

DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

**Chemische Zusammensetzung und biologische Aktivität von
ätherischem und „fettem“ Johanniskrautöl**

verfasst von / submitted by

Anja Hackl

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2019 / Vienna 2019

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
The student record sheet:

A449

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

Univ.-Prof. i.R. Mag. Dr. Gerhard Buchbauer

Danksagung

Zu allererst möchte ich Herrn Univ. Prof. Dr. Gerhard Buchbauer danken für die Annahme des überaus interessanten Themenvorschlages, seine wohlwollende Betreuung und die fachliche Beurteilung meiner Arbeit.

Besonderer Dank gilt Frau Ass. Prof. Mag. Dr. Iris Stappen, die mir diese Arbeit ermöglicht hat und mir bei der Umsetzung zur Seite gestanden ist.

Der größte Dank gebührt meinen Eltern, Helga und Wolfgang Hackl, denen ich so unglaublich viel verdanke, die mich immer und in jeder Hinsicht unterstützt, in meinen Entscheidungen bestärkt und nie den Glauben an mich verloren haben, selbst dann nicht, wenn ich selbst an mir gezweifelt habe. Mit Freude widme ich ihnen diese Arbeit.

Nicht zuletzt gilt jedoch mein Dank allen, die mich während meines Studiums mit Rat und Tat begleitet und mir geholfen haben so manche Durststrecke zu überwinden, insbesondere meinen Geschwistern Nina und Dr. Christoph Hackl sowie deren Partnern.

Abstract

This review deals with the scientifically proven biological and pharmacological activities and effects of St. John's wort that has been used from ancient times until today as a medicinal plant.

When St. John's wort preparations are used internally the effect is anti-depressive and mood-enhancing. It further improves concentration and promotes attention whereby St. John's wort has a broader spectrum of activity with reduced side effects compared to standard antidepressants.

When applied externally St. John's wort shows an antiphlogistic effect, promotes wound healing and blood circulation and has an antibacterial and antioxidant effect.

Hypericin and hyperforin are the pharmacologically most important components of St. John's wort. In addition to the antibacterial effect hyperforin can restore the epidermal organization of the skin by stimulating keratin enzyme diffusion. Hypericin exerts an anti-inflammatory effect, can take human melanocytes with necrosis and apoptosis in UV-activated form and is therefore of importance in cancer therapy.

The essential oil shows a great variability in the composition, depending on the origin and subspecies of the plant, as well as the parts of plants used. Of the total of 186 documented volatiles, only four components, α -pinene, β -pinene, α -copaen and α -humulene are present in all oils. The effectiveness of the essential oil on mosquitos may be relevant for the development of more selective, cheaper and moreover biodegradable mosquito repellents.

St. John's wort has potential as a food and/or beverage additive, in cosmetics or as aroma-chemical due to some rare components such as β -caryophyllene.

The present paper is intended as an overview of the current literature regarding the ingredients, effects and applications of the two oils (fat and essential) of St. John's wort.

Synopsis

Die vorliegende Literatuarbeit beschäftigt sich mit der wissenschaftlich belegbaren biologischen Aktivität und Wirkung von Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), das seit der Antike als Arzneipflanze verwendet wird.

Bei innerlicher Anwendung von Johanniskrautpräparaten ist die Wirkung antidepressiv stimmungsaufhellend, verbessert die Konzentration und fördert die Aufmerksamkeit, wobei Johanniskraut im Vergleich zu Standard-Antidepressiva über ein breiteres Wirkungsspektrum und vermindertes Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen verfügt. Bei äußerlicher Anwendung der öligen Zubereitung wirkt Johanniskraut antiphlogistisch, wundheilungsfördernd, durchblutungsfördernd und antibakteriell sowie antioxidativ.

Hypericin und Hyperforin sind die pharmakologisch wesentlichsten Wirkstoffe im Johanniskraut. Hyperforin kann neben der antibakteriellen Wirkung die epidermale Organisation der Haut durch Stimulierung der Keratinozytendifferenzierung wiederherstellen. Hypericin wirkt entzündungshemmend, kann in UV-aktivierter Form menschliche Melanozyten mittels Nekrose und Apoptose vernichten und ist damit in der Krebstherapie von Bedeutung.

Das ätherische Öl zeigt abhängig von Herkunft und Unterart der Pflanze, sowie der verwendeten Pflanzenteilen eine große Variabilität in der Zusammensetzung. Von den insgesamt 186 dokumentierten flüchtigen Stoffen sind nur vier Komponenten, nämlich α -Pinen, β -Pinen, α -Copaen und α -Humulen in allen Ölen enthalten. Die Wirksamkeit des ätherischen Öls gegen Stechmücken kann von wesentlicher Bedeutung für die Entwicklung selektiverer, billigerer und überdies biologisch abbaubarer Wirkstoffen gegen Mücken sein.

Johanniskraut hat aufgrund einiger seltener Inhaltsstoffe wie zum Beispiel β -Caryophyllen aber auch Potential als Nahrungs- und/oder Getränkezusatz, in Kosmetika oder als Aromachemikalie.

Die vorliegende Abhandlung versteht sich als Übersicht der aktuellen Literatur bezüglich der Inhaltsstoffe, Wirkungen und Anwendungen der beiden Öle (fett und ätherisch) des Johanniskrauts.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Johanniskraut historisch betrachtet	1
1.2.	Die Pflanze	4
2.	Pharmakologisch relevante Inhaltsstoffe von Johanniskraut	7
2.1.	Naphthodianthrone	7
2.2.	Phloroglucinderivate	8
2.3.	Flavonoide und Biflavonoide	10
2.4.	Xanthone	12
2.5.	Procyanidine und Gerbstoffe:.....	13
2.6.	Ätherisches Öl	14
2.7.	Sonstige Inhaltsstoffe	17
3.	Zubereitungen aus Johanniskraut	18
3.1.	Bewährte Phytopharmaka.....	21
3.2.	Pharmakologische Wirkung	22
3.3.	Einflussfaktoren auf den Organismus nach oraler Verwendung von Johanniskrautextrakt.....	25
3.3.1.	Nebenwirkungen	25
3.3.2.	Pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen und Wechselwirkungen	26
4.	Ätherisches Johanniskrautöl.....	27
4.1.	Herstellung und Inhaltsstoffe von ätherischem Johanniskrautöl.....	30
4.2.	Verwendung von ätherischem Johanniskrautöl.....	33
4.3.	Wissenschaftliche Bewertung der Wirkung von ätherischem Johanniskrautöl.....	33
5.	Fettes Johanniskrautöl	35
5.1.	Herstellung und Inhaltsstoffe von Johanniskrautöl	35
5.2.	Verwendung von Johanniskrautöl	37
5.3.	Wissenschaftliche Bewertung über die Wirkung von Johanniskrautöl.....	38
6.	Topische Anwendung.....	39
6.1.	Antimikrobielle Aktivität	39
6.1.1.	Antibakterielle Aktivität.....	40
6.1.2.	Antivirale Aktivität	42
6.2.	Antioxidative Aktivität.....	43
6.3.	Entzündungshemmende Wirkung	44

6.4.	Auswirkungen auf die Verringerung der Opiumabhängigkeit	45
6.5.	Aktivität gegen Krebszellen	45
6.6.	Wundheilung und Differenzierung der Keratinozyten	47
6.7.	Photosensibilität	49
6.8.	Wirkung von Johanniskraut bei atopischer Haut	50
6.9.	Wirkung von Johanniskraut bei Psoriasis	51
7.	Schlussfolgerung	52
8.	Verzeichnisse.....	54
8.1.	Literaturverzeichnis.....	54
8.2.	Tabellenverzeichnis.....	65
8.3.	Abbildungsverzeichnis	66
9.	Anhang	67

1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit stellt einen Überblick über die Untersuchungen bezüglich der Wirkung und Wechselwirkung von Johanniskrautpräparaten insbesondere Johanniskrautöl, dar. Zum Schluss dieser Arbeit sollte evaluiert werden, ob äußerlich angewendetes (fettes) Johanniskrautöl einen Einfluss auf die großteils in der Leber lokalisierten Cytochrom Enzyme hat und inwieweit dies zu Interaktionen mit anderen oral verabreichten Arzneimitteln führt, wie es bezüglich oral verabreichter Johanniskrautpräparate in zahlreichen Studien beschrieben wurde.

1.1. Johanniskraut historisch betrachtet

Johanniskraut, *H. perforatum* L., (Hypericaceae) ist eine Arzneipflanze, deren Verwendung bis in die Antike zurückzuverfolgen ist. Unterschiedliche Arten dieser Pflanze, die jedoch alle den roten Farbstoff enthalten, fanden bereits damals in der Medizin eine breite Anwendung, hauptsächlich in Form von Ölen und Tinkturen zur äußerlichen Anwendung (Wölflé et al. 2014).

In der Bezeichnung „*Hypericum*“, oder der frühen Form „Hyperikon“, finden sich die griechischen Begriffe: „hyper“ = „über“ und „eikon“ = „Bild“. Es wird vermutet, dass die Namensgebung von der Verwendung der Pflanze als Schutz vor bösen Geistern bei Heiligendarstellungen verwendet wurde.

Plinius d. Ältere (23–79 n.Chr.) erwähnte Johanniskraut in seiner „*Historia Naturalis*“ als einer der ersten, vornehmlich zur Behandlung von Verbrennungen, aber auch als Diuretikum und Adstringens, zur Verhinderung von Diarrhoe (Wölflé et al., 2014). Der griechische Arzt Pedanios Dioskurides (1. Jh. n.Chr.) differenzierte etwas später in seiner „*Materia Medica*“ bereits vier Johanniskraut-Arten, von denen eine, das „Harthew“, dem heutigen *H. perforatum* L. entspricht.

