

C. M. Schempp · K. A. Müller · B. Winghofer · E. Schöpf · J. C. Simon
Universitäts-Hautklinik Freiburg

Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.)

Eine Pflanze mit Relevanz für die Dermatologie

Zusammenfassung

Johanniskraut ist eine Pflanze mit nachgewiesener antidepressiver Wirksamkeit. Es enthält u. a. Hypericin und Hyperforin als charakteristische Inhaltsstoffe. In der Volksmedizin wird Johanniskrautöl zur Behandlung von Kontusionen, Brandwunden und Myalgien verwendet. Neuere Untersuchungen sprechen für eine antiinflammatorische Wirkung des Hyperforins. Aufgrund der antibakteriellen und immunmodulierenden Wirkung ist eine Anwendung bei superinfizierten Dermatosen vorstellbar. Das Hypericin, eine photodynamisch wirksame Substanz, wirkt auf Tumorzellen zytotoxisch, indem es in diesen Apoptose induziert. Außerdem ist Hypericin *in vitro* antiviral wirksam. Neuere pharmakokinetische Studien und *In-vitro*-Untersuchungen sprechen dafür, dass die photosensibilisierende Potenz antidepressiv wirksamer Johanniskrautpräparate gering ist. Dies trifft wahrscheinlich auch für topisch angewendete Johanniskrautpräparate zu. Von größerer Bedeutung sind jüngste Beobachtungen von zum Teil schwerwiegenden Wechselwirkungen zwischen Johanniskrautpräparaten und verschiedenen anderen Medikamenten. Dies sollte bei der Verordnung von antiviralen Medikamenten und von Cyclosporin in der Dermatologie berücksichtigt werden.

Schlüsselwörter

Hypericin · Hyperforin · Cyclosporin · Phototoxizität · Medikamentenwechselwirkungen

Die Pflanze

Weltweit sind über 370 Johanniskrautarten bekannt, die meist in subtropischen und tropischen Regionen verbreitet sind. In Mitteleuropa gibt es 9 einheimische Johanniskrautarten. Als Heilpflanze wird lediglich das Tüpfel-Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.) verwendet. Es wächst auf Brachen, an Wegrändern und in lichten Wäldern. Wegen des großen Bedarfs wird das Johanniskraut heute auch angebaut. Größere Anbaugebiete befinden sich in Deutschland, in Osteuropa und auf Mallorca [24, 42]. *Hypericum perforatum* L. ist eine ausdauernde, bis 1 m hohe Pflanze mit gelben Blüten. Die Blätter sind elliptisch und durchscheinend punktiert, was zum Namen beigetragen hat (*perforatum*=durchstochen). Das mikroskopische Korrelat der Tüpfel sind Hypericin führende Sekretbehälter (Abb. 1). Als Ausgangsmaterial für die verschiedenen pharmazeutischen Zubereitungen dient das Kraut mit den Blüten, die kurz vor der Blüte geerntet werden. Die traditionellen Zubereitungsformen sind das Johanniskrautöl und Johanniskrauttee. Heute existiert eine Vielzahl verschiedener Zubereitungsformen, die sich durch Erntezeit, verwendete Pflanzenteile und Extraktionsverfahren unterscheiden. In Deutschland sind mehrere hundert Präparationen verschiedenster galenischer Art, dazu getrocknete, nicht extrahierte Pflanzen (teile) auf dem Markt, von denen nicht alle auf Wirkstoffgehalte standardisiert sind.

Die Inhaltsstoffe

Der auffälligste Inhaltsstoff des Johanniskrautes ist der rote Farbstoff Hypericin (Abb. 2), der in den Sekretbehältern der Pflanze angereichert ist und beim Zerreiben zum Austreten eines blutroten Saftes führt. Insgesamt werden ca. 0,1% Hypericin und Pseudohypericin sowie ähnliche Verbindungen im getrockneten Kraut gefunden [12, 15, 42, 43], außerdem 0,5–1,0% Flavonoide mit dem Hauptbestandteil Hyperosid, 0,05–0,3% ätherisches Öl, 3,0–6,0% Catechingerbstoffe, ca. 0,1% Xanthone in der Wurzel [21, 42] und das Phloroglucinderivat Hyperforin (ca. 4,5%, s. Abb. 2; [11, 35]). Hyperforin erreicht die höchste Konzentration in den reifen Früchten [21, 24, 35, 42].

