

Mirko Bayer, Pharm. Biologie und Biotechnologie, Universität Düsseldorf

# Johanniskraut – Ein aus dem Altertum bekanntes Heilmittel

Lektor: PD Dr. Claus M. Passreiter, Pharm. Biologie und Biotechnologie, Universität Düsseldorf

**Abstract:** Extracts of *Hypericum perforatum* are frequently used to treat mild depressive disorders in Europe. In most cases, over-the-counter products are purchased indicating that the underlying mental disorder might not have been correctly diagnosed. It is well documented that St. John's Wort was already used in ancient times to treat a variety of mental disorders. Today, clinical studies confirmed the valuable activity of St. John's Wort extracts. In addition, we are now aware of sometimes severely pronounced side-effects and drug interactions. Although recent studies also confirmed the antidepressant pharmacologic activity of such extracts, it appears that activity might be lower as previously reported. In summary, extracts of St. John's Wort are likely more effective against moderate depressive disorders and their use as non-prescription drugs requires information about side-effects and interactions in over-the-counter consultations in pharmacies.

**Abstrakt:** Extrakte aus *Hypericum perforatum* werden in Europa häufig verwendet, um Depressionen und depressive Verstimmungen zu behandeln. Diese Extrakte werden häufig im Rahmen der Selbstmedikation erworben und nach eigenem Ermessen eingenommen, was darauf hinweist, dass eine korrekte Diagnose der zugrunde liegenden mentalen Störung in vielen Fällen fehlt. Johanniskraut wurde schon in der Antike gegen verschiedene psychische Störungen verwendet. Die antidepressive Wirksamkeit von Johanniskrautextrakten wurde inzwischen durch viele medizinische Studien bestätigt. Darüber hinaus wissen wir heute, dass die Anwendung dieser Extrakte auch zu teilweise ausgeprägten Nebenwirkungen und Interaktionen führen kann. Neuere Studien haben zwar die antidepressive Wirksamkeit von Johanniskrautextrakten bestätigt, weisen aber darauf hin, dass die Wirksamkeit etwas schwächer zu sein scheint, als bisher angenommen. Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass Johanniskrautextrakte vor allem milderen Depressionen entgegenwirken und dass ihr Gebrauch im Rahmen der Selbstmedikation eine pharmazeutische Beratung im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen und Interaktionen erfordert.

Das **Tüpfel- oder Gemeines Johanniskraut** (*Hypericum perforatum*) gehört zur Familie der Hartheugewächse (Hypericaceae). In seinen Blättern sind Öl- und Harzbehälter eingelagert, die man bei Betrachtung gegen das Licht gut erkennen kann und woraus sich der Name ableitet. Es gedeiht meistens an Weg- und Straßenrändern sowie auf Trockenrasen und Heiden. Beim Zusammendrücken der Blüten tritt ein rotes Öl aus, weswegen diese Pflanze bei den Griechen als „Androsaimon“ (Mannsblut) bezeichnet wurde. Der heutige Name dürfte daher stammen, dass Christliche Völker des Abendlandes dieses Kraut Johannes dem Täufer gewidmet haben, wobei der rote Saft das Blut des Märtyrers symbolisieren sollte [1].

Auch die Anwendung besitzt eine lange Tradition. Das Johanniskraut wird schon im ältesten erhaltenen Buch der Klostermedizin, dem Lorscher Arzneibuch aus der Zeit um 790–795 gegen „**Melancholie**“ empfohlen. Selbst in der Antike, bei Plinius dem Älteren, gibt es eine zweite, äußerliche Anwendung des Krautes *Hypereikon*, und zwar bei Verbrennungen [1].

Heute empfiehlt die Kommission E die äußerliche Anwendung des Rotöls bei Verletzungen und Verbrennungen ersten Grades sowie bei Muskelkater (Myalgien). Innerlich soll das Johanniskraut bei depressiven Verstimmungen, nervöser Unruhe, Angstzuständen und anderen psychovegetativen Störungen angewendet werden [1]. Umfragen zufolge leiden etwa 20% der Bevölkerung zeitweise an depressiven Erkrankungen. [2]

Zu den **Hauptinhaltsstoffen** zählen das Hypericin (0,1% – 0,3%) (Abb. 1a), Phloroglucine wie Hyperforin (0,2% – 4%) (Abb. 1b) sowie Flavonoide (2% – 4%) und Gerbstoffe (6% – 15%) [1]. Die Gehalte der beiden Inhaltsstoffe variieren mit dem Entwicklungsstand der Pflanze. So ist der Gehalt an Hypericin während der Blütezeit und Hyperforin während der Fruchtreife am höchsten.