Carl von Linné, der Klassiker der Systematiker und Taxonomen, beschrieb 1753 in seinem Werk „*Species plantarum*“ das echte Johanniskraut, also *H. perforatum*, als

„durchlöchertes oder perforiertes“ Johanniskraut, da gegen die Sonne gehaltene Blätter dieser Art (allerdings auch weiterer Arten) dank ihrer durchschimmernden Sekretbehälter, die reich an ätherischen Ölen sind, wie durchstochen aussehen. Auch Paracelsus war ein großer Verehrer des Johanniskrauts und schrieb ihm als Heil- und Zauberkraut Wunderkräfte zu (Czygan, 2003).

Hypericum perforatum wird ab dem 16. Jahrhundert mehr und mehr zur „Fuga daemonum“, zur Negativ-Heilpflanze und als solche in den Kräuterbüchern dieser Zeit beschrieben. Zum Beispiel bei Otho Brunfelsz, „Contrafayt der H. perforatum“ oder bei Leonhart Fuchs in seinem „New Kreüterbuch“ von 1543 als „Waldthopff“ bezeichnet. Im Volksmund werden die Bezeichnungen für Johanniskraut um Jageteufel, Teufelsflucht, Teufelsfuchtel, Walpurgiskraut, Hexenkraut und viele andere erweitert. Das Johanniskraut lässt sich schon vor mehr als 1300 Jahren in der christlichen Tradition als Metapher für Licht nachweisen. Der Name rührt daher, dass die Pflanze um den 24. Juli, dem Gedenktag an Johannes den Täufer, blüht und der rote Saft des Johanniskrauts ein Symbol für das Blut dieses Märtyrers darstellt (Czygan, 2003).

Erste Hinweise auf die „antidepressive Wirkung“ von *H. perforatum* L. finden sich später bei Kniphof in seinem Kräuterbuch aus der 1. Hälfte des 17. Jahrhunderts. In einem aufgeklärten, sehr modernen Zugang schreibt er: „Johanniskraut hilft gegen den Schwindel und gegen die fürchterlichen melancholischen Gedanken“ (Czygan, 2003).

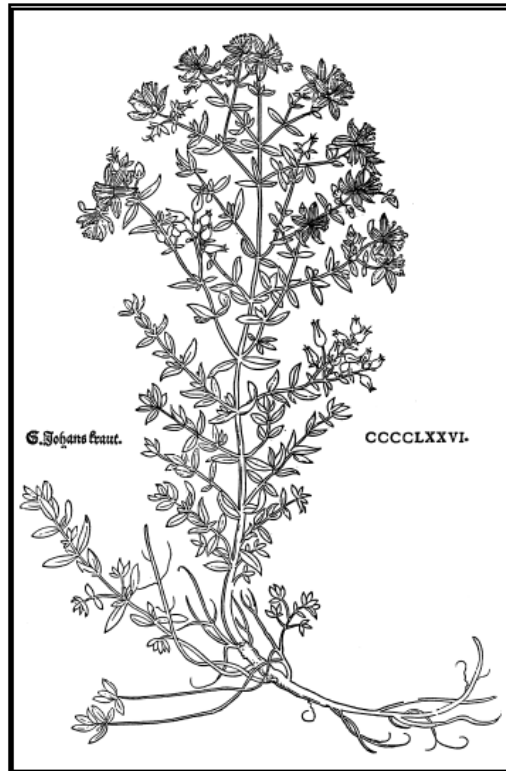


Abb. 1: *Hypericum perforatum* L. aus dem Kräuterbuch des Leonhart Fuchs von 1543 (Nebelmeir, 2005)

1941 wurde *H. perforatum* L. unter der Bezeichnung „Hyperici herba“ erstmals in den Ergänzungsband des Deutschen Arzneibuchs (DAB 6) und 1979 in den Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) aufgenommen. Durch die Aufnahme in das Europäische Arzneibuch (Ph. Eur., 2003) wurde die Monographie für Johanniskraut im DAC gestrichen. 1984 bewertete die Kommission E des Bundesgesundheitsamtes (BGA) - heute Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) - die Droge positiv und veröffentlicht sie in der Monografie „Hyperici herba“. Johanniskrautextrakte werden nach heutiger Monografie bei Indikationen von „psychovegetativen Störungen, depressiven Verstimmungszuständen, Angst und/oder nervöser Unruhe“ eingesetzt.

Im aktuellen Europäischen Arzneibuch finden sich sowohl Monographien von *Hyperici herba* (Johanniskraut) als auch für quantifizierte Johanniskrauttrockenextrakte.

Ab zirka 1990 begannen auf Grund der Wirksamkeit von Johanniskrautextrakten intensive pharmakologische und klinische Forschungen und die mystische Heilpflanze mit ihrem Ursprung in der Antike entwickelte sich zu einer anerkannten und wissenschaftlich belegten Arzneidroge (Adam et al., 2012a).

1.2. Die Pflanze

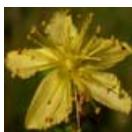
Bezüglich der Gattung *Hypericum* innerhalb der Ordnung Theales (Teepflanzen) zur Familie der *Hypericaceae* (Johanniskrautgewächse) gehörend, liegen verschiedene Zählungen vor. Einmal wird weltweit von ca. 378 bekannten Arten, welche in 30 Sektionen eingeteilt werden, ausgegangen (Blaschek et al., 2007a), ein anderes Mal von 469 Arten, klassifiziert in 36 taxonomische Sektionen (Crockett & Robson, 2011). Ursprünglich war die Grundlage der Gattungsgliederung der Blütenbau sowie das Vorhandensein und die Charakteristik der hypericinhaltigen Sekretbehälter. Heute zählt der Polyploidiegrad bzw. die Chromosomengrundzahl als Einteilungskriterium (Blaschek et al., 2007a).

Die offizinelle Art *Hypericum perforatum* L. ist ein ausdauerndes, aufrecht wachsendes Kraut, dessen Stängel eine Höhe von 20 bis 100 cm erreicht. Die für die Pflanze charakteristischen durchscheinenden Ölbehälter lassen das Blatt punktiert erscheinen und sind für die Namensgebung „perforatum“ verantwortlich. Bei diesen Ölbehältern handelt es sich um sub-epidermale Hohlräume mit zwei Schichten abgeflachter, dünnwandiger gelblich gefärbten Sekretzellen. Zusätzlich finden sich vereinzelt rot bis schwarze Hypericinbehälter auf den Blattflächen, die sich zum Blattrand hin häufen. Diese dunklen Drüsen sind spezialisierte Zellcluster, die Wachs und das intensiv rote Naphthodianthron in Form von Hypericin und Pseudohypericin enthalten (Crockett, 2010). Die gelben Blüten, bestehend aus fünf unsymmetrischen, einseitig gekerbten Kronblättern und ebenso vielen gleichgestalteten Kelchblättern, sind ebenfalls mit punkt- aber auch streifenförmigen Hypericinbehältern ausgestattet (Kaul, 2000a; Adam et al., 2012b).

Zu den natürlichen Verbreitungsgebieten von *H. perforatum* zählen Europa, Nordafrika, weite Teile Westasiens und die Kanarischen Inseln. In Ostasien, Australien, Neuseeland, Südafrika, Nord- und Südamerika wurde die Pflanze eingeschleppt und entwickelte sich zu einem problematischen Unkraut (Adam et al., 2012c). Für den kommerziellen Gebrauch werden immer häufiger Drogen aus kontrolliertem Anbau verwendet (Hänsel & Sticher, 2015a). Der Großteil davon wird aus Deutschland, Osteuropa und Chile bezogen. Nur noch kleine Mengen stammen aus Wildvorkommen in Europa und dem westlichen Asien (Bauer et al., 2008a).

Tabelle 1 listet eine Aufstellung der wesentlichsten Vertreter von *Hypericaceae* in Österreich, Liechtenstein und Südtirol (Horak et al., 2012).

Tab. 1: Vertreter von Johanniskrautgewächsen in Österreich, Liechtenstein und Südtirol (Horak et al., 2012)

	<i>H. patulum</i> "Hidcote"	Strauch-Johanniskraut
	<i>H. calycinum</i>	Großblüten-Johanniskraut/Kelch-Johanniskraut
	<i>H. androsaemum</i>	Blut-Johanniskraut/Mannsblut
	<i>H. coris</i>	Nadel-Johanniskraut
	<i>H. humifusum</i>	Liege-Johanniskraut/Niederliegendes Johanniskraut/Erd-Johanniskraut
	<i>H. barbatum</i>	Bart-Johanniskraut
	<i>H. hirsutum</i>	Flaum-Johanniskraut/Behaartes Johanniskraut
	<i>H. pulchrum</i>	Heide-Johanniskraut/Schönes Johanniskraut
	<i>H. montanum</i>	Berg-Johanniskraut
	<i>H. elegans</i>	Schmuck-Johanniskraut/Zierliches Johanniskraut

	<i>H. perforatum</i>	Echt-Johanniskraut/Gewöhnliches Johanniskraut/Tüpfel-Johanniskraut
	<i>H. tetrapterum</i>	Flügel-Johanniskraut
	<i>H. maculatum</i>	Flecken-Johanniskraut/"Kanten-Johanniskraut"/"Vierkant-Johanniskraut"
	<i>H. dubium</i>	Stumpf-Johanniskraut/Steirisches Johanniskraut

2. Pharmakologisch relevante Inhaltsstoffe von Johanniskraut

2.1. Naphthodianthrone

Bisher sind von Johanniskraut zehn Naphthodianthronstrukturen bekannt. Zu den am mengenmäßig häufigsten Verbindungen zählen Hypericin und Pseudohypericin sowie deren Biosynthesevorstufen Protohypericin und Protopseudohypericin (Abb. 2). Unter Einwirkung von Licht werden die Protoverbindungen durch Zyklisierung zu Hypericin bzw. Pseudohypericin umgesetzt. In der Pflanze kommen auch geringe Mengen von Cyclopseudohypericin vor, das aber wiederum hauptsächlich durch Umwandlung von Pseudohypericin gebildet werden (Hänsel & Sticher, 2015a). Weitere Naphthodianthrone wie Isohypericin, Desmethylpseudohypericin, Pseudohypericodehydrodianthron und Hypericodehydrodianthron spielen aufgrund ihres geringen Vorkommens nur eine untergeordnete Rolle und sind in ihrem genuinen Vorkommen fraglich (Kaul, 2000b).