Hypericin

Das Hypericin (s. Abb. 2), ein rot fluoreszierender Farbstoff mit einem Absorptionsmaximum bei 580 nm, ist ein starker Photosensibilisator, der für die phototoxische Wirkung des Johanniskrautes verantwortlich ist [17, 21, 42, 43]. Hypericin ist an der antidepressiven Wirkung von Johanniskrautextrakten beteiligt [10, 31], ist aber nicht allein der Träger dieser Wir-

Dr. Christoph M. Schempp
Universitäts-Hautklinik,
Hauptstraße 7, 79104 Freiburg
E-Mail: schempp@haut.ukl.uni-freiburg.de

Saint John's wort in dermatology

Abstract

Saint John's wort (*Hypericum perforatum* L.) is a herbal remedy that is effective in the treatment of mild to moderate depression. In traditional folk medicine, oily extracts of St. John's wort are used for topical treatment of wounds, burns and myalgia. The lipophilic phloroglucin-derivative hyperforin has antibacterial and antiinflammatory effects. These effects could be of relevance in topical treatment of infected wounds and other dermatoses, but no studies have been conducted so far. The naphthodianthrone hypericin is a photodynamic active substance that kills tumor cells via the induction of apoptosis. Hypericin also displays antiviral activity *in vitro*. *In vivo*, intravenous or oral treatment with hypericin of HIV-infected subjects did not result in a reduction of the virus load. Most of the patients treated with hypericin experienced phototoxicity. Similar phototoxic symptoms ("hypericism") have been observed in grazing animals ingesting large amounts of St. John's wort. In contrast, antidepressant medication with St. John's wort usually does not produce phototoxic symptoms. Recent pharmacokinetic studies suggest that the phototoxic threshold level of hypericin is not reached with dosages used for the oral treatment of depression. However, very recent reports demonstrated interactions of St. John's wort with other drugs such as digoxin, indinavir and cyclosporin. Blood levels of these drugs were dramatically decreased by St. John's wort. This should be considered in the treatment of skin conditions with antiviral drugs or cyclosporin.

Keywords

Hypericin · Hyperforin · Cyclosporin · Phototoxicity · Drug interactions

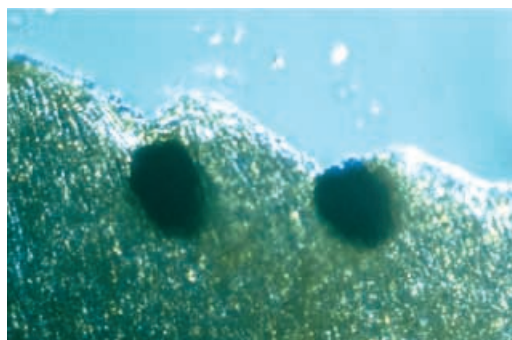


Abb. 1 ◀ Zwei dunkle Sekretbehälter in einem Blatt von *Hypericum perforatum* L. (durch lichtmikroskopische Aufnahme)

kung. Bei entsprechender Dosierung und Bestrahlung kann Hypericin Tumorzellen abtöten, indem es in diesen den programmierten Zelltod (Apoptose) induziert [14, 22, 55]. Dieser Effekt ist unter anderem mit einer Blockierung der Proteinkinase C assoziiert [54]. Vor kurzem konnten wir zeigen, dass die Hypericin-induzierte Apoptose über den Tumor-Necrosis-Factor-Related-Apoptosis-Inducing-Ligand (TRAIL) und Aktivierung von Caspasen vermittelt wird [51]. Interessant ist die antivirale Wirkung der Hypericine *in vitro*, insbesondere gegen HIV [26, 32]. Allerdings zeigte die erste publizierte klinische Studie mit intravenös und oral appliziertem reinem Hypericin bei schlechter Verträglichkeit der Substanz keinen Effekt auf die Viruslast von HIV-Patienten *in vivo* [19].

Hyperforin

Das Hyperforin (s. Abb. 2), der zweite wichtige Wirkstoff von *Hypericum perforatum*, ist entscheidend an der antidepressiven Wirkung von Johanniskraut beteiligt [31, 33]. Seit Mitte des letzten Jahrhunderts ist die Wirksamkeit von Johanniskraut gegen *Staphylococcus aureus* und andere grampositive Keime bekannt [16, 34], fand allerdings wenig Beachtung. Gurevich et al. fanden heraus, dass die antibakterielle Wirkung auf Hyperforin beruht [20]. Wir konnten vor kurzem nachweisen, dass Hyperforin auch gegen multiresistente Staphylokokken wirksam ist [45]. Dies könnte dermatologisch von Bedeutung sein, da die traditionell zur Wundbehandlung eingesetzten Johanniskrautöle Hyperforin enthalten [35]. In einer eigenen Studie konnten wir zeigen, dass Hyperforin *in vivo* und *in vitro* die antigenpräsentierende Funktion epidermaler Langerhans-Zellen beeinflusst und die Proliferation von Lymphozyten inhibiert [49].

