johanniskrautinhaltsstoffe läßt annehmen, daß das Hypericin wegen seines erst späten Plasmaspiegelanstiegs nach 150 min weder in den GH-Anstieg noch den PRL-Abfall involviert war, welche beide schon deutlich früher einsetzten.

Die Dosis war gut toleriert worden, nur zwei Probanden berichteten über gastrointestinale Symptomatik (Blähungen, Flatulenz, beginnend 3 h nach Einnahme des Präparates). Es fanden sich keine Hinweise dafür, daß die neuroendokrinen Veränderungen durch Streß induziert worden waren (*Franklin et al.*, 1999).

*Nispe* (1994), der die Reaktion der nächtlichen Melatonin- und Kortisolsekretion auf die Verabreichung von Lichtpulsen unterschiedlicher Beleuchtungsstärke vor und nach Gabe des Hypericumextraktes Hyperforat® bei 11 gesunden Probanden untersuchte, fand die nächtlichen Kortisolwerte in der Woche vor Medikamentengabe während der Streßperiode des Weckens, Aufstehens und Sitzens vor dem Leuchtschirm sprunghaft erhöht, jedoch unabhängig von der Beleuchtungsstärke. Die Lichtimpulse hatten somit keinen Einfluß auf die Kortisolsekretion. Der Anstieg der Kortisolwerte während dieser Phase war unter dem Prüfextrakt geringer ausgeprägt, wenn auch das Ergebnis keine statistische Signifikanz erreichte. Dennoch lassen sich Hinweise auf einen dämpfenden Einfluß des Hypericumpräparates auf die nächtliche Streßreaktion ableiten.

Dem neuroendokrinen ‚Challenge paradigm‘ folgend (s. Abschnitt 3.5.1) weisen die Daten darauf hin, daß die gewählte Dosierung des Hypericumextraktes einige Aspekte der dopaminergen Funktion im Gehirn steigern könnte. Darüberhinaus werden erhöhte Plasmakortisolspiegel mit serotonerger und noradrenerger Aktivität in Verbindung gebracht (*Yatham u. Steiner*, 1993).

In diesem Zusammenhang von Interesse ist die Untersuchung von *Wirz et al.* (2000), die vier neu isolierte Inhaltsstoffe des *Hypericum perforatum* auf ihre Fähigkeit zur

Inhibition der Ligandenbindung an den Corticotropin-Releasing-hormone-1(CRH-1)-Rezeptor testeten. Zwei der Bisanthrachinonglycoside inhibierten die [<sup>125</sup>I] Sauvagin-Bindung mäßig mit IC<sub>50</sub>-Werten von 1 und 4 µM. Unveröffentlichten Daten der Autoren zufolge lagen die IC<sub>50</sub>-Werte von Hyperforin und Hypericin bei 10 und 6 µM. Aufgrund der niedrigen Konzentration, mit der diese Stoffe in der getrockneten Pflanze enthalten sind, spielen sie aber wahrscheinlich eine eher untergeordnete Rolle bei einem möglichen neuen Mechanismus der antidepressiven Wirksamkeit über die hypothalamisch-hypophysäal-adrenale Achse. Trotzdem könnten sie möglicherweise einen Beitrag zum Effekt leisten.

### 3.5.2.6 Wirkungen von *Hypericum perforatum* auf das Immunsystem

Zur Klärung der Frage, ob der Hypericumextrakt LI 160 *in vitro* Einfluß auf das Immunsystem nimmt, wurde in einem Vollblutsystem die Wirkung der Extraktpräparation auf die stimulierte Zytokinexpression bei 5 gesunden und 4 depressiven Personen gemessen.

Es konnte eine ausgeprägte **Suppression der Interleukin (IL)-6-Freisetzung** signifikant und nahezu vollständig bei gesunden wie bei depressiven Probanden beobachtet werden, die IL-1β- und die TNFα-Freisetzung wurden weniger beeinflusst. Eine spontane Zytokinsekretion unter Ruhebedingungen der Zelle war in keinem Falle feststellbar. Bei zwei der vier depressiven Patienten jedoch bei keinem der gesunden Probanden zeigten sich Produktion und Freisetzung von IL-1β supprimiert im Vergleich zum Kontrollansatz (Thiele et al, 1993).

In einer anderen *in vitro*-Studie an Neuroblastomzellen von Ratten wurde eine **Reduktion der Exprimierung von Serotoninrezeptoren** an der Zelloberfläche durch LI 160 gegenüber den Kontrollen nachgewiesen. Daneben fanden sich Hinweise für eine Verstärkung der durch LI 160 ausgelösten Reduktion der Serotoninrezeptor-Verfügbarkeit durch IL-1 (Müller u. Rossol, 1994).

### 3.5.2.7 Weitere Wirkwege

Verschiedene Arbeitsgruppen fanden bei der Suche nach geeigneten Standardisierungsparadigmen und –methoden für die Extrakttherstellung aus Johanniskraut, daß die untersuchten methanolischen Extrakte die **Dopamin-β-Hydroxylase**, ein Enzym, das die NA-Synthese aus Dopamin katalysiert, linear zur Extraktkonzentration hemmen (Kleber et al., 1999) und somit durch Hemmung des

Abbaus zu einer Erhöhung des Dopaminspiegels beitragen könnten. Darüberhinaus konnte für die Extrakte eine **antioxidative Wirkung im Enkephalinsystem** nachgewiesen werden. Das ist insofern bedeutsam, da Schutz vor oxidativer Veränderung gleichermaßen Schutz vor Funktionsverlust der körpereigenen Endorphine durch inflammatorische Enzyme bedeutet. Diese oxidative Zerstörung der Endorphinmoleküle stellt einen wichtigen Abbauprozess dar, der offenbar durch Johanniskrautpräparate inhibiert werden kann (*Denke et al.*, 1999). Ein Mangel an  $\beta$ -Endorphinen wird ebenfalls als eine mögliche biologische Grundlage der Depression erachtet (*Morphy et al.*, 1993, *Tejedor-Real et al.*, 1995).

### 3.5.2.8 Adaptive Langzeiteffekte

Hinsichtlich ihrer chronischen Effekte auf Neurorezeptoren wurden das Johanniskrautpräparat LI 160 und Imipramin bei Ratten im Verhältnis 1:10 verglichen, entsprechend etwa dem therapeutischen Dosierungsverhältnis. Die subchronische Gabe von Imipramin (14 Tage) führte im Rattencortex zu der bekannten (*Leonard*, 1993) signifikanten Dichteabnahme von  $\beta$ -Adreno- und 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren. Unter dem Hypericumextrakt zeigte sich ebenfalls eine signifikante **down'-Regulation der  $\beta$ -Adrenorezeptordichte**, gleichzeitig jedoch eine signifikante **Zunahme der 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren**. Die K<sub>D</sub>-Werte, also die Affinitäten der eingesetzten Radioliganden zu den Rezeptoren, blieben sowohl unter Imipramin wie auch unter Hypericum unverändert (*Müller et al.*, 1997).

Ähnliche Ergebnisse lieferten die Untersuchungen von *Teufel-Mayer* u. *Gleitz* (1997). Hier wurden Ratten über 26 Wochen mit einer deutlich höheren Extraktdosis LI 160 behandelt. Es fand sich eine 50%ige Zunahme sowohl der 5-HT<sub>1A</sub>- wie auch der 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren um 50 % gegenüber den Kontrollen.

Eine mit **Hyperforin** angereicherte Extraktform (Hyperforingehalt: 38,8 %) zeigte die gleichen Effekte auf die Dichte der  $\beta$ -Adrenorezeptoren wie oben beschrieben. Jedoch bot sich hinsichtlich der Wirkung auf die Anzahl der **5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren** ein zu den obigen Untersuchungen abweichendes Bild: Statt einer Dichtezunahme konnte eine **-abnahme** nachgewiesen werden, die allerdings nicht signifikant war (*Müller et al.*, 1998).

## 3.6 Toxikologie, unerwünschte Wirkungen, Wechselwirkungen

### 3.6.1 Akute Toxizität

Es liegen derzeit keine Daten zu möglichen tödlichen Dosen beim Menschen vor.

Nach der Aufnahme größerer Mengen von Johanniskraut stehen vor allem die Lichtsensibilisierung der Haut bis hin zu dosisabhängigen phototoxischen Dermatitiden („Hypericismus“) als unerwünschte Wirkungen im Vordergrund, die auf die **photosensibilisierenden Eigenschaften** der Naphthodianthrone (Hypericin u.a.) zurückzuführen sind.

Durch Licht bestimmter Wellenlänge werden Reaktionen katalysiert, die aktivierte Formen von Sauerstoff bilden, welche Membranlipide, Aminosäuren und andere Substrate der Zelle oxidieren können (Hölzl et al., 1994). Dieser Mechanismus ist auch von zahlreichen anderen Pharmaka, wie z.B. Tetrazyklinen oder Chlorpromazin bekannt (Schulz, 1995, Siegers et al., 1993).

*Hypericum* wurde hinsichtlich seiner toxikologischen Eigenschaften sowohl als getrocknete Droge (*Hyperici herba*) wie auch als Extrakt an Mäusen, Ratten, Hunden, Kälbern, an humanen Keratinozyten und beim Menschen geprüft:

Bei der Prüfung des Johanniskrautextraktes LI 160 an Mäusen, Ratten und Hunden traten erste Intoleranzen bei 900 mg/kg auf, die LD<sub>50</sub> lag jenseits der Maximaldosis von 5 g/kg (Leuschner, 1995). Zum Vergleich: Therapeutische Dosen entsprechen beim Menschen etwa 10 mg/kg KG (Müller, 1997).

10 Kälbern wurde getrocknetes Johanniskraut in den Dosierungen 1 g, 3 g oder 5 g/kg Körpergewicht über die Magensonde appliziert und die Tiere der UV-Strahlung der Sonne ausgesetzt. Erst bei der Dosis 3 g/kg mit anschließender Sonnenlichtexposition traten Hautrötung, Durchfall und eine Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase (CPK) bis 100 E/100 ml auf. Dies war nicht der Fall bei einer Untergruppe von Tieren, die bei derselben Dosis keine Sonnenbestrahlung erhalten hatten. 5 g/kg und Sonnenlicht bedingten zusätzlich starke Unruhe, Blasenbildung und Nekrosen der Haut, Durchfälle und einen Anstieg der CPK bis 250 IE und der GOT bis 80 IU/100 ml.

Erste Symptome traten 3 bis 4 Stunden nach Sonnenlichtexposition auf, die Genesung der Tiere dauerte 3 Tage nach 3 g/kg bzw. 30 Tage nach 5 g/kg (Araya u. Ford, 1981). Der quantitative Vergleich dieser Daten mit Dosierungen beim

Menschen ergab, daß erst ab dem etwa 30-fachen der üblichen therapeutischen Dosis, die bis etwa 7 g der Droge entspricht, photosensibilisierende Effekte zu erwarten wären (Sieggers et al., 1993). Nicht berücksichtigt wurde hier jedoch, daß diese tierexperimentell ermittelten Daten nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen noch genaue Aussagen bezüglich toxischer Dosen gemacht werden können, auch im Hinblick auf die unterschiedlichen menschlichen Hauttypen.

Bei der Maus führten 5 mg/kg KG reines Hypericin, was etwa der 100-fachen Konzentration an Hypericin verglichen mit obiger Versuchsanordnung entspricht, bei völliger Dunkelheit zu keiner Reaktion, bei Lichtexposition unterschiedlicher Intensitäten jedoch zu Entzündungen und Nekrosenbildungen der Haut und zum Exitus. Die Sektion der Tiere ergab eine Hyperämie im Hirn und im Splanchnicusbereich (Haschad, 1939).

Drei Fallberichte liegen zu photodermatitischen Reaktionen nach topischer oder oraler Anwendung von Hypericumzubereitungen beim Menschen vor (Lane-Brown, 2000).

In einer placebokontrollierten Studie im Cross-over-Verfahren zur Ermittlung der Schwellendosis, bei der erste Zeichen der Photosensibilisierung beim Menschen auftreten, erhielten 13 gesunde Probanden 900 mg, 1800 mg und 3600 mg Extrakt (LI 160) einmalig verabreicht. In einer zweiten Studie nahmen 50 Probanden 3 x 6 00 mg = 1800 mg Extrakt über den Zeitraum von 15 Tagen ein. Den Probanden wurde in beiden Prüfungen eine standardisierte Menge UVA- und UVB-Lichts am Tag 1 (Studie 1) bzw. an den Tagen 1 (vor Einnahmebeginn) und 15 (Studie 2) jeweils 4 Stunden nach der morgendlichen Einnahme appliziert. Die Hautreaktionen wurden 5 und 20 Stunden sowie 7 Tage nach der Bestrahlung als minimale Erythemdosis (MED = UV-Schwellendosis, bei der eine Rötung der bestrahlten Haut verglichen mit der umgebenden Haut zu erkennen ist) bzw. als minimale Pigmentierungsdosis (MPD = Dosis, ab der eine stärkere Pigmentierung der bestrahlten Haut, verglichen mit der umgebenden Haut, festzustellen ist) erhoben.

In Studie 1 zeigte lediglich die Einnahme von 3600 mg unter selektiver UVA-Bestrahlung eine signifikante Herabsetzung der MPD.

In Studie 2 kam es unter der Einnahme des Johanniskrautpräparates am 15. Einnahmetag nach Bestrahlung mit kombiniertem UVA-/UVB-Licht zu einer signifikanten Herabsetzung der MED und nach selektiver Bestrahlung mit UVA-Licht zu einer signifikanten Herabsetzung der MPD um ca 20 %. Diese Schwellensenkung

für eine Pigmentierungsreaktion war bei den Probanden mit lichtempfindlicher Haut (Hauttyp > 2) stärker ausgeprägt (ca. 30 %) als bei Probanden mit einem Hauttyp < 2 (nicht signifikante Senkung um ca 10 %). Bei der Bestrahlung mit UVB-Licht wurde am 15. Einnahmetag tendenziell eine Herabsetzung der minimalen Erythemdosis von maximal 10 % gegenüber den Ergebnissen der Voruntersuchung beobachtet.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde empfohlen, bei der antidepressiven Therapie die Tagesdosis von 1800 mg des geprüften Hypericum-Extraktes (entsprechend 6 Dragees des Handelspräparates Jarsin<sup>®</sup>300) nicht zu überschreiten.

Signifikante Korrelationen zwischen Blutspiegeln der Hypericine und dem Anstieg der Hautsensibilität (MED- bzw. MPD-Werte) gegenüber UV-Licht konnten in keiner der beiden Studien nachgewiesen werden (*Brockmöller et al., 1997*).

HIV-positive Patienten, die über 28 Tage mit 0,05 mg/kg KG reinem *Hypericin* oral behandelt worden waren, zeigten nach Sonnenexposition milde photosensitive Symptome. Zwei Patienten entwickelten unter Dosiserhöhung auf 0,16 mg/kg KG schwerere Symptome (*Pitisuttithum et al., 1996*).

Nach intravenöser Applikation von 30-40 mg Hypericin, entsprechend etwa 50-70 Dragees à 300 mg Extrakt und somit etwa dem 20-fachen der in den meisten klinischen Studien eingesetzten Tagesdosis, traten in der Prüfung auf antiretrovirale Effekte bei AIDS-Patienten phototoxische Reaktionen auf (*Dressler, 1992*).

Eine weitere Untersuchung berichtet, daß 16 von 30 HIV-positiven Patienten, die 0,5 mg/kg KG/d Hypericin oral oder intravenös (einschleichende Dosierung mit zunächst 0,25 mg/kg KG, 2x/Woche) erhielten, die 8-wöchige Studie aufgrund mäßiger oder schwererer phototoxischer Reaktionen vorzeitig abbrechen (*Gulick et al., 1999*).

Die photosensibilisierenden Eigenschaften von Johanniskrautpräparaten bei **topischer Anwendung** wurden bei Probanden der Hauttypen 2 und 3 untersucht, denen entweder 100µl Hypericumöl (Hypericingehalt 110 µg/ml, n = 8) oder –salbe (Hypericingehalt 30 µg/ml, n = 8) 24 h im Okklusionspflaster auf einen volaren Unterarm appliziert wurde (der andere Arm blieb unbehandelt), bevor die Hautareale beider Unterarme mit Lichtdosen von 24 J/cm<sup>2</sup> bis 144 J/cm<sup>2</sup> bestrahlt wurden. Anschließend wurde die MED nach 0 h, 24 h und 48 h sowohl durch visuelles Assessment wie auch durch photometrische Evaluation bestimmt. Während mittels des visuellen Erythemscores keine Veränderung der MED weder nach Öl- noch nach Salbenbehandlung festgestellt werden konnte, war mit der sensitiveren

photometrischen Meßmethode ein signifikanter Anstieg des Erythem-Indexes nach Behandlung mit Hypericumöl, nicht jedoch nach Salbenbehandlung nachweisbar.

Das als eher gering einzustufende photosensibilisierende Potential von Johanniskrautpräparaten höheren Hypericingehaltes könnte jedoch bei hellhäutigen Individuen, bei vorgeschädigter Haut, durch die eine verstärkte Permeation des Hypericins möglich ist, und nach ausgedehnter Sonnenbestrahlung klinisch relevant werden (*Schempp et al.*, 2000).

Zur qualitativen Bewertung des phototoxischen Potentials verschiedener Hypericumextrakte wurden diese an menschlichen Keratinozyten gegen bekannt photosensibilisierende Wirkstoffe (z.B. Chlorpromazin) getestet. Nach 24-stündiger Inkubation wurden die Versuchsansätze mit definierten Mengen UVA-Lichts bestrahlt und danach die Vitalität der Zellen in Abhängigkeit von der Substanzkonzentration gemessen. Die  $LC_{50}$  (= Letalkonzentration für 50 % der Zellen) wurde durch 5-Methoxypsoralen und durch Hypericin am deutlichsten erniedrigt, während Hypericum-Gesamtextrakte nur einen mäßigen Effekt hatten (*Siegers et al.*, 1993).

Nach *Brockmöller et al.* (1997) ergibt sich die Empfehlung, bei Intoxikationen mit *Hypericum perforatum* als erste Maßnahme den Patienten für die Dauer von einer Woche vor dem Tageslicht zu schützen.

Eine Studie prüfte an aus Kälberlinsen isoliertem Alpha-Kristallin *in vitro* mögliche Schädigung von Proteinen der Augenlinse durch freie Radikale durch Hypericin ( $5 \times 10^{-5}$  M) ohne und unter Lichtexposition. Unter Lichtbestrahlung traten oxidative Veränderungen des Alpha-Kristallins auf, die mit der Bestrahlungsdauer zunahm (*Schey et al.*, 2000).

Auf weitere mögliche Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Photosensitivität wird im folgenden Abschnitt eingegangen.

### **3.6.2 Subakute und chronische Toxizität**

Ob die für TZA bekannten **kardialen Effekte** wie z.B. die Verlangsamung der intraventrikulären Reizweiterleitung, im Standard-EKG sichtbar an verlängerten QRS-, PR- und QT-Intervallen (*Giardini et al.*, 1979), die zusätzlich die Gefahr eines symptomatischen AV-Blockes bei vorbestehenden Störungen der Reizweiterleitung bergen (*Roose et al.*, 1987), auch unter einer hochdosierten Therapie mit Johanniskrautextrakt relevant werden könnten, wurde von *Czekalla et al.* (1997) an 160 depressiven Patienten systematisch untersucht. In einer



doppelblinden, randomisierten klinischen Vergleichsstudie wurden Tagesdosen von 1800 mg Johanniskrautextrakt (Jarsin<sup>®</sup>300) (Gruppe 1) bzw. 150 mg Imipraminhydrochlorid (Gruppe 2) verabreicht (siehe Studie 16 Anhang (*Vorbach et al.*, 1997)). Jeweils zu Beginn der Medikation und nach 6 Wochen wurde ein EKG von jedem Patienten aufgezeichnet.

In der Hypericum-Gruppe war ein Abnahme der Leitungszeiten (PR-, QRS- und QT-Zeit) meßbar, in der Imipramin-Gruppe dagegen die Zunahme dieser EKG-Parameter. Die Differenz zwischen den Gruppen betrug im Mittel 8 ms im QT-Intervall, 6 ms im PR-Intervall und 5 ms im QRS-Komplex nach 6-wöchiger Behandlung. Bei Patienten mit vorbestehenden pathologischen Befunden im EKG (AV-Block 1. Grades, Schenkelblock, ST/T-Wellen- Abnormalitäten, Tachykardien) zeigte sich in der Hypericum-Gruppe ein signifikanter Rückgang dieser um 14,2 %, während unter der Imipramin-Medikation eine Zunahme um 17,1 % feststellbar war. Besondere Unterschiede der beiden Gruppen zeigten sich in den Symptomen ‚AV-Block I. Grades‘ und ‚ST/T-Wellen-Abnormalitäten‘. Johanniskraut scheint keinen Effekt auf die Vorhoferregung zu haben, da die PR-Zeit nicht signifikant verändert wurde. Ebenso waren keinen verlängerten QRS- und QT-Zeiten zu verzeichnen, damit bewirkte Johanniskraut keine Verzögerung von De- oder Repolarisation.

Verlängerungen der Leitungszeiten können klinisch bedeutsam werden, da so die Vulnerabilitätszeit, während der ventrikuläre Arrhythmien durch verfrühte Erregungsbildung herbeigeführt werden können, verlängert ist (*Han u. Goel*, 1972). Dies ist den Ergebnissen dieser Studie zufolge unter einer Medikation mit Hypericumextrakt nicht zu erwarten.

Als möglichen Hinweis auf **neurotoxische Eigenschaften** von Hypericum wird der Fall einer 35-jährigen Frau berichtet, die nach 4-wöchiger Einnahme von 500 mg/d eines Johanniskrautpräparates an lichtexponierten Hautarealen akute Schmerzen auf Sonnenbestrahlung und Luftzug entwickelte, die den jeweiligen Stimulus im Sinne einer Allodynie überdauerten. Aufgrund fehlender erythematöser Hautläsionen oder anderer motorischer oder sensorischer Störungen wurde die Diagnose einer subakuten toxischen Neuropathie gestellt, die sich erst drei Wochen nach Absetzen des Hypericumpräparates besserte. Die Symptome und der Zeitverlauf der Erkrankung könnten auf Demyelinisierung kutaner Axone, verursacht durch mögliche Neurotoxine aus photodynamisch wirksamen Komponenten, mit nachfolgender

Remyelinisierung hinweisen. Dieser Mechanismus wird beispielsweise für identische Symptome von mit Perazin behandelten Patienten nach Sonnenexposition verantwortlich gemacht, neuronale Biopsien hatten in diesen Fällen Demyelinisierung und axonale Degeneration gezeigt (Bove, 1998).

**Genotoxische Aktivitäten** in Kurzzeittestsystemen wurden für ethanolische Hypericumextrakte nachgewiesen (Schimmer, 1989, Schimmer 1992). Diese sind auf den Inhaltsstoff *Quercetin* zurückzuführen (Poginsky et al., 1988). Mutagene Wirkungen sind für das Quercetin im Ames-Test (*Salmonella typhimurium*) nachgewiesen worden (Schimmer et al., 1992). Kanzerogenitätsstudien mit Quercetin in vivo bei verschiedenen Tieren waren im Gegensatz dazu fast ausschließlich negativ (Schimmer, 1992).

Zu beachten ist hierbei, daß Quercetin weit verbreitet in Pflanzen vorkommt und mit Obst und Gemüse regelmäßig aufgenommen wird. Vor diesem Hintergrund sind die durch die Einnahme von Johanniskrautpräparaten zugeführten Quercetinmengen als eher gering zu erachten (Schimmer, 1992).

Für den Johanniskrautextrakt LI 160 ergaben sich über den Zeitraum von 26 Wochen auch unter der Höchstdosierung von 5 g/kg KG im Tierversuch an Mäusen, Ratten und Hunden keine Hinweise auf reproduktionstoxische und mutagene Effekte (Leuschner, 1995). Weitere Studien mit einem wäßrig-ethanolischen Johanniskrautextrakt mit einem Quercetinanteil von 0,35 mg/g erbrachten in verschiedenen in vitro- und in vivo-Testsystemen für Gen- und Chromosomenmutationen ebenfalls negative Ergebnisse (Okpanyi et al. 1990).

### **3.6.3 Nebenwirkungen von klassischen Antidepressiva unter therapeutisch angewandten Dosen**

Häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) der TZA unter therapeutischen Dosierungen sind beispielsweise:

- anticholinerge Nebenwirkungen, hier besonders Mundtrockenheit und Obstipation
- Benommenheit
- Gewichtszunahme
- orthostatische Dysregulation
- Herzrhythmusstörungen

- Sedierung je nach Präparat

Häufige UAW der SSRI bei therapeutischen Dosierungen:

- Übelkeit, Brechreiz
- Diarrhoe und andere gastrointestinale Störungen
- innere Unruhe, Agitation
- Ein- und Durchschlafstörungen
- Angst
- Tremor

(Möller, 1998)

### **3.6.4 Nebenwirkungen von *Hypericum perforatum***

Nebenwirkungen, wie sie typischerweise für Trizyklika bekannt sind, scheinen unter Medikation mit *Hypericum perforatum* wesentlich seltener aufzutreten und von geringerer Intensität zu sein (Linde u. Mulrow, 2001, Woelk et al., 1993, Vorbach et al., 1997). Hier sind insbesondere die im therapeutischen Alltag vom Patienten häufig unangenehm erlebten anticholinergen Nebenwirkungen zu erwähnen, die unter *Hypericum* offenbar deutlich geringer ausgeprägt sind oder fehlen.

Zur Ermittlung praxisrelevanter Angaben zur Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen dienen Anwendungsbeobachtungen. In einer solchen wurden Daten zu Nebenwirkungen unter therapeutischer Dosierung des Johanniskrautpräparates LI 160 (Jarsin®) 3 x 300 mg/d von 3250 Patienten erhoben, die in insgesamt 663 Arztpraxen (darunter 62 % Praxen für Allgemeinmedizin) behandelt wurden (Woelk et al. 1993). Der Altersmittelwert betrug 51 Jahre, das Patientenalter reichte von 20 bis 90 Jahren. 49 % litten unter leichtem, 46 % unter mittelschwerem und 3 % unter schwerem depressiven Syndrom.

Im Verlauf der Therapie wurden von 79 Patienten (= 2,43 % der Fälle) unerwünschte Arzneimittelwirkungen gemeldet. Am häufigsten wurden als Nebenwirkung gastrointestinale Beschwerden und allergische Reaktionen genannt, des weiteren Müdigkeit und Unruhe. Tabelle 3-8 zeigt die gemeldeten UAW im Überblick.

48 Patienten (1,45 %) brachen die Therapie aufgrund ungenügender Wirkung, Beschwerdefreiheit, UAW oder sonstiger Gründe ab, wobei in diesem Zusammenhang als UAW allergische Reaktionen, Schwindel und gastrointestinale Beschwerden als häufigste Gründe angegeben worden waren.

---

**Unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter n = 3250 Behandlungsfällen**


---

	n	%
Gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit 6, Bauch-/Magenschmerzen 5, Inappetenz 3, Durchfall 2, gastrointestinale Beschwerden 2)	18	0,55
Allergische Reaktionen (Allergie 6, Hautausschlag 6, Pruritus 5)	17	0,52
Müdigkeit	13	0,40
Unruhe	8	0,26
Schwindel	5	0,15
Weitere Nebenwirkungen (Je 2: Mundtrockenheit, Schlafstörungen, Herzklopfen, Schwächegefühl, Verschlechterung der Begleiterkrankung; je 1: Tremor, Kreislaufbeschwerden, Lichtempfindlichkeit, Sehstörungen, Miktionsbeschwerden, Augenbrennen, Euphorie, Verspannung)	18	0,55
<b>UAW insgesamt</b>	<b>79</b>	<b>2,43</b>

Tabelle 3-8: Spontan genannte Nebenwirkungen der Therapie mit 3 x 300 mg/d Jarsin® (nach *Woelk* et al., 1993)

Zum Vergleich: Für synthetische Antidepressiva liegen die Nebenwirkungsraten je nach Präparateklasse und Symptom zwischen 17,6 % (Mundtrockenheit) und 2,5 % (Kopfschmerzen) (*Laux*, 1993).

Für die Beurteilung des spezifischen Zusammenhangs der angegebenen unerwünschten Wirkungen mit der Therapie muß bei den genannten Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden, daß sie auch als Symptome im Rahmen der depressiven Grundkrankheit auftreten können. Dies gilt besonders für ‚Müdigkeit/Unruhe‘ und ‚gastrointestinale Beschwerden‘.

In den klinischen Studien (s. Abschnitt 3.4) traten in den placebokontrollierten Untersuchungen unter der Medikation mit Johanniskraut deutlich weniger UAW auf als in den Vergleichsstudien gegen Trizyklika und SSRI.

*Linde* et al. (1996) geben in ihrer Zusammenfassung von bis 1994 publizierten klinischen Studien für die Gesamtheit der Patienten, die in placebokontrollierten Untersuchungen Hypericum erhalten hatten, eine Nebenwirkungsrate von 4,1 % gegenüber 4,8 % unter Placebo an.

Für die Vergleichsstudien liegen die aktualisierten Raten bei 26,3% unter Hypericum und 44,7% unter Standardantidepressiva (*Linde* u. *Mulrow*, 2001).

Diese Zahlen spiegeln sich auch bei den hier vorgestellten Publikationen wider (s. Abschnitt 3.4 Klinische Studien): Außer bei *Laakmann* (1998) lagen in den placebokontrollierten Arbeiten die Raten der mit Hypericum medizierten Patienten, die Nebenwirkungen angegeben hatten, deutlich unter 5 %. Dies entsprach den Raten der Placebogruppen. In den Vergleichsstudien gaben hingegen 11 %-37 % der Patienten unter Hypericum gegenüber 16 %-64 % unter Standardantidepressiva unerwünschte Wirkungen an.

In Zusammenschau der bisher veröffentlichten randomisierten kontrollierten Studien kann gesagt werden, daß Johanniskrautpräparate ein günstigeres Nebenwirkungsprofil als synthetische Antidepressiva bei kurzzeitiger Anwendung aufweisen und aus den Placebovergleichsstudien der Schluß einer dem Placebo ähnlichen Nebenwirkungsrate gezogen werden darf (*Laakmann* et al., 1998, *Harrer* et al., 1999, *Phillip* et al., 1999, *Schrader* et al., 2000, *Woelk.*, 2000).

In den Tabellen 3-9 bis 3-11 sind die genannten UAW einiger doppelblinder Vergleichsstudien gegen trizyklische Antidepressiva exemplarisch aufgelistet:

	LI (Jarsin®300)	160 Imipramin
Gesamtzahl der UAW	37	83
Anzahl der am häufigsten genannten UAW:		
Mundtrockenheit	3	16
Gastrointestinale Beschwerden	5	9
Müdigkeit	5	8
Schwitzen	0	8
Unruhe	6	6

Obstipation	0	5
Tremor	2	4
Benommenheit	5	2
Palpitationen	0	3
Kopfdruck	0	3
Allergische Hautreaktionen	1	2
Anzahl der Patienten, die UAW angaben (in % der Patienten der Behandlungsgruppe)	25 (23 %)	42 (41 %)

Tabelle 3-9: Anzahl der UAW in den Behandlungsgruppen einer kontrollierten Doppelblindstudie bei 209 Patienten mit schwerer depressiver Episode nach ICD-10 (Vorbach et al., 1997)

	LI 160	Amitriptylin
Anzahl der am häufigsten genannten UAW (Mehrfachnennungen waren möglich):		
Mundtrockenheit	4 (5 %)	32 (41 %)
Schläfrigkeit/Müdigkeit	3 (3 %)	19 (24 %)
Benommenheit/ Antriebsmangel	2 (2 %)	9 (12 %)
Übelkeit/Brechreiz	6 (7 %)	6 (7 %)
Kopfschmerzen	6 (7 %)	2 (3 %)
Obstipation	4 (5 %)	1 (1 %)
Juckreiz	2 (2 %)	1 (1 %)
Anzahl der Patienten, die UAW angaben (in % der Patienten der Behandlungsgruppe)	32 (37 %)	50 (64 %)

Tabelle 3-10: Anzahl der häufiger als einmal angegebenen UAW in den Behandlungsgruppen einer kontrollierten Doppelblindstudie bei 165 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Depression (nach DSM IV) (*Wheatley, 1997*)

	LI 160 (Jarsin®) 3 x 300 mg/d (n = 51)	Maprotilin 3 x 25 mg/d (n = 51)
UAW insgesamt	25	44
Müdigkeit	2	11
Gastrointestinale Beschwerden	8	8
Schwindel/Benommenheit	8	8
Mundtrockenheit	3	7
Herzbeschwerden	0	3
Exantheme	0	2
Sonstige UAW	4	5
Anzahl der Patienten, die UAW angaben (in % der behandelten Patienten)	13 (25 %)	18 (35 %)

Tabelle 3-11: UAW in den Behandlungsgruppen einer kontrollierten Doppelblindstudie mit LI 160 gegen Maprotilin bei 102 Patienten. Als „sonstige UAW“ wurden unter dem Hypericumpräparat Agoraphobie, Merkschwäche, Alpträume und Obstipation, unter Maprotilin Schweregefühl der Beine, Kopfschmerzen, Dysphorie, kalte Hände und Füße und Antriebsmangel je einmal genannt (*Harrer et al.*, 1993)

Aus den obigen Tabellen wird deutlich, daß das Übergewicht der Nebenwirkungen unter den klassischen Substanzen in erster Linie durch häufigeres Auftreten von anticholinergen Nebenwirkungen und Sedierung (präparateabhängig) verursacht wird, während sich bei den eher unspezifischen Symptomen (gastrointestinale Beschwerden, Schwindel, Benommenheit) keine Unterschiede zwischen den Hypericumzubereitungen und den trizyklischen Präparaten ergaben.

Auch in den vorliegenden drei Vergleichsstudien gegen SSRI war der Trend zu einem der Referenzsubstanz ähnlichen Nebenwirkungsprofil der Hypericumpräparate sichtbar (*Harrer et al.*, 1999, *Brenner et al.*, 2000, *Schrader et al.*, 2000). Bei diesen Studien wurden in den Hypericumgruppen ebenfalls geringere UAW-Raten dokumentiert, allerdings weniger akzentuiert als bei den Trizyklika-Vergleichsstudien. Unter den SSRI wie unter Hypericum (wenn auch bei letzterem seltener) wurden als häufigste Nebenwirkungen Schwindel, innere Unruhe, Übelkeit, Durchfälle und Schlafstörungen genannt.

Für die **laboranalytischen Sicherheitsparameter** Blutbild, Kreatinin, GOT, GPT,  $\gamma$ -GT, AP, Blutdruck/Puls und EKG, die bei der Therapie mit Antidepressiva üblicherweise kontrolliert werden, ergaben sich in den Hypericumgruppen der klinischen Studien bei keinem Patienten klinisch relevante bzw. mit der Hypericumtherapie in Verbindung gebrachte Veränderungen.

### **3.6.5 Psychische Nebenwirkungen**

Antidepressiva sind grundsätzlich befähigt, je nach Substanzprofil produktiv-psychotische Symptome, das Umkippen der Depression in eine Manie oder, vor allem in höherer Dosierung und/oder in Kombination mit anderen anticholinergen Substanzen, pharmakogene Delirien auszulösen.



Für *Hypericum perforatum* werden 8 Einzelfälle von **hypomanischen** und **manischen Syndromen** unter Einnahme von *Hypericum* berichtet (*Moses u. Mallinger, 2000, Nierenberg et al., 1999, O’Breasail u. Argouarch, 1998, Schneck, 1998*). Einige der Patienten hatten anamnestisch bereits an manischen Zustandsbildern gelitten. Exemplarisch soll der Fall einer 47-jährigen Frau dargestellt werden, welche an langjähriger Panikstörung und Depressionen gelitten hatte, die zunächst mit Alprazolam (6,25 mg/d) und Paroxetin (20 mg/d), später mit Sertralin (75 mg/d) behandelt worden war, worunter die Panikattacken remittierten. Aufgrund der Entwicklung von Unruhe und Schlaflosigkeit wurde Sertralin nach einigen Monaten auf 50 mg/d reduziert, die neuen Symptome verschwanden daraufhin. Die Patientin setzte Sertralin kurz danach jedoch ab, da sie unter anhaltenden Nebenwirkungen auf sexuellem Gebiet litt. Eine Woche nach Absetzen des SSRI begann sie eine Johanniskrautmedikation (0,1 % Extraktlösung), worunter sie nach 10 Tagen Agitiertheit, vermindertes Schlafbedürfnis, Denkstörungen, Reizbarkeit und aggressives Verhalten entwickelte. Es wurde die Diagnose eines hypomanischen Zustandsbildes gestellt. Innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen des *Hypericum*präparates verschwanden die Symptome wieder. Der Autor diskutiert den klaren zeitlichen Zusammenhang der neu begonnenen *Hypericum*medikation bei der Patientin, die offenbar eine Vulnerabilität für psychomotorische Aktivierung unter mäßigen Sertralindosen aufwies, welche aber während des Sertralin-Washouts vollständig verschwand, um darauf 10 Tage nach Beginn der Medikation mit *Hypericum* erneut die gleichen Symptome zu entwickeln. Weiterhin ist es unwahrscheinlich, daß das Absetzen des Sertralin oder eine Sertralin-*Hypericum*-Interaktion für die zweite hypomanische Episode verantwortlich war aufgrund der Washout-Periode und der Rückbildung der Symptome in diesem Intervall (*Schneck, 1998*).

### **3.6.6 Einfluß von *Hypericum perforatum* auf Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen**

Während der Depression sind häufig verschiedene Komponenten des kognitiven Leistungsvermögens wie Konzentrations- und Merkfähigkeit beeinträchtigt. Andererseits können Psychopharmaka Konzentrationsvermögen und Aufmerksamkeit zusätzlich negativ beeinflussen (*Louwerens et al., 1986*). Hierdurch sind das einwandfreie Bedienen von Maschinen ebenso wie das Führen von

Kraftfahrzeugen oft nicht mehr gewährleistet, was zu Einschränkungen der Patienten in ihrer Berufsausübung und im Alltag führen kann.

*Schmidt* und *Sommer* (1993) prüften eine mögliche Beeinflussung der Fahrtüchtigkeit von 65 leicht bis mittelschwer depressiven Patienten durch den Johanniskrautextrakt LI 160 (Jarsin<sup>®</sup>, 3 x 300 mg/d) placebokontrolliert über einen Zeitraum von 6 Wochen. Eingesetzt wurden das Wiener Determinationsgerät nach Mierke (WDG), das als weitgehend intelligenzunabhängiger Test in der Verkehrsmedizin zur Evaluierung einerseits komplexer automatisierter Mehrfachwahlreaktionen, wie sie vom Kraftfahrer im Straßenverkehr verlangt werden, andererseits zur Beurteilung der Konzentration unter Belastung zur Anwendung kommt. Beide Stichproben verbesserten sich im WDG um 2 Tempostufen. Dies entspricht dem bekannten Übungseffekt für dieses Testverfahren. Auch im d2 zeigte sich eine Verbesserung um etwa 25 % in beiden Gruppen, was wiederum im Bereich des Trainingseffektes liegt. Aufmerksamkeit, Konzentrationsvermögen und Reaktion wurden somit durch den Extrakt nicht beeinflusst

Ebenfalls das kognitive Leistungsvermögen sollte in einer weiteren placebokontrollierten Doppelblindstudie bei 50 depressiven Patienten unter der 4-wöchigen Therapie mit einem Johanniskrautextrakt mittels des Kurztestes für Allgemeine Basisgrößen der Informationsverarbeitung (KAI) beurteilt werden (*Lehrl* et al., 1993).

Beide Behandlungsgruppen zeigten eine Steigerung der vom KAI erfaßten kognitiven Basiskapazitäten, die unter dem Verum im Trend größer war als unter Placebo. Somit konnte auch hier ein sedierendes Potential für diesen Extrakt ausgeschlossen werden.

*Schmidt* et al. (1995) fanden für das Johanniskrautpräparat Psychotonin<sup>®</sup>M in der Dosierung 3 x 30 Tropfen/d bei 31 ängstlich depressiven Patienten sogar eine relativ höhere kognitive Leistungssteigerung nach 4 Wochen Therapie gegenüber den unmedizierten gesunden Kontrollen (n=31). Das Ausgangsniveau der Leistungswerte im WDG war in der Gruppe der Depressiven unter dem der gesunden Kontrollen gelegen. Nach 4 Wochen zeigten beide Gruppen eine erhöhte Leistung, wobei sich die Leistung der Depressionsgruppe der Placebogruppe angeglichen hatte und somit eine deutlichere Steigerung aufwies.

### 3.6.7 Wechselwirkungen

Unter Antidepressiva können Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka, insbesondere mit Sedativa und Hypnotika oder Alkohol auftreten. Auch sind Wechselwirkungen antidepressiv wirksamer Substanzen untereinander bekannt, z.B. führt die Kombination von trizyklischen Antidepressiva mit Monoaminoxidasehemmern zu einer Verstärkung verschiedener Wirkungen dieser Stoffe. Auch für Johanniskrautpräparate sind Interaktionen mit anderen Substanzen, z.B. Antidepressiva grundsätzlich denkbar, beispielsweise ein verstärkter photosensibilisierender Effekt bei Kombination mit entsprechenden Arzneimitteln (z.B. Tetrazykline) (Schulz, 1995).