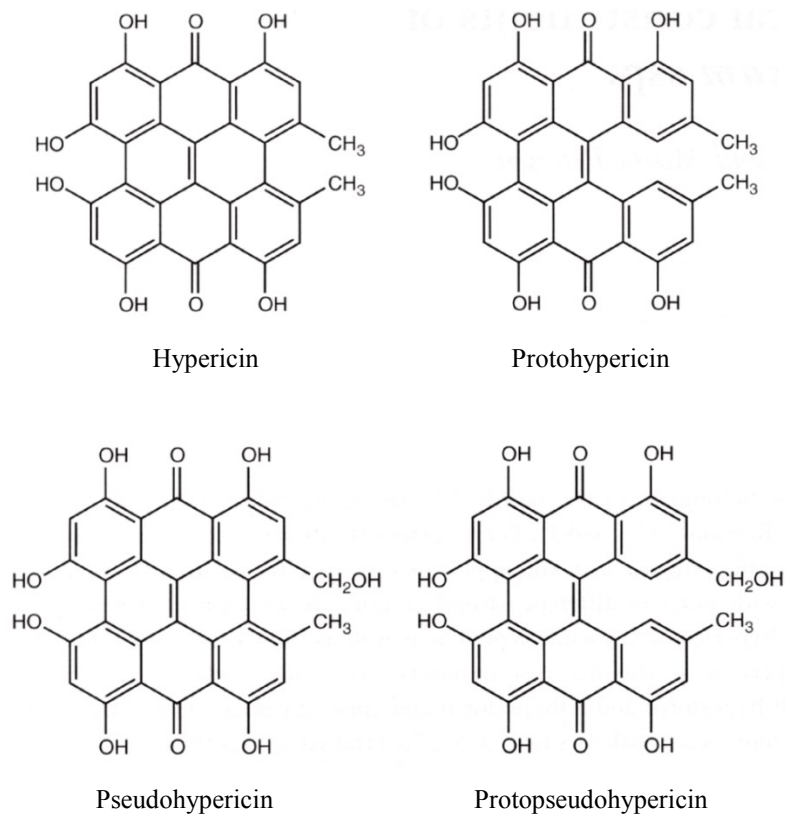


Abb. 2: Strukturformel der Naphthodianthronderivate von *H. perforatum*

Der durchschnittliche Gehalt von Hypericin und hypericinähnlichen Substanzen liegt im getrockneten Kraut zwischen 0.1 und 0.15% und ist in Blüten und Knospen am höchsten (0.2 bis 0.3%) (Kaul, 2000b). Einer Studie aus dem Jahr 2017 zufolge wurde der höchste Gehalt an Hypericin und Pseudohypericin aus 17 verschiedenen *Hypericum* Arten in den Blättern von *H. tetrapterum* nachgewiesen (32 µg/g und 117 µg/g) (Abb. 3) (Nigutová et al., 2017).

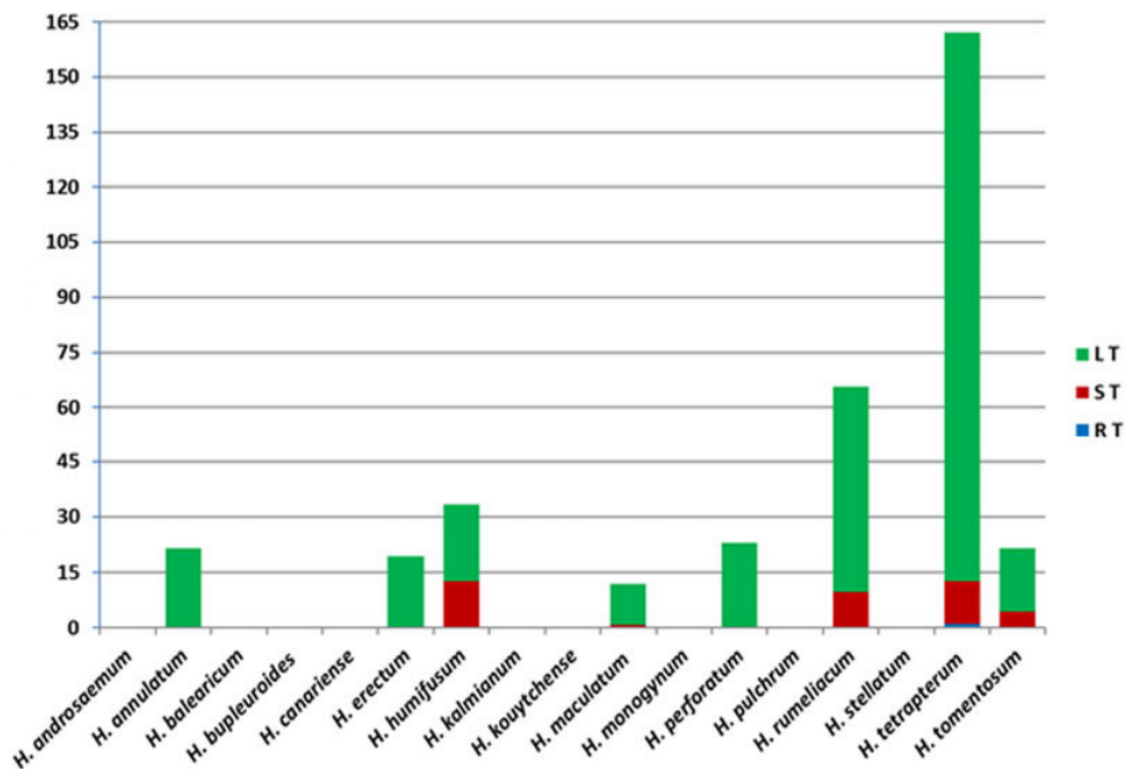


Abb. 3: Konzentration der Naphthodianthrone verschiedener *Hypericum* Arten (µg/g)
LT: Leaf, ST: Stem, RT: Root (Nigutová et al., 2017)

2.2. Phloroglucinderivate

Phloroglucinderivate wie Hyperforin (2 bis 4%) und geringe Mengen von Adhyperforin (0.2-1.9%) zählen wie die Naphthodianthrone zu den charakteristischen Inhaltsstoffen von Johanniskraut (Abb. 4). Der höchste Gehalt an Hyperforin findet sich in reifen Früchten (4.4%) (Kaul, 2000c). Phloroglucinderivate sind sehr instabile und oxidationsempfindliche

Verbindungen und wurden bislang nur in Frischpflanzen und speziell stabilisierten Extrakten nachgewiesen. Bei der Lagerung der Droge an der Luft kommt es zum raschen Abbau der Verbindungen. Durch Oxidation von Hyperforin entstehen Abbauprodukte wie Furohyperforin, Hyperforinperoxid, Furohyperforin A, Desoxyfurohyperforin, Oxepahyperforin, Pyrano(7,28b)hyperforin, 8-Hydroxyhyperforin-8,1-hemiacetal u.a. Unter den gleichen Bedingungen entstehen aus Adhyperforin identische Oxidationsprodukte (Furoadhyperforin, Furoadhyperforin A u.a.) (Hänsel & Sticher, 2015b). In einer aktuellen Studie wurde die unterschiedliche Konzentration von Hyperforin in verschiedenen Pflanzenorganen von 17 verschiedenen *Hypericum*-Arten belegt, wobei der höchste Gehalt an diesem Phloroglucinderivat in *H. perforatum* (1743 µg/g) beobachtet wurde, gefolgt von *H. stellatum* (943 µg/g) und *H. kouytchense* (769 µg/g) (Abb. 5) (Nigutová et al., 2017).