Flavonoide

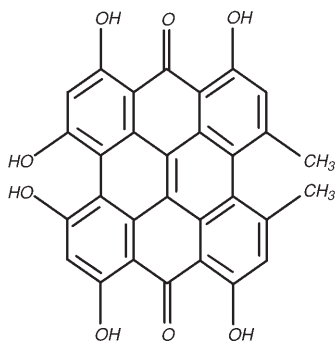
Unter den Flavonoiden des Johanniskrauts kommt dem Quercetin insofern eine besondere Bedeutung zu, als gezeigt werden konnte, dass galenische Johanniskrautgemische aufgrund des Gehaltes an Quercetin eine mutagene Wirkung aufweisen können [41]. Quercetin wirkt in Ratten kanzerogen. Ob von der chronischen Anwendung von Johanniskrautextrakten ein kanzerogenes Risiko ausgeht, ist derzeit unklar und hängt vom Quercetin-Gehalt der Zubereitungen ab. Apolare Extrakte des Johanniskrauts, z. B. CO₂-Extrakte, enthalten in der Regel keine Flavonoide und damit auch kein Quercetin.

Pharmakokinetische Daten

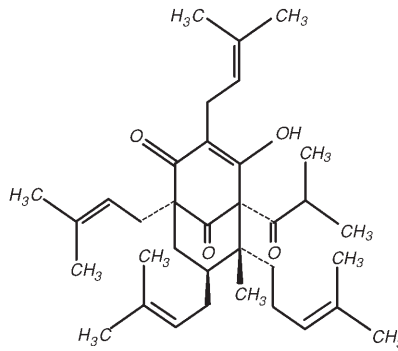
Pharmakokinetische Daten liegen zu den Hauptwirkstoffen Hypericin, Pseudohypericin und Hyperforin nach Einnahme eines standardisierten Johanniskrautextraktes vor. Die Substanzen werden rasch resorbiert (maximale Plasmaspiegel nach 2–6 h) und in einer nicht linearen Kinetik eliminiert. Die Halbwertszeiten betragen ungefähr 15 (Hyperforin) bis 30 (Hypericine) Stunden [4, 9, 25, 53, 57].

Antidepressive Wirkung

Eine antidepressive Wirkung von Johanniskraut war bereits den Ärzten des Mittelalters bekannt [3]. Inzwischen ist durch mehrere Studien belegt, dass Johanniskrautextrakte bei der Behandlung leichter bis mittelschwerer Depressionen wirksam sind [27, 28, 29, 52, 56]. Indikationen sind daher leichte bis mittelschwere depressive Episoden. Die orale Dosierung bei der Behandlung von depressiven Zuständen beträgt in der Regel 600–900 mg Gesamtextrakt pro Tag [31, 52, 56].



HYPERICIN



HYPERFORIN

Abb. 2 ▲ Strukturformeln von Hypericin und Hyperforin

Antivirale Wirkung

Hypericin ist in vitro antiviral wirksam [26, 32]. Die einzige publizierte klinische Studie zur antiviralen Wirkung von Hypericin bei HIV-Infizierten nach oraler oder intravenöser Applikation zeigte keinen Einfluss auf die Viruslast [19]. Klinische Studien über die Wirksamkeit topisch applizierter Johanniskrautpräparate bei Herpesinfektionen, HPV-Infektionen, Windpocken oder Zoster liegen nicht vor. Johanniskrautöl wird jedoch traditionell auch zur adjuvanten Behandlung des Herpes zoster eingesetzt [58].

Dermatologische Anwendung

Johanniskrautöl ist ein altes Hausmittel, das zur Behandlung und Nachbehandlung von Kontusionen, Brandwunden und Myalgien eingesetzt wird. Die Anwendung des Johanniskrautöls geht bis auf Hippokrates zurück. Auch Paracelsus, Bock und Matthioli wendeten das Johanniskrautöl bei der Behandlung von schlecht heilenden Wunden und Schmerzen an [3, 21]. Bis heute gibt es allerdings nur eine ältere klinische Studie zur Anwendung von Johanniskrautöl, die eine Wirksamkeit bei der Behandlung von Dekubitalulzera älterer Menschen zeigte [30]. Diese Untersuchung genügt jedoch nicht den heutigen Ansprüchen an eine kontrollierte Studie. Ein Extrakt aus der Johanniskrautart *Hypericum patulum* THUMB. erwies sich im Tiermodell bei Exzisions- und Inzisionswunden als wundheilungsfördernd [37]. Traditionelle dermatologische Indikationen für Johanniskrautöl sind schlecht heilende, infizierte Wun-

den, Ulcus cruris, Quetschungen und Brandverletzungen [21, 29, 42, 55, 56]. Unter Umständen spielt der Gehalt des antibakteriellen Hyperforins in Johanniskrautölen hierbei eine Rolle [35]. Johanniskrautöl ist auch in Kombinationspräparaten wie Sportsalben, Rheumasalben und Kosmetika (z. B. Befelka-Öl) enthalten. Wegen des Fehlens klinischer Studien existieren für topisch angewendete Johanniskrautpräparate bisher keine Empfehlungen zu Dosierung und Wirkstoffgehalt.