Daten zu möglichen Wechselwirkungen liegen seit jüngster Zeit für Carbamazepin, Digoxin, Theophyllin, Cyclosporin, SSRIs und Indinavir vor. Obwohl die Ergebnisse einer offenen Untersuchung zu Effekten einer Behandlung mit zunächst 400 mg/d **Carbamazepin** über 14 Tage und anschließend zusätzlich 3 x 300 mg Hypericumextrakt (Lot 91021, Hypericum Buyers Club, Los Angeles, California, U.S.A., standardisiert auf 0,3 % Hypericin) für weitere 14 Tage bei 8 gesunden Probanden keine signifikanten Unterschiede in den untersuchten kinetischen Parametern der Carbamazepin-Clearance unter Komedikation mit Johanniskraut erbrachten, empfehlen die Autoren ein Monitoring der Carbamazepin-Plasmakonzentration, wenn unter zusätzlicher Medikation mit Hypericum Wirkungsverlust oder neu aufgetretene Nebenwirkungen berichtet werden, da die Carbamazepin-Clearance bei einem Probanden unter Hypericum um 24 % gesteigert war (Burstein et al., 2000).

In einer placebokontrollierten, einfachblinden Studie im Parallelgruppendesign konnte gezeigt werden, daß die multiple Gabe des Hypericumextraktes LI 160 zu einer signifikanten Erhöhung der **Digoxin**-Clearance führte. Nach Erreichen der Steady-State-Konzentration für Digoxin nach 5 Tagen bei gesunden Versuchspersonen waren sowohl die AUC<sub>(0-24)</sub> wie auch die Werte für C<sub>max</sub> und C<sub>trough</sub> unter einer Medikation mit 0,25 mg/d Digoxin in Kombination mit 900 mg/d LI 160 (n = 13) gegenüber Digoxin und Placebo (n = 12) nach 10 Tagen, nicht jedoch nach einmaliger Gabe signifikant vermindert. Die konstante Eliminationshalbwertszeit von Digoxin könnte hierbei einen vorwiegenden Einfluß der Hypericum-Komedikation auf Absorption und Verteilung widerspiegeln. Eine zunehmende Reduktion der

Digoxin-Blutspiegel während des Medikationszeitraums weist auf einen Induktionsmechanismus hin (*Johne et al., 1999*).

Zu Wechselwirkungen von Johanniskrautpräparaten mit dem Immunsuppressivum **Cyclosporin** liegen derzeit vier Einzelfallberichte eines nieren-, eines leber- und zweier herztransplantierten Patienten vor. Dabei war es jeweils unter zeitlich korrelierter Neueinnahme von Johanniskrautpräparaten zu plötzlichen deutlichen Abfällen zuvor monatelang stabiler Blutspiegel von Cyclosporin, einem Standardtherapeutikum zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen, das einen engen therapeutischen Bereich aufweist, gekommen. Die Cyclosporinplasmakonzentrationen ließen sich unter fortgeführter Hypericummedikation in einem Fall auch durch Dosiserhöhung nicht in einen suffizienten Bereich anheben, in einem zweiten Fall nur durch Verdoppelung der Dosis, was verschiedene Nebenwirkungen nach sich zog. Drei der vier Patienten erlitten aufgrund der niedrigen Cyclosporinspiegel akute Abstoßungsreaktionen, die sich erst nach Absetzen der Johanniskrautpräparate mit konsekutiver Normalisierung der Cyclosporinspiegel und der benötigten –dosen, in einem Fall erst nach Veränderung des therapeutischen Regimes zurückbildeten (*Breidenbach et al., 2000, Karliova et al., 2000, Ruschitzka et al., 2000*).

Die in einem Falle erhobene Zeitkinetik spricht für einen gesteigerten Cyclosporin A-Metabolismus nach normaler Resorption (*Karliova et al., 2000*).

Ebenfalls zu einer signifikanten Absenkung der Blutspiegel führte ein Hypericumpräparat bei **Indinavir**, einem in der HIV-Therapie eingesetzten Proteaseinhibitor, in einer offenen Studie bei 8 gesunden Probanden. Die Versuchspersonen hatten zunächst zur Erreichung des Steady-States 4 x in 8 –stündigem Abstand 800 mg Indinavir oral erhalten, danach wurden verschiedene kinetische Parameter im Zeitverlauf bestimmt. Es schloß sich eine 14tägige Monotherapie mit 3 x 300 mg/d Johanniskrautextrakt (Lot 190217, Hypericum Buyers Club, L.A., Calif., U.S.A) an. Nach der darauffolgenden Wiedereindosierung des Indinavir bis zum Steady-State unter fortlaufender Medikation mit Hypericum wurden erneut kinetische Parameter des Indinavir erhoben. Hypericum verminderte die  $AUC_{(0-8)}$  des Proteaseinhibitors um im Mittel 57 % und senkte die extrapolierte  $C_{trough}$  um 81 %. Eine Reduktion dieser Größenordnung könnte, so die Autoren, zur Entwicklung einer Medikamentenresistenz und eines Behandlungsmißerfolges führen (*Piscitelli et al., 2000*).

In einer Studie zur Pharmakokinetik von **Amitriptylin** (150 mg/d über 12 d) konnte nach 12-tägiger Vorbehandlung mit Hypericumextrakt (900 mg/d) eine um 22 % verminderte AUC nachgewiesen werden gegenüber der Monotherapie mit Amitriptylin. Die AUC des Metaboliten Nortriptylin war um 41 % vermindert (*Johne et al.*, 2000).

*Bon et al.* (1999) und *Ernst et al.* (1999) dokumentierten 5 Fälle von Zwischenblutungen bei Frauen, die **orale Kontrazeptiva** einnahmen. Dies waren in allen Fällen niedrig dosierte Östrogenpräparate (30 µg Ethinylöstradiol). Es könnte eine Wirkungsabschwächung oraler Kontrazeptiva durch Johanniskrautpräparate vermutet werden. Diese These verifizierende Daten liegen aktuell jedoch nicht vor.

Bei einer Testperson fiel die AUC von freiem **Phenprocumon** im Plasma (Einmalgabe von 12 mg an Tag 11) nach 10tägiger Vorbehandlung mit Johanniskraut signifikant um 17 % ab (*Maurer et al.*, 1999).

6 andere Fallberichte weisen auf erhöhte serotonerge Effekte bei Komedikation von Hypericum mit **selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern** (Paroxetin, Sertralin oder Nefazodon) hin, die insbesondere bei älteren Patienten zu zentralem bzw. peripherem Serotoninsyndrom mit motorischer Unruhe, Tremor und gastrointestinalen Symptomen führten (*Gordon*, 1998, *Lantz et al.*, 1999).

Das Auftreten möglicher Interaktionen von Hypericum perforatum mit **Alkohol** wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie im Cross-over-Design untersucht. Erfasst werden sollten Veränderungen solcher Leistungen, die für das Führen von Kraftfahrzeugen und das Bedienen von Maschinen erforderlich sind.

Die Dosierung des Johanniskrautpräparates LI 160 betrug 3 x täglich 300 mg. 32 gesunde Probanden unterzogen sich bei einer Blutalkoholkonzentration zwischen 0,45 ‰ und 0,8 ‰ psychomotorischen Tests am Wiener Determinationsgerät nach Mierke, dem Test d2 nach Brickenkamp und dem Tracking-Reaktionstest. Hauptzielparameter war die Reaktionszeit am Wiener Determinationsgerät. Beide Gruppen zeigten einen geringfügigen Leistungszuwachs, der für beide Gruppen statistisch äquivalent war. Damit konnte eine Wechselwirkung von Hypericum perforatum und Alkohol auf die psychomotorische und mentale Leistung in dieser Testanordnung ausgeschlossen werden (*Schmidt et al.*, 1993).

### 3.6.8 Mechanismen der Wechselwirkungen

Mischfunktionelle mikrosomale Monooxygenasen, die Cytochrom P 450-Enzyme, stellen die wichtigsten Katalysatoren für Phase I-Reaktionen von Antidepressiva und anderen Pharmaka dar. Innerhalb der Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzym-Familie existiert eine Vielzahl von Isoenzymen mit überlappender Substratspezifität. Aus einer individuell unterschiedlichen Ausstattung der Leber mit Cytochrom P 450 Enzymen resultiert die Individualität im Metabolismus von Medikamenten.

Besondere Bedeutung kommt hierbei dem CYP3A4 zu, dem quantitativ am stärksten repräsentierten Isoenzym, das in den Metabolismus von mehr als 50 % aller konventionellen Pharmaka einbezogen und für die meisten klinisch signifikanten Medikamenteninteraktionen verantwortlich ist. Von zahlreichen Antidepressiva sind klinisch relevante Interaktionen mit P 450-Isoenzymen bekannt.

Aktuell liegen Daten aus sieben Veröffentlichungen zu direkten und indirekten Effekten einzelner Inhaltsstoffe und Johanniskrautgesamtextrakte auf die Cytochrom P 450-Isoenzyme CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 und CYP3A4 sowie das intestinale P-Glycoprotein vor. Der intestinale P-Glycoprotein/MDR1 Drug-Transporter begrenzt durch Auswärtstransport die Absorption zahlreicher klinisch wichtiger Pharmaka.

Die meisten Arbeiten betreffen die Auswirkungen von *Hypericum* auf das Isoenzym CYP3A4, dabei berichten fünf Studien von einer möglichen oder nachgewiesenen **Erhöhung der Enzymaktivität**, zwei von deren Inhibition durch Johanniskrautextrakte oder -inhaltsstoffe.

*Moore et al.* (2000) und *Wentworth et al.* (2000) konnten *in vitro* zeigen, daß die Johanniskrautpräparatextrakte sowie *Hyperforin* potente Liganden und Aktivatoren zweier im Zellkern vorkommender Rezeptoren sind, die die Expression der CYP3A4 bzw. CYP3A regulieren, des Pregnan-X-Rezeptors (PXR) und des Steroid-X-Rezeptors (SXR). Drei verschiedene in den U.S.A. kommerziell erhältliche Johanniskrautextrakte aktivierten den PXR und induzierten die CYP3A4-Expression in humanen Hepatozyten vergleichbar der Referenzsubstanz Rifampicin, einem anerkannten Aktivator der PXR und der CYP3A4-Expression. Von den getesteten Einzelkomponenten des Johanniskrauts konkurrierte namentlich *Hyperforin* mit hoher Affinität mit dem Radioliganden [<sup>3</sup>H]SR12813 um die Bindung an den PXR mit einer Inhibitionskonstante  $K_i$  von 27 nM und damit in einem Konzentrationsbereich, der

weit unter dem beim Menschen unter therapeutischen Dosen möglichen liegt (*Moore et al.*, 2000).

Ebenfalls eine dem Rifampicin vergleichbare Erhöhung der SXR-vermittelten transkriptionalen Aktivität (Rifampicin: 7,5-fach, Hypericum-Extrakt: 5-fach) und damit der CYP3A4-Expression fanden *Wentworth et al.* (2000). Es ließ sich zeigen, daß dieser Effekt durch direkte Bindung an die geprüfte Rezeptorbindungsdomäne am SXR vermittelt wird. Als aktive Einzelsubstanz konnte *Hyperforin*, nicht jedoch Hypericin bestimmt werden, ersteres aktivierte das geprüfte Rezeptorhybrid 7,5-fach gegenüber den Kontrollen.

*In vivo* ermittelten *Roby et al.* (2000) und *Dürr et al.* (2000) gleichfalls eine Induktion des CYP3A4. Um den Effekt von Hypericum auf die CYP3A4 beim Menschen zu bestimmen, wurde bei 13 jungen gesunden Probanden in einer offenen Studie das Verhältnis von 6 $\beta$ -Hydroxykortisol zu Kortisol im 24 h Sammelurin vor und nach 14-tägiger Monotherapie mit Hypericumextrakt (3 x 300 mg/d, Lot 180632, Hypericum Buyers Club, L.A., Calif., U.S.A., standardisiert auf 0,3 % Hypericin) evaluiert. Die 6 $\beta$ -Hydroxykortisolexkretion stellt einen Marker der CYP3A4-Aktivität dar (*Kovacs et al.*, 1998). Nach 14 Tagen Behandlung mit Hypericum war das 6 $\beta$ -Hydroxykortisol/Kortisol-Verhältnis im Urin signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht von 7,1 auf 13. Dieser Anstieg war bis auf eine Ausnahme bei allen Probanden meßbar. Die Autoren werten diesen Effekt als Hinweis auf eine CYP3A4-Induktion durch die Therapie (*Roby et al.* 2000).

In einer präklinischen Studie führte die Gabe von Hypericumextrakt (1000 mg/kg KG) über 14 Tage bei Ratten zu einer 3,8-fachen Zunahme der P-Glykoprotein/MDR1-Transporter-Expression und einer 2,5-fachen Zunahme der hepatischen CYP3A2-Expression.

In der nachfolgenden klinischen Studie erhielten 8 gesunde männliche Versuchspersonen über 14 Tage 3 x 300 mg/d des Johanniskrautextraktes LI 160 (0,3 % Gesamthypericin). Die Messung des duodenalen P-Glykoprotein/MDR1 und der CYP3A4 zeigte eine 1,4- und 1,5-fache Erhöhung der Expression. Ebenso konnte die funktionelle Aktivitätserhöhung der hepatischen CYP3A4 um das 1,4-fache mittels Erythromycin-Atemtest nachgewiesen werden. Gleichzeitig wurde die orale Bioverfügbarkeit von Digoxin (jeweils einmalige Gabe von 0,5 mg vor und nach 14-tägiger Hypericummedikation) reduziert (Verminderung der AUC<sub>(0-7)</sub> um 18 %).

In einer weiteren Prüfung wurde der Frage nach möglichen inhibitorischen Fähigkeiten von Johanniskraut auf die CYP3A4 und die CYP2D6 nachgegangen durch Messung des Verhältnisses der Abbauprodukte des Substrates Dextromethorphan (30 mg oral, CYP2D6-Aktivität) im 8h Sammelurin und der kinetischen Parameter von Alprazolam (1 mg, n = 3; 2mg, n = 4; oral, (CYP3A4-Aktivität)) unter Monotherapie und unter Komedikation mit Hypericumextrakt (Solaray®, Park City, UT, 0,3 % Hypericin, 3 x 300 mg/d, über 4 Tage). Weder das Verhältnis von Dextromethorphan zu Dextrorphan im Urin noch die erhobenen kinetischen Parameter von Alprazolam im Plasma zeigten signifikante Unterschiede vor und nach Hypericumgabe. Jedoch konnte unter 2 mg Alprazolam bei 3 von 4 Probanden ein Trend zu verminderter AUC nach Johanniskrautbehandlung festgestellt werden, ebenso waren die  $t_{max}$ -Werte, die Zeit bis maximale Stoffkonzentrationen erreicht sind, bei 5 von 7 Probanden erniedrigt. Die Autoren kommen deshalb zu der Aussage, daß Hypericumextrakt in üblichen Dosen weder CYP2D6 noch CYP3A4 inhibiert (Markovitz et al., 2000).

Im Gegensatz zu den oben aufgeführten Studien ermittelten Obach et al. (2000) *in vitro* mittels Mikrosomenassays für verschiedene kommerziell erhältliche Extrakte und einzelne Extraktfraktionen inhibitorisches Potential bezüglich der Enzyme CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, und CYP3A4. Die Extrakte inhibierten jedes der 5 Enzyme, dabei CYP2D6, CYP2C9 und CYP3A4 stärker als CYP1A2 und CYP2C19. Von den Extraktfraktionen waren jene, die das Flavonoid 13,118-Biapigenin sowie Hyperforin und Hypericin enthielten, potente Inhibitoren verschiedener Oxygenasen. 13,118-Biapigenin inhibierte die Aktivität von CYP3A4, CYP2C9 und CYP1A2 kompetitiv mit  $IC_{50}$ -Werten von 0,082  $\mu$ M, 4,0  $\mu$ M und 3,7  $\mu$ M (jeweilige  $K_i$ -Werte: 0,038  $\mu$ M, 0,32  $\mu$ M und 0,95  $\mu$ M). Hyperforin inhibierte die Aktivität von CYP2D6 nichtkompetitiv ( $IC_{50}$ : 1,6  $\mu$ M,  $K_i$  = 1,5  $\mu$ M) und CYP2C9 sowie CYP3A4 kompetitiv ( $IC_{50}$ : 4,4  $\mu$ M und 2,3  $\mu$ M,  $K_i$  = 1,8  $\mu$ M und 0,48  $\mu$ M). Für das Hypericin ließ sich ebenfalls kompetitive Inhibition verschiedener Enzyme ermitteln, ebenfalls mit  $K_i$ -Werten < 10  $\mu$ M.

Eine weitere Studie berichtet desgleichen von Inhibition des CYP3A4 durch einen Hypericumextrakt *in vitro*, da jedoch keine genauen Konzentrationsangaben bzgl. des Extraktes gemacht werden, kann nur erwähnt werden, daß Hypericum innerhalb der 21 überprüften Pflanzenextrakte die zweitstärkste Inhibitionspez aufwies. Hypericin hemmte das Isoenzym mit einer  $IC_{50}$  von 0,33 nM, andere



Hypericum-einzelkomponenten waren in dieser Studie nicht untersucht worden (*Budzinsky et al.*, 2000).

Der Fall einer 42-jährigen Patientin, die nach Beginn einer Medikation mit Hypericumextrakt (standardisiert auf 0,3 % Hypericine) ihre **Theophyllindosis** von zuvor 600 mg/d auf bis zu 1600 mg/d steigern mußte, um die äquivalente klinische Wirksamkeit zu erzielen (Theophyllinplasmakonzentrationen unter Hypericummedikation mit Theophyllindosen bis 1600 mg/d: 9,2 µg/ml, nach Absetzen des Johanniskrautpräparates: 19,6 µg/ml), führte zur in vitro-Untersuchung der Grundlage der Interaktion zwischen Johanniskraut und Theophyllin an humanen Hepatomzellen. Geprüft wurde die mögliche Wechselwirkung des für die Theophyllin-Clearance notwendigen hepatischen P 450 Isoenzym CYP1A2 mit Hypericin, welches als polycyclische aromatische Hydrocarbonsäure Substanzen ähnelt, die zur CYP1A-Enzyminduktion befähigt sind. Diese Induktion wird über die transkriptionale enhancer-Sequenz XRE (xenobiotic response element) vermittelt, die sich in der Promotor-Region dieses Enzyms findet (*Eaton et al.*, 1995). Mittels eines syntetischen Genpromotor-Konstrukts, das zwei XREs und Chloramphenicol-Acetyltransferase (CAT) cDNA enthielt und mit Hypericin inkubiert wurde, konnte anhand der (bei 125 µM Hypericin) 5,2-fach gesteigerten CAT-Aktivität die Induktionswirkung von Hypericin über XRE nachgewiesen werden (*Nebel et al.*, 1999).

### **3.6.9 Johanniskraut in Schwangerschaft und Stillzeit**

Bisher liegen nur äußerst spärliche Daten zur antidepressiven Therapie mit Johanniskraut während Schwangerschaft und Stillzeit vor. Die Johanniskrautpräparate der Roten Liste sind daher hierfür bisher nur eingeschränkt bzw. mit strenger Indikationsstellung einsetzbar.

Ein erhöhter Uterustonius unter Gabe von Hypericum wurde bei Tieren beobachtet (*Shipochliev*, 1981).

Der Vergleich von Mäusen, die ab 2 Wochen vor Gestationsbeginn und während der Gestationszeit die hohe Dosis von 180 mg/kgKG Hypericumextrakt oder Placebo erhalten hatten, zeigte keinen Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Geburtsgewichtes, der Reife bei der Geburt, Körperlänge oder Kopfumfang und des postnatalen Wachstums der Neugeborenen. Ebenso wenig waren Unterschiede in den nachfolgenden Entwicklungsmeilensteinen der jungen Mäuse feststellbar.

Desgleichen blieben die Reproduktionsfähigkeit der ersten Generation sowie die Geburtsparameter und postnatales Wachstum und Entwicklung der zweiten Mausgeneration durch *Hypericum* unbeeinflusst (*Rayburn et al.*, 2001).

*Grush et al.* (1998) berichten aus den U.S.A. den Fall einer Patientin, die ab der 24. Schwangerschaftswoche ein Johanniskrautpräparat (900 mg/d) einnahm und bis auf eine späte Thrombopenie (88000 Thrombozyten/ $\mu$ l) eine unauffällige Schwangerschaft durchlief. Nach komplikationsloser Geburt eines gesunden Kindes unterbrach sie zunächst die *Hypericum*medikation und begann zu stillen. Nach 20 Tagen nahm sie erneut 300 mg/d eines *Hypericum*extraktes ein. Das Assessment zum Verhalten des Neugeborenen am 4. und 33. Lebenstag zeigte keine Auffälligkeiten.

Eine andere schwangere Frau, die aufgrund therapierefraktärer rezidivierender Depressionen mit Fluoxetin-Hydrochlorid und Methylphenidat-Hydrochlorid mediziert war, hatte wegen Ängsten vor möglichen toxischen Auswirkungen auf den Fetus ohne ärztliche Rücksprache die o.g. Medikation abgesetzt und eine Therapie mit *Hypericum*extrakt (900 mg/d) begonnen.

*Grush et al.* thematisieren die Problematik der Selbstmedikation aus Überzeugung der Sicherheit der Johanniskrautpräparate ohne vorherige Arztkonsultation und warnen vor einem Einsatz von Johanniskrautpräparaten während der Schwangerschaft solange seine reproduktive Sicherheit gründlicher evaluiert werden muß. Trizyklische Antidepressiva und Fluoxetin können in diesem Zusammenhang sicherere pharmakologische Alternativen darstellen.

### ***3.6.10 Stellung des *Hypericum perforatum* in nationalen und internationalen Richtlinien zur Behandlung der Depression***

Die derzeit gültigen Behandlungsrichtlinien zur Depressionsbehandlung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), der American Psychiatric Association (APA) und der Canadian Psychiatric Association (CPA) kommentieren *Hypericum perforatum* vor dem Hintergrund der jeweils zum Zeitpunkt der Herausgabe aktuellen Datenlage. Tabelle 3-12 zeigt eine Übersicht über die inhaltliche Stellungnahme und Wertung des *Hypericum perforatum* in den genannten Leitlinien.

	Beurteilung	Nebenwirkungen	Wechselwirkungen	Kontraindikationen	Dosierung	Empfehlung
<b>WFSBP</b> ( <i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry</i> ) Depressionsleitlinien Teil I 2002	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Evidenzklasse A (hohe Evidenz) für Wirksamkeit bei leichten bis mittelschweren depressiven Störungen</li> <li>•nur wenige Daten zu Wirksamkeit und UAW bei mittel- und langfristiger Gabe</li> <li>•unterschiedliche Wirkpotenz verschiedener Präparate möglich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•seltener als unter TZA</li> </ul>	<p>Sind zu beachten und für eine Anzahl medikamentöser Substanzen bekannt. Beispielhaft werden genannt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Senkung der Blutspiegel von TZA</li> <li>•Senkung der Blutspiegel antiretroviraler Substanzen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•nicht empfohlen bei schweren Depressionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Standarddosierungen in klinischen Studien: 600-900 mg/die</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Behandlungsalternative für Patienten, die eine Behandlung mit herkömmlichen Antidepressiva ablehnen</li> </ul>
<b>DGPPN</b> ( <i>Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde</i> ) Behandlungsleitlinien für Affektive Erkrankungen Band 5 2000	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Sondergruppe der Phytotherapeutika</li> <li>•Wirksamkeit in der Akutphase bei leichten, unipolaren depressiven Erkrankungen belegt</li> <li>•Wirkeintritt in Vergleich zu definierten Antidepressiva offenbar verzögert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•nebenwirkungsarm</li> <li>•Photosensibilisierung</li> </ul>	Keine Angabe	<ul style="list-style-type: none"> <li>•sind nicht bekannt</li> </ul>	Keine Angabe	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Therapieoption als erstes Präparat für Pat., die eine Behandlung mit herkömmlichen Antidepressiva ablehnen</li> <li>•nur standardisierte Extrakte</li> </ul>

<p><b>APA</b> (American Psychiatric Association) Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depression 2<sup>nd</sup> Edition, Teil B 2003</p>	<p>• antidepressive, Placebo überlegene und niedrig dosierten (30-150 mg/die) trizyklischen Antidepressiva vergleichbare Wirksamkeit • Unterschiede in Extraktzubereitungen erschweren Dosisvergleiche und die Identifikation optimaler Wirkdosen</p>	Keine Angabe	<p>• Sicherheit und Wirksamkeit bei kombinierter Anwendung mit anderen Antidepressiva bisher nicht bekannt</p>	<p>• gleichzeitige Gabe von MAOH</p>	<p>• Studien- dosierungen: 300-1800 mg</p>	Keine Angabe
<p><b>CPA</b> (<i>Canadian Psychiatric Association</i>) Clinical Guidelines for the Treatment of Depressive Disorders Teil IV 2001</p>	<p>• Biologisches Therapieverfahren • Evidenz für Wirksamkeit bei milden Depressionsformen und Äquivalenz gegenüber niedrigdosierten TZA in Kurzzeittherapie gemäß Level 1 (hohe Evidenz) • Einschränkungen: Metaanalysen schlossen auch minderwertige Studien ein, eine Studie zeigte keine Wirksamkeit bei mittelschweren Depressionen • freie Erhältlichkeit</p>	Keine Angabe	<p>• weniger häufig als unter TZA • hypomane Zustände • Serotoninsyndrom bei Kombination mit SSRI</p>	<p>• WW werden aufgrund freier Erhältlichkeit nicht systematisch erfaßt • Herabsetzung der Wirksamkeit verschiedener Substanzen (Immunregulierende Substanzen, Antikoagulantien, Antiinfektiva)</p>	<p>• für schwere Depressionsformen nicht empfohlen (Evidenz Level 2) • nur mit Vorsicht Kombination mit anderen Antidepressiva</p>	Keine Angabe

Tabelle 3-12: Übersicht zur Stellung von *Hypericum perforatum* in Leitlinien nationaler und internationaler psychiatrischer Gesellschaften zur Behandlung der Depression

---

## 4 Diskussion

### 4.1 Kinetik einzelner Inhaltsstoffe

#### 4.1.1 *Hypericin, Pseudohypericin und Hyperforin*

Nähere Daten zum kinetischen Verhalten wurden bisher lediglich für die Hypericumkomponenten *Hypericin*, *Pseudohypericin* und *Hyperforin* erhoben.

Die orale Aufnahme dieser Einzelstoffe führt zu intestinaler Resorption mit meßbaren Blutspiegeln. Im Hinblick auf die erwünschte systemische Bioverfügbarkeit ist die orale Applikationsform für therapeutische Zwecke folgerichtig möglich, (*Biber et al.*, 1998, *Staffeldt et al.*, 1993, *Kerb et al.*, 1996, *Franklin et al.*, 1999).

Aller Voraussicht nach können, den vorliegenden Daten entsprechend, mit einer in der therapeutischen Praxis üblichen 3 x täglichen Einnahme aufgrund der Halbwertszeiten konstante Wirkspiegel aufgebaut werden.

Des weiteren zeigen die unter mittelfristiger Dauertherapie ermittelten Konzentrations-Zeitverläufe, daß im üblichen Dosierungsintervall von 5 h keine bedenkliche Kumulation der genannten Stoffe zu erwarten ist (*Staffeldt et al.*, 1993, *Kerb et al.*, 1996, *Biber et al.*, 1998).

Allerdings muß zu bedenken gegeben werden, daß aufgrund der langen Halbwertszeiten von *Hypericin* und *Pseudohypericin* kumulative Effekte, für die einzelnen Stoffe in unterschiedlicher Ausprägung, grundsätzlich möglich sind.

Hinweise dafür lieferten allerdings lediglich *Staffeldt et al.* (1993), die eine nicht-lineare Kinetik bei Dosissteigerung für *Hypericin* (nicht für *Pseudohypericin*) zeigten, wie sie beispielsweise auch für Phenytoin und Theophyllin bekannt ist (*Mullen*, 1978). Diesen zur verabreichten Dosis überproportionalen Anstieg der AUC, der bei Überdosierung bedeutsam werden könnte, konnten zwei andere Arbeitsgruppen nicht bestätigen. Sie fanden lineare Kinetiken für das *Hypericin* (*Kerb et al.*, 1996, *Brockmöller et al.*, 1997).

Möglicherweise spielen in diesem Zusammenhang individuelle Vorgänge im Metabolismus des *Hypericin* eine Rolle, vorstellbar wäre beispielsweise eine unterschiedliche hepatische Enzymausstattung verschiedener Individuen, die eine unterschiedliche Geschwindigkeit des Stoffabbaus bedingt.

Für das *Hyperforin* lassen sich aus der bisherigen Datenlage keine Hinweise für eine Kumulationsneigung ableiten, jedoch bleibt die Beurteilung schwierig und bedarf weiterer Abklärung kinetischer Parameter unter verschiedenen Dosierungen für verschiedene Extrakte. *Biber et al.* (1998) wiesen bei Einzeldosen bis 600 mg Gesamtextrakt eine lineare Kinetik für Hyperforin nach, Erhöhung der Dosis auf 900 mg und 1200 mg führte zu niedrigerer AUC und niedrigeren maximalen Plasmakonzentrationen, als nach der linearen Extrapolation der Daten geringerer Dosen zu erwarten gewesen wäre. *Franklin et al.* (1999) maßen hingegen nach der hohen Einzeldosis von 2700 mg maximale Plasmaspiegel von 1500 ng/ml, die verglichen mit den Spiegeln unter niedrigen Dosen bei *Biber et al.* eine lineare Kinetik vermuten lassen. Beachtet werden müssen hierbei jedoch zwei Dinge: Erstens sind die Daten der beiden Extrakte nicht direkt vergleichbar, da der Hyperforingehalt für das Präparat LI 160 nicht bekannt war (LI 160 enthielt ca 4 % Hyperforin, jedoch nicht fest definiert und deshalb für verschiedene Chargen unterschiedlich (*Melzer et al.*, 1998)) und da die Extrakte darüberhinaus auch durch die wahrscheinlich unterschiedliche Zusammensetzung weiterer Inhaltsstoffe, die möglicherweise bei Resorption und Metabolismus des Hyperforin interagieren könnten, zu unterschiedlichen Meßwerten führen können. Darüberhinaus müssen die verschiedenen Labormethodiken in ihrer Auswirkung auf das Meßergebnis immer in Betracht gezogen werden. Zweitens sind die Blutkonzentrationen unter niedrigeren Dosen für die letztgenannte Untersuchung nicht bekannt. So können aus dieser Studie letztlich keine Aussagen zur dosisabhängigen Veränderung der Kinetik gemacht werden.

Die Hyperforinplasmakonzentrationen von 150 ng/ml (ca. 280 nM) liegen sehr nah bei den Konzentrationen, die *in vitro* zur Hemmung der Wiederaufnahme der Neurotransmitter NA, 5-HT, DA, GABA und Glutamat geführt hatten (*Müller et al.*, 1998, *Chatterjee et al.*, 1998b, *Wonnemann et al.*, 2000). Hier muß allerdings angemerkt werden, daß Plasmaspiegel nicht unmittelbar mit Wirkspiegeln an der Synapse gleichzusetzen sind. Zu erreichbaren Spiegeln im menschlichen Gehirn sind bis heute keine dezidierten Aussagen möglich. Ebenso ist die Beziehung zwischen Plasmaspiegeln und therapeutischem Erfolg bisher nicht eindeutig bekannt.

Es fehlen darüberhinaus Daten zu möglichen therapeutisch wirksamen Metaboliten der einzelnen Inhaltsstoffe.

#### **4.1.2 Zusammenfassung und Forschungsausblick**

Die orale Aufnahme von Johanniskrautextrakten in therapeutischen Dosen führt zu meßbaren Blutspiegeln der geprüften Einzelstoffe beim Menschen. Die orale Bioverfügbarkeit des vermutet wirksamen Inhaltsstoffes Hyperforin ist dadurch nachgewiesen.

Aus den vorliegenden Forschungsarbeiten wird jedoch deutlich, daß die Datenlage auf dem Gebiet der Kinetik noch ungenügend ist. Es fehlen Daten zu kinetischen Parametern weiterer Stoffe, die zu den arzneilichen Wirkungen des *Hypericum* beitragen könnten, um in Zusammenschau mit Ergebnissen aus biologischen Modellen der Depression Aussagen bezüglich zu fordernder Wirkstoffkonzentrationen machen zu können. Weiterhin sind mögliche Interaktionen mit Nahrungsmitteln noch nicht erkannt. Darüberhinaus sind Daten zu Kinetiken bei Überdosierung ebenso wie zum Metabolismus erforderlich, um die Bedeutung der jeweiligen Eliminationswege besser zu verstehen. Dies ist insbesondere für die Therapie älterer oder leber- bzw. nierengeschädigter Patienten bedeutsam. Nicht zuletzt wäre es wünschenswert, genauere Angaben zu erreichbaren Konzentrationen der Einzelstoffe im Gehirn machen zu können, auch im Hinblick auf die Beurteilbarkeit von Dosis-Wirkungs-Beziehungen.

Aufgrund der noch unbekanntem therapeutisch wirksamen Höchstgrenze und der individuellen Varianz verschiedener kinetischer Parameter erscheint ein Plasmaspiegelmonitoring bei therapeutischem Einsatz höherer Dosen sinnvoll (*Kerb et al., 1996*). Ebenso eignen sich Blutspiegel für den Vergleich einzelner *Hypericum*präparate.

## **4.2 Hypericum im Tiermodell**

### **4.2.1 Zur Methode Tiermodell**

Tiermodelle sind notwendig, um vermutete psychotrope Wirkungen eines Agens in vivo nachweisen und Befunde aus pharmakodynamischen in vitro-Untersuchungen einem möglichen klinischen Korrelat zuordnen zu können.

So wichtig Verhaltensparadigmen im Tiermodell zur Prüfung und Entwicklung potentieller Psychopharmaka sind, sind sie in ihrer Aussagekraft jedoch nicht unproblematisch.

In den Tiermodellen sind die Effekte, die nach Applikation von Antidepressiva auftreten, oft in ihrer zeitlichen Abfolge unterschiedlich, manchmal sogar gegensinnig (Phasenregel) und abhängig von der Dosierung (Dosisregel). Ebenso müssen Akut- und Langzeiteffekte unterschieden werden (*Benkert, 1996*). Häufig sind antidepressive Substanzen nur bei längerfristiger Gabe von mehreren Tagen bis Wochen wirksam (*Breyer-Pfaff u. Gaertner, 1987*).

Außerdem muß kritisch angemerkt werden, daß diese Screening-Methoden oft nicht spezifisch für Antidepressiva sind, ähnliche Reaktionen können auch durch andere Pharmaka hervorgerufen werden. Andererseits werden Effekte mancher antidepressiver Wirksubstanzen, besonders die der neueren Generation, die nicht zur Gruppe der trizyklischen Verbindungen gehören, zuweilen mit diesen Methoden nicht erfaßt. Daneben erlauben die meisten tierexperimentell ermittelten für Antidepressiva typischen Befunde keine eindeutige Zuordnung bezüglich des Wirkmechanismus.

Der Rückschluß von Ergebnissen aus dem Tierexperiment auf Wirkungen am Menschen ist darüberhinaus nur eingeschränkt zulässig. Es existieren bis heute keine zuverlässigen tierexperimentellen Modelle für psychiatrische Erkrankungen (*Okpanyi, 1987, Benkert u. Hippus, 1996*).

Somit ist der Aussagewert von Tiermodellen für die Vorhersage der therapeutischen Wirksamkeit begrenzt.

#### **4.2.2 Effekte von *Hypericum perforatum* im Tiermodell**

Die Prüfung auf antidepressive Wirkungen von Johanniskraut wurde an einer mittlerweile großen Zahl von Studien und verschiedenen Tiermodellen durchgeführt. Leider sind auch hier Effekte verschiedener Extrakte nicht unmittelbar vergleichbar. Trotzdem beweisen die zahlreichen und vielfältigen Effekte, die innerhalb dieser Untersuchungen belegt werden konnten, die zentrale Wirksamkeit von Johanniskrautextrakten sowie verschiedener Extraktfraktionen und Inhaltsstoffe. Besonders die gezeigte Abhängigkeit vieler Effekte von der Extrakt-dosis gilt als Beweis der Wirksamkeit. Die beobachteten Wirkungen der Prüfextrakte auf das Verhalten der Tiere waren denen klassischer Antidepressiva vergleichbar.



*Gambarana* et al. (1999) weisen darauf hin, daß im speziellen Falle des Paradigmas des ‚Escape deficit‘ die Hypericumzubereitung einzigartig unter den Antidepressiva schon nach akuter Gabe einen protektiven Effekt gegenüber den Auswirkungen unvermeidbaren Stresses zeigt (der sich im übrigen nach subchronischer Gabe stabilisiert), wohingegen Imipramin und Fluoxetin beispielsweise der mindestens 15 –tägigen Gabe bedürfen, um signifikant wirksam zu werden.

Daß diese Akutwirkungen tatsächlich antidepressive Effekte darstellen und nicht lediglich unspezifische Aktivierung anzeigen, versuchten *Gambarana* et al. nachzuweisen, indem sie nach 15-tägiger Gabe eines Hypericumextraktes die Spontanaktivität der Tiere gegenüber Kontrollen maßen und eine Reduktion feststellen konnten. Imipramin bewirkte dagegen keinen Unterschied in der motorischen Aktivität.

Allerdings könnte dies auch bedeuten, daß der Extrakt möglicherweise eine sedierende Wirkung ausgeübt hatte, insbesondere, da hohe Dosen von 1000 mg /kg KG eingesetzt worden waren.

Andere Autoren fanden darüberhinaus eine Zunahme der Spontanaktivität (*Vandenbogaerde* et al., 2000), dies allerdings bei doppelter Dosierung vgl. mit *Gambarana* et al. (1999). Wir haben es hier also möglicherweise mit dem Problem der Phasenregel zu tun.

Die teilweise gegensätzlichen Ergebnisse einzelner Arbeitsgruppen in gleichen pharmakologischen Tiermodellen können ihre Ursachen im Einsatz unterschiedlicher Prüfextrakte mit unterschiedlicher Wirkstoffzusammensetzung oder im Einsatz unterschiedlicher Extrakt Dosen (Dosisregel) haben.

#### 4.2.2.1 *Wirksame Inhaltsstoffe*

Auch auf dem Gebiet der Tiermodelle ist es von besonderem Interesse, einzelne Wirkstoffe als solche definieren zu können durch besondere oder besonders starke Wirkung. Es wurden verschiedentlich Anstrengungen unternommen, Inhaltsstoffkomponenten des Johanniskrauts, die aufgrund des besonderen selektiven Vorkommens in dieser Pflanze oder ihres großen Mengenanteils innerhalb des Inhaltsstoffgemisches für die besondere antidepressive Wirkung in Frage kommen könnten, benennen zu können. Insbesondere die Stoffgruppe der Naphthodianthrone (Hypericin, Pseudohypericin), Phloroglucinole (Hyperforin) und

Flavonoide (Hyperosid, Rutin u. a.) wurden bisher untersucht. Am ehesten vergleichbar sind die Wirkkomponenten, wenn sie an ein und demselben Verhaltensmodell geprüft werden, wie das z. B. mittels des ‚Forced Swimming Test‘ (Porsolt, 1977) geschehen ist.

Wie bereits im Neurotransmitterstoffwechsel beweist dabei das *Hyperforin* auch im Tiermodell seine besondere Bedeutung für die antidepressive Wirkung. So ist bei Anwesenheit des Phloroglucinolderivats in vielen der geprüften Modelle eine stärkere Wirkung der Prüfzubereitungen nachweisbar, wenn auch die Ausprägungen der Effekte der einzelnen Extrakte nicht allein auf den Hyperforingehalt zurückführbar sind (Chatterjee et al., 1998a, Chatterjee et al., 1998b, Bhattacharya et al., 1998). Hier wird, ebenso wie aus den Ergebnissen der Untersuchungen zum Transmitterstoffwechsel, deutlich, daß das Hyperforin offenbar nicht der einzig wirksame Inhaltsstoff des Johanniskrauts ist oder daß es durch andere Inhaltsstoffe in seiner Wirkung verändert wird.

Auch einige *Flavonoide* wie das Hyperosid und flavonoidhaltige Extraktfraktionen zeigten dem Imipramin vergleichbare Wirkung sowohl nach akuter als auch nach subchronischer Gabe (Butterweck et al., 1997, Butterweck et al., 2000).

*Hypericin* und *Pseudohypericin* offenbarten in den Prüfparadigmen nicht durchweg schwächere Effekte als Gesamtextrakte. Allerdings sind sie im Vergleich weniger wirksam als Extrakte mit hohem Hyperforinanteil (Winterhoff et al., 1995).

Auf diesem Gebiet besteht noch Forschungsbedarf. Hinweise auf die Bedeutung des Hyperforin sind gegeben, insbesondere in Zusammenschau mit in vitro-Befunden zu molekularen Wirkmechanismen und Daten aus klinischen Studien.

#### 4.2.2.2 Mögliche bei der Wirkungsvermittlung beteiligte Transmittersysteme

Die Ergebnisse zu den geprüften Systemen sind nachfolgend aufgelistet und beurteilt.

##### *DA-System*

Zahlreiche Daten sowohl der pharmakologischen Tiermodelle (Abfall der Körpertemperatur und Verstärkung von Verhaltensstereotypen nach Apomorphinbehandlung, Verkürzung der Ketamin-induzierten Narkosezeit, vergleichbar der Wirkung des DA-ausschüttenden Bupropion, Anstieg aber auch Abfall der basalen Körpertemperatur, Aufhebbarkeit vieler beobachteter Wirkungen

durch die Dopamin-Antagonisten Sulpirid und Haloperidol) als auch der Verhaltensmodelle (vergleichbare Wirksamkeit wie Bupropion und Aufhebbarkeit der Wirkung durch Sulpirid, Haloperidol und andere dopaminantagonisierende Substanzen im Forced swimming- und Tail-suspension-Test) geben Hinweise auf eine Beteiligung des dopaminergen Systems im Sinne agonisierender Effekte bei der Wirkungsvermittlung des Johanniskrauts (*Butterweck et al., 1997, Winterhoff et al., 1995, Winterhoff et al., 1993, Bhattacharya et al., 1998*). Beispielsweise soll das trizyklische Thymoleptikum Imipramin über selektive D<sub>1</sub>-Rezeptoraktivierung antidepressiv wirken (*Gambarana et al., 1995*). *Gambarana et al. (1999)* weisen hingegen die Antagonisierbarkeit des protektiven Hypericum-Effektes im Modell der erlernten Hilflosigkeit durch einen selektiven Dopamin-Rezeptoragonisten nach. Dies wiederum entspräche einer Dopamin-antagonisierenden Wirkung des Hypericum. Offenbar sind Johanniskrautpräparate in der Lage, Effekte im Dopamin-System auszulösen, jedoch ist aufgrund der uneinheitlichen Befunde eine genauere Beurteilung des Wirkmodus noch nicht möglich.