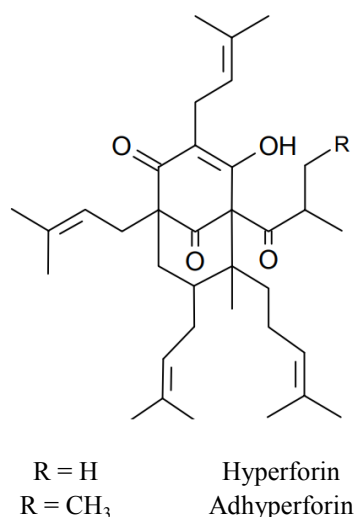


Abb. 4: Strukturformel der Phloroglucinderivate von *H. perforatum*

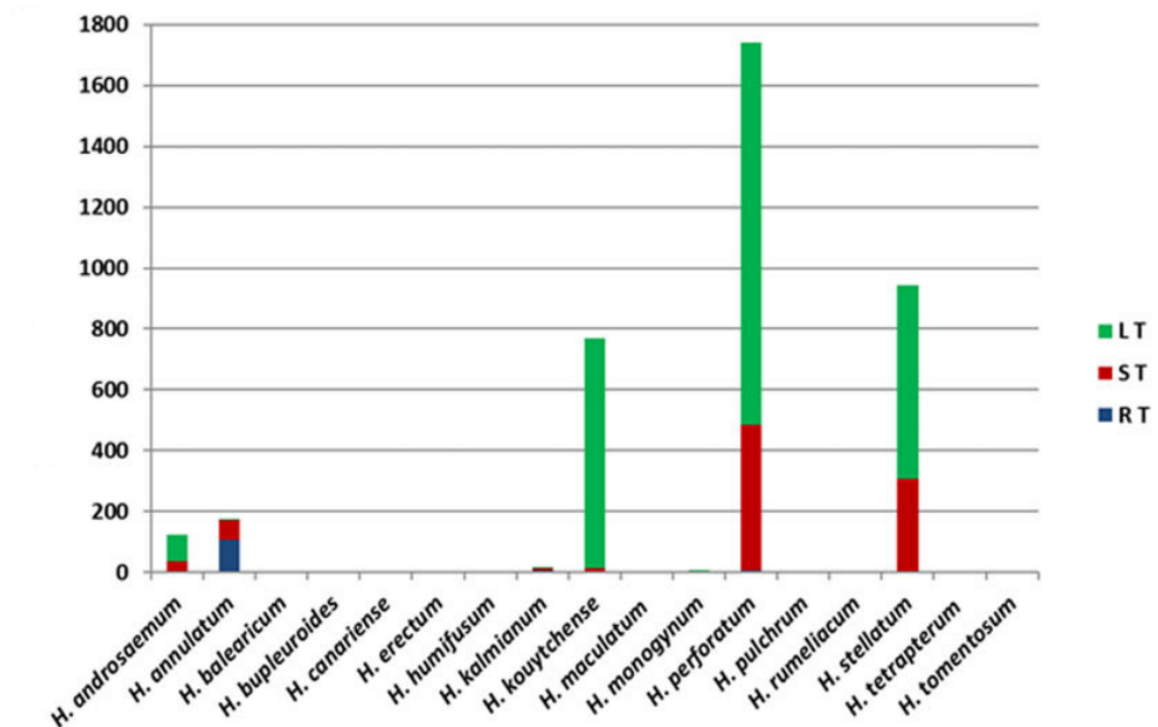
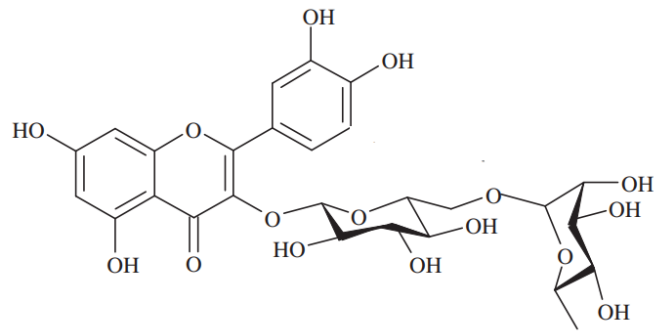


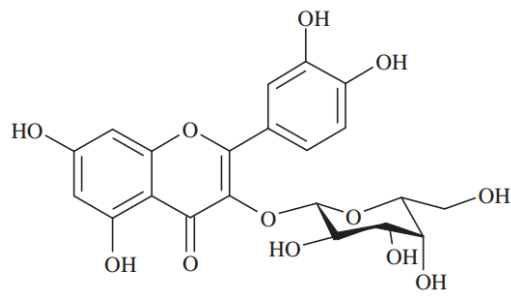
Abb. 5: Hyperforinkonzentrationen verschiedener *Hypericum* Arten (µg/g)
 LT: Leaf, ST: Stem, RT: Root (Nigutová et al., 2017)

2.3. Flavonoide und Biflavonoide

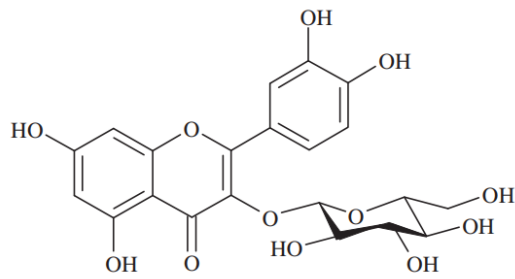
Die Flavonolglykoside stellen mit 2-4% die größte Gruppe der pflanzlichen Sekundärstoffe in *H. perforatum* da. Flavonolglycoside wie Hyperosid, Rutin, Isoquercitrin, Quercitrin (Abb. 6) und Miquelianin, sowie in kleinen Mengen das Aglykon Quercetin, bilden die Hauptkomponenten in dieser Pflanze. Weiters wurde über das Vorkommen von Kämpferol, Myricetin, (Flavonolaglyka) und Luteolin (Flavonaglykon) berichtet, wobei keine konkreten Nachweise vorliegen. Das Freisetzungsverhalten der Flavonolglykoside aus der pulverisierten Droge und der Extraktzubereitung stellt sich im Gegensatz zu den anderen Wirkstoffen sehr positiv dar und liegt zwischen 70% und 100% (Butterwerk & Nahrstedt, 2003).



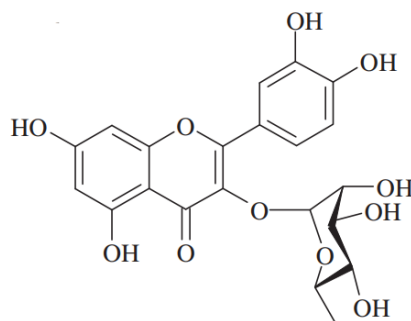
Rutin



Hyperosid



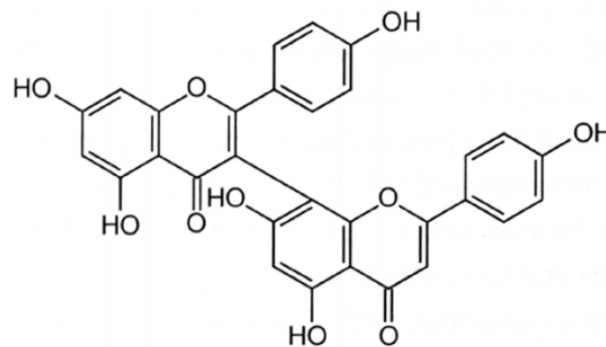
Isoquercitrin



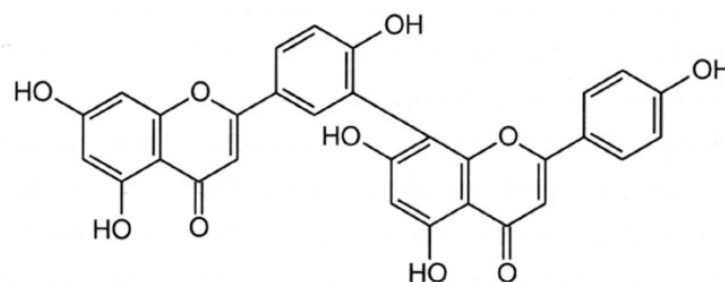
Quercitrin

Abb. 6: Strukturformel der Flavonolglykoside

Neben den monomeren Flavonoiden wurden auch die in der Natur eher selten vorkommenden Biflavonoide in *H. perforatum* entdeckt. Biflavonoid I3,II8-Biapigenin und Amentoflavon (I3',II8-Biapigenin) konnten aber bisher ausschließlich in der Blüte der Pflanze lokalisiert werden (Abb. 7) (Kaul, 2000c). *Hypericum barbatum* JACQ., *H. hirsutum* L., *H. montanum* L., und *H. perforatum* sind einige der Arten, bei denen der Nachweis von Biflavonoiden gelungen ist (Blaschek et al., 2007a).



I3,II8-Biapigenin



I3',II8-Biapigenin (Amentoflavon)

Abb. 7: Strukturformel der Bioflavonoide von *H. perforatum*

2.4. Xanthone

In 18 verschiedenen *Hypericum*-Arten wurden auch Xanthone, typische Vertreter der Naturstoffklasse der *Hypericaceae*, nachgewiesen (Blaschek et al., 2007a), wobei für *H. perforatum* in den oberirdischen Pflanzenteilen 1,3,6,7-Tetrahydroxyxanthon (Norathyriol) und Mangiferin isoliert und strukturell aufgeklärt wurden (Butterwerk & Nahrstedt, 2003).

In den Wurzeln beziehungsweise im Wurzelextrakt konnten dagegen Kielcorin (0.01%) und andere strukturell nicht aufgeklärte Xanthonderivate (Maculatuxanthon) nachgewiesen werden (Abb. 8) (Kaul, 2000d).

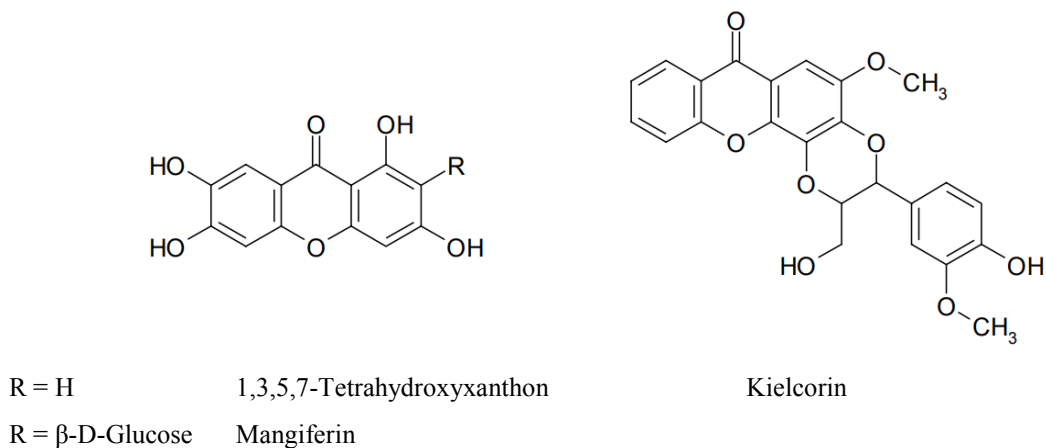


Abb. 8: Strukturformel der Xanthone von *H. perforatum*

2.5. Procyanidine und Gerbstoffe

Aufgrund seines relativ hohen Gehaltes an Gerbstoffen (6 bis 15%), die alle dem Catechin-Typ zugeordnet werden können, wird das Johanniskraut auch als Gerbstoffdroge bezeichnet (Kaul, 2000d). Die Catechingerbstoffe finden sich insbesondere in den Achsenorganen, Blättern und unreifen Früchten, wobei die Gerbstoffkonzentration während der Blütezeit am höchsten ist. *Hypericum barbatum*, *H. hirsutum*, *H. maculatum* und *H. perforatum* zählen zu den gerbstoffreichen *Hypericum*-Arten (Blaschek et al., 2007a).