Weiss empfiehlt die unverdünnte Anwendung von Johanniskrautöl zur Behandlung von Wunden und Ulcus cruris. Bei nässenden, infizierten Dermatosen wird Johanniskrautöl 2,0–5,0%

in Pasta Zinci empfohlen [58]. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bisher keine kontrollierten klinischen Studien zur Wirkung von Johanniskrautextrakten in der Dermatologie vorliegen. Die bisherigen Ansätze zur Anwendung in der Dermatologie berufen sich ausschließlich auf traditionelle Erfahrungsmedizin und Analogieschlüsse aus präklinischen Modellstudien. Wegen der antibakteriellen [45] und immunmodulatorischen [49] Wirkung von Hyperforin führen wir zurzeit an der Universitäts-Hautklinik eine placebokontrollierte Doppelblindstudie mit einer hyperforinhaltigen Creme bei der Behandlung der atopischen Dermatitis durch.

Phototoxizität

Hypericin und dessen Derivate sind für die photosensibilisierende Wirkung des Johanniskrautes verantwortlich [13, 17]. Diese zeigt sich in Form sonnenbrandähnlicher Entzündungen von Hautpartien, die stärkerer Sonnenbestrahlung ausgesetzt waren. So können Weidetiere, die größere Mengen Johanniskraut gefressen haben, an einem phototoxischen Syndrom mit Rötung, Schwellung und Nekrosen an nicht behaarter Haut, Konvulsionen und Hämolyse erkranken, ein Krankheitsbild, das als Hypericismus bezeichnet wird [1, 6, 17, 39]. Deshalb wird in der deutschen Monographie „*Hyperici herba*“ (Bundes-

Tabelle 1

Klinische Studien zur Photosensibilisierung durch Johanniskrautextrakt^a

Autor (Literatur)	(n)	Johanniskrautdosis/Tag	Dauer	Ergebnis
Brockmüller et al. [9]	13	900 mg (3 Dragees) 1.800 mg (6 Dragees) 3.600 mg (12 Dragees)	1 Tag	Keine Änderung der MED (UVA, UVB). MTD (UVA) bei 3.600 mg erniedrigt
Brockmüller et al. [9]	50	1.800 mg (6 Dragees)	14 Tage	MED (UVA, UVB) und MTD (UVA) erniedrigt. Kompensierbar durch 21% Reduktion der Bestrahlung
Schempp et al. [50]	48	1.800 mg (6 Dragees) 3.600 mg (12 Dragees)	1 Tag	Keine Änderung der MED (UVA, UVB, SSR) und IED (VIS)
Schempp et al. [50]	24	900 mg (3 Dragees)	7 Tage	Keine Änderung der MED (SSR) und IED (VIS)

^aDie Studien wurden mit dem Johanniskrautextrakt Li160 (Lichtwer Pharma AG) durchgeführt
MED minimal erythema dose, IED immediate erythema dose, MTD minimal tanning dose, SSR solar simulated radiation, VIS visible light

Tabelle 2

Gesamthypericinwerte im Serum bei verschiedenen Autoren

Autor (Literatur)	Staffeldt [53]	Kerb [25]	Brockmüller [9]	Schempp [47]
(Literatur)	C_{max} (ng/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{6h} (ng/ml)
Single-dose	44,8 (n=4)	46,3 (n=13)	61,0 (n=13)	43,0 (n=12)
Steady-state	14,3 (n=2)	17,3 (n=13)	44,0 (n=50)	12,5 (n=12)

Gesamthypericin=Hypericin+Pseudohypericin; Single-dose-Einnahme von 6 Dragees LI 160 (1,800 mg Hypericum-Extrakt); Steady-state-Einnahme von 3-mal 1 Dragee LI 160 pro Tag (900 mg Hypericum-Extrakt) für 7 Tage, mit Ausnahme der Studie von Brockmüller 1997: 3-mal 2 Dragees LI 160 pro Tag für 15 Tage; C_{max} Durchschnitt der zu verschiedenen Zeitpunkten gemessenen maximalen Konzentration, C_{6h} Durchschnitt der nach 6 h gemessenen maximalen Konzentration.

anzeiger Nr. 228 vom 5.12.1984) speziell vor phototoxischen Hautreaktionen gewarnt. Dennoch wurden ernste, dem Hypericimus bei Tieren vergleichbare Krankheitsbilder beim Menschen unter der Therapie mit Hypericum-Präparaten nur sehr selten beobachtet.