#### *5-HT-System*

Auch in diesem System sind Wirkungen nachweisbar, jedoch liegen ebenfalls widersprüchliche Ergebnisse vor. Möglicherweise sind die unterschiedlichen Wirkungen auf eine Dosisabhängigkeit zurückführbar (Phasenregel).

Verstärkung der durch den Serotonin-Precursor 5-Hydroxytryptophan ausgelösten Kopfschmerzen (deutlicher beim hyperforinreichen Extrakt) (*Bhattacharya et al., 1998*), aber auch serotoninantagonistische Wirkung von Hyperforin im Bezold Jarisch-Reflex (*Chatterjee et al., 1998a*) wurden nachgewiesen. *Gambarana et al. (1999)* konnten demonstrieren, daß die Abnahme der ‚Escape deficits‘ im Modell der erlernten Hilflosigkeit unter Hypericumgabe durch den 5-HT<sub>1A</sub>-Antagonisten Pindolol blockierbar war.

#### *Opiat-System*

Im Tail-suspension-Test konnte die Reduktionswirkung eines Hypericumextraktes auf die Immobilitätszeit durch den Opiat-Rezeptorantagonisten Naloxon und durch weitere Substanzen, die die Aktivität des Opiatsystems unterdrücken, supprimiert bzw. aufgehoben werden (*Butterweck et al., 1997*). Die in den Tiermodellen nachgewiesene analgetische Potenz von Johanniskrautextrakten (*Öztürk et al.,*

1997, *Jakovljevic et al.*, 2000) wird ebenfalls vermutlich durch Opioide vermittelt, da sich die Effekte durch Naltrindol (ein  $\delta$ -Opioidrezeptor-Antagonist) und Naloxon antagonisieren ließen (*Öztürk et al.*, 1997).

### *Benzodiazepinsystem*

Es konnte belegt werden, daß bestimmte *Hypericum*extraktformen nach akuter und subakuter Gabe anxiolytisch (auch im Vergleich mit der fehlenden Wirkung von Imipramin) wirksam sind (*Chatterjee et al.*, 1998a, *Bhattacharya et al.*, 1998, *Vandenbogaerde et al.*, 2000).

Dabei war die anxiolytische Aktivität eines *Hypericum*extraktes im Licht-Dunkelheit-Test durch den Benzodiazepinrezeptor-Antagonisten Flumazenil blockierbar (*Vandenbogaerde et al.*, 2000) und weist ebenso wie die Reduktion des muskelrelaxierenden Effektes von Diazepam durch einen ethanolischen Extrakt (*Jakovljevic et al.*, 2000) auf eine Beteiligung des Benzodiazepinsystems hin. In einer der Studien kamen sehr hohe Extrakt dosierungen zum Einsatz (*Vandenbogaerde et al.*, 2000), was zur Annahme führen könnte, daß der eine invers U-förmige Dosis-Wirkungskurve aufweisende anxiolytische Effekt möglicherweise mehr einer unspezifischen Aktivierung und deshalb unruhigem Verhalten gleichkam. Jedoch war eine Erhöhung der Spontanaktivität erst bei nochmals deutlich höheren Dosierungen meßbar.

Bestätigten weitere zu fordernde Studien insbesondere beim Menschen die positiven Ergebnisse der Tiermodelle, so könnte eine Erweiterung des klinisch-therapeutischen Einsatzgebietes von *Hypericum* bei Depressionen gegeben sein, da Depressionen häufig mit Angstsymptomen einhergehen und durch diese kompliziert werden können.

### **4.2.3 Zur Dosisfindung**

Geht man von den generell höheren Dosierungen im Tiermodell aus, lagen die zum Wirkungsnachweis benötigten *Hypericum*-Extraktmengen im Verhältnis beispielsweise zur Referenzsubstanz Imipramin etwa im selben Verhältnis wie dem klinisch-therapeutischen entsprechend (ca. 10:1) und, bezüglich des Imipramins, im üblicherweise in Tiermodellen eingesetzten Bereich. Das bedeutet, daß begründete und nicht überhöhte *Hypericum*testdosen zum Einsatz kamen. Trotzdem bleibt anzumerken, daß viele der signifikanten Effekte erst in den höchsten eingesetzten

Dosisbereichen eintraten. Einige Extrakte zeigten auch umgekehrt U-förmige Dosis-Wirkungsbeziehungen.

Aufgrund der mangelnden direkten Übertragbarkeit auf den Menschen können Aussagen zu entsprechenden Dosen im klinischen Einsatz nicht gemacht werden, doch entsprächen wirkungsähnliche Dosierungen sicherlich eher 1800 mg/d als 900 mg/d Extrakt.

#### **4.2.4 Zusammenfassung**

Hypericumextrakte und mehrere Einzelkomponenten, namentlich Hyperforin, zeigen Wirksamkeit in zahlreichen Modellen der Depression am Tier. Aufgrund der aktuellen Datenlage ist eine Wirkungsvermittlung durch die Neurotransmittersysteme DA und 5-HT wahrscheinlich. Daneben scheinen auch das Opiatsystem sowie Interaktionen mit Benzodiazepinrezeptoren beteiligt zu sein. Hier kann die These molekularer in vitro-Forschung bestätigt werden, die das Zusammenspiel vieler verschiedener Neurotransmitter und -modulatoren favorisiert.

Dabei waren einige Effekte in ihrer Ausprägung nicht konsistent nachweisbar, so daß abschließende Aussagen noch nicht möglich sind.

Es ließen sich für Johanniskrautpräparationen darüberhinaus anxiolytische Wirkungen in den entsprechenden Prüfmodellen zeigen, hinweisend auf eine in der Depressionsbehandlung sehr wünschenswerte zusätzliche Wirkkomponente. Letztendlich müssen die hier gezeigten Effekte jedoch beim Menschen reproduziert werden, um die klinisch relevanten therapeutischen Wirkungen festlegen zu können.

Die Tiermodellforschung konzentrierte sich bisher auf Kurzzeitmodelle und Verhaltensmodelle unter subchronischer Hypericumgabe. Zukünftig sollten deshalb zusätzlich Effekte der Pflanze in Langzeitmodellen bestimmt werden.

### **4.3 Wirkungen von Hypericum im EEG**

#### **4.3.1 Wirkungen in Wach-EEG und evozierten Potentialen**

Johanniskrautpräparate werden elektroencephalographisch untersucht, um Erkenntnisse in folgenden Bereichen zu gewinnen:

- pharmakodynamisches Wirkungsprofil im EEG, Ähnlichkeiten mit anderen Psychopharmaka

- nähere Charakterisierung von Begleiterscheinungen (Änderungen in Vigilanz und kognitiver Leistung und Auftreten eventueller körperlicher Beschwerden) über das EEG
- klinische Wirksamkeit nach einmaliger und mehrfacher Gabe (psychische Zustandsänderung)

#### 4.3.1.1 Wirkprofil

Es ist nicht möglich, für ‚Hypericum perforatum‘ ein Wirkprofil in der hirnelektrischen Aktivität zu definieren. Dies kann aufgrund unterschiedlicher Extraktzusammensetzungen immer nur spezifisch für die einzelne Extraktzubereitung versucht werden, und das ist selbst für die bisher geprüften Präparate aufgrund der im folgenden genannten Gründe nicht einfach:

Es muß kritisch angemerkt werden, daß die Fallzahlen für die vier verschiedenen Extrakte, die bisher beim Menschen untersucht wurden, noch gering sind. Insgesamt wurden Daten von 217 Probanden erhoben, davon erhielten  $n = 135$  Hypericumzubereitungen. Die Teilnehmerzahlen in den einzelnen Studien lagen zwischen 12 und 40 pro Hypericumbehandlungsgruppe, wobei noch einmal darauf hingewiesen werden soll, daß mit den Behandlungsgruppen der verschiedenen Untersuchungen differente Extraktzubereitungen untersucht wurden.

Meist wurden die Studien mit jungen, gesunden Probanden durchgeführt. Daten von depressiv Erkrankten wurden bisher nur für das Präparat Psychotonin® erhoben (Kugler et al., 1990 a, Kugler et al., 1990 b), allerdings muß angemerkt werden, daß der diagnostische Weg in diesen beiden Studien nicht nach ICD- bzw. DSM-Kriterien erfolgt war. Aus diesen Gründen ist eine Beurteilung der Johanniskrautwirkung zwischen gesunden und depressiven Personen nicht möglich.

Problematisch ist weiterhin, daß die Frequenzbereiche, die den einzelnen Banden zugeordnet werden, in den verschiedenen Studien teilweise voneinander abweichen. Somit sind die Ergebnisse nur eingeschränkt direkt vergleichbar.

Obwohl einige Johanniskrautwirkungen im EEG Stabilität über mehrere Stunden erkennen ließen, waren viele der Veränderungen, die durch Hypericumaufnahme ausgelöst wurden, nur zu bestimmten Meßzeitpunkten oder bei speziellen Ableitungsmodalitäten von signifikantem Ausmaß.

Als weiterer Kritikpunkt ist zu nennen, daß die Auswertung von Befunden bei den älteren Studien teilweise ohne angemessenen statistischen Hintergrund erfolgte, so

daß die Befunde nur sehr zurückhaltend bewertet werden können (*Johnson* 1991, *Johnson et al.*, 1993, *Kugler et al.*, 1990 a, *Kugler et al.*, 1990 b).

Insgesamt begegnet uns hier also mangelndes methodisch einheitliches Vorgehen, und somit eingeschränkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Zusätzlich können die Aussagen der älteren Studien aufgrund grundlegender methodischer Mängel nicht als evident angesehen werden.

Bei allen diesen qualitativen Einschränkungen der Datenlage belegen die geprüften Extrakte deutlich folgende reproduzierbare Veränderungen in den Hirnstromkurven: Effekte werden bei praktisch allen Präparaten aufgrund der langsamen Resorption zwischen der zweiten und achten Stunde nach Ingestion gemessen.

Maximale Effekte sind erst nach ca. 4-6 h zu erwarten. Für das Präparat *Texx*®, das mit dem Hinweis des Herstellers auf bessere intestinale Aufnahme vertrieben wird, konnte tatsächlich ein früheres Einsetzen zentralnervöser Effekte verifiziert werden (*Dimpfel et al.*, 1999).

Insgesamt scheint repetitive Mehrfachgabe der Präparate ihren Effekt zu stabilisieren.

Darüberhinaus werden die bekannten Tagesschwankungen der hirnelektrischen Aktivität durch Johanniskrautpräparate abgemildert (*LI 160* und *Texx*®) (*Dimpfel et al.*, 1999).

Die meisten Daten liegen für *Jarsin*®/*LI 160* vor, da seine Wirkungen trotz geringer Fallzahl ( $n = 35$  Probanden) mehrfach von verschiedenen Arbeitsgruppen am Menschen und im Tiermodell repliziert werden konnten (*Johnson* 1991, *Johnson et al.*, 1993, *Dimpfel et al.*, 1999, *Dimpfel und Schombert* 1997, *Dimpfel et al.*, 1998).

In der Frage nach der Wirkverwandtschaft zu anderen Psychopharmaka im EEG und hier speziell zu den Antidepressiva (siehe Kapitel 3.3.1.1) weist die Extraktzubereitung *Jarsin*® nicht nur in der mehrfach nachgewiesenen deutlichen Zunahme der schnellen Frequenzen ( $\beta_2$  bei teilweise signifikanter Abnahme von  $\beta_1$ ) sowie der  $\theta$ -Bande, sondern auch in der Abnahme der  $\alpha$ -Frequenzen pharmakodynamische Ähnlichkeiten sowohl mit Benzodiazepinen wie auch mit einigen trizyklischen Antidepressiva auf (*Johnson* 1991 und *Johnson et al.*, 1993). Allerdings bewegen sich die Effekte beim Menschen quantitativ in deutlich niedrigeren Bereichen, verglichen mit Benzodiazepinen, bei denen sie als Ausdruck

der sedierenden Potenz gelten und mit einer deutlichen Vigilanzabnahme einhergehen. Diese wurde bei Johanniskrautpräparaten beim Menschen bisher nicht beobachtet. Für Psychotonin®, welches sich in den Studien in einigen Frequenzbanden ähnlich dem Jarsin® verhielt, wird zwar von initialer Entspannung nach Applikation berichtet, jedoch stellte sich bei den Probanden nach darauffolgender Subvigilanz ein gespannterer Wachzustand als vor Medikation ein (Kugler et al., 1990b). Im direkten Vergleich mit Bromazepam konnten benzodiazepintypische Veränderungen im EEG für diesen Extrakt nicht nachgewiesen werden. Darüberhinaus wurde keiner der Patienten in der kognitiven Leistung beeinträchtigt (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2). Im Tiermodell berichten Dimpfel und Schombert (1997) allerdings von sedierenden Effekten des Prüfextraktes bei Ratten. Verglichen mit der üblichen therapeutischen Dosierung beim Menschen hatten die Tiere hier jedoch 10-20-fache Extraktmengen erhalten. Für die anderen Extrakte Texx® und WS 5572 bzw. 5573 finden sich lediglich in einzelnen Banden Gemeinsamkeiten zu anderen Psychopharmaka, nicht jedoch im Gesamtprofil.

Gegenüber Placebo zeigen drei der vier Extrakte eine Zunahme der  $\theta$ - und der  $\beta$ -Wellen-Aktivität (LI 160, WS5572 und 5573 und Psychotonin®, tendenziell bei den Hyperforinextrakten WS 5572 und 5573). Diese Effekte werden qualitativ als Ausdruck einer entspannenden Wirkung verstanden (s. o.).

Die Aktivität im  $\alpha$ -Band nimmt bei den meisten Präparaten ab oder bleibt weitgehend unverändert, wobei teilweise differente Effekte für die Bande  $\alpha_1$  und  $\alpha_2$  vorliegen. Das Präparat Texx nimmt hier eine Sonderstellung ein und bewirkt eine starke Zunahme der  $\alpha$ -Aktivität. Die Autoren merken an, daß ein mangelnder oder fehlender  $\delta$ -Zuwachs und eine Zunahme von  $\alpha$ - und langsamer  $\beta$ -Aktivität auch bei der Applikation einiger Nootropika, Antihypoxidotika und Psychostimulantien zu beobachten ist (Saletu, 1996). Darüberhinaus wird ein Anstieg der Power im  $\alpha$ -Frequenzband von Saletu (1996) als Charakteristikum des thymetischen (desipraminähnlichen) Wirkprofils bei Antidepressiva angesehen, ein Anstieg der  $\beta$ -Aktivität wird nach Gabe von anxiolytischen Substanzen berichtet.

Unter zwei Präparatzubereitungen mit hohem Hyperforingehalt (WS 5572 und WS 5573) stieg die  $\delta$ -Wellenaktivität an, ebenso tendentiell die Aktivität im  $\alpha_1$ -Band (Schellenberg et al., 1998). Im Tiermodell der sich frei bewegenden Ratte konnten



diese Effekte für einen weiteren hyperforinangereicherten Gesamtextrakt (LI 160 S) nachvollzogen werden (*Dimpfel et al.*, 1998). Das Vergleichspräparat in dieser Versuchsanordnung, ein reiner Hyperforinextrakt, zeigte praktisch nur Veränderungen im Sinne einer Aktivitätszunahme im  $\alpha_1$ -Band (7,5-9/s), so daß angenommen werden darf, daß Veränderungen der  $\alpha_1$ -Bande Ausdruck der Aktivität der Substanz Hyperforin sind.

Die erhöhte  $\delta$ -Wellenaktivität war in der Untersuchung von *Dimpfel und Schombert (1997)* klinisch gekoppelt an eine deutliche Sedierung der Tiere.

Letzlich ist die funktionelle Relevanz der Untersuchungsergebnisse zu Veränderungen in den einzelnen Frequenzbanden jedoch unklar.

Die Erwartungen, eine Methode zu sein, die in der Lage ist, Wirkungsunterschiede verschiedener Extrakte objektivieren zu können, hat das EEG erfüllt. Die einzelnen Präparate zeigten differente Wirkungen. Die Bedeutung dieser Unterschiede, die über die Entdeckung grober quantitativer Effekte und den Ausschluß pathologischer Veränderungen hinausgeht, bleibt hingegen offen.

*Dimpfel et al. (1999)* vertreten aufgrund eigener früherer Untersuchungen die Hypothese, daß die einzelnen Frequenzbänder spezifischen Transmittersystemen zugeordnet werden können und Veränderungen im EEG somit Aktivitätsänderungen dieser Systeme widerspiegeln (*Dimpfel et al.*, 1987, *Dimpfel et al.*, 1989). So sollen Auswirkungen im  $\theta$ -Band Ausdruck für Veränderungen im noradrenergen Transmittersystem sein, diejenigen im  $\delta$ -Band Wirkungen im cholinergen und solche im  $\alpha_1$ -Band Veränderungen im serotonergen System anzeigen.  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Band sollen mit dem glutamatergen und dem GABAergen System in Beziehung stehen. Diese Annahmen sollten aber kritisch überprüft werden.

Danach wäre für die Johanniskrautpräparate Aktivität in allen genannten Transmittersystemen nachgewiesen, von denen einige wahrscheinlich eine pathophysiologische Rolle bei der Depressionsentstehung spielen (s. Kapitel 3.5).

#### 4.3.1.2 Begleiterscheinungen

Von zumindest ebenso großem Interesse wie die Frage nach dem Wirkprofil ist jedoch, Erkenntnisse zum Auftreten von Begleiterscheinungen zu erhalten, die sich im EEG verifizieren lassen. Neben dem bereits angesprochenen möglichen

sedierenden Potential sind dies insbesondere Erhöhung der Vigilanz oder Zunahme der hirnelektrischen Erregbarkeit.

Eine Möglichkeit, Aussagen zur Leistungsfähigkeit des zentralen Nervensystems zu machen, ist die Erfassung evozierter Potentiale. Das sedierende Potential eines Pharmakons könnte sich durch Verlängerung der EP bzw. eine gerade bei der Depression wünschenswerte verbesserte mentale Leistungsfähigkeit durch Verkürzung desselben objektivieren lassen.

Von dem in der psychiatrisch-neurologischen Forschung am häufigsten untersuchten auditorisch evozierten Potential P 300 ist zudem bekannt, daß es bei zahlreichen psychiatrischen Erkrankungen verändert sein kann, so auch bei Depression und Demenz. Einige Autoren fanden bei der Depression eine verlängerte Latenzzeit P 300 (*Bruder et al.*, 1991, *Krauhin et al.*, 1990, Übersicht bei *Sara et al.*, 1994).

Dabei soll allerdings angemerkt werden, daß eine signifikant erhöhte P 300 Latenz bei Patienten mit Major Depression aufgrund der zu geringen Sensitivität nicht als externes Kriterium zur Validierung der klinischen Diagnose herangezogen werden kann (*Vandoolaeghe et al.*, 1998).

Die in drei Vergleichsstudien untersuchten Hypericumextrakte LI 160/Jarsin® und Texx® führten einheitlich zu verkürzten Latenzzeiten der visuell bzw. akustisch evozierten Potentiale. Kritisiert werden muß, daß sich *Johnson* (1991) und *Johnson et al.* (1993) auf eine deskriptive Auswertung der Ergebnisse beschränken. Darüberhinaus dosieren die Autoren der letztgenannten Studie die Vergleichssubstanz Maprotilin mit 30 mg/d weit unter der empfohlenen Dosierung im klinisch-therapeutischen Einsatz. Aussagen bezüglich stärkerer Verkürzung der Latenzzeit unter dem Hypericum-Extrakt gegenüber Maprotilin sind daher nur für diesen Dosisbereich zulässig und nicht hinsichtlich therapeutischer Dosen.

Obwohl die Differenz der Peak-Latenzen bei *Dimpfel et al.* (1999) vor und nach 3-wöchiger Einnahme des Extraktes keine statistische Signifikanz erreichte, kann in Zusammenschau mit den Tests, die von *Lehrl et al.* (1993), *Schmidt u. Sommer* (1993) und *Schmidt et al.* (1995) (siehe Kapitel 3.6.6) zur Erfassung von objektiven Leistungsparametern unter Therapie von Johanniskrautpräparaten bei depressiv Erkrankten und Gesunden durchgeführt wurden, eine zumindest nicht nachteilige Wirkung auf Aufmerksamkeit, Konzentration und Reaktion belegt werden. Dies ist

von maßgeblicher Bedeutung für die Alltagskompetenz psychopharmakologisch Behandelter.

#### *4.3.1.3 Zur klinischen Befindlichkeit der Probanden*

Die klinische und hier insbesondere die psychische Befindlichkeit der Probanden wurde nicht in jeder Studie explizit berichtet. Wo dies aber geschah, wurde sie ganz überwiegend sehr positiv, häufig als entspannend beurteilt. In keinem Falle wurden akute Sedierung oder akute Schlafstörungen durch *Hypericum* induziert.

Auf körperliche Nebenwirkungen, die den in den klinischen Studien berichteten glichen, wird ausführlich in den Kapiteln ‚Toxikologie‘ und ‚klinische Studien‘ eingegangen.

#### **4.3.2 Wirkungen im Schlaf-EEG**

Daten zu Auswirkungen von Johanniskraut auf das Schlaf-EEG bei gesunden und depressiv erkrankten Personen müssen vor dem Hintergrund der Veränderungen, die im Schlafprofil depressiver Patienten objektivierbar sind (und die sowohl als Symptome subjektiv belastend empfunden werden, wie auch physiologischer Ausdruck der Erkrankung sind) einerseits und den charakteristischen, oft unerwünschten Wirkungen der allermeisten heute verfügbaren Antidepressiva andererseits beurteilt werden (s. Kapitel 3.3.1).

Auch hier müssen vorab einige Punkte kritisch angemerkt werden:

Die Zahl der bisher untersuchten Probanden ist auf diesem Forschungsgebiet mit insgesamt 40 Personen in drei Studien mit zwei unterschiedlichen Extrakten noch zu gering für abschließende Beurteilungen.

*Schulz* und *Jobert* (1993) machen in ihrer placebokontrollierten Studie keine statistischen Angaben zu den Ergebnissen. Darüberhinaus können die Erhebungen von *Holsboer-Trachsler* et al. (2000) lediglich hinweisenden Charakter tragen, da die Untersuchung an nur 7 Patienten offen und nicht placebokontrolliert durchgeführt worden war. Außerdem werden keine dezidierten Angaben zu Dosierung und Ergebnissen gemacht.

Ungeachtet dieser methodischen Mängel deuten die Ergebnisse in Richtung positiver Auswirkungen auf den Schlaf.

### *Auswirkungen auf REM- und Tiefschlaf*

Die zwei Forschungsgruppen dokumentierten für den Extrakt LI 160 das Fehlen einer Supprimierung des REM-Schlafes. *Schulz* und *Jobert* konnten entgegen der Wirkung der meisten Antidepressiva eine Verkürzung der REM-Latenz um im Mittel 10 min zeigen, *Holsboer-Trachsler* et al. fanden eine Zunahme des REM- Schlafanteils.

Weiterhin beobachteten beide Gruppen unter dem Hypericum-Präparat eine Zunahme des Tiefschlafes, des eigentlich erholsamen Schlafes.

Trotz eingeschränkter Aussagekraft darf damit für dieses Präparat eine für die meisten Antidepressiva atypische und in ihrer Bedeutung für depressive Patienten äußerst positive Wirkung auf das Schlafprofil angenommen werden. Darüberhinaus wird ein hoher Anteil an langsamwelliger Aktivität im Somnogramm als prognostisch günstig für den Krankheitsverlauf depressiver Patienten diskutiert (*Kupfer* et al., 1990).

Interessanterweise belegen *Sharpley* et al. (1998) für den Extrakt Kira® eine bezüglich des REM-Schlafes entgegengesetzte Wirkung: Die REM-Latenz nahm signifikant und tendenziell dosisabhängig zu, wobei sich jedoch keine Auswirkungen auf die REM-Schlafdauer (Abnahme unter den meisten Antidepressiva) ergaben. Auch der Anteil des Tiefschlafes blieb unbeeinflusst.

Die Autoren deuten diese Befunde als möglicherweise nur schwächeren Effekt bekannter Antidepressiva.

Somit zeigen sich auch für dieses Präparat keine negativen Auswirkungen auf das Schlafprofil. Dies ist von herausragender Bedeutung für depressive Patienten, die bereits erkrankungsbedingt sehr häufig unter Schlafstörungen leiden, die oft als quälend empfunden werden. Eine weitere Verschlechterung der Schlafqualität würde sich hier sehr negativ auf die Beurteilung der Therapie durch die Patienten und somit auf die Compliance auswirken.

Ähnliches merken *Kugler* et al. (1990b) in ihrer Arbeit zur Untersuchung der Wach-EEGs leicht bis mittelschwer Depressiver unter Gabe von Psychotonin® an: Die Patienten, bei denen vor Beginn der Studie Ein- oder Durchschlafstörungen bestanden hatten, berichteten unter Hypericum ähnlich wie unter der Vergleichssubstanz Bromazepam von deutlicher Besserung derselben.

Die Gesamtschlafdauer blieb in allen Untersuchungen unbeeinflusst oder nahm leicht ab (*Schulz* und *Jobert*, 1993), so daß auch hier die Annahme des fehlenden akut

sedierenden Potentials bei therapeutischen Dosen beim Menschen unterstrichen wird.

Auf eine mögliche Sedierung bei Einnahme hoher Dosen Hypericumextraktes soll in diesem Zusammenhang aber nochmals hingewiesen werden.

### **4.3.3 Zusammenfassung**

Johanniskrautpräparationen bewirken sichtbare Veränderungen im EEG, die allerdings verglichen mit zahlreichen anderen Psychopharmaka von relativ geringer Ausprägung sind. Der momentanen Datenlage zufolge sind unter therapeutischen Dosen weder unerwünschte Effekte auf die Vigilanz noch Alterationen der Krampfschwelle zu erwarten. Im Schlaf-EEG scheinen die Wirkungen präparateabhängig unterschiedlich zu sein, jedoch müssen hier aufgrund der geringen Fallzahlen noch weitere Daten erhoben werden. Trotzdem darf angenommen werden, daß eine Hypericumtherapie keine starke REM-Supprimierung auslösen wird, im Gegenteil die Schlafarchitektur möglicherweise positiv beeinflusst werden kann. Dies würde einen großen Vorteil gegenüber den allermeisten synthetischen Antidepressiva bedeuten.

Zukünftig muß noch eine deutlich größere Anzahl valider Daten erhoben werden insbesondere von Patienten mit gesicherter Depression, sowohl im Wach-, wie auch im Schlaf-EEG, das einen eigenen diagnostisch-therapeutischen Ansatzpunkt in der Depression darstellt. Ebenfalls sollten Hirnstromableitungen unter höheren Hypericumdosen durchgeführt werden, um mögliche toxische Effekte einschätzen zu können.

## **4.4 Klinische Studien**

Die Kardinalfragen, die in der klinischen Johanniskrautforschung von Interesse sind, lauten:

- Sind Hypericumpräparate in der Behandlung von Depressionen wirksamer als Placebo?
- Sind Hypericumpräparate so effektiv wie Standardantidepressiva?
- Sind Johanniskrautpräparate auch für schwerere Depressionsformen geeignet?
- Sind Johanniskrautpräparate effektiv und sicher in der Langzeitanwendung?

- Welche Auswirkungen auf die Effektivität haben verschiedene Extrakte und Dosierungen?

Bei der Datenrekrutierung, die Beantwortung dieser Fragen erlaubt, sind dieselben strikten methodischen Anforderungen zugrundezulegen wie bei synthetischen Antidepressiva. Bis heute konnten diese Fragen nur zum Teil beantwortet werden.

#### **4.4.1 Zur Studiengüte**

Da Ergebnisse aus Tiermodellen nur bedingt auf den Menschen übertragbar sind, sind klinische Prüfstudien zum Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit eines potentiellen Antidepressivums unverzichtbar. Die Medikamentenprüfung verläuft üblicherweise in folgenden Phasen (*Maier und Benkert, 1987, Laux et al., 1997*):

- in Phase I werden an gesunden humanen Probanden pharmakodynamische Parameter und Verträglichkeit geprüft
- in Phase II werden Dosisfindungsstudien, Untersuchungen zu Nebenwirkungen und weiterer therapeutischer Möglichkeiten durchgeführt
- Phase III beinhaltet den Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit und die Prüfung spezieller Hypothesen zum Indikationsbereich (Festlegung des Wirkprofils) mittels Durchführung kontrollierter, randomisierter Studien, sowie Untersuchungen des Metabolismus und der Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, sowie Datengenerierung zur Langzeitbehandlung.

Im Falle des Hypericum erfolgten und erfolgen die o.g. Prüfphasen nicht in dieser Reihenfolge, da es sich nicht um ein neu entwickeltes Pharmakon handelt, sondern um ein Pflanzenpräparat, das in der Naturheilkunde bereits über Jahrhunderte Einsatz erfahren hat und von dem bestimmte empirische Daten bekannt sind bzw. vorausgesetzt werden.

Das Arzneimittelgesetz (AMG), das die Prüfungsdurchführung regelt, fordert eine ‚angemessene Wirksamkeit‘ für das Indikationsgebiet für neu zugelassene Arzneimittel, präzisiert diesen Begriff jedoch nicht.

Für kontrollierte Studien bestehen grundsätzlich zwei Möglichkeiten der Medikation der Kontrollgruppe:

- Vergleich der Wirksamkeit des Prüfpräparates mit der Wirksamkeit von Placebo, Prüfung der Hypothese der Überlegenheit des Prüfpräparates
- Vergleich der Wirksamkeit der Prüfsubstanz mit der Wirksamkeit eines Standardantidepressivums, Prüfung auf Wirkungsäquivalenz u. Wirkunterschiede

Im letzten Fall wird die Wirksamkeit des Standardantidepressivums unterstellt. Prüfstudien sollten idealerweise drei Behandlungsgruppen (Prüfpräparat, Standardantidepressivum und Placebo) beinhalten (*Maier u. Benkert, 1987*). Dies wurde im Falle des Hypericum von *Philipp et al. (1999)* verwirklicht.

#### 4.4.1.1 *Einschränkungen der Studiengüte*

Zum Beweis einer antidepressiven Wirksamkeit von Johanniskrautpräparationen ist das Vorliegen einer ausreichenden Anzahl klinischer Studien von hoher methodischer Qualität (Kriterien s. Kapitel 2) und eindeutigen Ergebnissen vonnöten. Ein überzeugender Nachweis der Wirkungsäquivalenz mit Standardantidepressiva kann allerdings nur dann erbracht werden, wenn das Standardantidepressivum in der Prüfstichprobe eindeutig antidepressiv wirksam ist (*Maier und Benkert, 1987*), sonst zeigt ein unwirksames Präparat leicht denselben Effekt wie ein mangelhaft, aber unterstellt wirksames Referenzpräparat. Die Wirksamkeit verschiedener Standardantidepressiva ist jedoch keineswegs konsistent in allen zu deren Nachweis durchgeführten Studien nachweisbar (*Benkert et al, 1981*). Ebenfalls weisen einige dieser Studien methodische Mängel auf.

Beispielsweise sind zum Nachweis der äquivalenten Wirkung eines Prüfpräparates und eines Standardantidepressivums hohe Fallzahlen von über 120-300 Probanden pro Behandlungsgruppe notwendig, die häufig nicht erbracht werden (können) (zum Nachweis der überlegenen Wirkung eines Prüfpräparates gegenüber Placebo sind weit geringere Fallzahlen von ca. 30 ausreichend) (*Pocock, 1983*).

Weitere Probleme stellen die Dosierung von Prüfpräparat und/oder Referenzantidepressivum dar, die häufig unter der therapeutischen Empfehlung liegen, sowie die zu kurze bzw. die Abhängigkeit der Ergebnisse von der Studiendauer, da beispielsweise nach 6 Wochen meist noch ein Wirkungszuwachs zu verzeichnen ist.

Auch die üblicherweise bei klinischen Antidepressivastudien eingesetzten Evaluationsverfahren wie die Hamilton-Depressions-Skala (HAMD) sind kritisch zu überprüfen. So läßt sich aufgrund vieler und teilweise wenig bedeutender Fragen in der HAMD eine Besserung der Depression um 30% und mehr darstellen, ohne daß sich eines der depressiven Kernsymptome wie depressive Verstimmung und Antriebshemmung geändert haben (*Ebert, 1997*). Diese kritischen Bewertungen

gelten allerdings für die gesamte Antidepressivaforschung und nicht allein für *Hypericum perforatum*.

Insgesamt sind Ergebnisse aus klinischen Studien aufgrund des selektionierten Klientels nur bedingt auf die Situation der klinischen Versorgungspraxis übertragbar (Ebert, 1997).

#### **4.4.2 Antidepressive Wirksamkeit von *Hypericum* gegenüber Placebo**

##### *4.4.2.1 Einschränkungen in der Studienqualität bedingen Einschränkungen im Wirksamkeitsnachweis*

Viele der bis ca. 1993 publizierten klinischen Studien sind von zweifelhafter, teilweise mangelhafter Qualität bezüglich Einschlußkriterien, Diagnosefindung und Daten zu Veränderungen in den eingesetzten Meßverfahren während des Behandlungsverlaufs. Insbesondere bestehen Zweifel, ob die damaligen Diagnosen der Studienteilnehmer den heute geltenden Kriterien des ICD-10 und DSM-IV der Depressiven Störung entsprechen.

Ebenso erfolgte die Auswertung teilweise ohne angemessenen statistischen Hintergrund. Diese Probleme im Design erlauben keine definitiven Aussagen zur antidepressiven Wirksamkeit der Prüfpräparate. Viele der frühen Studien hatten der eigentlichen Studie keine Wash-out-Phase vorangestellt, die die frühe Placeboresponse reduziert. Aus diesen Gründen wurden diese Studien nicht in die folgende beurteilende Diskussion einbezogen.

Seit 1993 liegen 7 Studien guter methodischer Qualität zur Beurteilung vor, wobei einschränkend zu bemerken bleibt, daß nahezu keine Publikation letztlich alle geforderten Angaben lieferte. Studien aus dem Jahr 1993 hatten häufig keine Intention-to-treat-Analyse angewandt, 3 von 4 placebokontrollierten Studien berichteten überdies nicht über statistische Signifikanzen der Differenzen zwischen den Responderquoten der Behandlungs- und der Placebogruppen. Allerdings bedarf es an dieser Stelle der grundsätzlichen Kritik, daß letztlich auch der Beweis der Wirksamkeit vieler chemisch definierter AD in der Vergangenheit nicht stringent geführt worden ist.

In placebokontrollierten klinischen Studien zum Nachweis der antidepressiven Wirkung sind Placeboresponseraten von 30-45 % zu erwarten (Klein et al., 1980). Berichte sehr niedriger Placeboresponseraten in Zusammenhang mit sehr hohen



Responseraten unter der Prüfmedikation lassen Zweifel an der Seriosität der Erhebung aufkommen.

Die geprüften Stichproben setzten sich zum größten Teil aus ambulanten Patienten zusammen, die zumeist unter leichteren depressiven Störungen und häufig einer Erstmanifestation der Erkrankung litten. Unter diesem Klientel ist erfahrungsgemäß eine hohe Rate an Spontanremissionen zu erwarten (*Klein et al.*, 1980). Einige frühe Hypericumprüfstudien (*Halama*, 1991, *Quandt et al.*, 1993) lassen mit sehr niedrigen Placeboresponseraten nach obigen Ausführungen mangelhafte Designqualität vermuten.

Hingegen weisen die eher hohen Responseraten unter Verum bei *Hübner et al.* (1993), *Witte et al.* (1995) und *Kalb et al.* (2001) auf überwiegend milde depressive Störungen der Studienteilnehmer hin. Aus diesem Grunde merken *Deltido und Beyer* (1998) kritisch an, daß eine Extrapolation der Ergebnisse auf schwerere oder chronische Depressionen nicht gerechtfertigt sein kann.

Ein weiterer Kritikpunkt ist, daß sich die geprüften Hypericumextrakte wahrscheinlich in ihrer Wirksamkeit unterscheiden und deshalb nicht als äquivalente Prüfsubstanzen gelten können.

In der aktuellen Metaanalyse der Cochrane Library (*Linde und Mulrow*, 2001) wird die therapeutische Überlegenheit von Hypericum über Placebo als erwiesen beurteilt mit einer 2,5-fachen Wahrscheinlichkeit der Response unter Hypericum gegenüber Placebo (= Verhältnis der Responderaten). Allerdings hatten die Autoren auch Studien von weniger klar definierter Methodik und Arbeiten, die Hypericumkombinationspräparate prüften, miteingeschlossen. *Kim et al.* (1999), die dagegen nur von 1,5-facher Wahrscheinlichkeit einer antidepressiven Wirkung unter Hypericumtherapie gegenüber Placebo berichten, hatten wiederum nur 2 methodisch akzeptable Studien in die Auswertung einbeziehen können (*Hänsgen et al.*, 1993, *Witte et al.*, 1995), da vier weitere Studien noch nicht publiziert waren. *Williams et al.* (2000) errechnen in ihrer Metaanalyse über Studien, die bis Januar 1998 publiziert wurden eine 1,9 -fache Wahrscheinlichkeit einer antidepressiven Wirkung gegenüber Placebo, der relative Benefit neuerer antidepressiver Substanzen (SSRI, SNRI, SNaRI, MAOI; u.a.) gegenüber Placebo wird mit 1,6 angegeben.

Jüngst veröffentlichten *Kalb et al.* (2001) und *Shelton et al.* (2001) zwei placebokontrollierte Studien, in denen sich der Wirkungsvorteil der

Hypericummedikation in Bezug auf das Hauptkriterium ‚Responder‘ nicht statistisch sichern ließ. Dieser Sachverhalt relativiert sich jedoch, betrachtet man das zweite Hauptkriterium ‚Gesamtscore-Reduktion in der HAMD‘ bis Studienende (nach 6 Wochen). Bei *Kalb et al.* war die Hypericumgruppe Placebo signifikant überlegen, ebenso wie bei Änderung des Response-Kriteriums bei einem geforderten Score-Abfall von 60 %. *Shelton et al.* fanden in beiden Behandlungsgruppen sehr niedrige Responseraten, was möglicherweise am relativ hohen, als Einschlußkriterium geforderten Eingangshamiltonscore (> 20) gelegen haben mag, der einen geringeren Anteil leichter depressiv Erkrankter und somit konsekutiv geringerer Placeboresponse in den Gruppen bedingt. Angesichts dieses Sachverhaltes und bei fehlendem Wissen um Dosis-Wirkungsbeziehungen bleibt zu bezweifeln, ob die mangelnde antidepressive Wirkung (trotz Erhöhung auf 1200 mg/d bei mangelnder Response im Behandlungsverlauf) nicht durch zu niedrige Dosierung des Johanniskrautprüfpräparates bedingt war. Die Aussage der fehlenden therapeutischen Überlegenheit gegenüber Placebo ist deshalb nur für die eingesetzte Dosierung in der vorliegenden Stichprobe zulässig. Immerhin erreichten unter Hypericum signifikant mehr Studienteilnehmer eine Remission.

*Williams et al.* (2000) vermuten, daß Studien, die zu positiven Ergebnissen für die Medikation mit Hypericum kommen, (systematisch) häufiger publiziert wurden als solche mit negativen Ergebnissen (Publikations-bias).

#### **4.4.3 Antidepressive Wirksamkeit von Hypericum im Vergleich mit Standardantidepressiva**

Responseraten trizyklischer Antidepressiva liegen in klinischen Studien bei 50 %-75 % (*Klein et al.*, 1980), ähnlich denjenigen der SSRI (*Ebert*, 1997). Eine Metaanalyse von *Williams et al.* (2000), welche 81 kontrollierte, randomisierte klinische Studien zur Wirksamkeit neuerer Antidepressiva (SSRIs, MAOI, atypische AD) von 1975 bis 1997 auswertete, erbrachte gar eine Rate von nur 51 % für Patienten, die mindestens 50 % Verbesserung der klinischen Symptomatik erfuhren. Insofern profitieren nur etwa ein Drittel mehr Patienten von einer Therapie durch Antidepressiva gegenüber Placebo. Die Responderraten für Hypericum werden aus gepoolten Daten ebenfalls auf 60-70 % geschätzt (*Hippius*, 1998).

*Linde und Mulrow* (2001) bewerten die Wirksamkeit einer Medikation mit Johanniskrautextrakten im Vergleich mit Standardantidepressiva aus den Daten von

Studien bis 1998 mit einem Verhältnis der Responderraten von 1,01, *Kim et al.* (1999) geben Responderraten von 64 % unter Hypericum und 66,4 % unter (meist niedrig dosierten) TZA an. In den Veröffentlichungen der jüngsten Zeit, bei denen die methodisch geforderte statistische Planung und Vorgehensweise, wie prospektive Planung und Durchführung einer Intention to Treat-Analyse, zur Anwendung kamen, sowie eine angemessene Dosis der Referenzsubstanz eingesetzt wurde (150 mg/d TZA (in einem Fall 100 mg/d), 20 mg/d Fluoxetin und 75 mg/d Sertralin), konnte eine Wirkungsäquivalenz von Hypericum gegenüber TZA hinsichtlich des Kriteriums ‚Response‘ bzw. Reduktion des Gesamtscores in der HAMD in 3 Studien gezeigt werden (*Vorbach et al.*, 1997, *Philipp et al.*, 1999, *Woelk*, 2000), desgleichen in drei weiteren Studien gegenüber SSRI (*Harrer et al.*, 1999, *Brenner et al.*, 2000, *Schrader et al.*, 2000). *Vorbach et al.* (1997) zeigten dabei in ihrer Stichprobe schwerer depressiv Erkrankter, daß eine Dosierung von 1800 mg/d Hypericumextraktes, dem Doppelten der üblichen therapeutischen Dosierung entsprechend, vergleichbare Wirkung wie 150 mg/d Imipramin zeigte.