Es gelang auch zahlreiche Proanthocyanidine aus *H. perforatum* zu isolieren (Procyanidin B1, B2, B3, B5, B7) (Ploss, 2000) sowie die biogenetischen Vorstufen Leucoanthocyanidine, Catechin, Epicatechin, und Gallsäure nachzuweisen (Abb. 9) (Blaschek et al., 2007a).

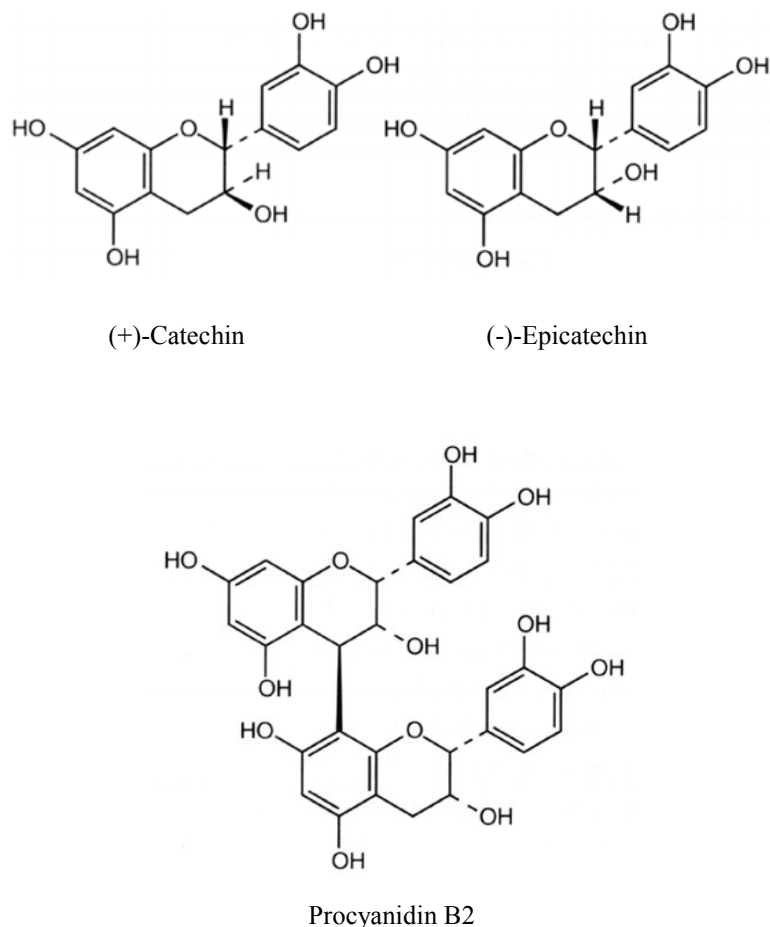


Abb. 9: Strukturformel der Gerbstoffe: Catechin, Epicatechin und Procyanidin B2

2.6. Ätherisches Öl

Bei mikroskopischer Betrachtung von *H. perforatum* finden sich im Mesophyll schizogene, kugelige Exkretbehälter gefüllt mit ätherischem Öl (Ammon, 2010a). Der Gehalt des ätherischen Öls ist abhängig vom jeweils verwendeten Pflanzenteil und variiert zwischen 0.1 – 1%, wobei ein Nachweis des Öls bisher in den Sprossachsen, Blüten, Samen, Knospen und Blättern gelungen ist, nicht jedoch in den Wurzeln der Droge (Blaschek et al., 2007b). Die Konzentration des ätherischen Öls ist in Blüten und Knospen verhältnismäßig am höchsten (0.2%), gefolgt von den Kapseln (0.09%) (Kaul, 2000e). Zu den Hauptbestandteilen des ätherischen Öls zählen höhere n-Kohlenwasserstoffe wie C₂₉ H₆₀, 2-Methyloctan, Undecan und Dodecanol sowie Hauptvertreter der Mono- und Sesquiterpene, α -Pinen und Caryophyllen (Blaschek et al., 2007c). Obwohl es nach dem

allgemeinen Stand der Wissenschaft eher verwunderlich erscheint, dass sich höhere Kohlenwasserstoffe in einem ätherischen Öl finden.

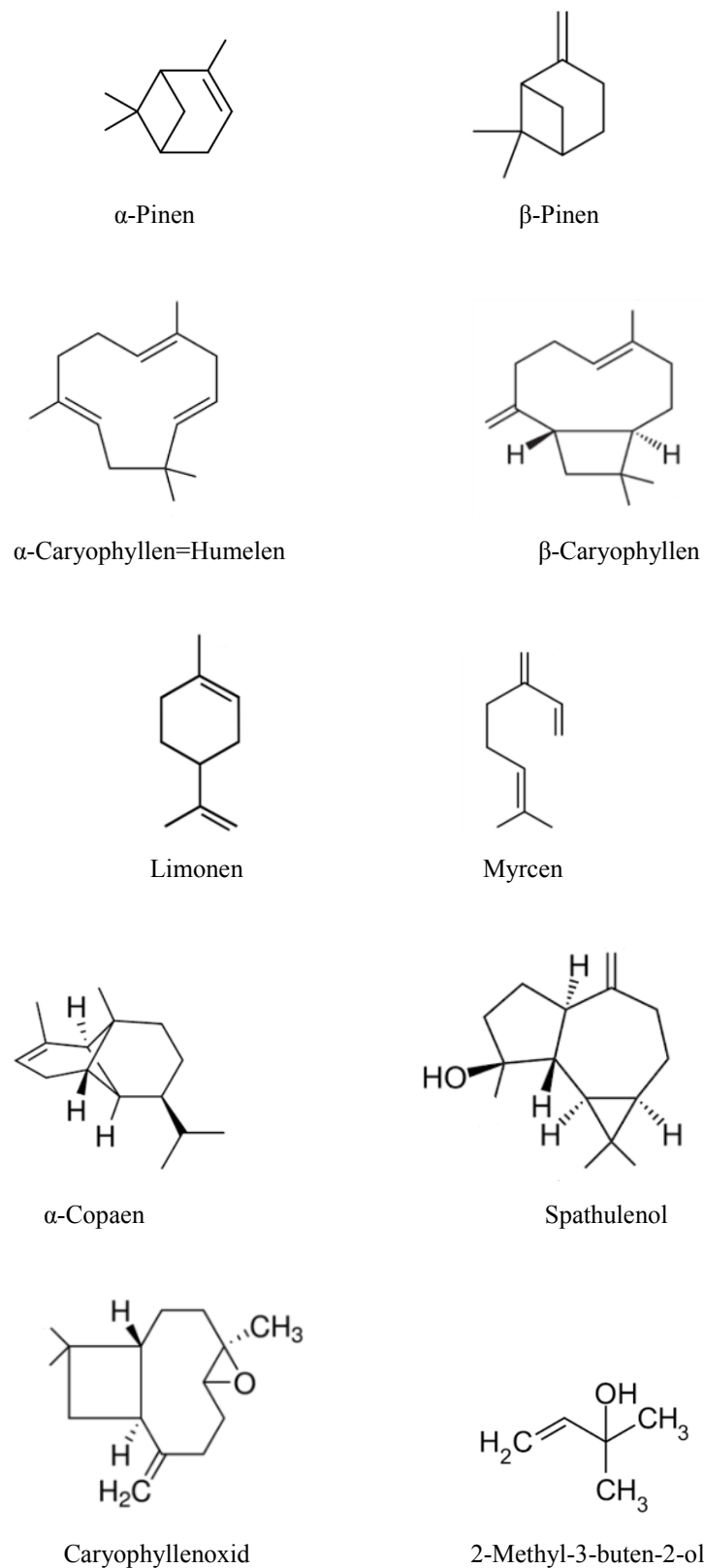
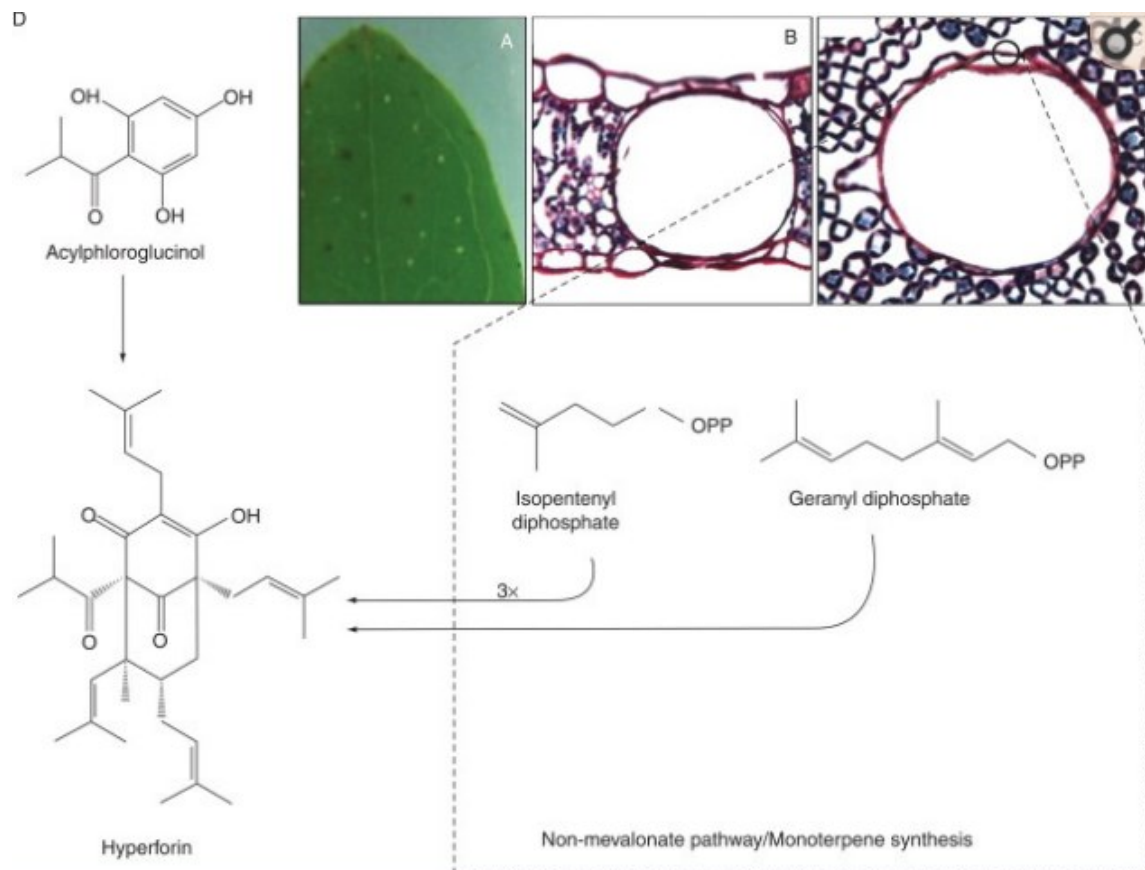