„Phototoxische Reaktionen sind beim Menschen unter der Therapie mit Hypericum-Präparaten selten.“

In der Literatur sind bisher 2 Fälle mit deutlichen phototoxischen Reaktionen während Einnahme von Hypericum-Präparaten dokumentiert. Bei einer 35-jährigen Patientin trat nach 4-wöchiger Einnahme von 500 mg Johanniskrautextrakt pro Tag und nachfolgender Lichtexposition eine akute Neuropathie auf, die nach Absetzen des Präparates reversibel war [7]. Bei einer 61-jährigen Patientin trat nach 3-jähriger Einnahme eines Johanniskrautpräparates in üblicher Dosierung ein juckendes Erythem in lichtexponierten Arealen auf, das 2 Wochen nach dem Absetzen des Präparates nicht mehr vorhanden war [18]. Eine erste gezielte Untersuchung zur Frage der klinischen Photosensibilisierung beim Menschen wurde 1997 mit gesunden Probanden durchgeführt [9]. Nach hochdosierter Einzeldosisgabe (12 Dragees Johanniskrautextrakt) konnten die Autoren keine signifikante Erniedrigung des UV-Erythem-Schwellenwertes (minimale Erythemdosis, MED) für UVA und UVB nachweisen. Dagegen kam es in derselben Studie nach kontinuierlicher Einnahme von Johanniskrautextrakt (6 Dragees pro Tag über 14 Tage) zu einer Erniedrigung der Schwellenwerte für UVA und UVB, die

durch eine 21%ige Induktion der Bestrahlung kompensierbar war [9].

Da die Autoren durch Verwendung des Wellenlängenspektrums im UVB- und UVA-Bereich das entscheidende Absorptionsmaximum von Hypericin bei 580 nm [13] nicht abdeckten, führten wir eine vergleichbare Studie mit verschiedenen Lichtquellen durch, die das Absorptionsmaximum von Hypericin abdecken. Wir konnten nach hoch dosierter Einzeldosisgabe (6 oder 12 Dragees Johanniskrautextrakt pro Tag) keine Erniedrigung des Schwellenwertes für UVA, UVB, Sonnensimulatorlicht (SSR) und sichtbares Licht (VIS) nachweisen. Auch nach kontinuierlicher Einnahme einer im Rahmen der antidepressiven Therapie üblichen Dosierung von Johanniskrautextrakt (3 Dragees pro Tag über eine Woche) konnten wir keine Erniedrigung des Schwellenwertes für SSR

und VIS nachweisen (Tabelle 1; [50]). Möglicherweise trägt die erst kürzlich nachgewiesene ausgeprägte Lichtempfindlichkeit der meisten Johanniskraut-inhaltsstoffe dazu bei, dass es durch Abbau von Inhaltsstoffen bei der Einnahme von Johanniskraut selten zu einer Photosensibilisierung kommt. Langzeitstabilitätsuntersuchungen ergaben, dass der Zeitraum, in dem noch 90% des ursprünglichen Hypericins nachweisbar waren, weniger als 4 Monate betrug [5].

Im Gegensatz zur fehlenden Photosensibilisierung bei Einnahme von Johanniskrautextrakt kam es in einer Studie, bei der HIV-infizierte Patienten mit reinem Hypericin oral oder intravenös behandelt wurden, bei fast allen Patienten zu schweren phototoxischen Symptomen [19]. Verschiedene pharmakokinetische Untersuchungen lassen darauf schließen, dass der phototoxische Schwellenwert von Hypericin durch orale Einnahme antidepressiver Johanniskrautextrakte bei weitem nicht erreicht wird [9, 25, 47, 53]. In diesen Studien lagen die maximalen Serumspiegel für Hypericin zwischen 12 und 61 ng/ml (Tabelle 2).

„Hoch dosiertes reines Hypericin führt bei nahezu allen Patienten zu schweren phototoxischen Symptomen.“

Um zu klären, ob es nach hochdosierter Einzeldosisgabe oder nach kontinuierlicher Einnahme von Johanniskrautex-

Tabelle 3

Phototoxische Wirkung von Johanniskraut und Hypericin – ein Dosisproblem

Tierversuche: [1, 6, 17, 39]	Circa 100 mg Hypericin/Tier (oral) → Phototoxizität (Hypericimus)
HIV-Infizierte: [19]	20–40 mg reines Hypericin/Tag (oral, i.v.) → Phototoxizität
Antidepressive Dosierung: [9, 50]	Circa 3 mg Hypericin/Tag → keine Phototoxizität
Serumkonzentrationen: [9, 25, 47]	Bei antidepressiver Dosierung <50 ng/mL Hypericin ^a
Hautkonzentrationen: [47]	Bei antidepressiver Dosierung <5 ng/mL Hypericin ^a
Intrakutane Injektion: [46]	Phototoxische Reaktion mit >100 ng/mL Hypericin
In-vitro-Versuche: [13, 14, 22, 46, 54, 55, 60]	Phototoxische Reaktion mit >100 ng/mL Hypericin

^aDie Studien wurden mit dem Johanniskrautextrakt LI160 (Lichtwer Pharma AG) durchgeführt

Wechselwirkungen

trakt zu einer Akkumulation von Hypericin in der Haut kommt, bestimmten wir in interstitieller Hautblasenflüssigkeit aus dermoepidermalen Saugblasen die Gesamthypericinwerte mittels HPLC. Hierbei zeigte sich, dass sowohl nach Einzeldosis als auch nach kontinuierlicher Einnahme von Johanniskrautextrakt die Hypericin-Konzentration in der Haut ca. 8-mal niedriger ist als im Serum [47]. Auch bei epikutaner Applikation verschiedener Johanniskrautpräparationen konnten wir keine klinisch relevante Photosensibilisierung gegenüber Sonnensimulatorlicht nachweisen [48]. Nur mit einer sehr sensitiven photometrischen Messung des Hauterythems ließ sich für ein Johanniskrautöl (Hypericin 110 µg/ml) eine Photosensibilisierung nachweisen, die jedoch mit dem bloßen Auge nicht erkennbar war [48].