Einschränkend ist zu bemerken, daß die Referenzantidepressiva in den geprüften Stichproben teilweise nicht eindeutig antidepressiv wirksam gewesen waren, wie zum Wirksamkeitsnachweis der Prüfsubstanz gefordert (*Vorbach et al.*, 1997, *Brenner et al.*, 2000, *Schrader et al.*, 2000, *Woelk et al.*, 2000), die Responseraten befanden sich im o.g. Rahmen der Placeboresponse und eine vergleichende Placebogruppe war nicht vorhanden. Da insofern in diesen Arbeiten ein antidepressiver Wirkungsnachweis für Hypericum nicht erbracht werden kann, liegen insgesamt nur eine Vergleichsstudie gegen TZA und eine Studie gegen Fluoxetin vor, die Evidenz für eine äquivalente Wirkung des Phytopräparates liefern.

Im Vergleich mit TZA in niedriger Dosierung (75 mg/d) wurde in zwei Studien Wirkungsäquivalenz für Hypericum nachgewiesen (*Vorbach et al.*, 1993, *Harrer et al.*, 1993 für Imipramin und Maprotilin), eine weitere Publikation berichtet leichte Vorteile für Amitriptylin (*Wheatley*, 1997). Hier könnte sich allerdings die sedierende Komponente des chemisch definierten Antidepressivums vorteilhaft auf den antidepressiven Effekt ausgewirkt haben (*Ebert*, 1997).

Nicht auszuschließen ist auch, daß die UAW, die unter TZA auftreten, eine Verblindung erschweren oder gar teilweise aufheben.

Die Ergebnisse der **Clinical Global Impressions (CGI)**, einem klinischen Assessment zur Nutzen-Risiko-Abschätzung bei behandelten Patienten durch

außenstehende Beobachter, lehnten sich an die Ergebnisse der Zielparameter der HAMD an. In einer Studie, die ein Hypericumpräparat gegen Fluoxetin prüfte, zeichnete sich ein Trend zu besseren Resultaten bei leichten depressiven Syndromen für Hypericum ab, bei mittelschweren depressiven Syndromen zeigte sich Fluoxetin etwas überlegen (*Harrer et al.*, 1999). Im Vergleich zu 150 mg/d TZA zeigte sich Hypericum teils unterlegen (*Vorbach et al.*, 1997), teils im Vorteil (*Philipp et al.*, 1999, *Woelk et al.*, 2000). Also zeigte eine Therapie mit Hypericum auch in dieser Beurteilung positive Ergebnisse.

#### **4.4.4 Zu Dosierungen**

Es existieren bis heute keine Dosisfindungsstudien. Deshalb besteht die Möglichkeit, daß eine Steigerung des Effektes bei Dosiserhöhung möglich ist. Die gleichwertigen Responderraten der Hypericumpräparate und der in den früheren Studien häufig mit 75 mg/d niedrig dosierten Referenzantidepressiva (*Harrer et al.*, 1993, *Vorbach et al.*, 1993) und die teilweise mäßige bis mangelnde Wirksamkeit, die in zwei neueren Vergleichsstudien bei ausreichend hoher Dosierung der Standardantidepressiva gezeigt wurden (*Woelk*, 2000, *Brenner et al.*, 2000), könnten möglicherweise durch Dosisänderung beeinflussbar sein. *Franklin et al.* (1998) merken an, daß Dosen bis 1800 mg/d im Klinikalltag bereits öfters zum Einsatz kommen.

Die Ergebnisse der Studie von *Laakmann et al.* (1998) lassen annehmen, daß die antidepressive Wirkung eines Johanniskrautpräparates vom Gehalt an **Hyperforin** mitbestimmt wird, möglicherweise auch maßgeblich. Jedoch ist nicht gesichert, daß der hyperforinreiche Extrakt sich lediglich im Gehalt an Hyperforin vom zweiten Prüfextrakt unterschied, da keiner der weiteren Inhaltsstoffe standardisiert und damit gesichert gleichbleibend im Präparat enthalten war. Auch auf diesem Gebiet besteht weiterer Klärungsbedarf. Trotzdem scheint die Annahme des großen Anteils des Hyperforins an der klinischen antidepressiven Aktivität plausibel, angesichts der zahlreichen präklinischen (am Tier) und in vitro-Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der antidepressiven Wirkmodelle.

Vor allem die Wirksamkeit bei mittelschweren und schweren Depressionen muß besser erwiesen werden, da eine mangelhafte Therapie in dieser Patientengruppe große Risiken birgt, wie sie beispielsweise durch das Suizidrisiko gegeben sind. Darüberhinaus ist bekannt, daß viele Patienten mit Erstmanifestation einer depressiven Episode keine oder eine nur inadäquate Behandlung erhalten und

danach ein erhöhtes Wiedererkrankungsrisiko aufweisen (*Angst*, 1997). Soll hier *Hypericum* zukünftig alternativ als Medikation milder bis mittelschwerer Depressionen eingesetzt werden, ist der sichere Nachweis der Wirksamkeit unerlässlich.

#### **4.4.5 Überlegenheit im Nebenwirkungsprofil**

In den placebokontrollierten Studien entspricht die Rate der angegebenen UAW der von Placebo. Teilweise wurden in den Placebogruppen mehr UAW berichtet, die Autoren verweisen in diesen Fällen auf die höhere Wahrscheinlichkeit, Nebenwirkungen zu berichten, je depressiver die Studienteilnehmer sind, und werten diesen Umstand als indirekten Hinweis auf die Wirksamkeit des *Hypericum*.

In allen Vergleichsstudien zeigte sich konsistent eine deutlich geringere Anzahl an UAW, ebenso war der Schweregrad der unerwünschten Wirkungen als geringer eingestuft worden. Daß sich Nebenwirkungen von Johanniskrautpräparaten in Anzahl und Form denen der jeweiligen Referenzsubstanz näherten, wird in der Literatur als Phänomen der Erwartungshaltung nach Aufklärung für die mögliche Einnahme von klassischen und neueren Antidepressiva gewertet. Als Hinweis auf die gute Verträglichkeit lagen die Drop-Out-Raten aufgrund UAW im Bereich derer unter Placebo und teilweise deutlich unter den Raten der mit TZA behandelten Studienteilnehmer.

Der Vorteil, den *Hypericum*präparate in Bezug auf störende Nebenwirkungen bieten, ist evident. Insbesondere verursacht es die beeinträchtigenden anticholinergen Wirkungen der TZA in weit geringerem Maße respektive läßt sie ganz vermissen (in Vergleichsstudien mit SSRI und in placebokontrollierten Studien), ebenso scheint es keine Gewichtszunahme auszulösen. Dies ist ein in seiner Bedeutung für die tägliche therapeutische Praxis nicht zu unterschätzender Faktor, zwingen doch diese subjektiv als sehr unangenehm und in der Depression in verstärktem Maße empfundenen Nebenwirkungen häufig zum Um- oder gar Absetzen der Medikation und mindern die Patientencompliance erheblich. Beim Einsatz von *Hypericum*präparaten sind keine sedierenden Wirkungen oder Wechselwirkungen mit Alkohol zu erwarten, beides ist im (Arbeits-) Alltag unmittelbar relevant.

Zwar ist der Umstand positiv zu bemerken, daß *Hypericum*extrakte offenbar sehr geringe direkte toxische Wirkungen auf Organsysteme (Ausnahme: Haut) aufweisen, was sich in den klinischen Studien im Bereich der Sicherheitsparameter bestätigte.

Jedoch sind in jüngerer Zeit schwerere psychische Nebenwirkungen wie das Auftreten hypomanischer und manischer Zustandsbilder bekannt geworden, die insbesondere bei einer Selbstmedikation gefährlich werden können. Einschränkungen in der bisher sehr positiven Einschätzung der Sicherheit von *Hypericum* ergeben sich auch durch Berichte aus jüngster Zeit über tatsächlich stattgehabte und mögliche schwerwiegende Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka. Daten zur Einschätzung des Risikos für das Auftreten von Neben- und Wechselwirkungen für geriatrische Patienten, die unter TZA häufiger UAW entwickeln als jüngere Patienten (*Wheatly und Smith, 1997*), liegen für *Hypericum perforatum* in systematisierter Form nicht vor. Auch für diese Patientengruppe wäre eine erhöhte Rate für UAW denkbar, darüberhinaus sind Wechselwirkungen aufgrund der häufigen Multimorbidität und Komedikation im besonderen zu beachten.

#### **4.4.6 *Hypericum perforatum* in der Langzeitanwendung**

Es liegen derzeit keine validen Daten zu Effekten von *Hypericum perforatum* in der Langzeitanwendung bei gesunden und depressiv erkrankten Personen vor. Zu diesem Bereich existieren bisher lediglich unveröffentlichte Daten einer Studie gegen Maprotilin 75 mg, in der ein Teil der Patienten, die die Prüfmedikationen weiter erhalten hatten, in eine Follow up-Untersuchung 3 Monate nach Studienende einbezogen wurde. Diese weisen auf einen mittelfristig stabilisierenden Effekt des Johanniskrauts hin: Der therapeutische Erfolg hatte in beiden Gruppen angehalten bzw. hatte noch eine leichte Steigerung erfahren.

Aufgrund der mangelnden Datenlage können noch keine Aussagen zu remissionsstabilisierender und möglicher phasenprophylaktischer Wirksamkeit sowie Toxikologie, Neben- und Wechselwirkungsprofil über längere Behandlungszeiträume gemacht werden. Ein entsprechender Einsatz von *Hypericum*extrakten kann momentan nicht empfohlen werden.

Dies stellt auch eine Einschränkung für die Anwendung in der Akuttherapie dar, da es für die Behandlung der Depression empfohlen ist und üblicherweise praktiziert wird, zur Erhaltungs-therapie das in der Akutphase wirksame Antidepressivum weiter einzusetzen. Im Falle der Gabe von Johanniskraut in der Akuttherapie würde jedoch im Rahmen eines rational begründeten Behandlungsregimes ein Präparatewechsel auf ein in dieser Indikation zugelassenes Antidepressivum notwendig.

#### **4.4.7 Gibt es Patientengruppen, die von einer Medikation mit *Hypericum* stärker profitieren? Ist ein Wirkprofil erkennbar?**

Für über die antidepressive Wirkung hinausgehende Effekte gibt es momentan lediglich Anhaltspunkte, die auf ein mögliches anxiolytisches Potential hinweisen. *Philipp et al.* (1999) fanden in ihrer 3armigen Studie, daß die Scoreabnahme in der Hamilton-Angst-Skala (HAMA) unter *Hypericum* akzentuierter war als unter Imipramin, während in der Placebogruppe nur ein geringfügiger Abfall zu verzeichnen gewesen war. *Shelton et al.* (2001) stellten einen signifikanten Vorteil für die *Hypericum*medikation gegenüber Placebo bezüglich des Behandlungseffektes und des Zeiteffektes in der HAMA fest. Die Beweislage ist gleichwohl noch nicht eindeutig.

Weiterhin wurde, die positiven Daten der EEG-Studien (s. Kapitel 3.3 und 4.3) bestätigend, in den klinischen Studien ein positiver Einfluß auf vorhandene Schlafstörungen vermerkt.

Für die milderen Depressionsformen besitzen die herkömmlichen Antidepressiva oft inakzeptabel hohe Nebenwirkungsraten. Auch SSRI weisen höhere UAW-Raten gegenüber Placebo auf als *Hypericum* (*Laux und Volz, 2000*). Trotz des günstigen Nebenwirkungsprofils des *Hypericum* muß die Empfehlung zum Einsatz bei älteren Patienten mit vorzugsweise mildem depressivem Syndrom, die von der guten Verträglichkeit im besonderen profitieren könnten, eingeschränkt werden, da hier ebenso wie bei Gabe chemisch definierter Antidepressiva Wechselwirkungen aufgrund der enzyminduzierenden Eigenschaften des *Hypericum* zu beachten sind. Dies besitzt insbesondere klinische Relevanz für multimorbide Patienten, die aufgrund somatischer oder psychischer Indikationen bereits Medikamente einnehmen müssen. Denkbar ist auch, daß geriatrische Patienten ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen unter *Hypericum* entwickeln. Dies wurde, wie schon an anderer Stelle genannt, für ältere Patienten noch nicht systematisch untersucht. Generell ist der Einsatz von *Hypericum* als Alternative zu modernen AD bei milden bis mittelschweren Depressionen bei ambulanten Patienten unter Berücksichtigung bisher bekannter Neben- und Wechselwirkungen denkbar, sobald weitere Studien vorliegen, die eindeutige Aussagen zu Wirksamkeit und Verträglichkeit, auch in der Langzeitanwendung, zulassen. Bezüglich eines Einsatzes bei Schwangeren und stillenden Frauen fehlen valide Daten zur Teratogenität, Verhaltensteratologie und

perinatalen Verträglichkeit beim Menschen. Deshalb können Hypericumpräparate für diese Patientengruppe bisher nicht empfohlen werden.

#### **4.4.7 Zur Praxis der Selbstmedikation**

Präparate aus *Hypericum perforatum* sind in Deutschland frei erhältlich (s. auch Kapitel 5.2.1 Gesetzliche Rahmenbedingungen), die Selbstmedikation mit Johanniskrautprodukten ist dabei eine häufig geübte Praxis. Aufgrund der bisher bekannten, potentiell schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Induktion submanischer und manischer Syndrome oder Entwicklung eines serotonergen Syndroms bei Komedikation mit SSRI sowie weiterer gravierender Wechselwirkungen kann die Annahme einer gänzlichen Unbedenklichkeit der Einnahme von Hypericumextraktpräparaten nicht länger aufrecht erhalten werden. Auch können zur Sicherheit bei längerfristiger Einnahme aufgrund mangelnder Kenntnis bisher keine Aussagen gemacht werden. Vor diesem Hintergrund ist von einer Selbstmedikation mit Johanniskrautextraktpräparaten abzuraten. Dies gilt insbesondere für multimorbide, komedizierte Patienten, ebenso für Frauen, die Kontrazeptiva einnehmen sowie in Schwangerschaft und Stillzeit.

#### **4.4.8 Zur Stellung von *Hypericum perforatum* in nationalen und internationalen Leitlinien zur Therapie der Depression**

Hypericumpräparate finden in allen genannten Leitlinien nationaler und internationaler psychiatrischer Gesellschaften Erwähnung. Bezüglich ihrer Bedeutung werden sie in keinem Falle den antidepressiven Therapeutika der ersten bis dritten Wahl zugehörig eingestuft, sondern durchweg unter der Rubrik 'Andere Therapieverfahren' behandelt. Insgesamt wird, mit im folgenden genannten Einschränkungen, die Evidenz der Placebo überlegenen Wirksamkeit bei leichteren Depressionsformen als hoch evident erachtet.

Bei den psychiatrischen Gesellschaften DGPPN und WFSBP wird eine Therapie mit Hypericumextraktpräparaten als mögliche Behandlungsoption für bestimmte Patienten in der Akuttherapie bei leichtergradigen depressiven Störungen gewertet. Als Zielgruppe werden Patienten definiert, die eine Therapie mit chemisch definierten Antidepressiva ablehnen, für diesen Personenkreis nennt die DGPPN Hypericumpräparate als erste Alternative zu herkömmlichen Therapeutika. APA und CPA nennen keine explizite Empfehlung. In der Behandlungsleitlinie der CPA



aus dem Jahr 2001, die sich in ihrer Beurteilung im wesentlichen auf die Metaanalysen von *Linde u. Mulrow (2000)* und *Gaster und Holroyd (2000)* bezieht, wird die hohe Evidenzeinstufung der Wirksamkeit gegenüber Placebo aufgrund der Tatsache eingeschränkt, daß in die genannten Metaanalysen auch Studien von mangelhafter Methodik einbezogen worden waren und solche, die Kombinationspräparate von *Hypericum* und anderen Phytoextrakten prüften. Die APA kritisiert die mangelhafte Datenlage für Sicherheit und Wirksamkeit bei kombinierter Anwendung mit anderen Antidepressiva sowie die Problematik der Identifikation optimaler Wirkdosen und des erschwerten Dosisvergleiches durch Unterschiede in den Extraktzubereitungen und nennt keine Einstufung der Ergebnisse der klinischen Studien in Evidenzklassen.

In die Richtlinien der DGPPN wurde die Kenntnis der erst in jüngster Zeit bekannt gewordenen Wechselwirkungen nicht miteinbezogen, es werden auch keine Kontraindikationen genannt. Eine Neubeurteilung in Kenntnis derselben sollte abgewartet werden. WFSBP und CPA nennen zu beachtende Wechselwirkungen. Als Kontraindikationen gelten schwere Depressionssyndrome, sowie die gleichzeitige Gabe anderer Antidepressiva.

#### **4.4.9 *Schlußfolgerung und Ausblick***

Die Placebo überlegene Wirksamkeit in der kurzzeitigen Anwendung bei leichten bis mittelschweren depressiven Störungen scheint ausreichend gesichert, nach den im Methodikteil genannten Evidence based Kriterien liegt eine Evidenz nach Klasse I vor.

Hingegen ist der Beweis der äquivalenten antidepressiven Wirkung gegenüber TZA in therapeutisch üblicher Dosierung (150 mg) mit Evidenzklasse II (Vorliegen nur einer Studie) nicht vollständig erbracht, weitere Studien, die *Hypericum* gegen TZA und gleichzeitig gegen Placebo prüfen, sind zukünftig gefordert. Gegen TZA in niedriger Dosierung (75 mg) ist *Hypericum* in den geprüften kurzen Behandlungszeiträumen (4-6 Wochen) äquipotent wirksam.

Eine Wirkungsäquivalenz von *Hypericum*präparaten in der Dosierung 900 mg/d gegenüber SSRI in therapeutischer Dosis ist ebenfalls noch nicht mit letzter Sicherheit belegt, wenn auch deutliche Hinweise vorliegen. Hier liegt die Evidenzklasse II vor, da eine systematische Übersichtsarbeit auf der Basis

methodisch hochwertiger randomisierter kontrollierter Studien noch nicht erstellt ist. Die klinischen Effekte verschiedener Extraktformen sind ebensowenig geklärt wie Auswirkungen unterschiedlicher Dosen. Deshalb können Aussagen nur zu den geprüften Dosen von zumeist 900 mg/d, in einem Falle 1800 mg/d für die jeweiligen Präparate gemacht werden. Möglich ist eine deutlichere antidepressive Wirkung bei höheren Dosen. Künftig müssen deshalb neben weiteren, möglichst dreiarmligen Vergleichsstudien gegen TZA und neuere AD mit höheren Hypericumdosierungen auch Dosisfindungsstudien durchgeführt werden, um Abhängigkeiten der klinischen Wirkung von der eingesetzten Dosis besser benennen zu können.

Gefordert sind darüberhinaus zukünftig Studien bei schwereren depressiven Formen mit hospitalisierten Patienten, da die antidepressive Wirkung des Hypericum hier nicht ausreichend belegt ist. Auch der Einfluß geriatrischer Patienten, die zwar vom günstigen Nebenwirkungsprofil der Johanniskrautpräparate profitieren, jedoch möglicherweise auch vermehrt unerwünschte Arzneimittelwirkungen entwickeln könnten und von Medikamentenwechselwirkungen aufgrund häufiger Multimorbidität mit pharmakotherapeutischer Begleitbehandlung im besonderen betroffen sind, ist in Zukunft notwendig, da ambulante Patienten bis zum 65. Lebensjahr momentan die überwiegende Untersuchungspopulation darstellen und eine klarere Datenlage zu Wirkungen im Alter notwendig ist.

Ebenfalls sind, wie in den Richtlinien für psychotrope Pharmaka der Europäischen Union niedergelegt, Langzeitstudien durchzuführen, um Rezidive unter längerdauernder Hypericumtherapie in Zahl, Dauer und Schwere benennen und Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit im Rahmen einer Erhaltungstherapie sowie zu möglichen phasenprophylaktischen Effekten bei Langzeitbehandlung gewinnen zu können. Zum jetzigen Zeitpunkt können noch keine Aussagen zu möglichen Prädiktoren für den Therapieerfolg einer Hypericumbehandlung gemacht werden.

Würde die Wirksamkeitsäquivalenz gegenüber klassischen antidepressiven Substanzen erbracht und das Neben- und Wechselwirkungsprofil besser erkannt, könnten Johanniskrautpräparate unter den unbedingt zu beachtenden Einschränkungen (Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, bestimmte Patientengruppen, Kontraindikationen) im ambulanten Einsatz bei milden depressiven Zuständen zu rational begründeten Medikamenten werden.

#### **4.4.10 Therapieempfehlung**

Eine rational begründete Empfehlung, leichte bis mittelschwere Depressionen kurzzeitig mit nach dem deutschen Arzneimittelcodex hergestellten Hypericumextraktpräparaten zu behandeln, kann nur mit Einschränkungen gegeben werden. Eine ausreichende klinische Wirkung ist nur für die Prüfextrakte, die in klinischen Studien eingesetzt wurden, belegt. Die Empfehlung einer Behandlung über 8 Wochen Dauer hinaus kann nicht gegeben werden, da zu Wirksamkeit sowie Neben- und Wechselwirkungsprofil bei längerfristiger Anwendung keine validen Daten vorliegen. Eine Behandlung schwererer Depressionen mit Johanniskrautpräparaten ist aufgrund nur weniger Publikationen zu dieser Population und mangelnder Kenntnis wirksamer Dosen kontraindiziert. Ebenfalls nicht indiziert ist eine Anwendung bei suizidalen Patienten und solchen mit wahnhaftem Erleben sowie in Schwangerschaft und Stillzeit. Besondere Vorsicht ist bei Patienten geboten, bei denen anamnestisch submanische oder manische Zustandsbilder bekannt sind.

Weiterhin wird aufgrund bekannter und potentieller Interaktionen von einer Behandlung abgeraten bei Patienten, die mit Cyclosporin, SSRIs, TZA, Triptanen, Warfarin, oralen Kontrazeptiva, HIV-Protease-Inhibitoren (Indinavir, Ritonavir), HIV-Non-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Antikoagulantien vom Cumarin-Typ mediziert sind.

Eine Anwendung von Johanniskrautpräparaten zur Behandlung depressiver Störungen ist aufgrund des oben genannten nur unter ärztlicher Aufsicht zu empfehlen.

### **4.5 Pharmakodynamik von *Hypericum perforatum***

#### **4.5.1 Wirkung von *Hypericum perforatum* auf Neurotransmitter und -rezeptoren und Effekte auf das Neuroendokrinum**

Wie wirkt *Hypericum* antidepressiv? Um diese Frage beantworten oder sich ihr zumindest nähern zu können, d.h. zur Beurteilung und Einschätzung der antidepressiven Wirkpotenzen des Johanniskrauts und damit letztlich seines Stellenwertes innerhalb der antidepressiven Therapeutika, ist es unerlässlich,

1. Wirkmechanismen auf molekularer Ebene und

2. Wirkstoffe, d.h. aktive Inhaltsstoffe der Pflanze zu bestimmen.

Zu 1.: Wirkmechanismen sind denkbar als:

- den bekannten Wirkmodi synthetischer Wirkmechanismen gleichend
- Kombination mehrerer additiv wirkender pharmakologischer Mechanismen, die alleine zu schwach sind, um klinisch antidepressive Effekte hervorzurufen
- neuer, noch unbekannter Mechanismus (*Bennet et al., 1998*).

Aufgrund der vielfältig beobachteten antidepressiven klinischen Wirksamkeit in präklinischen (Tiermodellen) (s. Abschnitt 3.2) und innerhalb klinischer Studien (s. Abschnitt 3.4) beim Menschen wurden Extrakte und Inhaltsstoffe des *Hypericum* demzufolge zunächst in den pharmakodynamischen Testparadigmen der Depression getestet, beispielsweise auf reuptakehemmende oder MAO-inhibierende Eigenschaften. In die Untersuchung eingeschlossen wurden Prüfungen auf Transmitterrezeptorinteraktionen und andere molekulare Wirkmechanismen, von denen eine Rolle in der Pathogenese der Depression respektive ihre antidepressive Bedeutung angenommen wird. Die depressionspathogenetische Relevanz dieser Paradigmen ist allerdings letztlich nicht gesichert.

Zu 2.: Ziel der Forschung ist es, einzelne Inhaltsstoffe bzw. –stoffgruppen zu bestimmen, die besonders oder gar alleinig zu Effekten beitragen, um eine Leitsubstanz der Wirkung und damit Rationale für die Standardisierung von Extrakten finden zu können aber ebenso, um mögliche neue, bisher unbekannte antidepressive Wirkprinzipien zu entdecken. Das Augenmerk der Forscher richtete und richtet sich hierbei auf die biologisch aktiven Inhaltsstoffkomponenten des Johanniskrauts, die sich im wesentlichen aus den drei Hauptsubstanzgruppen der Naphthodianthrone (Hypericin, Pseudohypericin u. a.), Phloroglucinole (Hyperforin, Adhyperforin u. a.) und Flavonoide (Hyperosid u.a.) zusammensetzten und dabei insbesondere auf die spezifisch im Johanniskraut vorkommenden beiden erstgenannten Stoffgruppen. Dabei kommt dem Hyperforin zweifellos besondere Bedeutung als wirkaktive Substanz zu, und es wurde bisher am intensivsten auf seine antidepressive Aktivität sowohl *in vitro* als auch *in vivo* untersucht. Es offenbarte sich in der überwiegenden Mehrzahl der Prüfparadigmen als potentester Inhaltsstoff.

Sinnvollerweise werden in den Untersuchungen häufig die Wirkungen eines oder mehrerer Gesamtextrakte (unterschiedlicher Zusammensetzung) den Wirkungen einzelner Inhaltsstoffe gegenübergestellt, um die quantitativen Anteile der einzelnen Komponenten an der Wirkpotenz der Pflanze beurteilen zu können.

#### *Sind Wirkkonzentrationen in vivo erreichbar?*

Die Frage nach für den Effekt notwendigen Wirkstoffkonzentrationen sowohl für Einzelstoffe als auch für Gesamtextrakte ist bedeutsam: Können die häufig in vitro erhobenen Befunde in vivo überhaupt erwartet werden? Oft werden in vitro Wirkungen unter Wirkstoffspiegeln beobachtet, die von vielen Autoren als zu hoch angesehen werden, um klinisch-therapeutisch erreicht werden zu können. Dabei muß aber beachtet werden, daß sichere Angaben zu erreichbaren Wirkstoffspiegeln im zentralen Nervensystem bei wiederholter Applikation beim Menschen noch nicht gemacht werden können, es aber vorstellbar ist, daß die Konzentrationen von Wirksubstanzen bei chronischer Gabe durch Kumulierung im ZNS höher sein könnten, als bisher bekannt.

Weiterhin ist die Aussagekraft der pharmakodynamischen Aspekte von *Gesamtextrakten* insofern begrenzt, daß mit einem zugrundegelegten Molekulargewicht (MG) von 500 (entsprechend dem MG des Inhaltsstoffes Quercetin) gerechnet wird, die vermutet wirksamen Einzelkomponenten mit ihrer unterschiedlichen Bioverfügbarkeit und den in vivo möglichen Wirkspiegeln nach oraler Aufnahme jedoch oft nicht in die Ergebnisaussagen miteinbezogen werden. Auch sind Angaben von µg/ml und µM bzw. ng/ml und nM zumeist nicht direkt vergleichbar: Beispielsweise entsprechen 150 ng/ml Hyperforin ca. 280 nM.

#### *4.5.1.1 Steigerung der Spiegel von Monoamin-Transmitter im ZNS durch Hypericum*

Den Monoaminhypothesen der Depressionsentstehung folgend (s. Abschnitt 3.5.1) wurde in vitro, ex vivo und in vivo bei Nagern geprüft, ob verschiedene *Hypericum*extrakte nach akuter Gabe die Spiegel verschiedener Botenstoffe und ihrer Abbauzwischenprodukte in bestimmten Hirnarealen, die bei der Pathogenese der Depression als relevant erachtet werden, erhöhen können (*Di Matteo et al., 2000, Yu, 2000, Calapai et al., 1999, Gobbi et al., 1999, Kaehler et al., 1999*). Die Befunde sind uneinheitlich. Ebendies waren aber auch die Zusammensetzung der Prüfextrakte, die Dosierungen und Meßmethoden, so daß keine abschließenden

globalen Aussagen zu Wirkungen des Johanniskrauts als solches gemacht werden können. Ganz offensichtlich jedoch sind Johanniskrautpräparationen *in vitro*, *ex vivo* und *in vivo* (Kaehler et al., 1999, Di Matteo et al., 2000) in der Lage, den Gehalt verschiedener monoaminer Transmitter (5-HT, NA, DA und Glutamat) in Strukturen des ZNS zu steigern.

Obwohl in zwei Untersuchungen ein Zwischenprodukt des Serotoninabbaus (5-HIAA) nach Hypericumgabe erhöht war (Yu, 2000, Calapai et al., 1999) (gegenüber drei Studien, die keine Beeinflussung beobachten konnten), der Spiegel des Serotonin-Precursors Tryptophan in einer Studie erniedrigt war (Yu, 2000), und Calapai et al. (2000) unveränderte Spiegel beobachteten, sind sich die Autoren darin einig, daß die Anhebung der Transmitterspiegel weniger durch erhöhten Transmitterumsatz (Tryptophan- und damit Serotoninsatz erhöht) oder Hemmung des Abbaus durch Monoaminoxidasen als vielmehr durch Einflußnahme auf die Ausschüttung oder den Uptake bewirkt wurde.

Nach subchronischer Extraktgabe beobachtete Yu (2000) eine Abschwächung des Effektes, was hinweisend auf adaptive Vorgänge sein könnte.

Die Frage lautet demnach: Mittels welcher Mechanismen kann Hypericum die Transmitterspiegel erhöhen?

#### *Keine klinisch relevante Monoaminoxidase- und Catechol-O-Methyltransferase-Hemmung*

Dieses Wirkprinzip kann beim jetzigen Kenntnisstand als allenfalls gering zur antidepressiven Wirkung beitragend gewertet werden. Bei zahlreichen *in vitro*-Untersuchungen lagen die zur Hemmung der Monoaminoxidasen benötigten Stoffkonzentrationen deutlich über dem von Bladt u. Wagner (1993) geforderten mikromolaren Bereich unter 10  $\mu\text{M}$ , welcher als Blutspiegel bei therapeutischen Dosen erreichbar ist (Bladt u. Wagner, 1993, Thiede u. Walper, 1993, Müller et al., 1997, Müller et al., 1998, Cott 1997, Chatterjee et al., 1998a, Yu, 2000). Müller et al. (1997) zeigten, daß die benötigten Stoffkonzentrationen von oberhalb 100  $\mu\text{g/ml}$  100-fach höher liegen als die  $\text{IC}_{50}$ -Konzentrationen der Reuptake-Hemmungen der Monoamine. Yu (2000) schloß kürzlich darüberhinaus MAO-hemmende Aktivitäten auch *in vivo* aus.

*Kleber et al.* (1999) berichten von einer Inhibition der DA- $\beta$ -Hydroxylase durch *Hypericum* und weisen auf die Möglichkeit der DA-Erhöhung im ZNS durch Hemmung des Transmitterabbaus hin. Auf diesem Gebiet ist weitere Forschung nötig, um exaktere Aussagen treffen zu können.

#### *Hemmung des Reuptakes von Transmittern -Hyperforin als Schlüsselsubstanz*

*Hypericum*extrakte und *Hyperforin* hemmen den synaptosomalen Uptake von 5-HT, NA, DA, und GABA in vitro bei Konzentrationen, die unter therapeutischer Dosierung in Plasma erreichbar sind. In der Untersuchung von *Chatterjee et al.* (1998a) inhibierte *Hyperforin* beispielsweise den Reuptake von 5-HT, NA und DA im Konzentrationsbereich 80-200 nMol (zum Vergleich der Plasmaspiegel siehe Kapitel 3.1). Zu erreichbaren Konzentrationen im Cerebrum liegen bisher keine Daten vor, aber denkbar ist, daß durch Kumulationseffekte auch hier relevante Konzentrationen erreicht werden können (*Perovic u. Müller, 1995, Müller et al., 1997, Müller u. Schäfer, 1996, Chatterjee et al., 1998a, Singer et al., 1999, Neary u. Bu, 1999, Gobbi et al., 1999, Wonnemann et al., 2000*). Unterschiede in den dokumentierten wirksamen Konzentrationen mögen auf die unterschiedlichen Zell- und Synaptosomenpräparationen ebenso wie auf unterschiedliche Extraktzusammensetzungen zurückzuführen sein.

Die Fähigkeit, den Uptake der Aminosäuretransmitter GABA und Glutamat relativ potent zu inhibieren, ist einzigartig unter bisher bekannten Antidepressiva (*Chatterjee et al., 1998a, Wonnemann et al., 2000*). Johanniskrautpräparationen bilden damit eine wiederaufnahmehemmende Substanzgruppe von bei antidepressiven Substanzen bisher unbekannter Wirkungsbreite auf viele verschiedene Neurotransmitter.

Isoliertes *Hypericin* und das Flavonoid *Kämpferol* spielen hier offenbar keine funktionelle Rolle (*Rolli et al., 1995, Müller et al., 1998, Raffa et al., 1999*), umso mehr das *Hyperforin*: Reines *Hyperforin* inhibierte nicht nur den synaptosomalen Uptake der oben genannten Neurotransmitter im nanomolaren Bereich mit zusätzlich relativ potenter L-Glutamat-Uptakehemmung (*Chatterjee et al., 1998a*), sondern verstärkte bei Anreicherung in den Gesamtextrakten deren wiederaufnahmehemmenden Effekt um ein Vielfaches. *Hyperforin* wirkte in den in vitro Studien im Uptake der meisten Botenstoffe etwa 5-100-fach potenter als Gesamtextrakte mit *Hyperforin*anteilen  $\leq 5\%$ .

Die sichtbare Korrelation der Wirkung mit dem Hyperforingehalt ist allerdings keine lineare, weshalb davon ausgegangen werden muß, daß das Phloroglucinol ein potenter unspezifischer Inhibitor verschiedener neuronaler Transmitter, wahrscheinlich auch die ausschlaggebende wiederaufnahmehemmende Wirkstoffkomponente ist, *Müller et al. (1998)* und *Chatterjee et al. (1998a)* jedoch insofern widersprochen werden muß, daß das Hyperforin wohl nicht den einzigen Wirkfaktor des Johanniskrauts repräsentiert. Möglicherweise wird es aber auch in seiner Wirkung durch weitere Hypericum-inhaltsstoffe moduliert.

Die molekularen Mechanismen der Uptakehemmung der Gesamtextrakte und des Hyperforins sind somit noch nicht abschließend geklärt.

Klassische Reuptakeinhibitoren hemmen den Rücktransport der Monoamine durch Bindung an Transportermoleküle (*Nathan, 2001*). Hyperforin hingegen weicht von diesem Prinzip ab. Aus dem Vergleich kinetischer Parameter mit den Profil klassischer Wiederaufnahmehemmer wurde deutlich, daß sich die Inhibition in den getesteten Systemen Serotonin, Noradrenalin, Glutamat und GABA nicht-kompetitiv (Abnahme der  $V_{max}$ , keine Veränderungen der  $K_m$ ) und reversibel vollzieht. Demzufolge werden einfache Substratkompetition und unspezifische toxische Schädigung der Synaptosomenmembranen als Wirkprinzipien ausgeschlossen (*Neary u. Bu, 1999, Singer et al., 1999, Wonnemann et al., 2000*).

Daneben wurde aber auch sichtbar, daß Zeitabläufe der Inhibitionskinetik und Effekte auf Parameter wie maximale Transportrate und Veränderungen der Affinität der Transmitter zu ihren Bindungsstellen ( $K_m$ ), sowie die Reversibilität der Effekte in verschiedenen Systemen unterschiedlich sind (*Neary u. Bu, 1999*). Es drängt sich die Annahme auf, daß an verschiedenen Transmittersystemen unterschiedliche Mechanismen beteiligt sind: Eine mögliche Erklärung für den differentiellen Effekt von LI 160 auf die kinetischen Parameter des Serotonin- und des Noradrenalin-Transports ist, dass die Monoamintransporter durch unterschiedliche Komponenten des LI 160 –Extrakts beeinflusst werden.

#### *Keine Blockade der selektiven Transporter*

Durch den Nachweis des fehlenden bzw. nur sehr schwachen inhibitorischen Effekts eines hydroalkoholischen Gesamtextraktes wie auch Hyperforins auf die Citalopram- und Paroxetin-Bindung am Serotonintransporter widerlegen *Gobbi et al. (1999)* und



*Singer* et al. (1999) die Hypothese der spezifischen Bindung an Transportermoleküle zumindest für das Serotonin.

Es ist sehr unwahrscheinlich, daß Hyperforin über  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase-Inhibition oder Aktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle oder spezifische Bindung an die verschiedenen Transportermoleküle wirkt. Vielmehr muß man annehmen, daß die Wirkung von Hyperforin über Mechanismen vermittelt wird, die allgemein für die Aktivität von Neurotransmittertransportern relevant sind. Deshalb wurden denkbare Wirkmodi unter Mechanismen gesucht, die durch allgemeine Alterationen an Strukturen der Zelle bzw. Synapsen in der Lage sein könnten, innerhalb mehrerer Transmittersysteme wirksam zu werden:

### *Weitere Eigenschaften*

*Hypericum*extrakte und reines *Hyperforin* induzierten die Ausschüttung von Serotonin und Dopamin aus präparierten Synaptosomen, im Effektprofil dem reserpinähnlichen Agens Ro 04-1284 gleichend (Gobbi et al., 1999). Der Beobachtung Rechnung tragend, daß die Wirkung aller drei Prüfsubstanzen gegenüber depolarisationsinduzierter Freisetzung verzögert einsetzte und auch der Serotonintransporter nicht beteiligt zu sein schien, gehen Gobbi et al. (1999) hypothetisch davon aus, daß *Hypericum*wirkstoffe durch Diffusion (für die Zeitverzögerung verantwortlich) in die Synaptosomen gelangen und dort mit den transmitterenthaltenden Vesikeln interagieren. Außerdem könnte dieser Mechanismus eine Erklärung für die mangelnde Selektivität bei der Inhibition der Monoaminwiederaufnahme in die Synapse sein.

Daten aus einer in vivo-Studie legen allerdings nahe, daß dieser Wirkmechanismus nicht der für die antidepressive Wirkung ausschlaggebende ist (Gobbi et al., 1999).

### *Alterationen der Leitfähigkeit von Ionenkanälen*

Da der Natrium-Gradient, aufrechterhalten durch den Natrium-Kalium-Gegentransport ( $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ ), die einzige Energiequelle der Neurotransmittertransporter darstellt (Malandro et al., 1996), führt der Abfall des Gradienten, entweder durch Erhöhung des intrazellulären (der intrazelluläre Spiegel wird über den  $\text{Na}^+\text{-H}^+\text{-Austauscher}$  reguliert) oder Erniedrigung des extrazellulären Natriumspiegels zur Hemmung der Neurotransmittertransporter. Die untersuchten Amilorid-sensitiven  $\text{Na}^+$ -Kanäle werden durch Amilorid geschlossen, der Gradient über die Membran wird hierdurch erhöht. *Hyperforin* erhöhte in vitro die  $\text{Na}^+$ -Ionenkonzentration im Zellinneren durch Veränderung der Leitfähigkeit amiloridsensitiver Natriumkanäle (Öffnen der Kanäle durch *Hyperforin* und damit Verminderung des Gradienten) und hemmte so den Uptake von L-Glutamat und GABA (Singer et al., 1999, Wonnemann et al., 2000). Aktivierung spannungsabhängiger Ionenkanäle spielte ebenso wie Blockade der  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  keine funktionelle Rolle (Wonnemann et al., 2000).

*Hyperforin* veränderte zudem die Leitfähigkeiten zahlreicher weiterer spannungs- und ligandengesteuerter Ionenkanäle beispielsweise an AMPA- und NMDA-Rezeptoren, an Kalium- und Calciumkanälen (Chatterjee et al., 1999), ein weiterer Bereich

unspezifischer Wirkung von Hypericum-inhaltsstoffen. Die Auswirkungen waren an einigen Ionenkanälen irreversibel.

#### 4.5.1.2 Rezeptorinteraktionen

##### *Direkte*

Auch durch direkte und indirekte Interaktion mit Rezeptoren sind zahlreiche Möglichkeiten zur Veränderung der Transmitterstoffwechsel und konsekutiv einer erhöhten Transmitteraktivität gegeben (zu Theorien der Depressionsentstehung s. Kapitel 3.5.1). Deshalb wurden auch auf diesem Gebiet Anstrengungen unternommen, solche Aktivität für das Johanniskraut nachzuweisen.

Direkte Bindung an diverse Rezeptoren wurde für Gesamtextrakte, Extraktfraktionen und einzelne Inhaltsstoffe nachgewiesen.