Abb. 10: Häufig vorkommende Inhaltsstoffe im ätherischen Öl von Johanniskraut

Es konnte auch 2-Methyl-3-buten-2-ol nachgewiesen werden, das als Abbauprodukt der Hopfenbittersäure bekannt ist und auch aus *Humulus lupulus* isoliert werden kann (Krist, 2013a).

Die Isoprenoid-Komponente von Hyperforin wird auf dem gleichen Biosyntheseweg wie die Monoterpene produziert, welche den Hauptbestandteil des ätherischen Öls von *Hypericum* (z.B. α - und β -Pinen, Limonen) darstellen. Alles deutet daraufhin, dass die ätherischen Ölkomponten und Hyperforin (wie auch seine Derivate) durch Biosynthese in den Chloroplasten entstehen. Die so entstandenen Komponenten werden dann in die Hohlräume der Drüsen abgesondert (Soelberg et al., 2007).



A: Blattaufsicht von *H. perforatum*

B: Querschnitt eines Blattes mit durchscheinender Sekretdrüse

C: paradermale Sektion eines Blattes mit durchscheinender Drüse

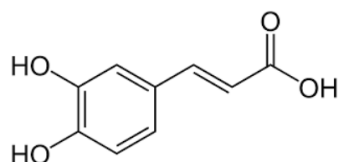
D: Teilstrukturen der Hyperforin Synthese

Abb. 11: Biosyntheseweg der Isoprenoide (Soelberg et al., 2007)

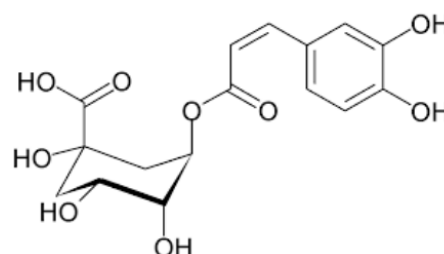
Das ätherische Öl von *H. perforatum* aus verschiedenen Regionen der Welt wurde ausführlich untersucht. Dazu wurde es durch Wasserdampfdestillation unter Verwendung einer Clevengerapparatur extrahiert und mittels GC-MS analysiert, wobei insgesamt 95 verschiedene Komponenten identifiziert werden konnten, was einem Anteil von 75-96% des Öls entspricht. Dabei wurde festgestellt, dass die Zusammensetzung des Öls jedenfalls vom Ursprung der Pflanze abhängig ist. Die chemische Zusammensetzung hängt außerdem vom Zeitpunkt der Ernte ab und weist signifikante Unterschiede auf, je nachdem, welche Pflanzenteile zur Herstellung verwendet wurden. Während β -Caryophyllen die am häufigsten vorkommende Komponente des Öls von *H. perforatum* aus Usbekistan (11.7%) (Baser et al., 2002) und Frankreich (0.2- 28.4%) (Schwob et al., 2002) war, stellte α -Pinen den Hauptbestandteil der in Griechenland gesammelten Pflanzen dar (21.0%) (Pavlović et al., 2006). Der Anteil an Caryophyllenoxid und Spathulenol in *H. perforatum* aus Frankreich betrug 18.4% und 21.5%. Im ätherischen Öl von *H. perforatum* aus Serbien wurde der Gehalt an Monoterpenen und Sesquiterpenen mit 19.8% bzw. 23.4% festgestellt, während der Anteil an oxygenierten Monoterpenen mit 1.9% viel niedriger war (Venskutonis & Bagdonaite, 2011).

2.7. Sonstige Inhaltsstoffe

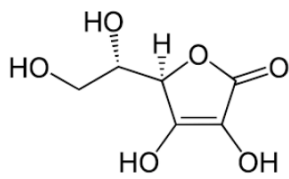
Weiters wurde in Johanniskraut das Vorkommen von Chlorogensäure, Kaffeesäure und Ascorbinsäure, welche zur Gruppe der Pflanzensäuren zählen (Kaul, 2000e), sowie 3-Hydroxy-Laurinsäure (Abb. 12) als potenzieller Anti-HIV-Wirkstoff identifiziert (Wölflé et al., 2014).



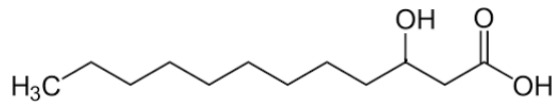
Kaffeesäure



Chlorogensäure



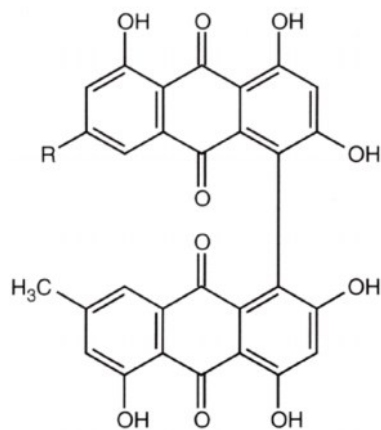
Ascorbinsäure



3-Hydroxy-Laurinsäure

Abb. 12: Strukturformel verschiedener Säuren in Johanniskraut

Bei Untersuchung einiger *Hypericum*-Arten wurde der Blütenfarbstoff „Cyanidin“ und auch der gelbe Carotinoidfarbstoff, vermutlich Xanthophyll (Lutein), nachgewiesen. Darüber hinaus konnten die Anthrachinone Skyrin und Oxyskyrin (Abb. 13) in Johanniskraut identifiziert werden, welche auch im Pilz *Penicillium clavariaeformis* Solms enthalten sind (Kaul, 2000f).



R = CH₃: Skyrin

R = CH₂OH: Oxyskyrin

Abb. 13: Strukturformel von Skyrin und Oxyskyrin

3. Zubereitungen aus Johanniskraut

Dem europäischen Arzneibuch entsprechend kommt aus pharmazeutischer Sicht ausschließlich *H. perforatum* als Basis für Johanniskrautpräparate in Betracht, auch wenn sich eine Vielzahl von Studien auf diverse andere Johanniskrautarten beziehen. Daher konzentriert sich diese Arbeit im Wesentlichen auf *H. perforatum* L.

Ein Überblick über die Herstellung und Verarbeitung von Johanneskraut-Präparaten wird in Abb. 14 dargestellt.

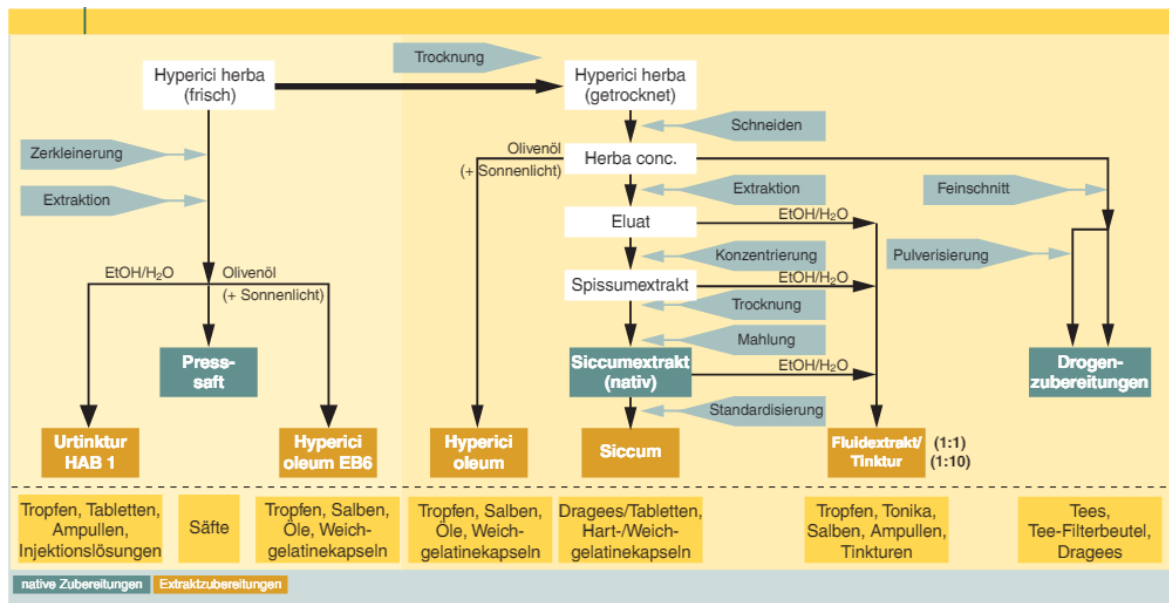


Abb. 14: Schematische Darstellung der Herstellung von *Hypericum* Zubereitungen (Gaedcke, 2003)

In den europäischen Arzneimittelprüfrichtlinien und im Arzneimittelgesetz werden Phytopharmaka so definiert, dass das pflanzliche Extrakt insgesamt den Wirkstoff darstellt. Daher ist bei der Herstellung darauf zu achten, dass die Qualität des pflanzlichen Extrakts in allen Chargen gleich bleibt und weitgehend konstante Inhaltsstoffspektren erzielt werden. Denn nur dann kann ein gleichbleibender therapeutischer Effekt erzielt werden.