Um den kutanen phototoxischen Schwellenwert annähernd zu ermitteln, führten wir eine intrakutane Titration mit einer wässrigen Lösung von Hypericin durch. Die anschließende Bestrahlung mit Sonnensimulatorlicht und sichtbarem Licht ergab, dass der phototoxische Schwellenwert von Hypericin in der Haut oberhalb von 100 ng/ml liegt [46]. Dies korreliert gut mit den in vitro gefundenen phototoxischen Schwellenwerten für Hypericin (Tabelle 3; [13, 14, 22, 46, 54, 55, 60]).

„Die Photosensibilisierung durch Hypericin ist dosisabhängig.“

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Photosensibilisierung durch Hypericin dosisabhängig ist. Der phototoxische Schwellenwert liegt oberhalb einer Hautkonzentration von 100 ng/ml, ein Wert der 10- bis 20-mal höher ist als die bei antidepressiver Dosierung erreichten Hautkonzentrationen. Werden phototoxische Serum- und Hautkonzentrationen erreicht, z. B. durch Fütterungsversuche bei Tieren oder durch Applikation hoher Dosierungen von reinem Hypericin, so kommt es zum Auftreten phototoxischer Erscheinungen unter dem Bilde des Hypericismus (s. Tabelle 3).

In jüngster Zeit wurden unter systemischer Anwendung von Johanniskrautextrakt zum Teil gravierende Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten bekannt. So führte die Einnahme von Johanniskrautextrakt zu einer Verminderung der Plasmaspiegel von Herzmedikamenten wie Digoxin [12, 23], von antiviralen Medikamenten wie Indinavir bei der Aids-Therapie [40] und von Cyclosporin bei Organtransplantierten [2, 8, 44]. Es gibt Hinweise, dass Johanniskrautextrakte das Cytochrom-P-450-Enzymsystem und den Steroid-X-Rezeptor beeinflussen, wodurch andere Medikamente schneller abgebaut werden [36, 38, 59]. Obach konnte nachweisen, dass nicht nur eine selektive, sondern eine praktisch globale (und starke) Hemmung der 5 für den Arzneimittelumsatz wichtigsten Cytochrom-Spezies des P450-Systems besteht [38]. Bisher ist unklar, welche Inhaltsstoffe des Johanniskrautes für diese Wirkung verantwortlich sind. Bei der Verordnung von Cyclosporin sollte gezielt nach der Einnahme von Johanniskrautextrakten gefragt werden.

Literatur

1. Araya OS, Ford EJM (1981) An investigation of the type of photosensitization caused by the investigation of St John's wort (*Hypericum perforatum*) by calves. *J Comp Path* 91:135–141
2. Barone GW, Gurley BJ, Ketel BL, Lightfoot ML, Abul-Ezz SR (2000) Drug interaction between St. John's wort and cyclosporine. *Ann Pharmacother* 34:1013–1016
3. Benedum J, Loew D, Schilcher H (2000) Arzneipflanzen in der Traditionellen Medizin. Kooperation Phytopharmaka, Bonn. Krahe Druck, Unkel, S 105
4. Biber A, Fischer H, Römer A, Chatterjee SS (1998) Oral bioavailability of hyperforin from hypericum extracts in rats and human volunteers. *Pharmacopsychiatry* 31 [Suppl 1]:36–43
5. Bilia AR, Bergonzi MC, Morgenni F, Mazzi G, Vincieri FF (2001) Evaluation of chemical stability of St. John's wort commercial extract and some preparations. *Int J Pharm* 213:199–208
6. Bourke CA (2000) Sunlight associated hyperthermia as a consistent and rapidly developing clinical sign in sheep intoxicated by St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Aust Vet J* 78:483–488
7. Bove GM (1998) Acute neuropathy after exposure to sun in a patient treated with St John's wort. *Lancet* 352:1121–1122