Hinsichtlich der Bindung an verschiedene Subtypen von Serotonin- und GABA-Rezeptoren sind die Ergebnisse inkonsistent. So dokumentierten *Cott* (1997) und *Simmen* (1999) Bindungen sowohl von Gesamtextrakten wie auch von Extraktfraktionen und Einzelkomponenten bei Konzentrationen unter 6  $\mu\text{M}$  bzw.  $< 5 \mu\text{g/ml}$ , *Gobbi* et al. (1999) und *Müller* u. *Schäfer* (1996) (letztere für 5-HT<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren) widersprechen hier und dokumentieren allenfalls mäßige Bindungspotenzen mit doch deutlich abweichenden IC<sub>50</sub>-Werten ( $> 5 \mu\text{g/ml}$ ) gegenüber *Cott* an diesen Rezeptoren durch einen hydromethanolischen Extrakt. *Cott* berichtet weiterhin von sehr potenten Bindungen des Extraktes an Adenosin-, Benzodiazepin- und IP<sub>3</sub>-Rezeptoren bei Konzentrationen im nanomolaren Bereich. *Gobbi* et al. fanden dagegen für die Benzodiazepinrezeptoren nur bei Extraktkonzentrationsbereichen über 5  $\mu\text{g/ml}$  eine nennenswerte Hemmung. Konzentrationen zwischen 1 u. 6  $\mu\text{M}$  bzw.  $\mu\text{g/ml}$  werden für Extrakte nicht sicher in vivo erreicht. Somit kann dem Johanniskraut der jetzigen Datenlage entsprechend lediglich eine Potenz zur Bindung an diverse Rezeptoren zugesprochen werden, deren Ausmaß ist hingegen noch nicht beurteilbar.

Die Stoffkomponenten **Hypericin** und **Pseudohypericin** banden in vitro mäßig an mACh-Rezeptoren und  $\sigma$ -Rezeptoren (Hypericin) (*Müller* u. *Schäfer* 1996, *Raffa*, 1998), sowie stärker an 5-HT<sub>6</sub>-, 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren und  $\mu$ -,  $\kappa$ - und  $\delta$ -Opioid-Rezeptoren (*Simmen* et al., 1999). *Raffa* (1998) und *Müller* u. *Schäfer* (1996) hingegen konnten eine Bindung von Hypericin an die geprüften 5-HT-Bindungsstellen nicht bestätigen.

*Simmen* et al. (1999) geben Hinweise dafür, daß die Bindung von Radioliganden an verschiedene Opioid-, sowie an 5-HT<sub>6</sub> und 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren durch hohen **Hyperforin**anteil im Extrakt wesentlich potenter gehemmt wird.

Opioidrezeptoren sind bekanntermaßen nicht nur in der Analgesie sondern auch bei Veränderungen der Stimmung beteiligt (*Pfeiffer* et al., 1986).

Die untersuchten Serotoninrezeptoren spielen vermutlich ebenfalls eine Rolle bei der Depression, da sie durch chronische Behandlung mit Antidepressiva beeinflusst werden (*Sleight* et al., 1997).

**13,118-Biapigenin** band an den Östrogen- $\alpha$ -Rezeptor im niedrigen mikromolaren Bereich. Auch hier ist unklar, ob die nötigen Konzentrationen unter therapeutischen Dosierungen erreicht werden können.

Die Bedeutung dieser Tatsache ist darin zu suchen, daß Östrogene durch Erhöhung der Dichte von 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren vermutlich zur Prävention von Depressionen beitragen können (*Sumner* et al., 1995).

**Amentoflavon** inhibierte die Benzodiazepinbindung im nanomolaren Konzentrationsbereich (*Baureithel* et al., 1997), hier werden jedoch aufgrund des geringen Mengenanteils des Stoffes in Extrakten in vivo keine Effekte erwartet.

#### *Indirekte Wirkungen über Rezeptoren*

Hinweise für NMDA-Rezeptor-antagonistische Eigenschaften reinen *Hyperforins* liefern *Chatterjee* et al. (1999): Hyperforin inhibierte zusätzlich die Leitfähigkeiten verschiedener ligandengesteuerter Ionenkanäle und durch Transmitter induzierte Ströme bei Konzentrationen im niedrigen mikromolaren Bereich (1  $\mu$ M). Wichtig ist jedoch auch hier, zu beachten, daß diese Konzentrationen bei therapeutischen Dosierungen im Plasma nicht erreicht werden. Deshalb vermuten die Autoren der Untersuchung, daß eine antidepressive Wirkung wahrscheinlicher durch Reuptakemechanismen und nicht durch die hier beobachteten Phänomene vermittelt wird.

Viele der beobachteten, oben beschriebenen Effekte auf Rezeptorebene können also in vivo nicht unbedingt erwartet werden, andere hingegen durchaus. Welche Rezeptorinteraktionen Johanniskrautinhaltsstoffe im Körper tatsächlich entfalten, bleibt daher weiterhin unbekannt.

### *Langzeitveränderungen an Rezeptoren*

Beobachtet wurden nach Johanniskrautextraktgabe die unter antidepressiver Therapie bekannte und als möglicher Ausdruck antidepressiver Wirksamkeit beurteilte Downregulation von  $\beta$ -Adrenorezeptoren und, entgegen den Befunden unter klassischen TZA, eine Zunahme von Serotonin-Rezeptoren (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>) (Müller et al., 1997, Teufel-Mayer u. Gleitz, 1997).

Auch hier scheint das *Hyperforin* eine Sonderrolle einzunehmen: Neben der  $\beta$ -Downregulation nahm unter reiner Hyperforinbehandlung die 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptordichte ab. Die Bedeutung dieser Beobachtung ist allerdings noch unklar (Müller et al., 1998).

#### *4.5.1.3 Neuroendokrine Veränderungen durch *Hypericum perforatum**

Rückschlüsse auf Wirkungen auf Transmitterebene können auch indirekt über Veränderungen in hormonellen Systemen gezogen werden: Bei der Überprüfung der Auswirkungen eines *Hypericumextraktes* (LI 160), *Hyperforins* und *Hypericins* auf die Hypophysenhormonsekretion gehen Franklin et al. (1999) und Franklin et al. (2000) in ihrer Beurteilung der eigenen Ergebnisse davon aus, daß mit dem Nachweis von Effekten auf die Aktivität bestimmter, diese Hormonsekretion regulierender Transmitter geschlossen werden kann. Sie folgen dabei dem neuroendokrinen Challenge-Paradigma (Yatham u. Steiner, 1993), es beschreibt die Beteiligung monoaminerger Verbindungswege in der Kontrolle der Hypophysenhormonsekretion, demzufolge die dopaminerge Funktion die GH-Sekretion der Hypophyse fördert, die Prolaktin-Sekretion dagegen supprimiert (Tuomisto u. Mannisto 1985). Weiterhin soll bei der Ratte 5-HT die Kortikosteronfreisetzung erhöhen.

Franklin et al. diskutieren die Aktivierung dopaminerger Wirkwege durch *Hypericum* und somit die Stimulation der Wachstumshormonfreisetzung und die Suppression von Prolaktin.

Nach der Gabe hoher Einzeldosen LI 160 ließ sich bei Ratten aber auch bei gesunden Probanden ein signifikanter Abfall des Plasmaprolaktins feststellen, außerdem wurde der Prolaktinanstieg nach Gabe des DA-Rezeptorantagonisten Haloperidol verhindert. Dies könnte zusätzlich für eine DA-vermittelte Inhibition der Prolaktinfreisetzung sprechen. Die Inhaltsstoffkomponente Hypericin war an diesen Effekten offenbar nicht beteiligt. Hyperforin zeigte den gleichen Effekt in schwächerer Ausprägung.

Die signifikante Erhöhung des Kortikosteronspiegels im Plasma von Ratten, der sowohl durch den Gesamtextrakt wie auch durch reines Hyperforin und reines Hypericin auslösbar war, und die im übrigen durch Ketanserin blockierbar war, das heißt also 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptor-vermittelt zu sein schien, konnte bei den gesunden Probanden nicht bestätigt werden, obwohl 4 Individuen einen Anstieg zeigten. Möglich ist, daß der Effekt nicht bei allen Personen stabil auslösbar ist. Die Autoren verweisen auf ihre zuvor erhobenen Daten, die ebenfalls nach einer Einzeldosis LI 160 bei 6 Personen eine signifikante Erhöhung des Prolaktinspiegels im Speichel zeigten (*Franklin et al.*, 1998). Auffällig sind die sehr hohen Peak-Werte, die von den Autoren genannt werden vgl. mit den Normwerten im Plasma, die bei 0,1-0,2 µg/ml liegen.

Bei den zuletzt genannten Probanden konnte hingegen ein signifikanter Anstieg des GH-Spiegels im Plasma gemessen werden, was den o.g. Paradigmen entsprechend für erhöhte dopaminerge Aktivität spricht. Auch hier spielte das Hypericin aufgrund der Plasmaspiegelverläufe offensichtlich keine Rolle, im Gegensatz zum Hyperforin. Die genaue Bedeutung dieser Veränderungen im Kortisolstoffwechsel ist noch unklar. Da gerade in der Depression höhere Kortisolspiegel beobachtet werden (*Felig et al.*, 1995), würden diese Daten einer antidepressiven Wirkung des Johanniskrautss eher widersprechen.

#### 4.5.1.4 Wirkungen auf das Immunsystem

*Thiele et al.* (1993) und *Müller u. Rossol* (1994) weisen darauf hin, daß Phytoextrakte aus Johanniskraut potentiell in der Lage sind, mögliche antidepressive Wirkung auch über Wirkwege außerhalb des ZNS zu vermitteln, da sie eine ausgeprägte Suppression der IL-6-Freisetzung sowie eine mäßige Suppression der IL-1 $\beta$ -Freisetzung durch einen Extrakt sowohl bei gesunden wie bei depressiven Probanden messen konnten.

Das IL-1 ist wie andere Zytokine ein bekannter Neuromodulator. Es kann nachgewiesenermaßen die Ausschüttung von GRH, TRH, Vasopressin und Oxytocin supprimieren (*Cunningham u. De Souza*, 1993). Verschiedene Autoren vermuten, daß IL-1 $\beta$  darüberhinaus direkt in die neuronale Steuerung miteinbezogen ist (*Lechan et al.*, 1990, *Cunningham et al.*, 1992).

IL-6 aktiviert ebenso wie IL-1 $\beta$  anerkanntermaßen direkt die Achse Hypothalamus-Hypophyse-NNR und induziert die Ausschüttung von CRH. Vor dem Hintergrund der

Hypothese, daß depressive Syndrome mit erhöhten Kortisolspiegeln einhergehen, könnte der hemmende Effekt des Hypericumextraktes auf die IL-6-Freisetzung als antidepressiv modulierend verstanden werden.

#### **4.5.2 *Schlußfolgerung***

Hyperforin und in geringerem Maße Hypericumgesamtextrakte inhibieren den synaptosomalen Uptake der Transmitter 5-HT, NA, DA und GABA und geringer Glutamat in therapeutisch erreichbaren Wirkstoffkonzentrationen.

Um klinisch wirksame Effekte produzieren zu können, werden Konzentrationen von  $< 5 \mu\text{g/ml}$  für Gesamtextrakte bzw. entsprechend die der Einzelkomponenten je nach deren Konzentration im Extrakt gefordert (*Chatterjee et al., 1999*). Durch Hyperforin ausgelöste Wirkungen an Neurotransmitteraufnahmesystemen waren meßbar im nanomolaren Bereich, an Neurotransmitterrezeptorsystemen hingegen im mikromolaren Bereich, der bei den jetzigen Extraktzubereitungen unter therapeutischen Dosierungen nicht erreicht werden dürfte. Es ist deshalb höchstwahrscheinlich, daß die klinisch beobachtete hyperforinabhängige antidepressive Wirkung eher von Effekten auf die Wiederaufnahmesysteme hervorgerufen wird als durch Rezeptorvermittelte Prozesse. Jedoch kann diese Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, da noch nicht alle funktionell relevanten Rezeptor-/ Kanalmechanismen untersucht wurden. Der Einzelstoff Hyperforin ist nach heutigem Kenntnisstand die für die antidepressiven Effekte wichtigste, jedoch nicht die einzig wirksame Komponente, so daß eine zukünftige Standardisierung der Extraktpräparate auf Hyperforin sinnvoll erscheint.

Noch ist kein einzelner Hauptwirkmechanismus des Johanniskrauts benennbar. Mehrere Autoren postulieren, daß die trotzdem klinisch dokumentierte antidepressive Aktivität erst durch synergistische Wirkweise verschiedener vielfältig *in vitro* und *in vivo* nachgewiesener biologischer Effekte entsteht. So erklärt auch *Raffa* (1999), daß, obwohl Hypericum vgl. mit klassischen Antidepressiva bezüglich der Uptake-Potenz relativ schwach wirksam ist, im Zusammenwirken mit anderen Veränderungen doch klinische Effekte sichtbar werden. Auf diesem Gebiet besteht ohne Zweifel die Notwendigkeit weiterer Forschungsanstrengung, beispielsweise, um Dosis-Wirkungsbeziehungen beurteilen und verbindliche Vorschläge für einsetzbare therapeutische Dosen machen zu können. Darüberhinaus fehlen für die meisten Paradigmen Daten zu Langzeiteffekten, auch in Bezug auf Effekte unter

verschiedenen Wirkspiegeln. Ebenfalls sind weitere bestätigende in vivo Studien vonnöten, angesichts der bisher geringen Fallzahlen. Nicht zuletzt muß geprüft werden, ob die in vitro und in vivo bei Tieren und gesunden Probanden nachgewiesenen Effekte in klinischen Studien bzw. bei depressiven Patienten nachvollzogen werden können.

## 4.6 Toxikologie, unerwünschte Wirkungen und Wechselwirkungen von *Hypericum perforatum*

### **4.6.1 Sicherheit einer Behandlung mit *Hypericum perforatum***

Gerade bei der Behandlung depressiver Zustandsbilder, die mit deutlich erhöhter Suizidalität einhergehen, sind Präparate wünschenswert, die geringe Organtoxizität und damit in letzter Konsequenz eine hohe Letaldosis im Falle einer unabsichtlich oder absichtlich herbeigeführten Intoxikation aufweisen. Das letale Intoxikationspotential von Hypericumpräparaten ist nach heutigem Wissen als gering einzustufen (Vorbach et al., 1997). Im Gegensatz dazu liegt beispielsweise die Letaldosis für einige Trizyklika (Amitriptylin, Desipramin, Imipramin u.a.) bei weniger als 14 Tagesdosen. Auch entsprechen die Intoxikationserscheinungen nach Hypericumüberdosierung in keiner Weise denen der trizyklischen Antidepressiva, die sich als anticholinerges Syndrom, Herzrhythmusstörungen, Schock u.a. darstellen (Laux et al., 1997). Allerdings wären auch hier zukünftig genauere Daten beim Menschen insbesondere zur Organtoxizität bei hohen Dosen wünschenswert.

### **4.6.2 Nebenwirkungen**

Der Bereich der auftretenden Nebenwirkungen ist neben der klinischen Wirksamkeit für die positive Beurteilung eines Antidepressivums entscheidend.

Inbesondere in der ambulanten Therapie von depressiven Syndromen oder in der Therapie leichter bis mittelschwerer Depressionen sind geringe Nebenwirkungen, die das Befinden der Patienten nicht zusätzlich beeinträchtigen, für Akzeptanz, Compliance und damit Therapieerfolg von tragender Bedeutung. Beispielsweise sind die UAW unter einer Therapie mit TZA oft behandlungslimitierend und zwingen häufig zum Wechsel des Präparates.



Für trizyklische Antidepressiva liegt die Nebenwirkungsrate in Beobachtungs- (Monitoring)-studien bei 30-60 %, für die SSRI bei 15-30 % (*Schulz, 1999, Schulz et al., 2000*). Für Hypericumpräparate wird nach etwa 10 000 erfaßten Behandelten hingegen eine Rate von 1-3 % angegeben. Dies entspricht etwa der Rate für Placebo. Obwohl die größte für Hypericum vorliegende Drug Monitoring-Studie zur Erfassung der Nebenwirkungsrate lediglich spontan berichtete unerwünschte Wirkungen registrierte (*Woelk et al., 1993*) und die Raten, die aktiv durch Fragebögen erfaßt werden, ebenso wie die Raten in klinischen Vergleichsstudien, erfahrungsgemäß höher liegen (*Stevinson u. Ernst, 1999*), zeigte Johanniskraut auch in letzteren stets eine deutlich geringere Nebenwirkungsrate als die Vergleichssubstanz. Das Nebenwirkungsprofil von Johanniskraut ähnelte in doppelblinden klinischen Studien häufig dem der Referenzsubstanz, ein Phänomen, das mit einer gewissen Erwartungshaltung nach Aufklärung für beispielsweise trizyklische Antidepressiva erklärt wird. Daneben muß in Betracht gezogen werden, daß viele der berichteten unerwünschten Wirkungen auch Symptome der zugrundeliegenden Depression sein können und oft nicht sicher der medikamentösen Behandlung zuzuschreiben sind. Die niedrige Nebenwirkungsrate der Hypericumpräparate könnte durch eine Neutralisierung möglicher toxischer Effekte einzelner Wirkstoffe durch andere Inhaltsstoffe im Sinne einer synergistischen Gegensteuerung erklärt werden. Andererseits sind Abbauewege des Hypericum kaum bekannt, eine Verstärkung seiner Neben- und Wechselwirkungen wäre bei gleichzeitiger Medikation mit bisher nicht bekannten abbauhemmenden Pharmaka denkbar.

Die potentielle Photosensibilisierung durch Hypericumzubereitungen scheint den Daten zufolge in der klinischen Praxis weniger relevant zu sein, als vormals erwartet. Trotzdem sollten hellhäutige Personen während einer Behandlung mit Johanniskraut übermäßige UV-Bestrahlung vermeiden (*Schempp et al., 2000*). Auch ist eine Verstärkung der photosensibilisierenden Eigenschaften durch zeitgleich eingenommene diesbezüglich wechselwirkende Pharmaka denkbar.

Die in den Studien am häufigsten angegebenen Nebenwirkungen waren gastrointestinale Unverträglichkeiten, allergische Reaktionen und Müdigkeit oder Unruhe. Bei den 95 spontan berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die die Arzneimittelkommission zwischen Oktober 1991 und Dezember 1999

verzeichnete, wurden allerdings Hautreaktionen mit 27 Fällen am häufigsten registriert (aus: *Schulz*, 2001).

Zwar weisen Hypericumpräparate angesichts geringer bis fehlender kardiotoxischer und hepatotoxische Wirkungen bei therapeutischen Dosen insgesamt ein vorteilhaftes Nebenwirkungsprofil für die geprüften kurzen Zeiträume auf, sowohl in der Art als auch im Ausmaß der unter Therapie aufgetretenen unerwünschten Wirkungen. In den klinischen Studien fand dieser Umstand seinen Niederschlag in geringen Drop-out-Raten, was auf eine hohe Akzeptanz durch die Behandelten hinweist. Jedoch ist die Potenz, das Umkippen einer Depression in eine Manie (switch) zu triggern, ernstzunehmen und bedingt eine deutliche Einschränkung der Verträglichkeit.

Nicht zu unterschätzen ist der fehlende negative Einfluß des Hypericum auf Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen, was direkte lebenspraktische Bedeutung für im Berufsleben stehende Patienten hat (*Schmidt* und *Sommer*, 1993).

#### **4.6.3 Wechselwirkungen**

Aufmerksam müssen Ergebnisse zu möglichen Arzneimittelinteraktionen aus in vitro-Untersuchungen beurteilt werden. Letztlich bedeutsam sind meßbare klinische Effekte beim Menschen, wobei auch hier nicht in jedem Falle Daten von gesunden jungen Probanden alleinige Beurteilungsgrundlage sein sollten, sondern vor allem real aufgetretene Fälle aus der klinischen Praxis hinweisend sind.

Die überwiegende Zahl der Studien weist auf induktive Effekte von Johanniskrautpräparaten auf verschiedene Cytochrom P 450-Isoenzyme beispielsweise durch Aktivierung von Schlüsselregulatoren der CYP3A4-Transkription hin (*Wentworth* et al., 2000, *Roby* et al., 2000, *Dürr* et al., 2000, *Moore* et al., 2000). *Markovitz* et al. (2000) konnten zwar keine signifikanten Veränderungen während der Hypericummedikation zeigen, doch zeigen zumindest die Ergebnisse in der größeren Subgruppe der Probanden unter der höheren Dosis Alprazolam ebenfalls induktive Effekte. Darüberhinaus kritisieren *Roby* et al. (2000) den kurzen Beobachtungszeitraum von 4 Tagen, der zu kurz für das Erreichen der vollen Ausprägung induktiver Effekte des Hypericum sein könnte.

Angesichts der bekannten häufigen Interaktionen zahlreicher Pflanzenprodukte, beispielsweise Nahrungsmittel, mit klinisch eingesetzten Pharmaka sind Plasmaspiegelveränderungen therapeutisch applizierter Pharmaka kein seltenes

Ereignis in der klinischen Praxis (*Schulz*, 2001). So werden für 152 Phytopharmaka Interaktionen mit synthetischen Therapeutika vermutet (*Ernst*, 2000a/b), die bereits bekannten Wechselwirkungen wie z.B. zwischen Grapefruitsaft und Cyclosporin oder Felodipin (*Ameer* u. *Weintraub*, 1997) können klinisch relevante Ausmaße annehmen.

Da für das Johanniskraut keine oder nur äußerst geringe MAO-inhibierende Eigenschaften gezeigt wurden, müssen nach heutigem Wissensstand tyraminhaltige Lebensmittel und sympathomimetische Erkältungsmittel nicht gemieden werden.

In den Fällen des Digoxins und des Theophyllins gibt *Schulz* (2001) zu bedenken, daß reduzierte Plasmaspiegel nicht mit einer Reduktion aktiver Wirkspiegel am Rezeptor gleichzusetzen sind. Außerdem seien die Alprazolam-Dosen von 1 mg und 2 mg bei kleinen Probandenzahlen möglicherweise zu niedrig und aufgrund der Wahl des Markers zu große individuelle Variabilität ursächlich für die fehlende Signifikanz des Unterschiedes. Überdies ist bis zum jetzigen Zeitpunkt für Digoxin kein Fall einer klinisch signifikanten Wirkungsabschwächung bekannt, für Theophyllin lediglich ein möglicher (*Nebel* et al., 1999). Insgesamt muß vor dem Hintergrund bekannt gewordener klinischer Fälle von z. T. erheblichen Wirkungsabschwächungen zeitgleich verabreichter Medikamente von einer klinisch bedeutsamen und potentiell gefährlichen diesbezüglichen Potenz des Johanniskrauts ausgegangen werden.

Das bisher nachgewiesene inhibitorische Potential von Hypericumextrakt und einzelner Inhaltsstoffe auf diverse Cytochrom P 450-Isoenzyme wird als eher gering eingestuft (*Obach* et al., 2000).

Mögliche Wechselwirkungen müssen wie beim therapeutischen Einsatz von TZA oder SSRI beachtet werden. CYP 3A3/4 ist mit 30-60 % des CYP-Gehaltes in der Leber das wichtigste CYP-Enzym. Seine Aktivität bestimmt wesentlich die Bioverfügbarkeit vieler Psychopharmaka (*Benkert* u. *Hippius*, 2000). CYP 3A4 baut ebenfalls hormonelle Inhaltsstoffe vieler Kontrazeptiva ab, denkbar wäre eine Abschwächung der Wirkung mit Folge einer ungewollten Konzeption durch eine Induktion des Enzyms unter Einnahme von Hypericumpräparaten.

Als positiver Aspekt ist die fehlende Wechselwirkung mit Alkohol zu nennen, die von Patienten bei vielen anderen Psychopharmaka aufgrund der alltäglichen Einschränkungen als störend empfunden wird.

#### **4.6.4 Welche Personen sollten von einer Therapie mit Johanniskrautpräparaten Abstand nehmen ?**

Aufgrund nicht auszuschließender schwerwiegender Komplikationen durch Wirkungsabschwächung ist zu empfehlen, bei Medikation mit Cyclosporin, SSRIs, TZA, Triptanen, oralen Kontrazeptiva, HIV-Protease-Inhibitoren (Indinavir, Ritonavir), HIV-Non-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Antikoagulantien vom Cumarin-Typ, von einer Komedikation mit Johanniskrautpräparaten abzusehen (*Barnes et al.*, 2001, *Gordon*, 1998, *Breidenbach et al.*, 2000). Falls solchermaßen behandelte Patienten doch mit *Hypericum* mediziert werden sollen, ist eine Kontrolle der Plasmaspiegel des jeweiligen Therapeutikums vor, während und nach *Hypericum*-Behandlung zu empfehlen. *Bunstein et al.* (2000) geben die Empfehlung der Kontrolle der Plasmawirkspiegel unter einer Behandlung mit *Hypericum* trotz der Datenlage, die keine Hinweise auf negative Interaktionen liefert, auch für carbamazepinbehandelte Patienten.

Ebenfalls ist bei Personen mit submanischer oder manischer Symptomatik in der Anamnese besondere Vorsicht bei der Anwendung von *Hypericum*-Präparaten geboten aufgrund der Gefahr des Umkippen der depressiven Symptomatik in eine maniforme Phase.

In diesen Fällen steht eine Vielzahl klassischer Antidepressiva zur Verfügung.

Da ein Risiko schwerwiegender Wechselwirkungen mit Digoxin und Theophyllin nicht ausgeschlossen werden kann, sollten auch in diesen Fällen alternativ synthetische antidepressive Pharmaka zum Einsatz kommen. Aufgrund der unzureichenden Datenlage kann eine Anwendung von *Hypericum* auch während Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen werden (s. Abschnitt 4.6.5).

Auf diesem Wissenssektor ist zweifellos weitere Forschung notwendig, um dezidiertere Daten zu Pharmakainteraktionen zu erhalten und eine Therapie mit *Hypericum* sicherer zu machen.

Johanniskrautpräparate sollten deshalb aufgrund möglicher, auch schwerwiegender Neben- und Wechselwirkungen ebenso wie aufgrund ihres Indikationsfeldes in therapeutischen Dosen nur unter ärztlicher Aufsicht eingenommen werden. Dies gilt insbesondere für geriatrische Patienten, da für diese Patientengruppe unter Umständen ein erhöhtes Risiko für das Entwickeln von Neben- und Wechselwirkungen besteht, letztere sind hierbei in besonderem Maße zu beachten.

#### **4.6.5 *Hypericum in Schwangerschaft und Stillzeit***

Die Ergebnisse aus den Genotoxizitätstests (Quercetin als offenbar einziger Inhaltsstoff mit bekannt mutagenem Potential, der jedoch in größeren Mengen in der täglichen pflanzlichen Nahrung vorhanden ist) und einer Tierstudie bei Mäusen weisen derzeit auf geringes oder fehlendes mutagenes bzw. reproduktionstoxisches Potential hin.

Doch kann zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund der noch unzureichenden Datenlage zu reproduktionstoxischen Effekten keine Empfehlung für den therapeutischen Einsatz von Hypericumprodukten während Schwangerschaft und Stillzeit gegeben werden. Von einer Selbstmedikation ist aufgrund dieses Sachverhaltes und der Tatsache möglicher gravierender Folgen für Fetus und Schwangere bei einer nicht suffizient behandelten Depression dringend abzuraten.

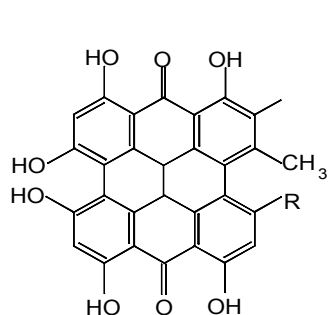
#### **4.6.6 *Zusammenfassung***

Den früheren Annahmen und Postulaten geringer bis fehlender Neben- und Wechselwirkungen, die sich insbesondere aus der Erfahrungsmedizin der Naturheilkunde ableiteten, muß vor dem Hintergrund jüngster Forschungsdaten widersprochen werden. Spezielle Patientengruppen, hier insbesondere mit Cumarinen, Cyclosporin und Indinavir behandelte Personen, sollten von einer Komedikation mit Johanniskrautpräparaten Abstand nehmen. Ebenfalls sind Wechselwirkungen in klinisch relevanten Ausmaßen möglich bzw. nicht auszuschließen bei der gleichzeitigen Einnahme von Theophyllin, Digoxin, SSRI, TZA und oralen Kontrazeptiva, weshalb auch in diesen Fällen von einer Medikation mit Hypericum abzuraten ist, zumindest jedoch Serumspiegelkontrollen der Beimedikamente zu empfehlen sind. Zwar wurde eine relativ geringe Anzahl an spontan berichteten Wechselwirkungen bei geschätzten 8 Millionen Behandelten bekannt, insgesamt 95 Fälle im Zeitraum von Oktober 1991 bis Dezember 1999, entsprechend etwa einem berichteten Fall auf 300 000 behandelte Personen (*Schulz, 2001*), hieraus kann jedoch nicht auf eine ebenso geringe Rate im Falle einer systematischen Erfassung, wie dies bisher nicht praktiziert wird, geschlossen werden. Das Nebenwirkungsprofil ist im Vergleich zu allen anderen bekannten antidepressiven Substanzen günstig. Im Vordergrund stehen dabei allergische Reaktionen und gastrointestinale Unverträglichkeiten sowie seltener Cephalgien. Schwerwiegendere Nebenwirkungen wurden während der zahlreichen klinischen

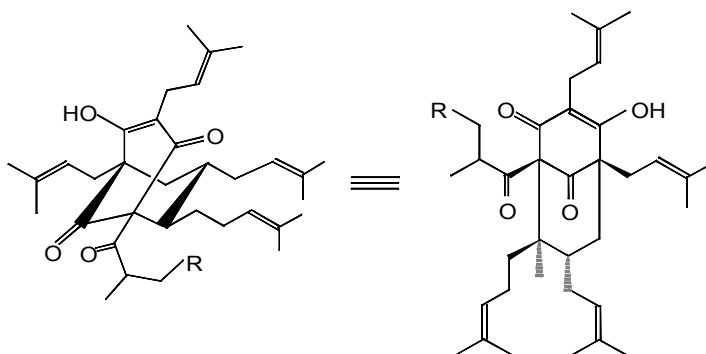
Studien nicht berichtet, jedoch sind mehrere Einzelfälle der Induktion einer Manie in den letzten Jahren bekannt geworden. Auch erhöhte serotonerge Effekte bei einer Komedikation mit SSRI wurden beschrieben. Die Sicherheit einer Johanniskrautmedikation bei Überdosierung und in der Langzeitanwendung muß besser erforscht werden, um potentiell toxische Dosen benennen zu können. Auch das Erkennen eines möglicherweise erhöhten Risikos für geriatrische und multimorbide Patienten, Neben- und Wechselwirkungen zu entwickeln, bedarf künftiger systematisierterer Forschung. Während Schwangerschaft und Stillzeit ist eine Anwendung von Hypericumpräparaten nicht zu empfehlen.

## 5 Strukturformeln und Informationen zu Präparaten

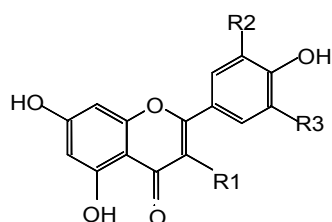
### 5.1 Strukturformeln wichtiger Inhaltsstoffe von *Hypericum perforatum*



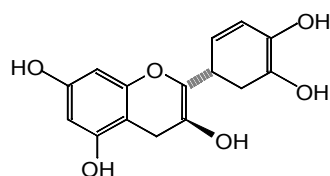
**Hypericin:** R = CH<sub>3</sub>  
**Pseudohypericin:** R = CH<sub>2</sub>OH



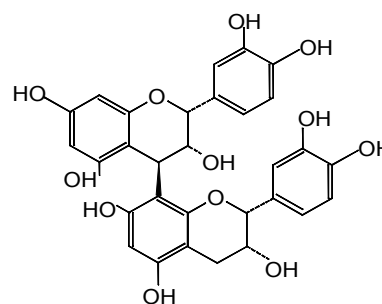
**Hyperforin:** R = H  
**Adhyperforin:** R = CH<sub>3</sub>



R1	R2	R3	
OH	OH	H	<b>Quercetin</b>
O- $\alpha$ -L-Rha	OH	H	<b>Quercitrin</b>
O- $\beta$ -D-Glc	OH	H	<b>Isoquercitrin</b>
O- $\beta$ -D-Glc(6 $\leftarrow$ 1) $\alpha$ -L-Rha	OH	H	<b>Rutin</b>
O- $\beta$ -D-Gal	H	H	<b>Hyperosid</b>
OH	H	H	<b>Kämpferol</b>
H	OH	H	<b>Luteolin</b>
OH	OH	OH	<b>Myricetin</b>



**Catechin**



**Procyanidin B**

## 5.2 Informationen zu den Johanniskrautpräparaten

### **5.2.1 Gesetzliche Rahmenbedingungen, pharmazeutische Spezifikation und Deklaration der Fertigprodukte**

In der Roten Liste sind zur Zeit (Stand: Januar 2001) 63 Extrakt-Monopräparate (Extraktionsmittel Ethanol oder Methanol) zur oralen Einnahme (ohne Homöopathika) erfaßt (mitberücksichtigt sind dabei verschiedene Darreichungsformen der einzelnen Präparate). Um die Zulassung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu erhalten, müssen Johanniskrautpräparate als Phytopharmaka ebenso wie synthetisch hergestellte Arzneimittel die Anforderungen des Arzneimittelgesetzes (AMG) erfüllen. Dessen Hauptkriterien sind Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität. Neben den nach der 5.AMG-Novelle von 1994 zugelassenen Präparaten, für die der Nachweis der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in klinischen Studien erbracht wurde und deren Indikationsbereich sich am internationalen Diagnoseschlüssel ICD-10 orientiert, steht die Gruppe der traditionellen Präparate, nach § 109a AMG, für die keine gezielten Prüfungen zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit gefordert werden, solange eine pharmazeutische Mindestqualität belegt und kein Risikopotential erkennbar ist. Als dritte Gruppe sind in Deutschland fiktiv zugelassene Präparate erhältlich, für die zumeist keine Nachzulassung entsprechend der 5. AMG-Novelle beantragt wurde (*Hänzel*, 1996, Quelle: Pressekonferenz ‚Rationale Phytotherapie, Berlin Dez. 1996).

Neben der Standardzulassung der Droge bei ‚psychovegetativen Störungen‘, depressiven Verstimmungszuständen, Angst und/oder nervöser Unruhe tragen neueste Zulassungen durch das BfArM mit engen, am Diagnoseschlüssel ICD-10 orientierten Indikationen der aktuellen Datenlage aus den klinischen Studien Rechnung.

Die geforderte Qualitätssicherung für Phytopharmaka erfolgt durch Normierung und Standardisierung: ‚Normierung‘ bedeutet Einstellung des Präparates auf konstanten Gehalt einer bekannt wirksamen Komponente. Sind die wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe nicht bekannt, so wird ‚standardisiert‘, d.h. auf eine Leitsubstanz eingestellt oder auf ein bestimmtes Droge-Extrakt-Verhältnis (DEV) mit einem definierten Extraktionsmittel. Das DEV gibt das Mengenverhältnis der Droge (hier: *Hyperici herba*) zu dem daraus gewonnenen Extrakt an. Es schwankt bei den



Präparaten der Roten Liste zwischen 2,5:1 und 8,0:1 und liegt hier durchschnittlich bei 5,7:1 (aus 5,7 Teilen Droge entsteht 1 Teil Extrakt) (*Orth*, 1999).

Bis 1995 erfolgte die **Normierung** auf *Hypericin* bzw. *Gesamthypericin* (alle Verbindungen der Dianthrongruppe werden erfaßt und als Hypericin berechnet), in der Annahme, daß Hypericin ein hauptwirksamer, MAO-hemmender Inhaltsstoff des Johanniskrauts sei. Neueren Untersuchungen zufolge ist dies nicht der Fall (*Bladt* u. *Wagner*, 1993; *Thiede* u. *Walper*, 1993; *Müller* et al., 1997). Der Gehalt an Hypericin korreliert jedoch mit dem anderer Inhaltsstoffe in der Pflanze (*Ostrowsky*, 1988), insofern war dennoch die sinnvolle Verwendung als Leitsubstanz einer Standardisierung gegeben (*Orth*, 1999).

Trotz der in jüngster Zeit beschriebenen Rolle des *Hyperforins* als unspezifischem synaptosomalen Transmitterwiederaufnahmehemmer, kann die Diskussion um das wirksame Prinzip des Johanniskrauts noch nicht als abgeschlossen betrachtet werden. Ohne genauere Kenntnis der antidepressiven Reaktionsmechanismen einzelner Inhaltsstoffe wäre eine Standardisierung der Präparate auf den Inhaltsstoff Hyperforin zum jetzigen Zeitpunkt verfrüht, wenn auch die Befunde stark auf eine zukünftige rationale Standardisierungsgrundlage ‚Hyperforin‘ hinweisen.

In Bezug auf den Gehalt an Hyperforin und seiner homologen Verbindungen weisen sowohl die Präparate untereinander wie auch die Chargen der einzelnen Präparate eine mehr oder weniger große Variabilität auf (detaillierte Angaben zu den enthaltenen Hyperforinmengen in einzelnen Präparaten bei *Melzer* et al., 1998).

Aufgrund des noch ungenügenden aktuellen Kenntnisstandes der wertbestimmenden Komponenten deklarieren neu zugelassene Hypericum-Präparate entsprechend dem ‚Bühler-Brief‘ (Zulassungsbescheid) des BfArM von 1995 die Menge des Gesamtextraktes als arzneilich wirksamen Bestandteil und machen zusätzliche Angaben zum Droge-Extrakt-Verhältnis (DEV = Masse eingesetzte Droge/Menge an getrocknetem Extrakt) und zum Extraktionsmittel (Methanol (80 % [w/w]) oder Ethanol (60% [w/w])). Bei einem DEV von 7-10:1 wurde aus 7 bis 10 Teilen Droge 1 Teil Trockenextrakt gewonnen, wobei der DEV vom Extraktionsmittel abhängt. Somit läßt sich der DEV verschiedener Präparate nur bei Verwendung desselben Extraktionsmittels vergleichen (*Dingermann*, zitiert in *Roth*, 1998).

Es werden inzwischen Möglichkeiten gesucht, leicht anwendbare Prüfparadigmen zu entwickeln, die die positive Wirkung potentieller Antidepressiva auf vermutet

antidepressive pathophysiologische Prozesse nachweisen können. Diese Testsysteme könnten möglicherweise zukünftig als Normierungsgrundlage auch von Hypericumpräparaten dienen, indem Präparate auf ihre Wirkung in den Testsystemen vorab geprüft werden (*Denke et al.*, 1999).

### **5.2.2 Zur Vergleichbarkeit der Extraktpräparate**

Die Johanniskrautpräparate sind komplexe Gemische. Die Zusammensetzung der Extrakte hängt sowohl von der Qualität der Droge als auch von den Herstellungsbedingungen ab (*Schulz*, 1995).

Durch die Standardisierung soll die Qualität der Produkte über längere Zeit konstant gehalten werden. Jedoch sind die wirkungsbestimmenden Inhaltsstoffe nicht abschließend bekannt, und die verschiedenen Präparate weisen außerhalb der Standardsubstanz oft deutliche Unterschiede in der Zusammensetzung auf, da der Gehalt der verschiedenen Inhaltsstoffe in den einzelnen Pflanzen teilweise stark variiert. Somit kann von einer Äquivalenz der Wirkung der einzelnen Präparate nicht ausgegangen werden (*Volz*, 1998). Ergebnisse der pharmakodynamischen Forschung der letzten Jahre bestätigen unterschiedliche funktionelle Effekte verschiedener Extrakte. Aussagen zur Wirksamkeit können deshalb nur für das jeweilig untersuchte Präparat, genauer, die verwendete Charge gemacht werden.

### **5.2.3 Dosierungen und Darreichungsformen, Behandlungskosten**

Der klassischen, medizinhistorischen Einzeldosis von 2-3 g getrockneter Droge als Teeaufguß entspricht nach Extraktion die Einzeldosis von 300 mg Extrakt (*Schulz*, 1995). Ursprüngliche Richtlinien sind im Deutschen Arzneimittelcodex (DAC 1986, 3. Erg. 1991) mit Tagesdosen von 2-4 g Droge oder 0,2-1,0 mg Gesamthypericin in anderen Darreichungsformen niedergelegt.

In der Roten Liste schwanken die von den Herstellern empfohlenen Extraktmengen zur täglichen Einnahme bei den verschiedenen Präparaten deutlich: Entsprechend der minimalen und maximalen Dosierungsempfehlung können sowohl 80 mg wie auch im maximalen Fall 2700 mg Trockenextrakt täglich eingenommen werden. Die durchschnittliche Tages-Einnahme errechnet sich hieraus zu 550,9 mg Extrakt (*Orth*, 1999).

Die meisten klinischen Studien wurden mit einer Tagesdosis von  $3 \times 300 = 900$  mg Trockenextrakt pro Tag durchgeführt, die sich als effektiv erwiesen hat (*Hübner et al.*,

1993; *Harrer et al.*, 1993; *Vorbach et al.*,1993; *Laakmann* 1998). Dennoch fehlen nach wie vor genaue Daten zu wirksamen Dosierungen und therapeutischen Wirkspiegeln am Menschen. In der klinischen Praxis werden in jüngster Zeit bereits vermehrt Dosen bis 1800 mg eingesetzt. Für die Flüssigextrakte gilt orientierend ein Trockenmasseanteil von 10-15% (*Schulz*, 1995). Dies entspricht beispielsweise bei Tagesdosen von 3-6 ml (1 ml = 20-30 Tropfen) Wirkstoffmengen von 300-450 bzw. 600-900 mg. Die Zusammensetzung und damit Wirksamkeit der Präparate wird im wesentlichen bestimmt vom verwendeten Teil der Arzneipflanze, der Qualität des Ausgangsmaterials, dem Lösungsmittel, das zur Extraktion verwendet wird, dem konkreten Herstellungsverfahren und der Galenik. Für den klinischen Einsatz ausreichend evaluiert sind die Darreichungsformen Dragees, Hartkapseln und Filmtabletten sowie eingeschränkt flüssige Extraktformen. In jüngster Zeit wurde berichtet, daß Weichkapselpräparationen schnellere intestinale Resorption bedingen. Das klassische ‚Johanniskrautöl‘, der Auszug aus den oberirdischen Pflanzenteilen/Blüten durch Olivenöl, ist ebenso wie Injektionslösungen und Teezubereitungen für den klinischen Einsatz bei depressiven Störungen nicht ausreichend wissenschaftlich untersucht, um den Einsatz bei depressiven Störungen zu rechtfertigen, wenn auch im Johanniskrautöl viele der jüngst in pharmakodynamischen Modellen auf Effekte in antidepressiven Paradigmen geprüften Inhaltsstoffe nachweisbar sind und ähnliche Effekte wie unter alkoholischen Auszügen empirisch berichtet wurden.