Die Droge, das Auszugsmittel und das Herstellungsverfahren sind die Parameter für die Qualität pflanzlicher Extrakte, denn sie sind verantwortlich dafür, welche Art von Extrakt entsteht indem sie das Spektrum der Inhaltsstoffe maßgeblich beeinflussen. Die Monographie in den jeweiligen Arzneibüchern bestimmt die Qualität der Ausgangsdroge (Gaedcke, 2003).

Der Gehalt an Hypericin, Pseudohypericin, Hyperforin sowie diversen Flavonoiden bei den im Handel erhältlichen Trockenextrakt-Präparaten von Johanniskraut ist unterschiedlich. Grundsätzlich handelt es sich bei den Handelspräparaten um Trockenextrakte, die mit Methanol und Wasser 80% (V/V) oder Ethanol und Wasser 60% (V/V) hergestellt werden,

wobei ein Gehalt von 0.1-0.3% Gesamthypericine und 2-6% Hyperforin bei den Monoextraktpräparaten gebräuchlich ist (Wagner & Wiesenauer, 1995a).

Sobald eine höhere Dosierung vorliegt, handelt es sich um apothekenpflichtige Arzneimittel. Bei den frei erhältlichen Arzneimitteln handelt es sich oft nur um Johanniskrautpulver, in dem nur geringe Mengen an Hyperforin enthalten sind, weshalb manche Zubereitungen nur 25-50% der als wirksam geltenden Dosierung enthalten und daher nicht mit den geprüften Johanniskrautextrakten verglichen werden können (Wenigmann, 2017a).

Laut HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products) ist die Indikation für die Anwendung von standardisierten Johanniskrautextrakten die Behandlung von leichten bis mittelschweren Depression nach ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems). Die Kommission E definiert das Anwendungsgebiet nach innerlicher und äußerlicher Anwendung. Die innerliche Anwendung ist indiziert bei psychovegetativen Störungen, leichten bis mittelschweren depressiven Verstimmungszuständen und Depressionen, Angst und/oder nervöser Unruhe sowie dyspeptischen Beschwerden - allerdings dann als ölige Zubereitungen. Die äußerliche Anwendung in Form der öligen Zubereitung dient zur Behandlung und Nachbehandlung von scharfen und stumpfen Verletzungen, Myalgien und Verbrennungen 1. Grades (Wenigmann, 2017b).

Um die leichtere Handhabung und vor allem die höhere Stabilität zu gewährleisten, wurden in jüngerer Zeit verschiedene Hypericumzubereitungen in Form von Gels, Salben, Cremes, Lotionen, Sprays und Badeölen entwickelt, wobei einige davon als klinisch getestet vermarktet werden. Da es sich trotz der klinischen Tests nicht um registrierte medizinische Produkte handelt, fehlen detaillierte Informationen über die genaue Zusammensetzung, den Gehalt an aktiven Inhaltsstoffen und die Stabilität. Derartige Angaben finden sich nur in einigen wenigen Publikationen und auch dort nur zu den jeweils untersuchten Produkten (Wölflé et al., 2014).

3.1. Bewährte Phytopharmaka

Das Europäische Arzneibuch definiert die Kriterien für Phytopharmaka auf der Basis von quantifizierten Extrakten. Empfehlenswert sind demnach Johanniskrautpräparate, welche dieser Definition folgen. Es handelt sich dabei um Präparate, die neben Ethanol 50-80% (V/V) oder Methanol 50-80% (V/V) als Extraktionsmittel folgende definierte Wirkstoffgehalte aufweisen:

- 0.10-0.30% Gesamthypericine, berechnet als Hypericin
- Mindestens 6.0% Flavonoide, berechnet als Rutosid
- Höchstens 6.0% Hyperforin

Die Begrenzung des Gehalts an Hyperforin trägt dem Umstand Rechnung, dass Hyperforin maßgeblich für die Interaktion mit anderen Arzneimitteln verantwortlich gemacht wird. Der verzögerte Wirkungseintritt von zwei - drei Wochen bei der Anwendung von Antidepressiva ist auch bei der Therapie mit Johanniskrautextrakten zu beachten. Um die Rückfallsrate möglichst gering zu halten, sollten Phytopharmaka auf Basis von Johanneskrautextrakten neun Monate, mindestens jedoch vier Monate verabreicht werden. Durch die Einnahme von Baldrianwurzelextrakt in ausreichender Dosierung kann die Latenzzeit verringert werden (Wenigmann, 2017c).

Johanniskrautpräparate werden auch in Österreich mit unterschiedlichen Dosierungen angeboten, wobei die Dosierung unabhängig von der Rezeptpflicht zu sein scheint. Jarsin[®] wird zum Beispiel zu 300 mg beziehungsweise 450 mg angeboten und ist rezeptpflichtig während Dr. Böhm Johanniskrautkapseln mit 425 mg und 600 mg frei verkäuflich sind. Sie unterscheiden sich hinsichtlich ihres Drogen-Extrakt-Verhältnisses (3-6:1 und 3.5-6:1), ihres Auszugsmittels und ihres Gesamtgehaltes an Hypericin. Die Dosis ist abhängig von der Diagnose und kann nur vom behandelnden Arzt abgeschätzt werden. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht jener Johanniskrautpräparate, die in Österreich derzeit erhältlich sind.

Tab. 2: In Österreich erhältliche Johanniskrautpräparate:

Orale Darreichungsform:	Dosis	rezeptpflichtig	Droge:Extrakt Verhältnis
Jarsin Tbl.	300, 450 mg	Ja	3-6:1
Johanicum Kps.	425 mg	Ja	3,5-6:1
Dr. Böhm Johanniskraut Kps.	425, 600 mg	Nein	3,5-6:1
Johanniskraut Kps. Hexal	425 mg	Ja	3,5-6:1
Johanniskrautöl Kps. Gall Pharma	200 mg	Nein	-
Johanniskraut Alchemistische Essenz Espara	-	Nein	-
Zur äußerlichen Anwendung:	-	-	-
Johanniskraut Creme Unterweger	-	Nein	-
Johanniskraut Creme Aloe Vera	-	Nein	-
Johanniskraut Muskel- & Gelenk Lotion	-	Nein	-
Johanniskraut Öl	-	Nein	-

3.2. Pharmakologische Wirkung

Schon im 17. Jahrhundert wurde Johanniskraut wegen seiner antidepressiven Wirkung verwendet, die im Laufe der Zeit durch experimentelle Untersuchungen bestätigt wurde. Im Vergleich zu den synthetischen Antidepressiva konnte nach Verabreichung von Johanniskrautextrakt auch Veränderungen in der Hirnstruktur von Ratten und Mäusen beobachtet werden (Misane & Ogren, 2001; Müller & Holoubek, 2003). Diese zeigten deutlich, dass die Neurotransmittersysteme von Noradrenalin, Serotonin und/oder Dopamin durch verhaltenspharmakologisch relevante Dosierungen von Johanniskraut beeinflusst werden konnten. Durch *in vitro* Experimente wurde bewiesen, dass diese drei Botenstoffe selektiv und bereits in niedriger Konzentration durch das Extrakt gehemmt werden konnten (Müller et al., 1997). Es gelang, die Inhaltsstoffe, die für die Wirkung auf die neuronale Aufnahme der drei Transmitter verantwortlich sind, zu identifizieren. Es handelt sich dabei ausschließlich um Hyperforin bzw. sein Derivat Adhyperforin. Im Zuge weiterer Analysen wurde festgestellt, dass Hyperforin die Transmitteraufnahme nicht durch kompetitive Bindung an die Transportermoleküle hemmt. Die treibende Kraft für all diese Transporter geht vielmehr vom Kationenkanal TRPC6 (Transient Receptor Potential Channel Typ 6) an der neuronalen Membran aus. Durch Hyperforin kommt es zu einer

Erhöhung der intrazellulären Kalzium- und Natriumkonzentration und somit zu einer Reduktion des Gradienten, wodurch die Wiederaufnahme der Neurotransmitter Noradrenalin, Serotonin und Dopamin reduziert wird, was zu einer erhöhten Konzentration der Transmittermoleküle im synaptischen Spalt führt (Müller & Holoubek, 2003). Serotonin und Dopamin wirken vor allem positiv auf Vigilanz, Motivation, Denkvermögen und Stimmungslage. Noradrenalin greift in den Mechanismus der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse ein und führt zu einer Reduktion der basalen Sekretion von Cortisol, die bei Depression vermehrt auftritt (Wenigmann, 2017a). Da auch die Transmitter GABA und L-Glutamat (Chatterjee et al., 1998) über diesen Kationenkanal gesteuert werden, wird die neuronale Aufnahme dieser Botenstoffe ebenso gehemmt, was wiederum einen zusätzlichen positiven Effekt bei Depressionen hat, da eine erhöhte Konzentration von GABA den Schlaf verbessert und eine anxiolytische Wirkung mit sich bringt (Wenigmann, 2017a).