Die **pharmakologische Wirkung** des Johanniskrautes basiert auf einem Zusammenwirken mehrerer Wirkmechanismen und Wirkstoffe. In Betracht kommen hierbei die beiden Inhaltsstoffe Hypericin und Hyperforin. Die möglichen Angriffspunkte sind dennoch bemerkens-

werter Weise die gleichen, die von synthetischen Antidepressiva angesteuert werden: Die Hemmung der Wiederaufnahme von Neurotransmittern wie GABA, L-Glutamat, Noradrenalin, Dopamin und Serotonin aus dem synaptischen Spalt. Nach neuesten Untersuchungen wird hier ein bisher noch unbekannter Mechanismus reguliert, der eine Erhöhung der Natriumionen-Konzentration in den Neuronen zur Folge hat [7]. Früher wurde Hypericin als die wirksame Komponente eingestuft, da Hypericin Monoaminoxxygenase (MAO) hemmende Eigenschaften besitzt, aber heute wird das Phloroglucinderivat Hyperforin als der für die neuronale Wirkung hauptverantwortliche Inhaltsstoff postuliert [8]. Es konnte in Tierversuchen mit Ratten gezeigt werden, dass nach zweiwöchiger Behandlungsdauer die Dichte von Beta-Adrenorezeptoren am frontalen Kortex abnimmt, was auch durch die Behandlung mit dem synthetischen Antidepressivum Imipramin zu beobachten ist [2]. Vielleicht ist dies die Ursache dafür, dass Johanniskrautextrakte erst nach etwa zwei- bis dreiwöchiger Anwendung eine Milderung der depressiven Verstimmungen zur Folge hat [2].

Zu den wichtigsten **Nebenwirkungen** zählt eine erhöhte Lichtempfindlichkeit bei hellhäutigen Menschen, da sich das Hypericin in die

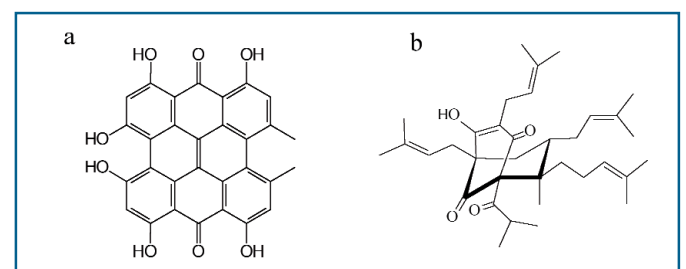
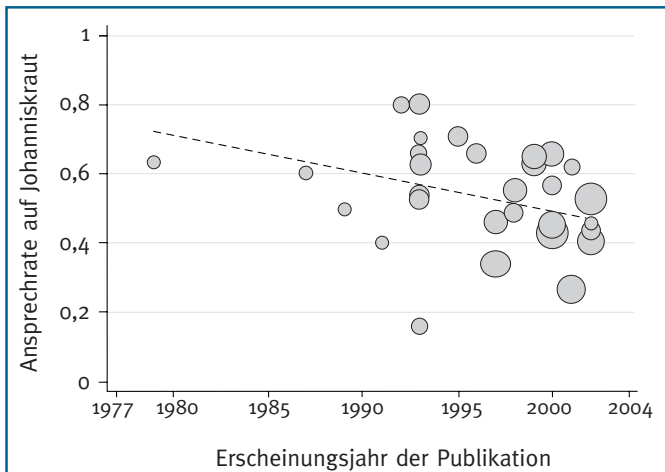


Abbildung 1a:

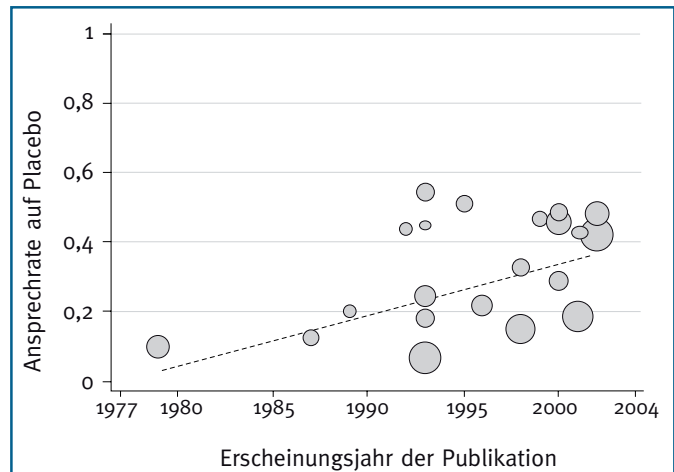
Hypericin kann phototoxische Hautreaktionen hervorrufen.

Abbildung 1b:

Hyperforin wird heutzutage als Hauptwirkungskomponente gegen depressive Verstimmungen angesehen [8].



**Abbildung 2:** Vergleich von klinischen Studien nach Erscheinungsdatum und Heilungsrate durch Johanniskrautextrakte [10]



**Abbildung 3:** Vergleich von klinischen Studien nach Erscheinungsdatum und Placeboeffektrate [10]

Haut einlagert und dort bei starker Lichteinstrahlung phototoxische Reaktionen hervorrufen kann. Johanniskraut induziert außerdem eine erhöhte Expremierung des Cytochroms P450 3A4 und des P-Glycoproteintransporters, die wahrscheinlich über den nukleären Steroid Xenobiotic Receptor (SXR/PXR) reguliert werden. Da über das Cytochrom 3A4 viele Arzneistoffe metabolisiert werden, kann es zu einer erhöhten Verstoffwechselungsrate bestimmter anderer Arzneistoffe kommen, wodurch die Blutplasmakonzentrationen und somit das Wirkungspotential abnehmen können. Zum einen werden HIV-Protease-Inhibitoren schneller verstoffwechselt, was eventuell eine erhöhte Vermehrungsrate von HI-Viren zur Folge haben kann. Aber auch Immunsuppressiva wie Ciclosporin werden schneller abgebaut, wodurch es zur Abstoßungsreaktionen gegenüber transplantierten Organen führen kann. Auch hormonelle Contraceptiva werden schneller verstoffwechselt. In diesen Fällen kann die Einnahme von Johanniskrautextrakten zu unregelmäßigen Monatsblutungen oder auch zu ungewollten Schwangerschaften führen. [9]

der standardisierte Extrakt HYP 811 verwendet. Dieses Präparat enthält eine Trockenextraktmenge von wahlweise 425mg oder 650mg pro Kapsel [6]. Ein Präparat einer anderen Herstellerfirma enthält 600mg Trockenextrakt je Filmtablette. [7] Abschließend ist zu erwähnen, dass Johanniskrautextrakte vor allem bei leichten Formen von Depressionen wirksam sind. In einer von PD Dr. K. Linde am Zentrum für Naturheilkundliche Forschung der TU München geleiteten Studie wurden über 30 klinische Studien systematisch ausgewertet und es konnte gezeigt werden, dass je neuer die Untersuchung ist, eine desto schwächere Wirkung angeführt wird. Im Vergleich zu Placebo kann man aber immer noch signifikante Effekte nachweisen, jedoch wurde das Johanniskraut früher anscheinend etwas überschätzt [10]. In dieser Veröffentlichung wird in den grafischen Auswertungen die Korrelation zwischen der Rücklaufquote der Erkrankungen und des Jahres der Veröffentlichung gezeigt. Zum einen ist ersichtlich, dass die Rücklaufquote durch ein Johanniskrautextrakt abnimmt (Abb. 2), wobei die Rücklaufquote der doppel-blind getesteten Placebogruppe zunimmt (Abb. 3). Aber dennoch kann festgestellt werden, dass das Johanniskrautextrakt besser wirkt als Placebo.