Legt man als wirksame Tagesdosis 900 mg Extrakt zugrunde, so liegen die **Kosten** für eine Behandlung mit Hypericumextraktpräparaten unter 0,80 Euro/die. Trizyklika kosten etwa ebenso viel, jedoch ist im Vergleich dazu für SSRI oder SNaRI der doppelte bis sechsfache Preis zu zahlen.

## 6 Zusammenfassung

*Hypericum perforatum* (Johanniskraut) ist eine in Europa und Asien weitverbreitete Pflanze, die in Mitteleuropa seit dem Altertum medizinische Anwendung findet und in den letzten Jahren zunehmende Popularität als Alternative zu synthetischen Antidepressiva in der Behandlung leichter depressiver Störungen erlangte. Extraktpräparate aus *Hypericum perforatum* gehören heute zu den meistverschriebenen Antidepressiva in Deutschland und sind inzwischen in fast allen europäischen Ländern und den USA erhältlich.

Trotz des weitverbreiteten Einsatzes wurde mit der stringenten Erforschung der Effizienz und der zugrundeliegenden Wirkmechanismen erst sehr spät begonnen.

Das Motiv zur Durchführung der Dissertation war die kontroverse Diskussion um die Wirksamkeit und Sicherheit des Johanniskrauts. Verschiedene Autoren waren diesbezüglich in der Vergangenheit zu unterschiedlichen Beurteilungen gekommen.

Ziel der Arbeit war es, anhand der Analyse und umfassenden, differenzierten Darstellung des Forschungsstandes zu *Hypericum perforatum* in der antidepressiven Therapie eine rationale Beurteilung des Stellenwertes und der zukünftigen Rolle des *Hypericum* in der modernen Medizin zu geben.

Im einzelnen sollte durch die vorliegende Arbeit Erkenntniszuwachs zu den Themen klinischer Wirksamkeitsnachweis, Erkennen und Definieren der Wirkmechanismen und wirkbestimmenden Inhaltsstoffe sowie Sicherheit und Nebenwirkungsprofil gewonnen werden, um Risiko und Nutzen eines therapeutischen Einsatzes von Johanniskrautpräparaten abschätzen zu können.

Dazu wurden alle zum Thema verfügbaren Publikationen ausgewertet, die den Bereichen Inhaltsstoffe und ihre Kinetik, Neben-, Wechselwirkungen und Toxikologie, Tiermodelle der Depression, pharmakodynamische Wirkungen in unterschiedlichen funktionellen Systemen, Effekte im EEG sowie klinische Studien zuzuordnen waren.

Die klinischen Studien wurden einer Vorauswahl unterworfen, die nur doppelblind durchgeführte Untersuchungen mit Kontrollgruppendesign, welche ein *Hypericum*monopräparat prüften, einschloß. Die ausgewählten Studien wurden nach einem Kriterienkatalog zur methodischen Qualität beurteilt, der die Forderungen der ‚Good Clinical Practice‘ der EU berücksichtigte. Dies geschah mit der Zielsetzung, die Beurteilung der Wirksamkeitsevidenz nach den Grundprinzipien der ‚Evidence-based-Medicine‘ durchführen zu können.

### *Wirksamkeit bei Depressionen*

Angesichts der Ergebnisse der methodisch hochwertigen klinischen Studien ist der Evidenznachweis einer Placebo überlegenen und gegenüber niedrig dosierten trizyklischen Antidepressiva äquipotenten Effizienz im Zeitraum von 4-8 Wochen für die entsprechenden Prüfextrakte bei leichten bis mittelschweren Depressionen erbracht.

Wirkungsäquivalenz mit Serotoninwiederaufnahmehemmern und trizyklischen Antidepressiva in empfohlener therapeutischer Dosierung ist nur durch jeweils eine Studie belegt, so daß die Ergebnisse zwar als deutlich hinweisend, jedoch noch nicht als hoch evident angesehen werden können.

Bei schweren depressiven Störungen ist die Datenlage ebenso wie in der Langzeitanwendung bruchstückhaft und demzufolge eine ausreichende rezidivprophylaktische Wirksamkeit zum jetzigen Zeitpunkt nicht befriedigend nachgewiesen. Studien zur Anwendung von Hypericum über längere Zeiträume werden derzeit durchgeführt.

Es liegen bis heute keine Dosisfindungsstudien vor, so daß die mögliche antidepressive Potenz höherer Dosierungen bei schweren depressiven Störungen noch nicht beurteilt werden kann.

Ein spezielles Wirkprofil ist bisher nur andeutungsweise erkennbar mit positiven Auswirkungen auf Schlafstörungen und anxiolytischen Effekten. Ausgeprägte sedierende oder antriebssteigernde Eigenschaften können jedoch ausgeschlossen werden.

### *Kinetik*

Die Datenlage zu kinetischen Parametern einzelner Inhaltsstoffe bedarf weiterer ergänzender Forschung. Insbesondere Abbaumechanismen sind derzeit noch nicht ausreichend untersucht.

### *Wirkmechanismen*

Hypericumprüfextrakte entfalten antidepressive Wirkungen in zahlreichen neurochemischen Prüfparadigmen und physiologischen Systemen, sie konnten in vitro, ex vivo und in vivo im Tiermodell und beim Menschen verifiziert werden. Die Wirkmodi der antidepressiven Effekte sind noch nicht abschließend bekannt. Bis

heute wurden verschiedenste von synthetischen Antidepressiva bekannte Wirkwege auch für Hypericumextrakte nachgewiesen. Hypericumpräparationen erhöhen in vitro und in vivo akut und, weniger akzentuiert, nach chronischer Gabe die verfügbare Menge der neuronalen Transmitter Serotonin, Noradrenalin, Dopamin und L-Glutamat in verschiedenen Strukturen des Gehirns. Ein gesicherter Mechanismus ist eine von den bekannten Antidepressiva bisher nicht berichtete breite Hemmung der Wiederaufnahme der neuronalen Transmitter NA, 5-HT, DA und, in geringerem Maße, GABA und L-Glutamat über die synaptische Membran.

Dabei scheinen nicht die Blockade spezifischer Transmittertransporter, sondern eher allgemeinere Wirkprinzipien, die innerhalb mehrerer Transmittersysteme wirksam werden können, wie reserpinähnliche Effekte und Alteration der Leitfähigkeit von Ionenkanälen, Grundlage der Effekte zu sein.

Das Hyperforin stellt hierbei die nach heutigem Forschungsstand maßgebliche, wenn auch nicht alleinig wirksame Inhaltsstoffkomponente dar.

Die klinische Bedeutsamkeit der zahlreichen direkten Rezeptorinteraktionen, die häufig nur von geringem Ausmaß sind, bleibt noch spekulativ. Ebenso sind Wirkungen in neuroimmunologischen Regelkreisen bei depressiven Patienten noch nicht ausreichend erforscht.

#### *Sicherheit von Hypericumpräparaten und Nebenwirkungsprofil*

Hypericumzubereitungen weisen ein nur geringes akut toxisches Potential auf innere und neuronale Organsysteme auf. Toxische Wirkung kann an der Haut entwickelt werden, nach der aktuellen Datenlage manifestieren sich diese Effekte dabei eher in allergischen Reaktionen als in photodermatitischen Exanthenen.

In EEG und Aufmerksamkeits-/Konzentrationstests zeigen Johanniskrautpräparate weder akut sedierende noch akut aktivierende Eigenschaften.

Interaktionen mit Alkohol sind darüberhinaus bei therapeutischen Dosierungen nicht zu erwarten.

Die Mechanismen der Verstoffwechslung von *Hypericum perforatum* sind derzeit noch nicht ausreichend in vivo erforscht, allerdings liegen Hinweise auf eine Induktion der CYP1A2 vor. Die überwiegende Zahl der durchgeführten in vitro Untersuchungen wiesen induktive Effekte von Johanniskrautpräparationen auf die CYP3A4 nach. Deshalb wird derzeit geraten, nicht gleichzeitig

Johanniskrautpräparate und vorwiegend über die CYP3A metabolisierte Medikamente anzuwenden.

Die bisherige Annahme eines praktisch fehlenden Wechselwirkungspotentials muß angesichts in jüngster Zeit dokumentierter Fälle für verschiedene Personengruppen revidiert werden. Einige der beobachteten und der möglichen Interaktionen mit anderen Pharmaka (Cumarine, Cyclosporin, Indinavir, Theophyllin, Digoxin, SSRI, TZA) sind als potentiell risikoträchtig einzustufen. Insbesondere könnten geriatrische, oft multimorbide und multimedizierte Patienten deshalb ein erhöhtes Risiko für das Entwickeln von Wechselwirkungen aufweisen. Die Erhebung von Daten zu Wechselwirkungen aus klinischem Einsatz dauert noch an, das Wechselwirkungspotential ist deshalb letztlich noch nicht abschätzbar.

Nebenwirkungen sind insgesamt selten, am häufigsten als gastrointestinale Beschwerden, allergische Reaktionen und Kopfschmerzen, jedoch sind in jüngster Zeit Einzelfälle schwerwiegenderer Nebenwirkungen, nämlich das Auslösen manifomer Symptombilder bekannt geworden. Aus dem Genannten ergibt sich eine Einschränkung der Sicherheit von Hypericumpräparaten.

#### *Stellung des Hypericum perforatum und seine mögliche künftige Bedeutung als antidepressives Therapeutikum, Ausblick*

Eine Placebo überlegene antidepressive Wirkung bei kurzfristiger Anwendung bei leichtergradigen depressiven Erkrankungen ist der heutigen Datenlage entsprechend evident. Aufgrund der noch mangelnden Datenlage zu Wirkpotenz bei schwereren depressiven Syndromen, wirksamen Dosen sowie Wirkung, Neben- und Wechselwirkungspotential bei längerdauernder Anwendung, beispielsweise in der Erhaltungstherapie, stellen Johanniskrautpräparate derzeit keine Medikation der ersten bis dritten Wahl sondern lediglich eine Option bei der Behandlung depressiver Störungen dar. Dies spiegelt sich in der Wertigkeit von Hypericum in den Behandlungsrichtlinien der großen nationalen und internationalen psychiatrischen Gesellschaften wider. Die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (2000) und Die World Federation of Societies of Biological Psychiatry (2002) beurteilen standardisierte Hypericumextrakte unter der Beachtung von Kontraindikationen und Wechselwirkungen als erste Präparate (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde) bzw.

Behandlungsoption (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) für Patienten, die eine Behandlung mit herkömmlichen Antidepressiva ablehnen. Die American Psychiatric Association und die Canadian Psychiatric Association sprechen keine explizite Empfehlung zum Einsatz von Johanniskrautpräparaten aus.

Die positive Wertung des Einsatzes von Johanniskrautpräparaten aufgrund des insgesamt günstigen Nebenwirkungsprofils und der großen therapeutischen Breite ist aufgrund möglicher gravierender Wechselwirkungen und schwerwiegenderer Nebenwirkungen einzuschränken. Nicht mit Johanniskrautpräparaten behandelt werden sollten schwer depressive, suizidale oder wahnhaftige Patienten sowie aufgrund möglicher Wechselwirkungen Personen, die gleichzeitig eine Therapie mit Cyclosporin, SSRIs, TZA, Triptanen, oralen Kontrazeptiva, HIV-Protease-Inhibitoren (Indinavir, Ritonavir), HIV-Non-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Antikoagulantien vom Cumarin-Typ erhalten. Aufgrund der lückenhaften Datenlage ist von einem Einsatz von Hypericumextraktpräparaten bei Schwangeren und stillenden Müttern abzusehen. Hypericumextraktpräparate sollten aufgrund möglicher Neben- und Wechselwirkungen unter ärztlicher Aufsicht eingenommen werden.

Eine Empfehlung für den klinischen Einsatz kann nur für diejenigen Präparate gegeben werden, für die in zumindest einer Studie von guter methodischer Qualität antidepressive Wirksamkeit nachgewiesen wurde, da dies aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzung an wirksamen Inhaltsstoffen nicht für jeden Extrakt garantiert werden kann. Wertbestimmende Inhaltsstoffe sollten künftig als Standardisierungsgrundlage der Präparate dienen.

Die Beurteilung der zukünftigen Bedeutung des Johanniskrauts in der antidepressiven Therapie ist sicherlich noch nicht abschließend möglich, da sowohl therapeutische Wirkstärke als auch Sicherheit bei kurzzeitiger und längerfristiger Anwendung und höheren Dosierungen derzeit noch nicht ausreichend bekannt sind. Daneben sind aber auch Potentiale in verschiedenen Einsatzbereichen auf dem Gebiet depressiver Störungen wie Schlafstörungen, Angst und SAD durch die bisherige Forschung nicht hinreichend erfaßt worden.



## 7 Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AD	Antidepressivum/Antidepressiva
AEP	Akustisch evoziertes Potential
AMG	Arzneimittelgesetz
AMPA	$\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionat
AP	alkalische Phosphatase
APA	American Psychiatric Association
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the Curve
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
ca.	circa
CGI	Clinical Global Impressions
cm	Zentimeter
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CPK	Kreatinphosphokinase
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
CPA	Canadian Psychiatric Association
CPT	Concentration Performance Test
CYP	Cytochrom P 450-Isoenzyme
d	Tag/Tage
d.	der/des
d2	Aufmerksamkeits-Belastungstest nach Brickenkamp
DA	Dopamin
Da	Dalton
DAC	Deutscher Arzneimittelcodex
DEV	Droge-Extrakt-Verhältnis
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DOPAC	3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure
DSM	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen
EEG	Elektroencephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EP	evozierte Potentiale
Erg.	Ergänzung
EU	Europäische Union
Fa.	Firma
f/ff	folgende
FST	Forced Swimming Test
GABA	Gammaaminobuttersäure
$\gamma$ -GT	$\gamma$ -Glutamyl-Transferase

GCP	Good Clinical Practice
GH	Growth Hormone (Wachstumshormon)
COMT	Catechol-O-Methyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GRH	Growth Hormone Releasing Hormone
h	Stunde/Stunden
HAMD	Hamilton Depression Scale
HAMA	Hamilton Anxiety Scale
5-HIAA	5-Hydroxyindolessigsäure
HIV	Human Immundeficiency Virus
5-HT	Serotonin
HWZ	Halbwertszeit
HVA	Homovanillinsäure
Hz	Hertz
I	Ionenkanal
ICD	International Classification of Diseases
IC <sub>50</sub>	Konzentration mit halbmaximaler Hemmwirkung
I.E.	internationale Einheiten
I.U.	International Units
IL	Interleukin
i.p.	intraperitoneal
i.v.	intravenös
J	Joule
K <sup>+</sup>	Kalium, ionisierte Form
KAI	Kurztest für Allgemeine Basisgrößen der Informationsverarbeitung
Kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
K <sub>D</sub>	Dissoziationskonstante
K <sub>i</sub>	Inhibitionskonstante
K <sub>m</sub>	Michaelis-Menten-Konstante (Konzentration bei halbmaximaler Reaktionsgeschwindigkeit)
LD <sub>50</sub>	letale Dosis (Dosis, die 50 % der Versuchstiere tötet)
LSD	Lysergsäure-diäthylamid
mAChR	muscarinerge cholinerge Rezeptoren
MAO	Monoaminoxidase
MAOH/MAOI	Monoaminoxidasehemmer
MG	Molekulargewicht
min.	Minuten
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mz	multizentrisch
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter

---

n	Anzahl/Fallzahl
NA	Noradrenalin
Na <sup>+</sup>	Natrium, ionisierte Form
ng	Nanogramm
NMDA	N-methyl-D-aspartat
nmol	Nanomol
nM	nanomolar
NNR	Nebennierenrinde
NW	Nebenwirkungen
o.g.	oben genannt
o.	oder
P	Potential
PRL	Prolaktin
p.o.	per os
REM	rapid eye movement
s.	siehe
S.	Seite
SAD	Seasonal Affective Disorder
sec	Sekunden
SNaRI	Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SNRI	selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
Tab.	Tabelle
TNF	Tumornekrosefaktor
TRH	Thyreotropin Releasing Hormone
TZA	trizyklische Antidepressiva
u.	und
u.a.	unter anderem
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
u./o.	und/oder
UV	ultraviolett
V	Volt
VEP	visuell evoziertes Potential
V <sub>max</sub>	maximale Reaktionsgeschwindigkeit
WDG	Wiener Determinationsgerät nach Mierke
WFSBP	World Federation of Societies of Biological Psychiatry
Wo	Wochen
ZNS	zentrales Nervensystem

## 8 Literatur

1. Akil, H., Haskett, R.F., Young, E.A., Grunhaus, L., Kotun, J., Weinberg, V., Greden, J., Watson, S.J. (1993): Multiple HPA profiles in endogenous depression: Effect of age and sex on cortisol and beta-endorphin. *Biological Psychiatry* 33, 73-85
2. Ameer, B., Weintraub, R.A. (1997): Drug interaction with Grapefruit Juice. *Clinical Pharmacokinetics* 33, 103-121
3. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Revision (DSM-IV). American Psychiatric Press, Washington DC 1994
4. American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depression. Part B. [Http://www.psych.org/psych-pract/treatg/pg/Depression](http://www.psych.org/psych-pract/treatg/pg/Depression) 2003
5. Anderson, I.M., Tomenson, B.M. (1994): The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in depression: A meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants. *Journal of Psychopharmacology* 8, 238-249
6. Angst, J. (1997): A regular review of the long term follow-up of depression. *British Medical Journal* 315, 1143-1146
7. Angst, J., Bech, P., Boyer, P., Bruinvels, J., Engel, R., Helmchen, H., Hippus, H., Lingjaerde, O., Racagni, G., Saletu, B., Sedvall, G., Silverstone, J.T., Stefanis, C.N., Stoll, K., Woggon, B. (1988): Consensus Conference on the Methodology of Clinical Trials of Antidepressants, Zurich, March 1988: Report of the Consensus Committee: *Pharmacopsychiatry* 22, 3-7
8. Araya, O.S., Ford, E.J.H. (1981): An investigation of the type of photosensitization caused by the ingestion of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). *Journal of Comparative Pathology* 91, 135-141
9. Arendt, J. (1989): Melatonin: A new probe in psychiatric investigation? *British Journal of Psychiatry* 155, 585-590
10. Arendt, J., Wetterberg, L., Heyden, T., Sizonenko, P.C., Paunier, L. (1977): Radioimmunoassay of Melatonin: Human serum and cerebrospinal fluid. *Hormone Research* 8, 65-75
11. Arendt, J.: Melatonin and the mammalian Pineal Gland, Chapman and Hall, London, Glasgow, Weinheim 1995
12. Asberg, M., Montgomery, S.A., Perris, C., Schalling, D., Sedvall, G. (1978): A comprehensive psychopathological rating scale. *Acta Psychiatrica Scandinavia Suppl.* 271, 5-27
13. Baker, G.B., Greenshaw, A.J. (1989): Effects of long-term administration of antidepressants and neuroleptics on receptors in the central nervous system. *Cellular and Molecular Neurobiology* 9, 1-44
14. Barnes, J., Anderson, L., Phillipson, J.D. (2001): St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.): A review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 53, 583-600
15. Bauer, M., Whybrow P.C., Angst J., Versiani M., Möller H.-J., WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. (2002): World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and Continuation Treatment of Major Depressive Disorders. *World J Biol Psychiatry* 3, 5-43.
16. Baureithel, K.H., Buter, K.B., Engesser, A., Burkard, W., Schaffner, W. (1997): Inhibition of benzodiazepine binding in vitro by amentoflavone, a constituent of various species of *Hypericum*. *Pharmaceutica Acta Helveticae* 72, 153-7
17. Benkert, O., Hippus, H.: *Psychiatrische Pharmakotherapie*. 6. Auflage. Springer Verlag Berlin, Heidelberg 1996
18. Benkert, O., Hippus, H.: *Kompodium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. 2. Auflage. Springer Verlag Berlin, Heidelberg 2000
19. Benkert, O., Holsboer, F., Orengo, P. (1981): Zum Wirksamkeitsnachweis von Antidepressiva. In: Lechner, H., Kugler, J., Fontanati, D. (Hrsg). *Depressive Syndrome, Chronischer Alkoholismus*, Amsterdam, 102-114
20. Bennett, D.A., Phun, L., Polk, J.F., Voglino, S.A., Zlotnik, V., Raffa, R. (1998): Neuropharmacology of St. John's Wort (*Hypericum*). *The Annals of Pharmacotherapy* 32, 1201-1208
21. Berner, M.M., Rütger, A., Stieglitz, R.-D., Berger, M. (2000): Das Konzept der „Evidenced-based Medicine“ in der Psychiatrie. *Nervenarzt* 71, 173-180
22. Bhattacharya, S.K., Chakrabarti, A., Chatterjee, S.S. (1998): Activity profiles of two Hyperforin-containing *Hypericum* extracts in behavioral models. *Pharmacopsychiatry* 31 (Suppl.), 22-29

23. Biber, A., Fischer, H., Römer, A., Chatterjee, S.S. (1998): Oral bioavailability of Hyperforin from *Hypericum* extracts in rats and human volunteers. *Pharmacopsychiatry* 31 (Suppl.), 36-43
24. Bladt, S., Wagner, H. (1993): MAO-Hemmung durch Fraktionen und Inhaltsstoffe von *Hypericum*-Extrakt. *Nervenheilkunde* 12, 349-352
25. Boireau, A., Bordier, F., Durand, G., Doble, A. (1996): The antidepressant metopramine is a low-affinity antagonist at N-methyl-D-aspartic acid receptors. *Neuropharmacology* 35, 1703-7
26. Bon, S., Hartmann, K., Kuhn, M. (1999): Johanniskraut: Ein Enzyminduktor? *Schweizer Apothekerzeitung* 16, 535-536
27. Borbely, A., Achermann, P. (1999): Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *Journal of Biological Rhythms* 14, 559-568
28. Bork, P.M., Bacher, S., Schmitz, L.M., Kaspers, U., Heinrich, M. (1999): Hypericin as a non-antioxidant inhibitor of NF- $\kappa$ B. *Planta Medica* 65, 297-300
29. Borsini, F., Meli, A. (1988): Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? *Psychopharmacology* 94, 147-160
30. Bove, G.M. (1998): Acute neuropathy after exposure to sun in a patient treated with St. John's Wort. *Lancet* 352, 1121-2
31. Breidenbach, T., Hoffmann, M.W., Becker, T., Schlitt, H., Klempnauer, J. (2000): Drug interaction of St. John's Wort with cyclosporin. *Lancet* 355, 1912
32. Brenner, R., Azbel, V., Madhusoodanan, S., Pawlowska, M. (2000): Comparison of an extract of *Hypericum* (LI 160) and sertraline in the treatment of depression: a double-blind, randomized pilot study. *Clinical Therapy* 22, 411-9
33. Breyer-Pfaff, U., Gaertner, H.-J.: *Antidepressiva - Pharmakologie, therapeutischer Einsatz und Klinik der Depression (Medizinisch-pharmakologisches Kompendium ; Bd. 5)*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1987
34. Brickenkamp, R.: *Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests*. Hofgrefe, Göttingen, Toronto, Zürich 1986
35. Brockmöller, J., Reum, T., Bauer, S., Kerb, R., Hübner, W.-D., Roots, I. (1997): Hypericin and Pseudohypericin: Pharmacokinetics and effects on photosensitivity in humans. *Pharmacopsychiatry* 30 (Suppl.), 94-101
36. Bruder G.E., Towe J.P., Stewart J.W., Friedman D., Tenke C., Quitkin F.M. (1991): Event-related potentials in depression: Influence of task, stimulus hemifield and clinical features on P3 latency. *Biological Psychiatry* 30, 233-46
37. Budzinski, J.W., Foster, B.C., Vandenhoeck, S., Arnason, J.T. (2000): An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine* 7, 273-282
38. Burkard, G.: *Subjektive Beschwerdenskala SB-S*. Manual. Vless-Verlag, Ebersberg 1982
39. Burstein, A.H., Horton, R.L., Dunn, T., Alfaro, R.M., Piscitelli, S.C., Theodore, W. (2000): Lack of effect of St John's Wort on carbamazepine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 68,605-12
40. Butterweck V., Jürgenliemk, G., Nahrstedt, A., Winterhoff, H. (2000): Flavonoids from *Hypericum perforatum* show antidepressant activity in the forced swimming test. *Planta Medica* 66, 3-6
41. Butterweck, V., Wall, A., Liefländer-Wulf, U., Winterhoff, H., Nahrstedt, A. (1997): Effects of the total extract and fractions of *Hypericum perforatum* in animal assays for antidepressant activity. *Pharmacopsychiatry* 30, 117-124
42. Calapai, G., Crupi, A., Firenzuoli, F., Costantino, G., Inferrera, G., Campo, G.M., Caputi, A.P. (1999): Effects of *Hypericum perforatum* on levels of 5-hydroxytryptamine, noradrenaline and dopamine in the cortex, diencephalon and brainstem of the rat. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 51, 723-8
43. Chagraoui, A., Vasse, M., Protais, P. (1989): Interaction of amineptine with agents modifying dopaminergic transmission. *Clinical Neuropharmacology* 12 (Suppl. 2), 19-31
44. Chatterjee, S., Filippov, V., Lishko, P., Maximuk, O., Nöldner, M., Krishtal, O. (1999): Hyperforin attenuates various ionic conductance mechanisms in the isolated hippocampal neurons of rat. *Life Sciences* 65, 2395-405
45. Chatterjee, S.S., Bhattacharya, S.K., Wonnemann, M., Singer, A., Müller, W.E. (1998a): Hyperforin as a possible antidepressant component of *Hypericum* extracts. *Life Sciences* 6, Vol. 63, 499-510
46. Chatterjee, S.S., Nöldner, M., Koch, E., Erdelmeier, C. (1998b): Antidepressant activity of *Hypericum perforatum* and Hyperforin: The neglected possibility. *Pharmacopsychiatry* 31, 7-15
47. *Clinical Global Impressions (CGI)*. In: CIPS: Internationale Skalen für Psychiatrie. Beltz Verlag Weinheim 1986

48. Cohen, M. L., Bloomquist, W., Gidda, J.S., Lacefield, W. (1989): Comparison of the 5-HT<sub>3</sub>-receptor-antagonist properties of ICS 205-930, GR 38032F and zacopride. *Journal of Pharmacological and Experimental Therapies* 248, 197-201
49. Collegium Internationale Psychiatriae Scalarum (CIPS): Internationale Skalen für Psychiatrie. Beltz Test GmbH. Weinheim 1986
50. Cooper, J.R., Bloom, F.E., Roth, R.H.: *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. 7th Ed. Oxford University Press, Oxford 1996
51. Coppen, A. (1967): The biochemistry of affective disorders. *British Journal of Psychiatry* 113, 1237-1264
52. Cott, J.M., (1997): In vitro receptor binding and enzyme inhibition by *Hypericum perforatum* extract. *Pharmacopsychiatry* 30 (Suppl.), 108-112
53. Cowen, P.J., Fraser, S., Sammons, R., Green, A.R. (1983): Atenolol reduces plasma melatonin concentrations in man. *British Journal of Clinical Pharmacology* 15, 579-581
54. Crawley, J., Goodwin, F.K. (1980): Preliminary Report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 13, 167-170
55. Cunningham E.T. Jr, Wada, E., Carter, D.B., Tacey D.E., Battey, J.F., De Souza, E.B. (1992): In situ histochemical localization of type I interleukin-1 receptor messenger RNA in the central nervous system, Pituitary and Adrenal Gland of the mouse. *Journal of Neuroscience* 12, 1101-1114
56. Cunningham E.T., De Souza, E.B. (1993): Interleukin-1 receptors in the brain and endocrine tissues. *Immunology Today* 14, 171-176
57. Czekalla, J., Gastpar, M., Hübner, W.D., Jager, D. (1997): The effect of hypericum extract on cardiac conduction as seen in the electrocardiogram compared to that of imipramine. *Pharmacopsychiatry* 30 (Suppl 2), 86-88.
58. Czygan, F.C (1993): *Kulturgeschichte und Mystik des Johanniskraut*. *Zeitschrift für Phytotherapie* 14, 276-281
59. Delini-Stula, A.: Experimentelle und klinische Pharmakologie. In: Riederer, P., Laux, G., Pödlinger (Hrsg.): *Neuropsychopharmaka*, Bd. 3, Antidepressiva und Phasenprophylaktika, 20-25, Springer, Wien, New York 1993
60. Deltito, J., Beyer, D. (1998): The scientific, quasi-scientific and popular literature on the use of St. John's Wort in the treatment of depression. *Journal of Affective Disorders* 51, 345-351
61. Demisch, K., Demisch, L., Gerbaldo, H., Nickelsen, T. (1986): Increased morning levels of plasma melatonin in healthy subjects after acute and chronic intake of fluvoxamine. *Journal of Neural Transmission* 21, 485
62. Demisch, K., Demisch, L., Nickelsen, T., Rieth, R. (1987): The influence of acute and subchronic administration of various antidepressants on early morning melatonin plasma levels in healthy subjects: Increases following fluvoxamine. *Journal of Neural Transmission* 68, 257-270
63. Demisch, L., Hölzl, J., Gollnik, B., Kaczmarczyk, P. (1989): Identification of selective MAO-type-A inhibitors in *Hypericum perforatum* L. (Hyperforat). *Pharmacopsychiatry* 22, 194
64. Denke, A., Schneider, W., Elstner, E. (1999): Biochemical activities of extracts from *Hypericum perforatum* L. *Arzneimittelforschung/Drug Research* 49, 109-114
65. Desiles, M., Rips, R. (1981): Use of potentiation of thyrotropin releasing- hormone (TRH)-induced hyperthermia as a test for screening antidepressants which activate  $\alpha$ -adrenoreceptor systems. *British Journal of Pharmacology* 74, 81-86
66. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde DGPPN (Hrsg.): *Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie*. Band 5, *Behandlungsleitlinie Affektive Erkrankungen*. Steinkopff Verlag Darmstadt 2000
67. Di Matteo, V., Di Giovanni, G., Di Mascio, M., Esposito, E. (2000): Effect of acute administration of *Hypericum perforatum*-CO<sub>2</sub> extract on dopamine and serotonin release in the rat central nervous system. *Pharmacopsychiatry* 33, 14-18
68. Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M.H.: *Internationale Klassifikation psychischer Störungen*. ICD-10. Verlag Hans Huber Bern 1992
69. Dimpfel, W., Schober, F., Mannel, M. (1998): Effects of a methanolic extract and a hyperforin-enriched CO<sub>2</sub> extract of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) on intracerebral field potentials in the freely moving rat (Tele-Stereo-EEG). *Pharmacopsychiatry* 31 (Suppl.), 30-35
70. Dimpfel, W., Schombert, L. (1997): Central action of *Hyperici herba cum Flore extractum siccum* in freely moving rats. *European Journal of Medical Research* 2, 491-496
71. Dimpfel, W., Spüler, M. (1990): Dizocilpine (MK-801), ketamine and phencyclidine: Low doses affect brain field potentials in the freely moving rat in the same way as activation of dopaminergic transmission. *Psychopharmacology* 101, 317-323

72. Dimpfel, W., Spüler, M., Koch, R., Scgatton, W. (1987): Radioelectroencephalographic comparison of memantine with receptor-specific drugs acting on dopaminergic transmission in freely moving rats. *Neuropsychobiology* 18, 212-218
73. Dimpfel, W., Spüler, M., Nichols, D.E. (1989): Hallucinogenic and stimulatory amphetamine derivatives: fingerprinting DOM, DOI, DOB, MDMA and MBDB by spectral analysis of brain field potentials in the freely moving rat (Tele-Stereo-EEG). *Psychopharmacology* 98, 297-303
74. Dimpfel, W., Todorova, A., Vonderheid-Guth, B. (1999). Pharmacodynamic properties of St. John's Wort. A single blind neurophysiological study in healthy subjects comparing two commercial preparations. *European Journal of Medical Research* 4, 303-312
75. Dressler, U. (1992): Alternative Therapieansätze bei HIV-Infektionen. *Therapiewoche* 42, 34-37
76. Duman, R.S., Heninger, G.R., Nestler, E.J. (1997): A molecular and cellular theory of depression. *Archives of General Psychiatry* 54, 597-606
77. Dürr, D., Stieger, B., Kullak-Ublick, G.A., Rentsch, K.M., Steinert, H.C., Fattinger, K. (2000): St John's Wort induces intestinal P-Glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP 3A4. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 68, 598-604
78. Eaton, D.L., Gallagher, E.P., Bammler, T.K., Kunze, K.L. (1995): Role of cytochrome P450 1A2 in chemical carcinogenesis: Implications for human variability in expression and enzyme activity. *Pharmacogenetics* 5, 259-274
79. EC Guidelines: Good Clinical Practice. Medival directive for drugs in the European Community. Vol. III, 115-132 1989
80. Engelhardt, A. (1962): Justinus Kerner und das Johanniskraut. *Apotheker-Dienst Roche* 3, 51-55
81. Erdelmeier, C.A.J. (1998): Hyperforin, possibly the major non-nitrogenous secondary metabolite of *Hypericum perforatum*. *Pharmacopsychiatry* 31 (Suppl.), 2-6
82. Ernst, E. (1995): St. John's Wort, an antidepressant? A systematic, criteria-based review. *Phytomedicine* 2, 67-71
83. Ernst, E. (1999): Second thoughts about safety of St. John's Wort. *The Lancet* 354, 2014
84. Ernst, E. (2000a): Possible interactions between synthetic and herbal medicinal products. Part 1: A systematic review of the indirect evidence. *Perfusion* 13, 4-15
85. Ernst, E. (2000b): Interactions between synthetic and herbal medicinal products. Part 2: A systematic review of the direct evidence. *Perfusion* 13, 60-70
86. Fähndrich, E., Linden, M. (1982): Zur Reliabilität und Validität der Stimmungsmessung mit der visuellen Analogskala (VAS). *Pharmacopsychiatry* 15, 56-62
87. Fava, M., Kendler, K. (2000): Major depressive disorder. *Neuron* 28, 335-341
88. Felig, P., Baxter, J.D., Frohman, L.A. (eds.) *Endocrinology and metabolism*, 3rd edn. McGraw-Hill, New York 1995
89. Fink, M., Irwin, P., Weinfeld, R.E., Schwartz, M.A., Conney, A.H. (1976): Blood levels and electroencephalic effects of diazepam and bromazepam. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 20, 184-191
90. Fox, E., Murphy, R.F., Mc Cully, C.L., Adamson, P.C. (2001): Plasma pharmacokinetics and cerebrospinal fluid penetration of Hypericin in nonhuman primates. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 47, 41-44
91. Franey, C., Aldhous, M., Burton, S. (1986): Acute treatment with desipramine stimulates melatonin and 6-sulphatoxymelatonin in man. *British Journal of Clinical Pharmacology* 22, 73-79
92. Franklin, M., Chi, J., McGavin, C., Hockney, R., Reed, A., Campling, G., Whale, R.W., Cowen, P.J. (1999): Neuroendocrine evidence for dopaminergic actions of hypericum extract (LI 160) in healthy volunteers. *Biological Psychiatry* 46, 581-584
93. Franklin, M., Chi, J.D., Mannel, M., Cowen, P.J. (2000): Acute effects of LI 160 (extract of *Hypericum perforatum*, St John's Wort) and two of its constituents on neuroendocrine responses in the rat. *Journal of Psychopharmacology* 14, 360-363
94. Franklin, M., McGavin, C., Reed, A., Cowen, P.J. (1998): Effect of *Hypericum perforatum* on salivary cortisol in healthy male volunteers. *Journal of Psychopharmacology* 30 (Suppl), A 16
95. Fritze, J., Deckert, J., Lanczik, M., Strik, W., Struck, M., Wodarz, N. (1992): Zum Stand der Aminhypothesen depressiver Erkrankungen. *Der Nervenarzt* 63, 3-13
96. Frost, J. (1993): Receptor imaging by PET and SPECT - Focus on the opiate receptor. *Journal of Receptor Research* 13,1-4
97. Fuller, R.W., Wong, D.T. (1990): Serotonin uptake and serotonine uptake inhibition. *Annals of the New York Acadademy of Sciences* 600, 68-78
98. Gambarana, C., Ghiglieri, O., Tagliamonte, A., D'Alessandro, N., De Montis, M.G. (1995): Crucial Role of D1 dopamine receptors in mediating the antidepressant effect of imipramine. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour* 50, 147-151

99. Gambarana, C., Ghiglieri, O., Tolu, P., De Montis, M.G., Giachetti, D., Bombardelli, E., Tagliamonte, A. (1999): Efficacy of an *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) extract in preventing and reverting a condition of escape deficit in rats. *Neuropsychopharmacology* 21, 247-257
100. Gaster, B., Holroyd, J. (2000): St. John's Wort for depression-A systematic review. *Archives of Internal Medicine* 160, 152-156
101. Gastpar, M. (1987): Wie ist die antidepressive Wirkung und die Verträglichkeit der klassischen, trizyklischen Antidepressiva im Vergleich zu neueren Antidepressiva zu beurteilen? In: Hippus, H., Rütger, E. (Hrsg.): 1. Psychiatrische Gespräche am Gasteig. Antidepressiva und Depressionsbehandlung in der ärztlichen Praxis. Berlin: Springer, 21-29
102. Ghiglieri, O., Gambarana, C., Scheggi, S., Tagliamonte, A., Willner, P., De Montis, M.G. (1997): Palatable food induces an appetitive behavior in satiated rats which can be inhibited by chronic stress. *Behavioral Pharmacology* 8, 619-628
103. Giardini E.G.V., Bigger, J.T., Glassman, A.H., Perel, J.M., Kantor, S.J. (1979): The electrocardiographic and antiarrhythmic effects of imipramine hydrochloride at therapeutic plasma concentrations. *Circulation* 69, 1045-1052
104. Glatt, A., Duerst, T., Mueller, B., Demieville, H. (1983): EEG-Evaluation of drug effects in the rat. *Neuropsychobiology* 9, 163-166
105. Gobbi, M., Valle, F.D., Ciapparelli, C., Diomede, L., Morazzoni, P., Verotta, L., Caccia, S., Cervo, L., Mennini, T. (1999): *Hypericum perforatum* L. extract does not inhibit 5-HT transporter in rat brain cortex. *Naunyn Schmiedebergs Archives of Pharmacology* 360, 262-269
106. Golden, Hänsen, K.D., Vesper, J., Ploch, M. (1993): Multizentrische Doppelblindstudie zur antidepressiven Wirksamkeit des *Hypericum-Extraktes* LI 160. *Nervenheilkunde* 12, 285-289
107. Gordon, J.B., (1998): SSRIs and St. John's Wort: Possible toxicity? *American Family Physician* 57, 950-953
108. Grinstein, S., Rothstein, A. (1986): Mechanisms of regulation of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchanger. *Journal of Membrane Biology* 90, 1-12
109. Grush, L.R., Nierenberg, A., Keefe, B., Cohen, L.S. (1998): St John's Wort during pregnancy. *Journal of the American Medical Association* 280, 1566
110. Guidelines on Psychotropic Drugs for the EC (1994): *European Neuropsychopharmacology* 4, 61-77
111. Gulick, R.M., Mc Auliffe, V., Holden-Wiltse, J., Crumpacker, C., Liebes, L., Stein, D.S., Meehan, P., Hussey, S., Forcht, J. (1999): Phase I studies of Hypericin, the active compound in St. John's Wort, as an antiretroviral agent in HIV-infected adults. *Annales of Internal Medicine* 130, 510-514
112. Halama, P. (1991): Wirksamkeit des *Hypericum-Extraktes* LI 160 bei 50 Patienten einer psychiatrischen Fachpraxis. *Nervenheilkunde* 10, 305-307
113. Hallauer, J.F., Kern, A.O., Beske, F. (1996): Ergebnisse einer Meinungsfrage zu pflanzlichen Arzneimitteln. Institut für Gesundheits-System-Forschung (IGSF), Kiel
114. Hamilton M. (1976): 048 HAMA. Hamilton Anxiety Scale. In Guy W. (Hrsg.) *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*, Rev. Ed. Rockville, Maryland: 193-198
115. Hamilton, M. (1976): 049 HAMD. Hamilton Depressions Scale. In: Guy W. (Hrsg.) *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*, Rev. Ed. Rockville, Maryland: 179-192
116. Han, J., Goel, B.G. (1997): Electrophysiologic precursors of ventricular tachyarrhythmias. *Archives of Internal Medicine* 129, 749-755
117. Hänsel, R., Hölzl, J.: *Lehrbuch der pharmazeutischen Biologie*. 1. Aufl., Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1996, 239-243
118. Hänsen, K.D., Vesper, J., Ploch, M. (1993): Multizentrische Doppelblindstudie zur antidepressiven Wirksamkeit des *Hypericum-Extraktes* LI 160. *Nervenheilkunde* 12, 285-289
119. Harrer, G., Hübner, W.-D., Podzuweit, H. (1993): Wirksamkeit und Verträglichkeit des *Hypericum-Präparates* LI 160 in Vergleich mit Maprotilin. *Nervenheilkunde* 12, 297-301
120. Harrer, G., Schmidt, U., Kuhn, U. (1991): „Alternative“ Depressionsbehandlung mit einem *Hypericum-Extrakt*. *Sonderdruck Neurologie/Psychiatrie* 5, Heft 12, 3-12
121. Harrer, G., Schmidt, U., Kuhn, U., Biller, A. (1999): Comparison of equivalence between the St. John's wort extract LoHyp-57 and fluoxetine. *Arzneimittelforschung* 49, 289-296
122. Harrer, G., Sommer, H. (1993): Therapie leichter/mittelschwerer Depressionen mit *Hypericum*. *Münchener medizinische Wochenschrift* 5, 305-309
123. Haschad, M. (1939): Über das Hypericin. Dissertation. Universität Göttingen
124. Heninger, G.R., Delgado, P.L., Charney, D.S. (1996): The revised monoamine theory of depression: A modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry* 29, 2-11
125. Herrmann, W. M., Schäfer, E.: *Pharmako-EEG. Grundlagen-Methodik-Anwendung*. ecomed Verlag, Landsberg/Lech 1987