8. Breidenbach T, Hoffmann MW, Becker T, Schlitt H, Klempnauer J (2000) Drug interaction of St John's wort with cyclosporin. *Lancet* 355:1912
9. Brockmüller J, Reum T, Bauer S, Kerb R, Hübner WD, Roots I (1997) Hypericin and pseudohypericin: pharmacokinetics and effects on photosensitivity in humans. *Pharmacopsychiatry* 30:56–63
10. Butterweck V, Peterleit F, Winterhoff H, Nahrstedt A (1998) Solubilized hypericin and pseudohypericin from *Hypericum perforatum* exert antidepressant activity in the forced swimming test. *Planta Med* 64:291–294
11. Bystrov NS, Chernov BK, Dobrynin VN, Kolosov MN (1975) The structure of hyperforin. *Tetrahedron Lett* 32:2791–2794
12. Cheng TO (2000) St. John's wort interaction with digoxin. *Arch Intern Med* 160:2548
13. Duran N, Song PS (1986) Hypericin and its photodynamic action. *Photochem Photobiol* 43:677–680
14. Fox FE, Niu Z, Tobia A, Rook AH (1998) Photo-activated hypericin is an anti-proliferative agent that induces a high rate of apoptotic death of normal, transformed, and malignant T lymphocytes: implications for the treatment of cutaneous lymphoproliferative and inflammatory disorders. *J Invest Dermatol* 111:327–332
15. Frohne D, Jensen U (1992) Systematik des Pflanzenreiches unter besonderer Berücksichtigung chemischer Merkmale und pflanzlicher Drogen. Gustav Fischer, Stuttgart
16. Gaiand KN, Ganjoo TN (1959) Antibacterial principle of *Hypericum perforatum* L. *Ind J Pharm* 21:172–175
17. Giese AC (1980) Hypericium. *Photochem Photobiol Rev* 5:229–255
18. Golsch S, Vocks E, Rakoski J, Brockow K, Ring J (1997) Reversible Erhöhung der Photosensitivität im UV-B-Bereich durch Johanniskraut-extrakt-Präparate. *Hautarzt* 48:249–252
19. Gulick RM, Mc Auliffe V, Holden-Wiltse J et al. (1999) Phase I studies of hypericin, the active compound in St. John's wort, as an anti-retroviral agent in HIV-infected adults. *Ann Int Med* 130:510–514
20. Gurevich AI, Dobrynin VN, Kolosov MN et al. (1971) Hyperforin, an antibiotic from *Hypericum perforatum* L. *Antibiotiki* 16:510–513
21. Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G (1993) *Hypericum*. In: Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G (Hrsg) *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*, 5. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 474–495
22. Hadjuc C, Richard MJ, Parat MO, Jardon P, Favier A (1996) Photodynamic effects of hypericin on lipid peroxidation and antioxidant status in melanoma cells. *Photochem Photobiol* 64:375–381
23. Johne A, Brockmüller J, Bauer S, Maurer A, Langheinrich M, Roots I (1999) Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Clin Pharmacol Ther* 66:338–345