Pro	Contra
Nebenwirkungsarme Behandlungsmöglichkeit bei milden Depressionen [3]; Wirksamkeit klinisch nachgewiesen [3], [4], [5]; Selbstmedikation kann aufgrund der geringen Nebenwirkungen und der guten Verträglichkeit durchgeführt werden. Bei jeder Form von Depression sollte jedoch ärztlicher Rat eingeholt werden; Therapiekosten relativ gering.	Die antidepressive Wirkung setzt erst nach 2-3 Wochen ein [2]; Wirkt wahrscheinlich nicht ausreichend stark bei schweren Depressionen [10]; Es ist Vorsicht geboten aufgrund des Interaktionspotentials mit anderen Medikamenten und aufgrund der hautspezifischen Nebenwirkungen bei lichtempfindlichen Patienten.

**Tab. 1:** Eigenschaften von Johanniskrautextrakten im Vergleich

Die bisher publizierten Studien zur Wirkung der Johanniskrautpräparate wählten Behandlungszeiträume von 4 bis 6 Wochen und es wurden nur Patienten mit milden bis moderaten Depressionen behandelt. Die Heilungsrate variiert zwischen 65% und 100% mit einem relativ geringen Nebenwirkungspotential. Zwei Langzeitstudien mit einer Dauer von 52 Wochen zeigten einen Heilungserfolg von 60% – 69%, bei einem Nebenwirkungspotential von 3,4% – 5,7%. In allen Fällen ist aber zu bemerken, dass selten ernsthafte Nebenwirkungen zu bemerken waren. Somit stellt Johanniskraut eine effektive Methode zur Linderung von milden bis moderaten depressiven Verstimmungen dar [3]. Um eine wirkungsvolle Behandlung durchzuführen, sollte eine tägliche Dosis von 425 – 850 mg Extrakt gewählt werden. In zwei weiteren Studien aus dem Jahr 1998 [4, 5], an denen eine Herstellerfirma von Johanniskrautextrakten beteiligt war, wurde das Johanniskraut ebenfalls als außerordentlich gute Behandlungsmöglichkeit depressiver Verstimmungen eingeschätzt, da die Verbesserungsrate der Symptome bei über 80% lag [5] und fast 90% der Patienten das Johanniskraut selbst als gut bis sehr gut eingestuft haben [4]. Hierzu wurde

**Literatur**

- [1] Johanniskraut - Hypericum perforatum L. (Hypericaceae) - J.G. Mayer und K. Englert - <http://www.klostermedizin.de/html/johanniskraut.html>.
- [2] Johanniskraut - vom traditionellem Heilmittel zum modernen Antidepressivum - B.M. Müller und E. Wanghofer.
- [3] Large-scale observational studies of hypericum extracts in patients with depressive disorders - a systematic review - K. Linde und L. Knuppel - Phytomedicine 2005 Jan; 12(1-2):148-157.
- [4] St. John's Wort for depressive disorders: results of an outpatient study with the Hypericum preparation HYP 811 - B.M. Müller - Adv Ther. 1998 Mar-Apr; 15(2):109-116.
- [5] Effects of hypericum extract HYP 811 in patients with psychovegetative disorders - B.M. Müller - Adv Ther. 1998 Jul-Aug; 15(4):255-260.
- [6] <http://www.hexal-natuerlich.de>.
- [7] <http://www.schwabe.de> oder <http://www.neuroplant.de>.
- [8] Current St John's Wort research from mode of action to clinical efficacy - W.E. Müller - Pharmacol Res 2003; 47:101-109.
- [9] Drug interactions with St John's Wort: mechanisms and clinical implications - M. Mannel - Drug Saf. 2004; 27(11):773-797.
- [10] St John's Wort for depression (Review) - K. Linde, C.D. Mulrow, M. Berner und M. Egger - Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr. 18;(2):CD000448.

## Der Autor

### Herr Mirko Bayer,

1981 in Ulm geboren, 2000 Abitur am Wirtschaftsgymnasium in Biberach, Studium der Biologie in Würzburg (Hauptfach Pharmazeutische Biologie, Nebenfächer Genetik und Bioinformatik), 2005 Erlangung der Diplomgrades, seit Juni 2005 Promotion unter Leitung von Prof. Dr. P. Proksch am Institut für Pharmazeutische Biologie und Biotechnologie, Universität Düsseldorf.