126. Hippus, H. (1998): St John's Wort (*Hypericum perforatum*) – A herbal antidepressant. *Current Medical Research and Opinion* 14, 171-184
127. Holsboer-Trachler, E. (2000): *Phytotherapeutika und Schlaf. Praxis* 89, 2178-2182
128. Hözl, J., Sattler, S., Schütt, H. (1994). Johanniskraut: Eine Alternative zu synthetischen Antidepressiva? *Pharmazeutische Zeitung* 139, 3959-3977
129. Horn, A.S., Coyle, J.T., Synder, S.H. (1971): Catecholamine uptake by synaptosomes from rat brain. Structure-activity relationships of drugs with differential effects on dopamine and norepinephrine neurons. *Molecular Pharmacology* 7, 66-80
130. Hübner, W.-D., Lande, S., Podzuweit, H. (1993): Behandlung larvierter Depressionen mit Johanniskraut. *Nervenheilkunde* 12, 278-280
131. ICH (1997): Notes for Guidance On Good Clinical Practice. Topic E6 1/17/1997. Location ICH
132. Jakovljevic, V., Popovic, M., Mimica-Dukic, N., Sabo, A., Gvozdenovic, L. (2000): Pharmacodynamic Study of *Hypericum perforatum* L.. *Phytomedicine* 7(6), 449-453
133. Jensen, A.G., Hansen, S.H., Nielsen, E.O. (2001): Adhyperforin as a contributor to the effect of *Hypericum perforatum* L. in biochemical models of antidepressant activity. *Life Sciences* 68, 1593-1605
134. Johne, A., Schmider, J., Brockmöller, J., Stadelmann, A.M., Stormer, E., Bauer, S., Scholler, G., Langheinrich, M., Roots, I. (2000): Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St. John's wort ( *Hypericum perforatum* ). *Journal of Clinical Psychopharmacology* 22, 46-54
135. Johnson, D. (1991): Neurophysiologische Wirkungen von *Hypericum* im Doppelblindversuch mit Probanden. *Nervenheilkunde* 12, 297-301
136. Johnson, D., Ksciuk, H., Woelk, H., Sauerwein-Giese, E., Frauendorf, A. (1993): Wirkungen von Johanniskraut-Extrakt LI 160 im Vergleich mit Maprotilin auf Ruhe-EEG und evozierte Potentiale bei 24 Probanden. *Nervenheilkunde* 12, 328-330
137. Kaehler, S.T., Sinner, C., Chatterjee, S.S., Philippu, A. (1999): Hyperforin enhances the extracellular concentrations of catecholamines, serotonin and glutamate in the rat locus coeruleus. *Neuroscience Letters* 262, 199-202
138. Kalb, R., Trautmann-Sponsel, R.D., Kieser, M. (2001): Efficacy and tolerability of hypericum extract WS 5572 versus placebo in mildly to moderately depressed patients. A randomized double-blind multicenter clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 34, 96-103
139. Kamuhabwa, A.R., Augustijns, P., De Witte, P.A. (1999): In vitro transport and uptake of Protohypericin and Hypericin in the Caco-2 Model. *International Journal of Pharmaceutics* 188, 81-86
140. Kennedy, S., Lam, R.W., Cohen N.L., Ravindran A. V., and the CANMAT Depression Work Group. (2001) Clinical Guidelines for the Treatment of Depressive Disorders. 1V. Medications and Other Biological Treatments. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 46, Suppl 1, 38S-58S.
141. Kerb, R., Brockmöller, J., Staffeldt, B., Ploch, M., Roots, I. (1996): Single-dose and steady-state pharmacokinetics of Hypericin and Pseudohypericin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 40, 2087-2093
142. Kim, H.L., Streltzer J., Goebert D. (1999): St. John's wort for depression: a meta-analysis of well-defined clinical trials. *Journal of Nervous and Mental Diseases* 187, 532-538
143. Kleber, E., Obry, T., Hippeli, S., Schneider, W., Elstner, E.F. (1999): Biochemical activities of extracts from *Hypericum perforatum* L. 1st Communication: Inhibition of dopamine-beta-hydroxylase. *Arzneimittelforschung* 49, 106-109
144. Klein, D.F., Gittelman, R., Quitkin, F., Rifkin, A.: *diagnostik and drug treatment of psychiatric disorders: Adults and Children*. 2nd edn. Williams and Wilkens, Baltimore 1980
145. Knox, J.P., Dodge, A.D. (1985): Isolation and activity of the photodynamic pigment hypericin. *Plant, Cell, and Environment* 8, 19-25
146. Kovacs, S.J., Martin, D.E., Everitt, D.E., Patterson, S.D., Jorkasky, D.K. (1998): Urinary excretion of 6-β-Hydrocortisol as an in vivo marker for CYP 3A induction: Applications and recommendations. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 63, 617-622
147. Krauhin, C., Gordon, E., Coyle, S., Sara, G., Rennie, C., Howson, A., Landau, P., Meares, R. (1990): Normal latency of the P300 event-related potential in mild-to-moderate Alzheimer's disease and depression. *Biological Psychiatry* 28, 372-86
148. Kraut, J.: *Leben mit der Pflanze - Back- und Wurstwaren aus Johanniskraut ebenso wirksam?* Eigen Verlag, Südstadt 2000
149. Kugler, J., Schmidt, A., Groll, S., Weidenhammer, W. (1990a): Zur Pharmakodynamik eines *Hypericum*-Extraktes. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 66, 13-20
150. Kugler, J., Weidenhammer, W., Schmidt, A., Groll, S., (1990b): Therapie depressiver Zustände. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 66, 21-29

151. Kupfer, D.J., Frank, E., Mc Eachran, A.B., Grochocinski, V.J. (1990): Delta sleep ratio: A biological correlate of early recurrence in unipolar affective disorder. *Archives of General Psychiatry* 47, 1100
152. Laakmann, G., Schüle, C., Baaghai, T., Kieser, M. (1998): St. John's Wort in mild to moderate depression: The relevance of Hyperforin for the clinical efficacy. *Pharmacopsychiatry* 31 (Suppl.), 54-59
153. Lane-Brown, M.M. (2000): Photosensitivity associated with herbal preparations of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). *Medical Journal of Australia* 172, 302
154. Lantz, M.S., Buchalter, E., Giambano, V. (1999): St. John's Wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 12, 7-10
155. Laux, G. (1993): 35 Jahre Antidepressiva-Versuch einer Bilanz. *DIA-GM* 1: 23-30
156. Laux, G., Dietmaier, O., König, W.: *Pharmakopsychiatrie*. Gustav Fischer, Stuttgart, Jena, Lübeck 1997
157. Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., Spielberger, C.D. (1981): STAI State-Trait-Angstinventar
158. Lechan, R.M., Toni, R., Clark, R.D., Cannon, J.G., Shaw, A.R., Dinarello, C.A., Reichlin, S. (1990): Immunoreactive interleukin-1 beta localization in the rat forebrain. *Brain Research* 514, 135-140
159. Lehrl, S., Gallwitz, A., Blaha, L., Fischer, B.: *Informationspsychologische Grundgrößen der Intelligenz. Test KAI und seine Grundlagen*. 2. Auflage, Vless-Verlag Ebersberg 1990
160. Lehrl, S., Willemssen, A., Papp, R., Woelk, H. (1993): Ergebnisse von Messungen der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Patienten unter der Therapie mit Johanniskraut-Extrakt. *Nervenheilkunde* 12, 281-284
161. Leonard, B.E. (1993): Comparative pharmacology of new antidepressants. *Journal of Clinical Psychiatry* 54 (Suppl.), 6-15
162. Leonard, B.E. (1995): Mechanisms of action of antidepressants. *CNS Drugs* 4 (Suppl. 1), 1-12
163. Lepine, J.P., Gastpar, M., Mendlewicz, J., Tylee, A. (1997): Depression in the community: The first pan-european study DEPRES (Depression Research in European Society). *International Clinical Psychopharmacology* 12, 19-29
164. Leuschner, J. (1995): Gutachten zur experimentellen Toxikologie von *Hypericum-Extrakt* LI 160. Lichtwer Pharma GmbH Berlin
165. Linde, K., Mulrow, C.D. (2000): St John's wort for depression. *Cochrane Database Systematic Review*, (2):cd000448
166. Linde, K., Mulrow, C.D. (2001): St John's wort for depression. *Cochrane Database Systematic Review*, (1):ab000448
167. Linde, K., Ramirez, G., Mulrow, C., Pauls, A., Weidenhammer, W., Melchart, D. (1996): St. John's Wort for depression - an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *British Medical Journal* 313, 253-258
168. Lloyd, K.G., Zivkovic, B., Scatton, B., Morselli, P.L., Bartholini, G. (1989): The GABAergic hypothesis of depression. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 13, 341-351
169. Lohse, M.J., Müller-Oerlinghausen, B. (2001): *Pflanzliche Psychopharmaka* in: Schwabe, U., Paffrath, D. (Hrsg.): *Arzneiverordnungsreport 2000*, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 581-584
170. Louwerens, J.W., Brookhuis, K.A., O'Hanlon, J.F. (1986): Several Antidepressants' acute effects upon actual driving performance and subjective mental activation. In: O'Hanlon, J.F., De Giers, J.J (eds.) *Drugs and Driving*. Taylor and Francis, London, 203-212
171. Maier, W., Benkert, O. (1987): Methodenkritik des Wirksamkeitsnachweises antidepressiver Pharmakotherapie. *Nervenarzt* 58, 595-602
172. Maisenbacher, P., Kovar, K.-A. (1992): Adhyperforin: A homologue of Hyperforin from *Hypericum perforatum*. *Planta Medica* 58, 291-293
173. Maj, J., Krakow, Rüter, E., Dieterle, D. (1995): Beurteilung von Antidepressiva mit dem Asolo-Schema. II. Ist eine pharmakologische Differenzierung der Antidepressiva möglich? *Psychopharmakotherapie*/2, 170-176
174. Malandro, M.S., Kilberg, M.S. (1996): Molecular biology of mammalian amino acid transporters. *Annual Reviews of Biochemistry* 65, 305-336
175. Markovitz, J.S., De Vane, C.L., Boulton, D.W., Carson, S.W., Nahas, Z., Risch, S.C. (2000): Effect of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) on cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. *Life Sciences* 66, 133-139
176. Martin, G.E., Chase, B.J., Davis, M.a., Pendley, C.E. (1993): Potent 5-Hydroxytryptamines receptor antagonist activity of RG 12915. *Drug Development and Research* 28, 38-46

177. Martinez, B., Kasper, S., Ruhrmann, S., Möller, H.-J. (1993): Hypericum in der Behandlung von saisonal abhängigen Depressionen. *Nervenheilkunde* 12, 302-307
178. Masuhr, K.F., Neumann, M.: *Neurologie*. Hippokrates, Stuttgart 1996
179. Maurer, A., Johne, A., Bauer, S. Brockmöller, J., Donath, F., Roots, I., Langheinrich, M., Hübner, W.D. (1999): Interaction of St. John's Wort Extract with phenprocoumon. *European Journal of Clinical Pharmacology* 55, A22 (Abstr.)
180. Maurizi, C.P. (1990): The therapeutical potential for tryptophan and the control of its secretion in humans. In: Evered, D., Clarc, S. (Eds.): *Photoperiodism, Melatonin and the Pineal Gland*. Pittsman Publishing, London, 266-279
181. Mc Carley, R.W. (1982): REM sleep and Depression: Common neurobiological control mechanisms. *American Journal of Psychiatry* 139, 565-570
182. Melzer, M., Fuhrken, D., Kolkmann, R. (1998): Hyperforin im Johanniskraut-Hauptwirkstoff oder nur Leitsubstanz? *Deutsche Apotheker Zeitung* 138, 4754-4760
183. Mendelson, W.B., Gillin, J.C., Wyatt, R.J.: *Human sleep and its disorders*. Plenum Press, New York, London 1977
184. Menon, M.K., Vivonia, C.A., Kling, A.S. (1984): Pharmacological studies on the antagonism by antidepressants of the hyperthermia induced by apomorphine. *Neuropharmacology* 23, 121-127
185. Meruelo, D., Lavie, G., Lavie, D. (1988): Therapeutic agents with dramatic antiretroviral activity and little toxicity at effective doses: Aromatic polycyclic diones Hypericin and Pseudohypericin. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 85, 5230-5234
186. Mierke, K. (1959): Fahrtauglichkeitsprüfung mit dem Wiener Determinationsgerät. *Zeitschrift für Experimentelle Psychologie* Bd V
187. Mills S., Bone, K.: *Principles and practice of phytotherapy*. Edinburgh, Churchill Livingstone 2000
188. Möller, H.J., Gallinat, J., Hegerl, U., Arato, M., Janka, Z., Pflug, B., Bauer, H. (1998): Double-blind, multicenter comparative study of sertraline and amitriptyline in hospitalized patients with major depression. *Pharmacopsychiatry* 31,(5):170-7
189. Montgomery, S.A., Asberg, M. (1979): A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134, 382-389
190. Moore, L.B., Goodwin, B., Jones, S.A., Wisely, G.B., Serabjit-Singh, C.J., Willson, T.M., Collins, J.L., Kliewer, S.A. (2000): St John's Wort induces hepatic drug metabolism through activation of the Pregnane X Receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 97, 7500-7502
191. Morphy, M.A., Fava, G.A., Sonino, N. (1993): Beta-endorphin responsiveness in depression. *Archives of General Psychiatry* 50, 406
192. Müller, W.E. (1992): *Chemische Neurotransmission, 2. Teil. Antidepressiva: Verschiedene Wege zu einem Ziel? Ärztezeitung* 55, 18-20
193. Müller, W.E. (1997a): Wie wirken die neueren Antidepressiva? *Psychopharmakotherapie* 4, 2-5
194. Müller, W.E. (1997b): *Pharmakodynamische Aspekte neuer Antidepressiva. Psychopharmakotherapie, Suppl. 6, 2-7*
195. Müller, W.E., Rolli, M., Schäfer, C., Hafner, U. (1997): Effects of Hypericum extract (LI 160) in biochemical models of antidepressant activity. *Pharmacopsychiatry* 30 (Suppl.), 102-107
196. Müller, W.E., Rossol, R. (1994): Effects of hypericum extract on the expression of serotonin receptors. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 7, S63-4
197. Müller, W.E., Schäfer, C. (1996): Johanniskraut. *Deutsche Apotheker Zeitung* 136 (13), 1016-1022
198. Müller, W.E., Singer, A., Wonnemann, M., Hafner, U., Rolli, M., Schäfer, C. (1998): Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of Hypericum extract. *Pharmacopsychiatry* 31 (Suppl.), 16-21
199. Murphy, D.L., Garrick, N.A., Tamarkin, L., Taylor, P.L., Markey, S.P. (1986): Effects of antidepressants and other psychotropic drugs on melatonin release and Pineal Gland function. *Journal of Neural Transmission* 21 (Suppl. 6), 291-309
200. N.N. (1994): *Guidelines on psychotropic drugs for the EC. European Neuropsychopharmacology* 4, 61-77
201. Nagra, R.M., Becher, B., Tourtellotte, W.W., Antel, J.P., Gold, D., Paladino, T., Smith, R.A., Nelson, J.R., Reynolds, W.F. (1997): Immunohistochemical and genetic evidence of myeloperoxidase involvement in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology* 78, 97-107
202. Nahrstedt, A., Butterweck, V. (1997): Biologically active and other chemical constituents of the herb of Hypericum perforatum. *Pharmacopsychiatry* 30 (Suppl.), 129-134
203. Nathan, P.J. (2001): Hypericum perforatum (St. John's Wort): a non-selective Reuptake Inhibitor? A review of the recent advances in its pharmacology. *Journal of Psychopharmacology* 15, 47-54

204. Neary, J.T., Bu, Y.R. (1999): Hypericum LI 160 inhibits uptake of serotonin and norepinephrine in astrocytes. *Brain Research* 816, 358-363
205. Nebel, A., Schneider, B.J., Baker, R.K., Kroll, D.J. (1999): Potential metabolic interaction between St. John's Wort and theophylline. *The Annals of Pharmacotherapy* 33, 502
206. Nicholson, A.N. and Pascoe, P.A. (1986): 5-Hydroxytryptamine and noradrenaline uptake inhibition: Studies on sleep in man. *Neuropharmacology* 25, 1079-1083
207. Nierenberg A.A., Burt, T., Matthews, J., Weiss, P (1999): Mania associated with St. John's Wort. *Biological Psychiatry* 46, 1707-1708
208. Nietsch, P. : *Hypericum perforatum* (Johanniskraut). wbn-Verlag Bingen/Rhein 1993
209. Nispel, J. (1994): Einfluß eines pflanzlichen Antidepressivums aus Johanniskrautextrakt auf die nächtliche Melatoninsekretion bei gesunden Probanden nach subchronischer Gabe: Wirkung von Lichtpulsen unterschiedlicher Beleuchtungsstärken. Dissertation, Universität Frankfurt am Main
210. O'Breasail, A.M., Argouarch, S. (1998): Hypomania and St. John's Wort. *Can L Psychiatry* 43, 746-747
211. Obach, R.S. (2000): Inhibition of human cytochrome P 450 enzymes by constituents of St. John's Wort, a herbal preparation used in the treatment of depression. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 294, 88-95
212. Ohgo, S., Nakatsuru, K., Ishikawa, E., Matsukura, S. (1991): Interleukin-1 (IL-1) stimulates the release of corticotropin releasing factor (CRF) from superfused rat hypothalamo-neurohypophyseal complexes (HNC) independently of the histaminergic mechanism. *Brain Research* 558, 217-223
213. Okpanyi, S.N., Lizba, H., Scholl, B.C., Miltenburger, H.G. (1990): Gynotoxizität eines standardisierten Hypericum-Extraktes. *Arzneimittelforschung/Drug Research* 40, 851
214. Okpanyi, S.N., Weischer, M.L. (1987): Tierexperimentelle Untersuchungen zur psychotropen Wirksamkeit eines Hypericum-Extraktes. *Arzneimittelforschung/Drug Research* 37, 10-13
215. Önder, S. (1995): Mechanisms of the analgesic effect of *Hypericum perforatum* L. M. Sc. Thesis, Anadolu University Eskisehir
216. Orth, H.C.J. (1999): Isolierung, Stabilität und Stabilisierung von Hyperforin und Identifizierung seines Hauptbauproduktes aus *Hypericum perforatum* L.. Dissertation, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen
217. Ostrowsky, E. (1988): Untersuchungen zur Analytik, <sup>14</sup>C-Markierung und Pharmakokinetik phenolischer Inhaltsstoffe von *Hypericum perforatum* L.. Dissertation, Philipps-Universität Marburg
218. Oswald, W.D: *Der Zahlenverbindungstest (ZVT)*. Handanweisung. Verlag Hofgreffe, Göttingen, Toronto, Zürich 1978
219. Owens, M.J., Nemeroff, C.B. (1994): Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clinical Chemistry* 40, 288-295
220. Öztürk, Y. (1997): Testing the antidepressant effects of hypericum species on animal models. *Pharmacopsychiatry* 30, 125-128
221. Öztürk, Y., Aydin, S., Beis, R., Baser, K.H.C., Berberoglu, H. (1996): Effects of *Hypericum perforatum* L. and *Hypericum calycinum* L. extracts on the central nervous system in mice. *Phytomedicine* 3, 137-144
222. Paul, I.A., Nowak., R., Layer, R., Popik, P., Skolnick, P. (1994): Adaptation of the N-methyl-D-Aspartate receptor complex following chronic antidepressant treatments, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 269, 95-102
223. Pellow, S., File, S.E. (1984): Multiple sites of action for anxiogenic drugs: Behavioral, electrophysiological and biochemical correlations. *Psychopharmacology* 83, 304-315
224. Perovic, S., Müller, W.E. (1995): Pharmacological profile of *Hypericum* extract. Effect on serotonin uptake by postsynaptic receptors. *Arzneimittel-Forschung* 45, 1145-1148
225. Pfeiffer, A., Branlt, V., Herz, A., Emrich, H.M. (1986): Psychotomimesis mediated by  $\kappa$  Opiate Receptors. *Science* 233, 774-776
226. Philipp, M., Kohnen, R., Hiller, K.O. (1999): *Hypericum* Extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: Randomised multicentre study of treatment for eight weeks. *British Medical Journal* 319, 1534-1538
227. Pitisuttuthum, P., Migasena, S., Suntharasamai, P. (1996): International conference on AIDS 1996 11 (1), 285, zitiert bei Mills u. Bone (2000)
228. Pocock, S.J.: *Clinical Trials*. Wiley, New York 1983
229. Polich, J. (1991): P 300 in clinical applications: Meaning, method and measurement. *American Journal of Electroencephalic Technology* 31, 201-231
230. Porsolt, R.D., Le Pichon, M., Jalfre, M. (1977): Depression: A new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 266, 730-732
231. Pressekonferenz 'Rationale Phytotherapie' Berlin, Dezember 1996. Veranstalter: Lichtwer Pharma GmbH

232. Quandt, J., Schmidt, U., Schenk, N. (1993): Ambulante Behandlung leichter und mittelschwerer depressiver Verstimmungen. *Der Allgemeinarzt* 2, 97-102
233. Raffa, R.B. (1998): Screen of receptor and uptake-site activity of hypericin component of St. John's wort reveals sigma receptor binding. *Life Sciences* 62, 265-270
234. Rayburn, W.F., Gonzalez, C.L., Christensen, H.D., Stewart, J.D. (2001): Effect of prenatally administered *Hypericum* (St. John's Wort) on growth and physical maturation of mouse offspring. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 184, 191-195
235. Regier D.A., Narrow, W.e., Rae, D.S., Manderscheid, R.W., Locke, B.Z., Goodwin, F.K. (1993): Epidemiological catchment area prospective 1-year prevalence rates of disorders and services. *Archives of General Psychiatry* 50, 85-94
236. Reinhard, K.H. (1991): Arzneipflanze Johanniskraut. *Nervenheilkunde* 10, 320.
237. Richardson, E. (1996): Synaptic effects of antidepressants. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 16 (Suppl. 2), 1S-7S
238. Riedel-Heller, S.G., Matschinger, H., Schork, A., Angermeyer, M.C. (2001): The utilization of antidepressants in community-dwelling and institutionalized elderly—Results from a representative survey in Germany. *Pharmacopsychiatry* 43, 6-12
239. Rigal, F., Eschali r, A., Devoize, J.L., Pechadre, J.C. (1983): Activities of five antidepressants in a behavioral pain test in rats. *Life Sciences* 32, 2965-2971
240. Ritschel, A.W., Ring, E.P., Siegel, E.G. (1975): Biopharmaceutical Factors influencing LD<sub>50</sub>. *Arzneimittelforschung (Drug Research)* 25, 853-856
241. Roby, C.A., Anderson, G.D., Kantor, E., Dryer, D.A., Burstein, A.H. (2000): St John's Wort: Effect on CYP 3A4 activity. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 67, 451-457
242. Rolli, M., Schäfer, C., M ller, W.E. (1995): Effect of *Hypericum* extract (LI 160) on neurotransmitter receptor binding and synaptosomal uptake systems. *Pharmacopsychiatry* 28, 207
243. Roose, S.P., Glassman, A.H., Giardina, E.G., Johnson, L.L., Walsh, B.T., Bigger, J.T. Jr. (1987): Cardiovascular effects of imipramine and bupropion in depressed patients with congestive heart failure. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 7, 247-51.
244. Ross, S.B., Renyi, A.L. (1975): Tricyclic antidepressant agents: I. Comparison of the inhibition of the uptake of <sup>3</sup>H-Noradrenaline and <sup>14</sup>C-5-Hydroxytryptamine in slices and crude synaptosome preparations of the midbrain-hypothalamus region of the rat brain. *Acta Pharmacologica Toxicologia* 36, 382-394
245. Roth, D. (1998): Bewertung von Phytopharmaka. *Deutsche Apotheker Zeitung* 138, 72-73
246. Ruschitzka, F., Meier, P.J., Turina, M., L scher, T.F., Noll, G (2000): Acute heart transplant rejection due to St John's Wort. *The Lancet* 355, 548
247. Sackett, D., Haynes, R., Taylor, D., Gibson, E., Roberts, R., Johnson, A.: Evidence-based Medicine. How to Practice & Teach EBM. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London 1997
248. Saletu, B. (1996): Pharmacodynamics and EEG. In: Krijzer, F., Herrmann, W.M. (eds): Advances in Pharmaco-EEG. Practical and theoretical considerations in preclinical and clinical studies. Zentrale Universit tsdruckerei, Free University of Berlin, Germany (Proceedings of the training Course of the 8 biennial IPEG-Meeting, Nov. 1994, Berlin, Germany; Textbook for the Training Course of the 9 biennial IPEG-Meeting, Sept. 1996, Prag, Czech Republic), pp 187-204
249. Saletu, B.: Psychopharmaka, Gehirntätigkeit und Schlaf. S. Karger, Basel, München, Paris 1976
250. Sara, G., Gordon, E., Kraiuhin, C., Coyle, S., Howson, A., Meares, R. J. (1994): The P300 ERP component: an index of cognitive dysfunction in depression? *Affective Disorders* 31, 29-38
251. Sargent, P.A., Kjaer, K.H., Bench, C.J., Rabiner, E.A., Messa, C., Meyer, J., Gunn, R.N., Grasby, P.M., Cowen, P.J. (2000): Brain Serotonin 1A receptor binding measured by positron emission tomography with [<sup>11</sup>C]WAY-100635: Effects of depression and antidepressant treatment. *Archives of General Psychiatry* 57, 174-180
252. Schellenberg, R., Sauer, S., Dimpfel, W. (1998): Pharmacodynamic effects of two different *Hypericum* extracts in healthy volunteers measured by quantitative EEG. *Pharmacopsychiatry* 31 (Suppl.), 44-53
253. Schempp, C.M., Ludtke, R., Winghofer, B., Simon, J.C. (2000): Effect of topical application of *Hypericum perforatum* extract (St. John's wort) on skin sensitivity to solar simulated radiation. *Photodermatology Photoimmunology Photomedicine* 16, 125-128.
254. Schempp, C.M., Pelz, K., Wittmer, A., Sch pf, E., Simon, J.C. (1999): Antibacterial activity of Hyperforin from St John's Wort, against multiresistant staphylococcus aureus and gram-positive bacteria. *The Lancet* 353, 2129
255. Schey, K.I., Patat, S., Chignell, C.F., Datillo, M., Wang, R.H., Roberts, J.E. (2000): Photooxidation of lens alpha-crystallin by Hypericin. *Photochemistry and Photobiology* 72, 200-203

256. Schildkraut, J.J. (1965): The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *American Journal of Psychiatry* 122, 509-522
257. Schimmer, O. (1989): *Hypericum perforatum*, Johanniskraut. Vom Nutzen und Risiko einer alten Arzneipflanze. *Therapeutikon* 2, 76-81
258. Schimmer, O. (1992): Substanzen mit genotoxischer, kanzerogener und teratogener Potenz in Pflanzen und pflanzlichen Arzneimitteln. *Internistische Praxis* 32, 609-619
259. Schimmer, O., Kruger, A., Paulini, H., Haefele, F. (1994): An evaluation of 55 commercial plant extracts in the Ames mutagenicity test. *Pharmazie* 49, 448-51
260. Schimmer, O., Leimeister, U. (1989): The SCE-inducing potency of the furoquinoline alkaloid, gamma-fagarine, and a gamma-fagarine-containing tincture from *Rutae Herba*, in cultured human lymphocytes. *Mutagenesis* 4, 467-470
261. Schmidt, U., Maisenbacher, J., Harrer, G., Kuhn, U. (1995): Antidepressive Therapie mit Johanniskraut. *Therapiewoche* 2, 106-112
262. Schmidt, U., Sommer, H. (1993): Johanniskraut-Extrakt zur ambulanten Therapie der Depression. *Fortschritte der Medizin* 19, 339-342
263. Schmidt, U., Schenk, N., Schwarz, I. (1989): Zur Therapie depressiver Verstimmungen. *Psycho* 15, 665-671
264. Schneck, C. (1998): St. John's Wort and Hypomania. *Journal of Clinical Psychiatry* 59, 12
265. Scholz, E. (1994): Pflanzliche Gerbstoffe. *Deutsche Apotheker Zeitung* 134, 3167-3179
266. Schrader, E. (2000): Equivalence of St John's wort extract (Ze 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild-moderate depression. *International Clinical Psychopharmacology* 15, 61-68
267. Schrader, E., Meier, B., Brattström, A. (1998): *Hypericum* treatment of mild-moderate depression in a placebo-controlled study. A prospective, double-blind, randomized placebo-controlled, multicentre study. *Human Psychopharmacology*, 13, 163-169
268. Schulz, H., Jobert, M. (1993): Der Einfluß von Johanniskraut-Extrakt auf das Schlaf-EEG bei älteren Probandinnen. *Nervenheilkunde* 12, 323-327
269. Schulz, V. (1995): Johanniskraut als pflanzliches Antidepressivum, 159-175. In: Loew, D., Rietbrock, N. (Hrsg.): *Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung*. Steinkopff
270. Schulz, V. (1999): Stellenwert von *Hypericum*-Extrakten in der Therapie leichter bis mittelschwerer Depressionen. In: Loew, D., Blume, H., Dingermann, T. (Hrsg.) *Phytopharmaka-Forschung und klinische Anwendung*. Steinkopff-Verlag, Darmstadt
271. Schulz, V. (2001): Incidence and Clinical Relevance of the Interactions and Side Effects of *Hypericum* Preparations. *Phytomedicine* 8, 152-160
272. Schulz, V., Hänsel, R., Tyler, V.E. : *Rational phytotherapy*, 4th Edition. Springer. Berlin, Heidelberg, New York 2000
273. Sharpley, A.L., Mc Gavin, C.L., Whale, R., Cowen, P.J. (1998): Antidepressant-like effect of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) on the sleep polysomnogram. *Psychopharmacology* 139, 286-287
274. Shelton, R.C., Keller, M.B., Gelenberg, A., Dunner, D.L., Hirschfeld, R., Thase, M.E., Russell, J., Lydiard, R.B., Crits-Cristoph, P., Gallop, R., Todd, L., Hellerstein, D., Goodnick, P., Keitner, G., Stahl, S.M., Halbreich, U. (2001): Effectiveness of St John's wort in major depression: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 285, 1978-1986
275. Shipochliev, T (1984): Uterotonic action of extracts from a group of medicinal plants (in Bulgarian). *Vet Med. Nauki*. 18, 94-98
276. Siegers, C.P., Biel, S., Wilhelm, K.P. (1993): Zur Frage der Phototoxizität von *Hypericum*. *Nervenheilkunde* 12, 320-322
277. Simmen, U., Burkard, W., Berger, K., Schaffner, W., Lundstrom, K. (1999): Extracts and constituents of *Hypericum perforatum* inhibit the binding of various ligands to recombinant receptors expressed with the Semliki Forest virus system. *Journal of Receptor and Signal Transduction Research* 19, 59-74
278. Singer, A., Wonnemann, M., Muller, W.E. (1999): Hyperforin, a major antidepressant constituent of St. John's Wort, inhibits serotonin uptake by elevating free intracellular Na<sup>+</sup>. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 290, 1363-1368
279. Sleight, A.J., Boess, F.G., Bourson, A., Sibley, D.R., Monsma, F.J. Jr. (1997): 5-HT<sub>6</sub> and 5-HT<sub>7</sub> receptors: Molecular biology, functional correlates and possible therapeutic indications. *DN&P* 10, 241-224
280. Smith, R.S. (1991): The macrophage theory of depression. *Medical Hypotheses* 35, 298-306
281. Sommer, H. (1991): Besserung psychovegetativer Beschwerden durch *Hypericum* im Rahmen einer multizentrischen Doppelblindstudie. *Nervenheilkunde* 10, 308-310
282. Spiegel K., Kalb, R., Pasternak, G.W. (1983): Analgesic activity of tricyclic antidepressants. *Annals of Neurology* 13, 462-465

283. Squires, R.F., Saederup, E. (1988): Antidepressants and metabolites that block GABA<sub>A</sub> receptors coupled to 35S-t-butylbicyclophosphorothionate binding sites in rat brain. *Brain Research* 441, 15-22
284. Staffeldt, B., Kerb, R., Brockmöller, J., Ploch, M., Roots, I. (1993). Pharmakokinetik von Hypericin und Pseudohypericin nach oraler Einnahme des Johanniskraut-Extraktes LI 160 bei gesunden Probanden. *Nervenheilkunde* 12, 331-338
285. Stassen, H.H., Angst, J., Delini-Stula, A. (1996): Delayed onset action of antidepressant drugs? Survey of results of Zurich meta-analyses. *Pharmacopsychiatry* 29, 87-96
286. Steiger, A., Holsboer, F. (1997): Neuropeptides and human sleep. *Sleep* 11, 1038-1052
287. Steru, L., Chermat, R., Thierry, B., Simon, P. (1985): The Tail Suspension Test: A new method for screening antidepressant activity in mice. *Psychopharmacology* 85, 367-370
288. Stevinson, C., Ernst, E. (1999): Safety of Hypericum in patients with depression. A comparison with conventional antidepressants. *CNS Drugs* 11, 125-132
289. Stock, S. (1992): <sup>14</sup>C-Markierung und Pharmakokinetik von Naphthodianthronen aus *Hypericum perforatum* L. sowie Untersuchungen zur Analytik von *Oleum hyperici*. Dissertation, Universität Marburg
290. Sumner, B., Fink, G (1995): Estrogen increases the density of 5-hydroxy-tryptamine<sub>2A</sub> Receptors in cerebral cortex and nucleus accumbens in the female rat. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 54, 15-20
291. Suzuki, O., Katsumata, Y., Chari, M., Klapfenberger, R., Wagner, H. (1981): Inhibition of type A and type B Monoamine Oxidase by naturally occurring xanthenes. *Planta Medica* 42, 17-21
292. Suzuki, O., Katsumata, Y., Oya, M., Bladt, S., Wagner, H. (1984): Inhibition of monoamine oxidase by Hypericin. *Planta Medica* 50, 272-274
293. Tejedor-Real, P., Mico, J.A., Maldonado, R., Roques, B.P., Gibert-Rahola, J. (1995): Implication of endogenous opioid system in the learned helplessness model of depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 52, 145-152
294. Teufel-Mayer, R., Gleitz, J. (1997): Effects of long-term administration of *Hypericum* extracts on the affinity and density of the central serotonergic 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> receptors. *Pharmacopsychiatry* 30 (Suppl.), 113-116
295. Thiede, H.-M., Walper, A. (1993): MAO- und COMT-Hemmung durch *Hypericum*-Extrakte und Hypericin. *Nervenheilkunde* 12, 346-348
296. Thiele, B., Brink, I., Ploch, M. (1993): Modulation of cytokine expression by hypericum extract. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 7, (Suppl 1) S60-2
297. Thompson, C., Baird, C.J., Almeida, O.F.X. (1985): The effect of desipramine upon melatonin and cortisol secretion in depressed and normal subjects. *British Journal of Psychiatry* 147, 389-393
298. Tuomisto, J., Mannisto, P. (1985): Neurotransmitter regulation of anterior pituitary hormones. *American Society of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 37, 249-311
299. Turner, R.A. (1965): Screening methods in Pharmacology. Academic Press, New York, 298
300. Ueno, I., Nakano, N., Hirono, I. (1983) : Metabolic fate of <sup>14</sup>C-Quercetin in the ACI rat. *Japanese Journal of Experimental Medicine* 53, 41
301. Vandenberghe, A., Zanoli, P., Puia, G., Truzzi, C., Kamuhabwa, A., De Witte, P., Merlevede, W., Baraldi, M. (2000): Evidence that total extract of *Hypericum perforatum* affects exploratory behavior and exerts anxiolytic effects in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 65, 627-633
302. Vandoolaeghe, E., van Hunsel, F., Nuyten, D., Maes, M. (1998): Auditory event related potentials in major depression: Prolonged P300 latency and increased P200 amplitude. *Journal of Affective Disorder* 48, 105-113
303. Volz, H.-P. (1997): Controlled clinical trials of *Hypericum* extracts in depressed patients - an overview. *Pharmacopsychiatry* 30 (Suppl.), 72-76
304. Volz, H.-P. (1998): Johanniskraut (*Hypericum perforatum*). In: Barocka (Hrsg.): *Psychopharmakotherapie in Klinik und Praxis*. Schattauer, Stuttgart, New York, 175-191
305. Volz, H.-P., Laux, P (2000): Potential treatment for subthreshold and mild depression: A comparison of St. John's Wort extracts and fluoxetine. *Comprehensive Psychiatry* 41, 133-137
306. Vorbach, E.U., Arnoldt, K.-H., Hübner, W.-D. (1997): Efficacy and tolerability of St. John's Wort extract LI 160 versus imipramine in patients with severe depressive episodes according to ICD-10. *Pharmacopsychiatry* 30 (Suppl.), 81-85
307. Vorbach, E.U., Hübner, W.-D., Arnoldt, K.-H. (1993): Wirksamkeit und Verträglichkeit des *Hypericum*-Extraktes LI 160 im Vergleich mit Imipramin. *Nervenheilkunde* 12, 290-296
308. Wagner, H., Bladt, S. (1993). Pharmazeutische Qualität der *Hypericum*-Extrakte. *Nervenheilkunde* 12, 362-366

309. Weber, N.D., Murray, B.K., North, J.A., Wood, S.G. (1994): The antiviral agent Hypericin has in vitro activity against HSV-1 through non-specific association with viral and cellular membranes. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 5, 83-90
310. Wentworth, J.M., Agostini, M., Love, J., Schwabe, J.W., Chatterjee, V.K.K. (2000): St John's Wort, a herbal Antidepressant, activates the Steroid X Receptor. *Journal of Endocrinology* 166, R11-R16
311. Wetterberg, L. (1977): Melatonin in Serum. *Nature* 269, 646
312. Wetterberg, L., Aperia, B., Beck-Friis, J., Kjellman, B.F., Ljunggren, J.-G., Nilsson, A., Petterson, U., Tham, A., Uden, F. (1982): Melatonin and cortisol levels in psychiatric illness. *Lancet* ii, 100
313. Wheatley, D. (1997): LI 160, an extract of St. John's Wort, versus amitriptyline in mildly to moderately depressed outpatients - A controlled 6-week clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 30 (Suppl.), 77-80
314. Wheatly, D., Smith, D (eds.): *Psychopharmacology of Cognitive and Psychiatric Disorders in the Elderly*. London: Chapman and Hall 1997
315. Williams, J.W., Mulrow, C.D., Chiquette, E., Hitchcock Noel, P., Aguilari, C., Cornell, J. (2000): A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: Evidence report summary clinical guideline, Part 2. *Annals of Internal Medicine* 132, 743-756
316. Willner, P. (1991): Animal models as simulations of depression. *Trends in Pharmacological Sciences* 12, 131-136
317. Winterhoff, H., Butterweck, V., Nahrstedt, A., Gumbinger, H.G., Schulz, V., Erping, S., Boahammer, F., Wieligmann, A. (1995): Pharmakologische Untersuchungen zur antidepressiven Wirkung von *Hypericum perforatum* L. In: Loew, D., Rietbroek, N. (Hrsg.): *Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung*. Steinkopff Verlag, Darmstadt, 39-56
318. Winterhoff, H., Hambrügge, M., Vahlensieck, U (1993): Testung von *Hypericum perforatum* L. im Tierexperiment. *Nervenheilkunde* 12, 341-345
319. Wirz, A., Simmen, U., Heilmann, J., Calis, I., Meier, B., Sticher, O. (2000): Bisanthraquinone glycosides of *Hypericum perforatum* with binding inhibition to CRH-1 receptors. *Phytochemistry* 55, 941-947
320. Witte, B., Harrer, G., Kaptan, T., Podzuweit, H., Schmidt, U. (1995): Behandlung depressiver Verstimmungen mit einem hochkonzentrierten *Hypericum*präparat. *Fortschritte der Medizin* 28, 404-408
321. Woelk, H. (2000): Comparison of St John's wort and imipramine for treating depression: Randomised controlled trial. *British Medical Journal* 321, 536-539
322. Woelk, H., Burkard, G., Grünwald, J (1993): Nutzen und Risikobewertung des *Hypericum*-Extraktes LI 160 auf der Basis einer Drug-Monitoring-Studie mit 3250 Patienten. *Nervenheilkunde* 12, 308-313
323. Wonnemann, M., Schäfer, C., Müller, W.E. (1997): Effects of *Hypericum* extracts on glutamergic and GABAergic receptor systems. *Pharmacopsychiatry* 30, 237
324. Wonnemann, M., Singer, A., Muller, W.E. (2000): Inhibition of synaptosomal uptake of  $^3\text{H}$ -L-glutamate and  $^3\text{H}$ -GABA by hyperforin, a major constituent of St. John's Wort: The role of amiloride sensitive sodium conductive pathways. *Neuropsychopharmacology* 23, 188-197
325. Yatham, L.N., Steiner, M. (1993): Neuroendocrine probes of serotonergic function: A critical review. *Life Sciences* 53, 447-463
326. Yu, P.H. (2000): Effect of the *Hypericum perforatum* extract on serotonin turnover in the mouse brain. *Pharmacopsychiatry* 33, 60-65
327. Zerssen, D.v. (1986): Bf-S Befindlichkeitsskala. In: CIPS Collegium Internationale Psychiatriae Scalarum (eds). *Internationale Skalen für Psychiatrie*, Beltz Test GmbH
328. Zerssen, D.v. (1986): B-L Beschwerdenliste. In: CIPS Collegium Internationale Psychiatriae Scalarum (eds). *Internationale Skalen für Psychiatrie*, Beltz Test GmbH
329. Zerssen, D.v. (1986): D-S Depressivitätsskala. In: CIPS Collegium Internationale Psychiatriae Scalarum (eds). *Internationale Skalen für Psychiatrie*, Beltz Test GmbH
330. Zobel, A.W., Nickel, T., Kunzel, H.E., Ackl, N., Sonntag, A., Ising, M., Holsboer, F. (2000): Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: The first 20 patients treated. *Journal of Psychiatric Research* 34, 171-181
331. Zschocke, S.: *Klinische Elektroenzephalographie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1995
332. Zung, W.W.K. (1965): A self-rating depression Scale. *Archives Gen. Psychiatry* 12, 63-70



## 9 Anhang

### Vergleichsstudien Hypericum versus Placebo / Standard-Antidepressiva

Übersicht über die bisher publizierten doppelblinden kontrollierten klinischen Studien mit Hypericum-Extrakten bei der Diagnose "Depression". Die Gliederung erfolgte nach dem Publikationsjahr, dem eingesetzten Johanniskrautpräparat und der Art der Kontrollgruppe. Auf fehlende Angaben in den Publikationen wird nicht explizit hingewiesen.