24. Kaul R (2000) Johanniskraut. Botanik, Inhaltsstoffe, Qualitätskontrolle, Pharmakologie, Toxikologie und Klinik. Wiss. Verlagsges. Stuttgart
25. Kerb R, Brockmüller J, Staffeldt B, Ploch M, Roots I (1996) Single-dose and steady-state pharmacokinetics of hypericin and pseudo-hypericin. *Antimicrob Ag Chemother* 40:2087–2093
26. Lavie G, Valantine F, Levin B et al. (1989) Studies of the mechanism of action of the antiretroviral agents hypericin and pseudo-hypericin. *Proc Nat Acad Sci USA* 86:5963–5967
27. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D (1996) St John's wort for depression – an overview and meta-analysis of randomized clinical trials. *Brit Med J* 313:253–258
28. Linde K, Mulrow CD (2000) St John's wort for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD448
29. Loew D, Habs M, Klimm HD, Trunzler G (1999) Phytopharmaka-Report. Rationale Therapie mit pflanzlichen Arzneimitteln. Steinkopff, Darmstadt
30. Lomagno P, Lomagno RC (1979) Activity of *Hypericum perforatum* oil in the treatment of the bedores in old people. *Fitoterapia* 50:201–205
31. Melzer M, Fuhrken D, Kolkman R (1998) Hyperforin im Johanniskraut. Hauptwirkstoff oder nur Leitsubstanz? *Dtsch Apoth Ztg* 138:56–62
32. 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. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:5230–5234
33. Müller WE, Singer A, Wonnemann M, Hafner U, Rolli M, Schäfer C (1998) Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of hypericum extract. *Pharmacopsychiatry* 31 [Suppl 1]:16–21
34. Neuwald F, Hagenström U (1954) Untersuchungen über die antibakterielle Wirkung von *Hypericum perforatum* L. *Arch Pharm* 287:439–441
35. Maisenbacher P, Kovar KA (1992) Analysis and stability of Hyperici oleum. *Planta Med* 58:351–354
36. Moore LB, Goodwin B, Jones SA et al. (2000) St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:7500–7502
37. Mukherjee PK, Verpoorte R, Suresh B (2000) Evaluation of *in-vivo* wound healing activity of *Hypericum patulum* (Family: hypericaceae) leaf extract on different wound model in rats. *J Ethnopharmacol* 70:315–321
38. Obach RS (2000) Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by constituents of St. John's Wort, an herbal preparation used in the treatment of depression. *J Pharmacol Exp Ther* 294:88–95
39. Pace N (1942) The etiology of hypericism, a photosensitivity produced by St. Johnswort. *Am J Physiol* 136:650–656
40. Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D, Alfaro RM, Falloon J (2000) Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet* 355:547–548
41. Poginsky B, Westendorf J, Proscenc N, Kuppe M, Marquardt H (1988) Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.). Genotoxizität bedingt durch den Quercetiningehalt. *Dtsch Apoth Ztg* 26:1364–1366
42. Roth L (1990) Hypericum – Hypericin. Botanik, Inhaltsstoffe, Wirkung. *Ecomed Arzneipflanzen-Monographie*, Ecomed, Landsberg/Lech
43. Roth L, Daunderer M, Kormann K (1994) Giftpflanzen – Pflanzengifte. Vorkommen, Wirkung, Therapie; allergische und phototoxische Reaktionen. *Ecomed, Landsberg*
44. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Luscher TF, Noll G (2000) Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet* 355:548–549
45. Schempp CM, Pelz K, Wittmer A, Schöpf E, Simon JC (1999) Antibacterial activity of hyperforin from St John's wort, against multiresistant *Staphylococcus aureus* and gram-positive bacteria. *Lancet* 353:2129
46. Schempp CM, Simon-Haarhaus B, Heine A, Schöpf E, Simon JC (1999) *In vitro* and *in vivo* activation of hypericin with the incoherent light source PDT 1200 SOA (520–750 nm) and with solar simulated radiation (290–2500 nm). *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 15:13–17
47. Schempp CM, Winghofer B, Schöpf E, Simon JC (1999) Hypericin and pseudohypericin levels in human serum and skin blister fluid after systemic application of *Hypericum perforatum* extract (St. John's Wort). *Skin Pharmacol* 12:299–304
48. Schempp CM, Winghofer B, Lüdtke R, Simon-Haarhaus, Schöpf E, Simon JC (2000) Effect of topical application of *Hypericum perforatum* extract (St. John's wort) on skin sensitivity to solar simulated radiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 16:125–128
49. Schempp CM, Winghofer B, Lüdtke R, Simon-Haarhaus, Schöpf E, Simon JC (2000) Topical application of *Hypericum perforatum* extract (St. John's wort) and of its metabolite hyperforin inhibits the allostimulatory capacity of epidermal cells. *Br J Dermatol* 142:979–984
50. Schempp CM, Müller K, Winghofer B, Schulte-Mönting J, Simon JC (2000) Effects of oral single-dose and steady-state administration of *Hypericum perforatum* extract (St. John's wort) on skin sensitivity to UVB, UVA, visible light and solar simulated radiation. *Arch Dermatol* 137:512–513
51. Schempp CM, Simon-Haarhaus B, Termeer CC, Simon JC (2001) Hypericin photo-induced apoptosis of Jurkat cells involves the tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) and activation of caspase-8. *FEBS Lett* 493:26–30
52. Schulz V, Hänsel R (1996) Johanniskraut als Antidepressivum. In: Schulz V, Hänsel R (Hrsg) *Rationale Phytotherapie*, Ratgeber für die ärztliche Praxis, 3. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 56–71
53. Staffeldt B, Kerb R, Brockmüller J, Ploch M, Roots I (1994) Pharmacokinetics of hypericin and pseudohypericin after oral intake of the hypericum perforatum extract LI 160 in healthy volunteers. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 7 [Suppl 1]:47–53
54. Utsumi T, Okuma M, Utsumi T et al. (1995) Light-dependent inhibition of protein kinase C and superoxide generation of neutrophils by hypericin, an antiretroviral agent. *Arch Biochem Biophys* 316:493–497
55. Vandenbogaerde AL, Delaey EM, Vantighem AM, Himpens BE, Merlevede WJ, de Witte PA (1998) Cytotoxicity and antiproliferative effect of hypericin and derivatives after photosensitization. *Photochem Photobiol* 67:119–125
56. Wagner H, Wiesnauer M (1995) Phytotherapie. *Phytopharmaka und pflanzliche Homöopathika*. Gustav Fischer, Stuttgart
57. Weiser D (1991) Pharmakokinetik von Hypericin nach oraler Einnahme des Johanniskraut-Extraktes LI 160. *Nervenheilkunde* 10:318–319
58. Weiss RF, Fintelmann V (1999) *Lehrbuch der Phytotherapie*. Hippokrates, Stuttgart
59. Wentworth JM, Agostini M, Love J, Schwabe JW, Chatterjee VK (2000) St John's wort, a herbal antidepressant, activates the steroid X receptor. *J Endocrinol* 166:R11–R16
60. Yu H, Wolford ST, Kegode R, Zhao W, Osweiler D (1996) Hypericin-induced phototoxicity in cultured fibroblasts and swine erythrocytes. *Photochem Photobiol* 64:168–173