**Legende:** BEB = Beschwerdeerfassungsbogen, Bf-S = Befindlichkeitsskala (n. v. Zerssen), B-L = Beschwerdenliste (n. v. Zerssen), CGI = Clinical Global Impressions, dbl = doppelblind, Drop-outs = vorzeitige Ausscheider, D-S = Depressivitätsskala (n. v. Zerssen), DSM = Diagnostical and Statistical Manual of Mental Diseases, D 2 = Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (n. v. Brickenkamp), EKG = Elektrokardiogramm, HAMD = Hamilton Depressions Scale, HAMA = Hamilton-Angstskala, HDS = Gesamtscore in der HAMD, ICD = International Classification of Diseases, KAI = Kurztest für Basisgrößen der allgemeinen Informationsverarbeitung, MADRS = Montgomery-Asberg-Depressionsskala, mz = multizentrisch, random. = randomisiert, SBB=Selbstbeurteilungsbogen, SB-S = Subjektive Beschwerdenskala, STAI = Stait-Trait-Anxiety-Inventory, UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkungen, VAS = visuelle Analogskala, WDG = Wiener Determinationsgerät, Wo = Wochen.

Autor Jahr	① Design ② Prüftentren: ③ Dauer	① Fallzahl ② Einschlußkriter. / Diagn.-Klassifikation ③ mittl. Eingangs-HDS	Gruppen, Präparat Dosis [mg/d] / Gesamt-Hypericin [mg/d]	Zielparameter: ► Wirksamkeit ► Verträglichkeit
- 1 - Schmidt et al. 1989	① dbl ② mz ③ 4 Wo	① n=40  HDS >16 ② ICD-9: 290.2 296.0 296.1 298.0 300.0 300.4 ③ HDS 29,5	V Psychotonin®M 3x30 Tr. / 0,75  P Placebo	► HAMD STAI SBB  ► UAW
- 2 - Harrer et al. 1991	① dbl, random. ② mz ③ 6 Wo	① n=120 ② HDS zw. 16 u. 20 (Untergruppe n=22 mit HDS> 20) ICD-9: 304.4 309.9 ③ HDS 20,9	V Psychotonin®M 3x30 Tr. / 0,75  P Placebo	► HAMD HAMA D-S Globalurteil d. Pat. zur Verträglichk. u. klin. Zustandsänderung  ► UAW

Teil 1:

Hypericum versus Placebo

Ergebnisse: Wirksamkeit	Ergebnisse: Verträglichkeit	
<p>HDS- Abfall nach 4 Wo: V: von 29,25 auf 9,75 P: von 29,5 auf 19,5 ; Gruppenuntersch. zw. 2. u. 4. Wo sign. zu- gunsten V. HAMD- Responderquote nach 4 Wo: V: 63% (10 / 16) P: 33% ( 4 / 12). STAI-Score-Abfall (n. 4 Wo) X1: V: 20%, P: 12% X2: V: 21%, P: 11%, jedoch erreichen nur 4 Pat. der Verumgruppe Normbereich (0 Pat. in Placebogruppe).</p>	<p>Keine UAW unter V, Verträglichkeit d. Verums als gut bis sehr gut beurteilt. Drop-outs: V: n=2 P: n=1</p>	- 1 -
<p>HDS-Abfall n. 6 Wo: V: um 58%, von 21,6 auf 8,9 P: um 18% von 20,9 auf 16,1. HAMD-Responderrate: V: 66% P: 25% signif. zugunst. V. HAMA-Ges.score-Abfall: V: um 59%, von 11,9 auf 4,5 P: um 27%, von 12,1 auf 8,1 ; signif. zugunst. V. D-S-Ges.score-Abfall: V: um 54% von 11,7 auf 4,9 P: um 35%, von 12,7 auf 8,1.</p>	<p>1 Verumpat: Übelkeit / Brechreiz 80,0% d. Verumgruppe beurteilen Verträglichkeit als "sehr gut" (Placebogruppe: 80,4%) Drop-outs: V: n=3 P: n=9</p>	- 2 -

Autor Jahr	① Design ② Prüfbrenn: ③ Dauer	① Fallzahl ② Einschlulskriter. / Diagn.-Klassifikation ③ mittl. Eingangs-HDS	Gruppen, Präparat Dosis [mg/d] / Gesamt-Hypericin [mg/d]	Zielparameter: ➤ Wirksamkeit ➤ Verträglichkeit
- 3 -  Halama 1991	① dbl, random. ② mz ③ 4 Wo	① n=50 ② HDS zw. 16 u. 20 ICD-9: 300.4 309.0 ③ HDS 18,0	V LI 160 (Jarsin®300) 3x300 / 1,08  P Placebo	➤ HAMD CGI B-L 5 typ.vegetat. Symptome  ➤ UAW
- 4 -  Sommer 1991	① dbl ② mz ③ 4 Wo	① n=62 (Zwischen- auswertung) ② HDS zw. 16 u. 20 ICD-9: 300.4 309.0 ③ HDS 14,8	V LI 160 (Jarsin®300) 3x300 / 1,08  P Placebo	➤ HAMD 4 typ. vegetat. Begleit- symptome  ➤ UAW
- 5 -  Quandt et al. 1993	① dbl, random. ② mz ③ 4 Wo	① n=88 ② HAMD >15 ICD-9: leichte bis mittelschwere neurot. o. reaktive Depress. ③ HDS 17,3	V Psychotonin®M 3x30 Tr. / 0,75  P Placebo	➤ HAMD Symptomliste zur Selbst- beurteilung  ➤ UAW
- 6 -  Lehrl et al. 1993	① dbl, random. ② mz ③ 4 Wo	① n=50 ② HAMD zw 16 u. 26 ICD-9: 300.4 309.0 ③ HDS 21,6	V LI 160 (Jarsin®300) 3x300 / 1,08  P Placebo	➤ HAMD HAMA SB-S CGI KAI  ➤ UAW
- 7 -  Schmidt und Sommer 1993	① dbl, random. ② mz ③ 6 Wo	① n=65 ② HAMD zw. 16 u. 20 ICD-9: 300.4 309.0 ③ HDS 16,4	V LI 160 (Jarsin®300) 3x300 / 1,08  P Placebo	➤ HAMD WDG D2  ➤ UAW

Ergebnisse: Wirksamkeit	Ergebnisse: Verträglichkeit	
<p>HAMD- Responderquote nach 4 Wo: V: 50% (13 / 25) P: 0% ( 0 / 25); signif. zugunsten V. B-L: Untersch. im Score-Abfall nach 4 Wo signif. zugunsten V . CGI: 60% aus V "deutlich gebessert" (12% aus P); signif. Besserung d. psychovegetat. Begleitsymptome gegenüber P, bes. "Müdigkeit".</p>	<p>1 Verumpat: unspezif. gastrointest. Beschwerden. Keine Drop-outs</p>	- 3 -
<p>HDS-Abfall n. 4 Wo: V: von 14,8 auf 6,8 P: von 14,7 auf 11,2 ; signif. Untersch. zugunst. V . Bes. Sympt. "Herzbeschwerden" in V gebessert (um 64%) (P: 30%) u. "Schlafstörg." in V: 42%, in P: 12%.</p>	Keine UAW	- 4 -
<p>HDS-Abfall n. 4 Wo: V: um 71%, von 17,8 auf 5,2 P: um 10%, von 17,3 auf 15,5 ; signif. Gruppenuntersch. zugunst. V. HAMD-Resp.quote: V: 70% (29 / 41), P: 7% ( 3 / 44). Selbstbeurteilungs-Symptomliste: unter V bes. Symptome "Konzentr.schwäche", "Schlaflosigkeit", "Interessenverlust", "Kopfschmerzen" u. "Herzklopfen" gebessert.</p>	Keine UAW Drop-outs: V: n=3	- 5 -
<p>HDS-Reduktion n.4 Wo: V: um 27%, von 23,7 auf 17,4 P: um 22%, von 21,6 auf 16,8 ; kein sign. Untersch. zw. den Gruppen. HAMD-Responder n. 4 Wo: V: 16% (4 / 23), P: 8% (2 /25). HAMA-Ges.score-Abfall n. 4 Wo: V: um 23%, von 28,5 auf 21,9 P: um 30%, von 30,1 auf 20,9 ; kein signif. Gruppenuntersch. SB-S-Reduktion n.4 Wo: V: von 39,7 auf 34,5 P: von 41,2 auf 37,7. CGI: V: 41% "viel / sehr viel besser" (P: 25%) KAI: keine signif. Grupp.untersch.; tendenz. Vorteile f. V.</p>	Drop-outs: V: n=2	- 6 -
<p>HAMD-Responderquote n. 6 Wo: V: 66% (21 / 32), P: 28% ( 9 / 32). WDG: sowohl V als auch P verbessern sich um 2 Tempostufen. Dies entspricht dem bekannten Trainingseffekt. D2: Leistungsverbesserungen in beiden Gruppen entsprechen bekanntem Übungseffekt.</p>	<p>Zwei UAW unter Verum: 1 Pat.: Hautrötung, Juckreiz 1 Pat.: Müdigkeit Drei UAW unter Placebo: Müdigkeit, Magenschmerzen, Ödeme Drop-outs: P: n=1</p>	- 7 -

Autor Jahr	① Design ② Prüfcentren ③ Dauer	① Fallzahl ② Einschlußkriter. / Diagn.-Klassifikation ③ mittl. Eingangs-HDS	Gruppen, Präparat Dosis [mg/d] / Gesamt-Hypericin [mg/d]	Zielparameter: ➤ Wirksamkeit ➤ Verträglichkeit
- 8 -  Harrer u. Sommer 1993	① dbl, random. ② mz ③ 4 Wo	① n=105 ② ICD-9: 300.4 309.0 ③ HDS 15,8	V LI 160 (Jarsin®300) 3x300 / 1,08  P Placebo	➤ HAMD
- 9 -  Hänsgen et al. 1993	① dbl, random. Wartegrup- pendesign ② mz ③ 6 Wo	① n=72 ② HDS >16 DSM-III-R: "Major Depression" ③ HDS 20,4	V LI 160 (Jarsin®300) 3x300 / 2,7  P Placebo  5.u. 6. Wo beide Gruppen Verum	➤ HAMD D-S CGI BEB  ➤ UAW
- 10 -  Hübner et al. 1993	① dbl, random. ② monozentr. ③ 4 Wo	① n=39 ② ICD-9: 300.4 309.0 ③ HDS 12,4	V LI 160 (Jarsin®300) 3x300 / 2,7  P Placebo	➤ HAMD B-L CGI typ.veget.Begleit- symptome ➤ UAW
- 11 -  Witte et al. 1995	① dbl ② mz ③ 6 Wo	① n=97 ② HAMD >16 ICD-10: F.32.1 "depress.Episode" ③ HDS 24,6 in Verum- gruppe	V Psychotonin forte 2x100-120 / 1,0  P Placebo	➤ HAMD D-S STAI CGI Selbstbeurteilungsbogen

Ergebnisse: Wirksamkeit	Ergebnisse: Verträglichkeit	
<p>HDS-Reduktion n. 4 Wo: V: um 55%, von 15,8 auf 7,2 P: um 29%, von 15,8 auf 11,3 ; signif. Gruppenuntersch. zugunst. V. HAMD-Responder n. 4 Wo: V: 67% (28/42), P: 28% (13/47). Bes. Items "depress. Verstimmung", "Einschlafstörungen" u. "psych. Angst" in Verumgruppe gebessert.</p>	<p>Unter Verum 2 Pat.: Hautrötung, Juckreiz, Müdigkeit Drop-outs: V: n=2 P: n=7</p>	- 8 -
<p>HDS-Abfall n. 6 Wo.: V: um 58%, von 21,8 auf 9,2 P: um 28%, von 20,4 auf 14,7 ; Kontinuierl. Score-Abfall bis 6. Wo (5.u.6. Wo beide Gruppen Verum). Sign. Untersch. zw. V u. P zw. 2. u. 4. Wo zugunsten V. HAMD-Resp.rate n. 4 Wo: V: 81% (27 / 33) P: 26% ( 9 / 34). D-S-Score-Abfall: signif. Gruppenuntersch. zugunst. V. CGI: deutl. Überlegenheit der Verumgruppe. BEB: signif. Untersch. zw. V u. P von 2. zu 4.Wo zugunst. V.</p>	<p>1 Verumpat.: Schlafstörungen 2 Placebopat.: Gastrointest. Beschw. Drop-outs: V: n=1 P: n=4</p>	- 9 -
<p>HDS-Abfall n. 4 Wo: signif. Untersch. zugunst. V . HAMD-Responderquote n. 4 Wo: V: 70%, P: 47%; sign. Untersch. zug. V. B-L: Score-Abfall n. 4 Wo: V: um 57%, von 15,7 auf 6,8 P: von 16,7 auf 16,9. CGI: deutl. Vorteile für V.</p>	keine UAW	- 10 -
<p>HDS-Abfall n. 6 Wo: V: um 68%, von 24,6 auf 7,9 P: um 54% ; signif. Gruppenuntersch. zugunst. V. HAMD-Resp.quote: V: 79% (31 / 39), P: 56% (18 / 33) ; signif. für V. D-S-Score-Abfall n. 6 Wo: V: um 69%, P: um 41%. STAI X1 u. X2: Abnahme der Mittelwerte unter V um 38% u. 39%, unter P: um 19% u. 20%. Hälfte d. Verumpat. erreicht Normbereich (P: weniger als 25%). CGI: Item I: "Schweregrad d. Krankheit": unter V: 51% "überhaupt nicht krank" (unter P: 12%); Item II: "Zustandsänderung": unter V: 67% "sehr viel besser" (30% unter P), Untersch. zw. V u. P signif. zugunst. V.</p>	<p>Keine UAW, 97% d. Verumpat.: "gute Verträglichkeit" Drop-outs: V: n=9 P: n=13</p>	- 11 -

Autor Jahr	① Design ② Prüfcentren ③ Dauer	① Fallzahl ② Einschlusskriter. / Diagn.-Klassifikation ③ mittl. Eingangs-HDS	Gruppen, Präparat Dosis [mg/d] / Gesamt-Hypericin [mg/d]	Zielparameter: ► Wirksamkeit ➤ Verträglichkeit
- 12 -  Laakmann et al. 1998	① dbl, random. dreiarmig ② mz ③ 6 Wo	① n=147 ② HAMD >17 DSM-IV: leichte bis mittelschw. Depr., einzelne o. rezidiv. Episode ③ HDS 21,5	Va WS 5572 (Neuroplant®) 3x300 / 5% Hyperforin  Vb WS 5573 3x300 / 0,5% Hyperforin  P Placebo	► HAMD D-S CGI Global assessment  ➤ UAW Basislaborparameter
- 13 -  Schrader et al. 1998	① dbl, random ② mz ③ 6 Wo	① n=159 ② HDS 16 - 24 ICD-10: F. 32.0 F. 32.1 ③ HDS V: 20,1 P: 18,8	V ZE 117 (Remotiv®) 2x250 / 1,0  P Placebo	► HAMD CGI Visuelle Analogskala zur Selbstbeurteilung (VAS)  ➤ UAW Basislaborparameter
- 14 -  Kalb et al. 2001	① dbl, random ② mz ③ 6 Wo	① n=72 ② HDS >16 DSM-IV: 296.21 296.22 296.31 296.32 ③ HDS V: 19,7 P: 20,1	V WS 5572 (Neuroplant®300) 3x300 / 1,5 % Hyperforin  P Placebo	► HAMD CGI D-S globales Patienten- Selbst-Assessment  ➤ UAW Basislaborparameter



Ergebnisse: Wirksamkeit	Ergebnisse: Verträglichkeit	
<p>HDS-Reduktion n. 6 Wo: Va: um 49%, von 20,9 auf 10,7 Vb: um 42%, von 20,3 auf 11,8 P: um 37%, von 21,2 auf 13,3; nur zw. Va u. P signif. Untersch. zugunst Va; signif. Abhängigkeit d. Score-Abfalls vom Hyperforin- gehalt .</p> <p>HAMD-Responder: Va: 49% (24 / 49) Vb: 39% (19 / 49) P: 33% (16 / 49).</p> <p>D-S-Ges.score-Abfall: signif. Gruppenuntersch. zw. Va u. P zugunst. Va.</p> <p>CGI: Item I: Zu Studienbeginn 80% aller Pat. "mäßig" bis "deutl. krank"; nach 6 Wo noch in V.a: 31%, in Vb: 39%, in P: 55%; signif. f. Va versus P; Item II: Signif. U. zw. V.a u. P zugunst. V.a.</p>	<p>In V.a geben 29% der Pat., in V.b 29% und in P 31% UAW an. Bes. Kopfschmerzen (n=5, nur unter P), Bronchitis (n=6) und Er- kältungssymptome (n=9).</p> <p>Drop-outs: Va: n=2 P: n=3</p>	- 12 -
<p>HDS-Reduktion nach 6Wo: V: um 48% von 20,1 auf 10,5 P: um 5% von 18,8 auf 17,9; signifk. Vorteil f. V.</p> <p>HAMD-Responder n. 6Wo: V: 56% P: 15%.</p> <p>CGI: signif. Unterschied d. Items I, II u. III zw. den Gruppen zugunsten d. Verumgruppe n. 6Wo.</p> <p>VAS: signif. Unterschied zugunsten d. V n. 6Wo.</p>	<p>8% der Patienten in V berichten UAW gastrointest. Unverträgl. (n=2) je 1x Diarrhoe, Mundtrockenheit, Melancholie, akute Verschlechterg. der Befindlichkeit</p> <p>6% der Pat. in P geben 5 UAW an gastrointest. Beschw. (n=3) je 1x Parästhesien u. Synkope</p> <p>Drop-outs aufgr. UAW: A: n=1, B: n=2</p>	- 13 -
<p>HDS-Reduktion nach 6Wo: V: um 55% von 19,7 auf 8,9 P: um 30% von 20,1 auf 14,4; signifk. Vorteil f. V.</p> <p>HAMD-Responder n. 6Wo: V: 62% P: 43%, kein signif. Gruppen- unterschied.</p> <p>bezogen auf das Kriterium Response &gt;60% HDS-Abfall: V: 51% P: 17%, signif. Vorteil f. V.</p> <p>CGI: signif. Untersch. d. Items I und II zugunsten V.</p> <p>D-S: signif. Vorteil f. V.</p>	<p>In V geben 8% d. Pat. 3 UAW an (Sinusitis, Bronchitis, Erkältung) In P geben 6% d. Pat 2 UAW an (Bronchitis, Gastroenteritis)</p> <p>Drop-outs: n=8</p>	- 14 -

Autor Jahr	① Design ② Prüfbrennen ③ Dauer	① Fallzahl ② Einschlusskriter. / Diagn.-Klassifikation ③ mittl. Eingangs-HDS	Gruppen, Präparat Dosis [mg/d] / Gesamt-Hypericin [mg/d]	Zielparameter: ➤ Wirksamkeit ➤ Verträglichkeit
- 15 -  Shelton et al. 2001	① dbl, random ② mz ③ 8 Wo	① n=200 ② HDS >20 DSM-IV: Major Depr. Disord. erste o. rezidiv. Epis. ohne psychot. Sympt. ③ k. A.	V Hypericum-Extrakt (Lichtwer Pharma) 3x300; wenn nach Wo keine adäquate Response, Dosiserhöhung auf 4x300  P Placebo	➤ HAMD HAMA CGI BDI  ➤ UAW Basislaborparameter

## Teil 2:

## Hypericum versus Standard-Antidepressiva

Autor Jahr	① Design ② Prüfbrennen ③ Dauer	① Fallzahl (n) ② Einschlusskriter./ Diagn.-Klassifikation ③ mittl. Eingangs-HDS	Gruppen, Präparat Dosis [mg/d] / Ges.-Hypericin [mg/d]	Zielparameter: ➤ Wirksamkeit ➤ Verträglichkeit
- 16 -  Vorbach et al. 1993	① dbl, random. ② mz ③ 6 Wo	① n=135 ② DSM-III-R: 296.2 296.3 300.4 309.0  ③ A: HDS 20,2 B: HDS 19,4	A: LI 160 (Jarsin®300) 3x300 / 2,7  B: Imipramin 3x25	➤ HAMD D-S CGI  ➤ UAW Basislaborparameter

Ergebnisse: Wirksamkeit	Ergebnisse: Verträglichkeit										
<p>HDS-Abfall nach 8Wo: signif. Vorteil f. V bzgl. Zeiteffekt, nicht jedoch f. den Behandlungseffekt o. die Zeit/Behandlungs-Interaktion</p> <p>HAMD-Responder nach 8Wo :</p> <table border="1" data-bbox="231 555 798 672"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intention-to-treat</th> <th>Completer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>V:</td> <td>27%</td> <td>33%</td> </tr> <tr> <td>P:</td> <td>19%</td> <td>21%;</td> </tr> </tbody> </table> <p>kein signif. Gruppenunterschied.</p> <p>Remissionsraten: V: 14% P: 5%; signif. Vorteil f. V.</p> <p>HAMA: Score-Abfall nach 8Wo: signif. Vorteil f. V bzgl. Zeiteffekt u. Behandlungseffekt nicht-signif. Untersch. bzgl. Behandlungs-/Zeit-Interaktion.</p> <p>CGI: kein signif. Gruppenuntersch. f. Items I u. II.</p> <p>BDI: kein signif. Gruppenuntersch.</p>		Intention-to-treat	Completer	V:	27%	33%	P:	19%	21%;	<p>UAW, die von &gt;10% d. Pat. in beiden Gruppen berichtet: Abdominelles Unwohlsein u. Kopfschmerzen, letztere häufiger unter V</p> <p>Drop-outs: V: n=18, P: n=15 Drop-outs aufgr. UAW: V: n=1, P: n=2</p>	- 15 -
	Intention-to-treat	Completer									
V:	27%	33%									
P:	19%	21%;									

Ergebnisse: Wirksamkeit	Ergebnisse: Verträglichkeit	
<p>HDS-Redukt. n. 6 Wo: A: um 54%, von 20,2 auf 8,8 B: um 45%, von 19,4 auf 10,7 ; kein signif. Untersch. im Gruppenvergleich, jedoch bei Unterkollektiv mit HDS-Eing.score &gt;21 A überlegen.</p> <p>HAMD-Resp.: A: 64% (42 / 66), B: 58% (37 / 34).</p> <p>D-S-Score-Abfall n. 6 Wo: A: um 31%, von 39,6 auf 27,2 B: um 25%, von 39,0 auf 29,2.</p> <p>CGI n. 6 Wo: gleichart. Verbess. aller 3 Kriter. in beiden Behandlergrupp., leichte Vorteile f. A, signif. hinsichtlich "therapeut. Effekt" u. "Änd. d. Schweregrades".</p>	<p>A: 12% (8/67) geben n=11 UAW an B: 16%(11/68) geben n=22 UAW an, in A: bes. Mundtrock.(n=4), Schwindel (n=2), UAW fast durchweg als "leicht" eingestuft; in B: bes.: Mundtrock.(n=9), Unruhe (n=3), Schwindel (n=3), UAW als "leicht" bis "mittelschwer" eingestuft.</p> <p>Drop-outs: A: n=1 B: n=4</p>	-16-

Autor Jahr	① Design ② Prüfsentren: ③ Dauer	① Fallzahl (n) ② Einschlusskriter./ Diagn.-Klassifikation ③ mittl. Eingangs-HDS	Gruppen, Präparat Dosis [mg/d] / Ges.-Hypericin [mg/d]	Zielparameter: ➤ Wirksamkeit ➤ Verträglichkeit
- 17 -  Harrer et al. 1993	① dbl, random. ② mz ③ 4 Wo	① n=102  ② HDS>16 ICD-10: F 32.1  ③ A: HDS 20,5 B: 21,5	A LI 160 (Jarsin®300) 3x300 / 2,7  B Maprotilin 3x25	➤ HAMD D-S BEB CGI  ➤ UAW Basislaborparameter
- 18 -  Wheatley 1997	① dbl, random. ② mz ③ 6 Wo	① n=165  ② HDS 17-24 DSM- IV: "Major Depr., einzelne Episode"  ③ A: HDS 20,6 B: HDS 20,8	A LI 160 (Jarsin®300) 3x300 / 2,7  B Amitriptylin 3x25	➤ HAMD MADRS CGI  ➤ UAW Basislaborparameter
- 19 -  Vorbach et al. 1997	① dbl, random. ② mz ③ 6 Wo	① n=209 (davon n=38 stationär)  ② ICD-10: F 33.2  ③ A: HDS 25,3 B: HDS 26,1	A LI 160 (Jarsin®300) 3x600 / 5,4  B Imipramin 3x50	➤ HAMD D-S CGI  ➤ UAW Basislaborparameter

<b>Ergebnisse: Wirksamkeit</b>	<b>Ergebnisse: Verträglichkeit</b>	
<p>HDS-Redukt. n.4 Wo: A: um 49%, von 20,5 auf 11,2 B: um 51%, von 21,5 auf 10,3 ; kein signif. Untersch. zw. den Gruppen. HAMD-Responder n. 4 Wo: A: 61% (27/44), B: 67% (28/42). D-S-Score-Abfall: bis zur 2. Wo signif. schnelleres Ab- klingen unter Maprotilin, nach 4 Wo kein signif. Untersch. zwischen d. Gruppen. CGI n. 4 Wo: keine statist. Untersch. zw. d. Gruppen Item I: unter A mehr "nicht krank", unter B mehr "deutlich krank"; Item II: unter A mehr "sehr viel besser".</p>	<p>A: 25% (13/51) geben n=25 UAW an B: 35% (18/51) geben n=44 UAW an, in A: v.a. gastrointest. Beschw. (n=8) u. Schwindel (n=8); in B: v.a. Müdigkeit (n=11), gastroint. Beschw. (n=8), Schwindel (n=8) u. Mundtrock. (n=7).  Drop-outs: A: n=7 B: n=9</p>	<b>-17-</b>
<p>HDS-Abfall n. 6 Wo: von A: um 50%, von 20 auf 10 B: um 71%, von 21 auf 6 signif. Grupp.untersch. zugunst B, signif. Bess. bzgl. Ausgangswert in beiden Grp. HAMD-Responder n. 6 Wo: A: 60% (50 / 83), B: 78% (57 / 73), kein signif. Untersch. zw. d. Gruppen. MADRS-Score-Red. n. 6 Wo: A: von 27 auf 13 B: von 26 auf 6,5 ; signif. Untersch. zugunst P. CGI n. 6 Wo: keine signif. Untersch. zw. d. Gruppen Item I: weniger "schwer krank" in B; Item II: mehr "sehr viel besser" in B; Item "Nebenwirkungen d. Medik.": signif. Vorteil f. A</p>	<p>A: 37% (32/87) geben n=27 UAW an B: 64% (50/78) geben n=70 UAW an Unter A: v.a. Kopfschmerzen (n=6), Schwindel u./o. Übelkeit (n=6); Unter B: v.a. Mundtrock. (n=32) u. Schläfrigkeit (n=11).  Drop-outs: A: n=20 B: n=23</p>	<b>-18-</b>
<p>HDS-Redukt. n. 6 Wo: A: um 43%, von 25,3 auf 14,5 B: um 49%, von 26,1 auf 13,6 "Nicht-Äquivalenz" d. Gruppen zugunst. B. HAMD-Resp. n. 6 Wo: A: 35% (53 / 98), B: 41% (36 / 88), "Äquivalenz" d. Gruppen Bei Responder-Kriterium = mind. 33% Score-Reduktion: A: 58%, B: 63%. D-S-Score-Abfall n. 6 Wo: A: von 28,9 auf 16,5, B: von 28,5 auf 13,6 ; "Nicht-Äquivalenz" d. Gruppen zugunst B. CGI n. 6 Wo: Item II "Verbesserung" u. Item "therapeut. Effekt": "Nicht-Äquivalenz" zugunst. B. "Global assessment d. Wirksamkeit": Medikamente in Gruppe A von 61% als "sehr gut wirksam" beurteilt; in Gruppe B von 70% ("Äquivalenz" der Gruppen).</p>	<p>A: 23% (25/107) geben n=37 UAW an B: 41% (42/102) geben n=83 UAW an in A: v.a. gastrointest. Beschw. (n=5), Müdigkeit (n=5), Unruhe (n=6) u. Schwindel (n=5); in B: v.a. Mundtrock. (n=16), gastro- intest. Beschw. (n=9), Müdigkeit (n=8) u. Schwitzen (n=8).  Drop-outs: A: n=9 B: n=14</p>	<b>-19-</b>

Autor Jahr	① Design ② Prüfbrenn: ③ Dauer	① Fallzahl (n) ② Einschlusskriter./ Diagn.-Klassifikation ③ mittl. Eingangs-HDS	Gruppen, Präparat Dosis [mg/d] / Ges.-Hypericin [mg/d]	Zielparameter: ➤ Wirksamkeit ➤ Verträglichkeit
<p style="text-align: center;">- 20 -</p> <p><b>Philipp et al. 1999</b></p>	<p>① dbl, random Parallel- gruppen- design ② mz ③ 8 Wo</p>	<p>① n=263 ② HDS&gt;18 ICD-10: F 32.1 F 33.1 ③ A: HDS 22,7 B: HDS 22,2 C: HDS 22,7</p>	<p>A STEI 300 (Auszugsmittel Ethanol 60%w/w, enthält 0,2%-0,3% Hypericine und 2%-3% Hyperforin) 3x350 B Imipramin 50-25-25mg =100mg/d C Placebo</p>	<p>➤ HAMD CGI HAMA Zung's Self Rating Depression Scale SF-36, Life Quality Rating ➤ UAW (AE-Profil)</p>
<p style="text-align: center;">- 21 -</p> <p><b>Woelk 2000</b></p>	<p>① dbl, random ② mz ③ 6 Wo</p>	<p>① n=342 ② HDS&gt;18 ICD-10: F 32.0 F 32.1 F 33.0 F 33.1 ③ A: HDS 22,4 B: HDS 22,1</p>	<p>A ZE 117 (Remotiv®) 2x250 B Imipramin 2x75</p>	<p>➤ HAMD CGI Patients Global Impression Scale (PGI) ➤ UAW</p>
<p style="text-align: center;">- 22 -</p> <p><b>Harrer et al. 1999</b></p>	<p>① dbl, random ② mz ③ 6 Wo</p>	<p>① n=149 ② ICD-10: F 32.0 F 32.1 ③ A: HDS 16,6 B: HDS 17,2</p>	<p>A Lo Hyp-57 Trockenextrakt, Droge- Extrakt-Verhältnis 5-7:1 (Lösungsmittel Ethanol 60%w/w) 2x400 B Fluoxetin (5,6mg) 2x2 Tabl. (=20mg/d)</p>	<p>➤ HAMD CGI Self Rating Depress. Scale (SDS) Everyday Life Questionnaire (AL) ➤ UAW</p>

Ergebnisse: Wirksamkeit	Ergebnisse: Verträglichkeit	
<p>HDS-Redukt. n. 6Wo: A: um 59%, von 22,7 auf 9,3 B: um 54%, von 22,2 auf 10,2 C: um 45%, von 22,7 auf 12,4;</p> <p>HDS-Redukt. n. 8Wo: A: um 67%, von 22,7 auf 7,3 B: um 63%, von 22,2 auf 8 C: um 53%, von 22,7 auf 10,6;</p> <p>HAMD-Responder n. 6Wo: A: 67% B: 63% C: 48%;</p> <p>HAMD-Responder n. 8Wo: A: 76% B: 67% C: 63%,</p> <p>signif. Vorteil von A gegenüber C nach 6Wo u. 8Wo, B nur starker tendenz. Vorteil gegenüber C nach 6 u. 8Wo, A äquivalent B in Wirksamkeit nach 8Wo.</p> <p>CGI: nach 6Wo in A 74%, in B 71% u. in C 50%"deutlich besser" oder "sehr viel besser" (nach 8Wo: A: 77%, B: 74%, C: 65%).</p> <p>Die Differenzen zw. den Gruppen mit Aktivmedikation u. der Placebogruppe waren nach Woche 8 kleiner.</p> <p>HAMA: Beide Aktivmedikationsgruppen Placebo überlegen Zung's: Beide Aktivmedikationsgruppen Placebo überlegen. SF-36: A u. B überlegen gegenüber Placebo, A tendenz. Vorteile gegenüber B.</p>	<p>A: 22% berichten 27 UAW bes.: Übelkeit (n=8) Mundtrockenheit (n=7) Obstipation (n=4) Palpitationen (n=4)</p> <p>B: 46% berichten 81 UAW bes.: Mundtrockenheit (n=42) Übelkeit (n=12) Obstipation (n=7) Schwindel (n=7)</p> <p>C: 19% berichten 12 UAW bes.: Mundtrockenheit (n=6) Obstipation (n=7)</p> <p>Drop-outs aufgr. UAW: B: n=1</p>	-20-
<p>HDS-Redukt. n. 6Wo: A: um 46%, von 22,4 auf 12,0 B: um 42%, von 22,1 auf 12,8;</p> <p>kein signif. Gruppenuntersch.</p> <p>HAMD-Responder n. 6Wo: A: 43% B: 40%,</p> <p>bes.: auf der Angst-Somatisierungs-Subskala d. HAMD signif. Vorteil f. A.</p> <p>CGI: mittlerer CGI nach 6Wo: A: 2,2, B: 2,4 auf Skala von 1 ("sehr viel besser") bis 7 ("sehr viel schlechter");</p> <p>PGI nach 6Wo: A: 2,4; B: 2,6;</p> <p>CGI u. PGI: kein statist. signif. Untersch. zw. d. Gruppen.</p>	<p>In A geben 38% d. Pat. 121 UAW an bes.: Mundtrockenheit (n=13) Kopfschmerzen (n=3) Schwitzen (n=2) Schwäche (n=2)</p> <p>In B geben 63% d. Pat. 238 UAW an bes.: Mundtrockenheit (n=41) Schwitzen (n=13) Übelkeit (n=12) Schwindel (n=12)</p> <p>Drop-outs aufgr. UAW: A: n=4, B: n=26</p>	-21-
<p>HDS-Redukt. n. 6Wo: A: um 52%, von 16,6 auf 7,9 B: um 53%, von 17,2 auf 8,1;</p> <p>Äquivalenz der Gruppen.</p> <p>HAMD-Responder n. 6Wo: A: 71% B: 72%;</p> <p>Äquivalenz der Gruppen.</p> <p>CGI nach 6Wo: in A 39% "deutl. besser", 31% "sehr viel besser", in B 34% "deutl. besser", 32% "sehr viel besser", kein signif. Untersch. zw. d. Gruppen, Trend zu besseren Resultaten bei leichten depress. Syndr. für A, bei mittelschweren depress. Syndr. für B.</p>	<p>A: 12 Pat geben UAW an bes.: Schwindel (n=3) Schlafstörungen (n=2) innere Unruhe (n=1) Angst (n=1)</p> <p>B: 16 Pat geben UAW an bes.: Schwindel (n=6) innere Unruhe (n=4) abdomin. Beschwerd. (n=3)</p> <p>Drop-outs: A: n=8, B: n=16 Drop-outs aufgr. UAW: A: n=6, B: n=8</p>	-22-

Autor Jahr	① Design ② Prüfbrennen ③ Dauer	① Fallzahl (n) ② Einschlusskriter./ Diagn.-Klassifikation ③ mittl. Eingangs-HDS	Gruppen, Präparat Dosis [mg/d] / Ges.-Hypericin [mg/d]	Zielparameter: ► Wirksamkeit ► Verträglichkeit
- 23 -  Brenner et al. 2000	① dbl, random ② single-center ③ 7 Wo	① n=30 ② HDS >17 DSM- IV: "Major depr., (einzelne o. rezidiv. Epi- sode), dysthyme Stör- ung, Anpassungsstör. mit depr. Verstimmg., o. nicht näher bez. depress. Störung  ③ A: HDS 21,5 B: HDS 21,7	A LI 160 (Jarsin®)300 3x300 B Sertralin (25mg) 3x25	► HAMD CGI D-S  ► UAW
- 24 -  Schrader 2000	① dbl, random ② mz ③ 6 Wo	① n=240 ② HDS 16-24 ICD-10: depress. Epis., rezidiv. depress. Stör. F 32.0 F 32.1  ③ A: HDS 19,7 B: HDS 19,5	A ZE 117 (Remotiv®) Droge-Extrakt-Verhältn.: 4-7:1 2x250 B Fluoxetin 1x20	► HAMD CGI VAS  ► UAW Basislaborparameter



Ergebnisse: Wirksamkeit	Ergebnisse: Verträglichkeit	
<p>HDS-Redukt. n. 7Wo: A: um 40%, von 21,3 auf 12,7 B: um 42%, von 21,7 auf 12,5; kein signif. Gruppenuntersch.</p> <p>HAMD-Responder n. 7Wo: A: 47% B: 40%; keine statist. Diff. zw. d. Gruppen.</p> <p>CGI: nach 7Wo gleichwertige Verbess. aller 3 Kriter. in beiden Behandlungsgruppen.</p>	<p>A: 2 Pat. geben 3 UAW an: Kopfschmerzen Schwindel Taubheit der Hände</p> <p>B: 2 Pat. geben 4 UAW an: Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Spannungsgefühl im Kopf</p> <p>Drop-outs: A: n=5, B: n=3</p>	<b>-23-</b>
<p>HDS-Redukt. n. 6Wo: A: um 41%, von 19,7 auf 11,5 B: um 37%, von 19,5 auf 12,2; Äquivalenz der Gruppen.</p> <p>HAMD-Responder n. 6Wo: A: 60% B: 40%; signif. Untersch. zugunsten A.</p> <p>CGI: Trend zugunsten A in Item I.</p> <p>VAS: tendenzieller Vorteil f. A.</p>	<p>A: 14% d. Pat. berichten UAW bes.: GI-Störungen (n=6)</p> <p>B: 25% d. Pat. berichten UAW bes.: Agitation (n=9) GI-Störungen (n=7) Erbrechen (n=5) Schwindel (n=4)</p> <p>Drop-outs aufgr. UAW: B: n=1</p>	<b>-24-</b>

## Danksagung

Diese Arbeit entstand an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie mit Poliklinik der Universität Tübingen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. J. Gaertner und Frau PD Dr. I. Gaertner. Ihnen möchte ich für ihre Offenheit für die Thematik und das Ergebnis, die Freiheit zur Gestaltung des Themas, ihre große Geduld und die hilfreiche, kenntnisreiche und anregende Beratung danken. Sie haben die Arbeit sensibel und mütterlich begleitet. Frau Prof. Dr. U. Breyer-Pfaff bin ich für ihre engagierte Korrektur und ihr Verständnis dankbar, sie hat die letzte Phase der Arbeit mutgebend unterstützt.

Herrn Prof. Dr. B. Müller-Oerlinghausen danke ich für sein Interesse und wichtige Hinweise.

Ganz besonders möchte ich meinen Eltern, ohne die diese Arbeit nicht entstanden wäre, danken für ihre Güte, das große Vertrauen und die immerwährende Unterstützung in Phasen des Zweifels, den kognitiven und emotionalen Diskurs sowie die Mitgestaltung des Anhangs und der Titelphotographie, ebenso meinem Bruder, Dr. med. Dipl.-Phys. A. J. Rilk, für die humorvolle und technisch beschleunigende Begleitung. Nicht zuletzt danke ich Herrn Dr. med. C. G. Plewnia für seinen kämpferischen Mut, seine tätige Hilfe beim Überwinden von Problemen und geduldige Führung zum Abschluß der Arbeit. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

## **Lebenslauf**

Maren Anja Rilk, geboren am 22.10.1972 in Aalen. 1992 Abitur am Hellensteingymnasium in Heidenheim. Von 1992 bis 1994 Studium der Biologie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Von 1994 bis 2000 Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Am 03.11.2000 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Vom 01.05.2001 bis 31.11.2002 Ärztin im Praktikum in der gerontopsychiatrischen Fachabteilung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Tübingen. Seit 01.12.2002 Assistenzärztin auf der Fachstation zur kognitiv-verhaltenstherapeutischen Behandlung depressiver Erkrankungen ebendort.