Das Johanniskrautextrakt, das in Form von Tabletten, Kapsel oder Dragees bei leichten bis mittelschweren Depressionen eingenommen wird, besteht, wie die Pflanze selbst, aus einem Substanzgemisch. Einige der Inhaltsstoffe weisen in unterschiedlichen experimentellen Anordnungen auch pharmakologische Eigenschaften auf. Im Hinblick auf die antidepressive Wirkung von Johanniskraut stellt Hyperforin den wichtigsten Inhaltsstoff dar, wenngleich auch verschiedenen Flavonoiden beziehungsweise Biflavonen wie Hyperosid und Biapigenin im "Forced Swimming Test" (erzwungener Schwimmtest an Mäusen) nach Porsolt unter bestimmten Bedingungen eine entsprechende Wirkung zugeordnet werden konnte (Butterweck et al., 2001).

Die Wirkung von Hypericin auf die Neurotransmitterkonzentrationen im Rattenhirn hat sich infolge der Länge der dazu notwendigen Behandlung als irrelevant hinsichtlich einer möglichen antidepressiven Wirkung herausgestellt (Butterweck et al., 2001). Damit bleibt Hyperforin bis jetzt der einzige Inhaltsstoff, dem auf Basis der formulierten Kriterien eine eigenständige antidepressive Wirkung zugeordnet werden kann. Allerdings ist aufgrund der vorliegenden Ergebnisse bezüglich hyperforinfreier Johanniskrautextrakte - trotz einer Reihe von Modellen, die sich als unwirksam herausgestellt haben - auch von einer antidepressiven Wirkung anderer Inhaltsstoffe auszugehen. Es konnten auch keine zusätzlichen pharmakologischen Eigenschaften, wie zum Beispiel eine Beeinflussung der Metabolisierung des Amyloid-Precursor-Protein Moleküls oder eine Hemmung der

Lipoxygenase (Albert et al., 2002), für andere Bestandteile des Johanniskrautextraktes als für Hyperforin nachgewiesen werden (Müller & Holoubek, 2003).

Die vorliegenden *in vitro* erhaltenen Rezeptorbindungsdaten lieferten allerdings nur Hinweise darauf, dass Flavonoide an der antidepressiven Wirkung von Johanniskraut beteiligt sein könnten. Die Relevanz dieser Daten muss deshalb *in vivo* überprüft werden (Butterwerk & Nahrstedt, 2003).

Johanniskraut verfügt im Vergleich zu Standard-Antidepressiva über ein breiteres Wirkungsprofil und vermindertes Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen. Es ist keine präsynaptische Freisetzung von Signalmolekülen notwendig, die mit Rezeptoren außerhalb der neuronalen Struktur interagieren, weil Hyperforin direkt an der Postsynapse angreift. Typische Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindelneigung, gastrointestinale Beschwerden mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö oder Störungen der Sexualfunktion treten bei der Verabreichung von Johanniskrautextrakten nicht auf. Die Einnahme führt weder zu Abhängigkeit, noch zu einer Sedierung beziehungsweise Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit und bewirkt auch keine Gewichtszunahme. Die gute Verträglichkeit stellt nicht nur im Hinblick auf den chronischen und oft zu rezidivierenden Verlauf und der damit verbundenen längerfristigen Behandlung von Depressionen einen großen Vorteil dar, sondern auch hinsichtlich einer besseren Anwender-Adhärenz (Wenigmann, 2017a).

In Bezug auf die Phloroglucine wurde ein nachvollziehbarer molekularer Wirkmechanismus beschrieben. Bezüglich der Flavonoide und Naphthodianthrone kommen aufgrund pharmakologischer Studien Angriffspunkte in Frage, von denen sich der Großteil im Zentralnervensystem (ZNS) befindet und somit die ZNS-Verfügbarkeit dieser Substanzen von wachsendem Interesse ist. Es gelang zwar nachzuweisen, dass Phloroglucine und Flavonoide die Fähigkeit besitzen die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, aber eine erfolgreiche Untersuchung der Bioverfügbarkeit von Naphthodianthronen im ZNS fehlte noch. Daher wurde versucht, die Verfügbarkeit von Naphthodianthronen im Hirngewebe von Nagetieren nach oraler Anwendung von Johanniskrautextrakt oder reinem Hypericin nachzuweisen. Allerdings war der Gehalt an Naphthodianthronen im ZNS-Gewebe nach oraler Verabreichung von 1600 mg/kg Johanniskrautextrakt oder reinem 5 mg/kg Hypericin unterhalb der Nachweisgrenze der Analysenmethode, die bei 16 pmol/g Hypericin und 52 pmol/g Pseudohypericin liegt.

Damit ist dokumentiert, dass die Naphthodianthrone-Konzentration im Gewebe vom ZNS sehr gering ist, während Hyperforin im ZNS sehr wohl bioverfügbar ist (Paulke et al., 2008).

3.3. Einflussfaktoren auf den Organismus nach oraler Verwendung von Johanniskrautextrakt

3.3.1. Nebenwirkungen

Die charakteristischen Nebenwirkungen einer Behandlung mit Johanniskraut, die sich meist als sonnenbrandähnliche Entzündungen der Haut zeigen, sind auf eine photosensibilisierende Reaktion zurückzuführen, die jedoch verhältnismäßig selten auftritt. Derartige Reaktionen wurden auch in der Veterinärmedizin als Hypericismus beschrieben und erstmals bei Schafen und Rindern nach dem Verzehr großer Mengen von Johanniskraut bei starker Sonnenexposition beobachtet. Es traten Rötungen, Schwellungen aber auch Nekrosen an den unbehaarten Hautstellen auf, wofür die Inhaltsstoffe Hypericin und Pseudohypericin verantwortlich sind (Johne & Roots, 2003).

Die unter Nebenwirkungen bei allen Phytopharmaka mit Johanniskraut genannte Gefahr einer Photosensibilisierung ist nur bei wiederholter Einnahme sehr hoher Dosierungen beziehungsweise Überdosierung relevant. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist die übliche Tagesdosierung von 600-900 mg Extrakt zu gering, um die Erythemschwelle zu senken. Vorsichtshalber sollten Patienten dennoch während der Einnahme intensives Sonnenlicht oder Solarien meiden (Wenigmann, 2017d).

Es wurden auch Nebenwirkungen auf der Ebene des ZNS beobachtet, wie sie auch bei der Behandlung mit herkömmlichen Antidepressiva auftreten, wie zum Beispiel das Serotonin-Syndrom. Es bewirkt eine Verhaltens- und Bewusstseinsveränderung sowie verschiedene neuromuskuläre Reaktionen, wobei deren Verlauf von milde bis lebensbedrohend reicht. Die Ursache für diese Reaktionen stellt die Überstimulierung zentraler serotonerger Neuronen dar. In einem klinischen Test wurden bei 21 Personen, die neben Johanniskraut auch verschiedene Serotonin-Wiederaufnahmehemmer erhielten, Symptome eines

Serotonin-Syndroms festgestellt (Lantz et al., 1999). Bei drei Patienten zeigten sich derartige Reaktionen auch bei alleiniger Verabreichung von Johanniskraut, zehn Patienten erlebten hypomanische und manische Episoden. Die Exazerbation einer Psychose bei zwei Patienten mit bekannter Schizophrenie wurde ebenfalls mit der Verabreichung von Johanniskrautextrakt in Verbindung gebracht, wie gelegentliche Angstzustände, ausgeprägte Schlafstörungen und Agitiertheit (Johne & Roots, 2003).

3.3.2. Pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen und Wechselwirkungen

Die pharmakokinetische Wechselwirkung von Johanniskrautextrakt mit anderen Arzneimitteln ist mittlerweile dokumentiert. So kann es nach mehrmaliger Verabreichung von Johanniskrautextrakt zu einer deutlichen Senkung der Plasmakonzentration in Verbindung mit bestimmten parallel verabreichten Arzneimitteln kommen. Diese Wechselwirkung wurde auch für das Herzglykosid Digoxin nachgewiesen (Johne et al., 1999), wobei derartige Interaktionen insbesondere bei Arzneimitteln mit einer engen therapeutischen Breite medizinisch bedeutsam sein können. *Hypericum* kann schon nach drei Tagen zu einem dramatischen Abfall der Immunsuppressiva Ciclosporin und Tacrolimus führen, was durch klinische Studien an nierentransplantierten Patienten bestätigt wurde. Fallberichte beschreiben bei 70 Patienten die erhebliche Senkung der Ciclosporinkonzentration im Blut nach Verabreichung verschiedener Johanniskrautpräparate, wobei bei sechs dieser Patienten Abstoßungsreaktionen bezüglich des Transplantates eintraten, die auf die Einnahme des Johanniskrautextraktes zurückgeführt wurden (Johne & Roots, 2003).

Zahlreiche klinische Studien haben sich damit beschäftigt, den Wirkmechanismus hinter der pharmakokinetischen Interaktion bei der Mehrfachgabe von Johanniskrautextrakt auf die Einmalgabe von Wirkstoffen, die als spezifische Modellssubstrate des Arzneimittelmetabolismus und -transports bekannt sind, zu ermitteln. Die Ergebnisse belegen, dass Johanniskrautextrakt die Aktivität des arzneistoffmetabolisierenden Enzyms Cytochrom P4503A4 (CYP3A4) und auch die des Transportproteins P-Glykoprotein (P-gp) erhöht. Es konnte dokumentiert werden, dass Johanniskrautextrakte, insbesondere das

darin enthaltene Hyperforin, den Pregnan-X-Rezeptor aktivieren kann, der die Transkription von CYP3A4 und P-gp vermittelt, wobei die Intensität der Interaktion mit Johanniskraut davon abhängt, ob der co-medizierte Arzneistoff über CYP3A4 und/oder P-gp eliminiert wird. Es wird darüber hinaus der Effekt von Johanniskrautextrakt auf weitere metabolisierende Enzyme beschrieben, wie zum Beispiel auf die CYP 1A2, 2D6 und 2E1 (Johne & Roots, 2003).

Hypericum-Präparate sollten daher nicht gleichzeitig mit anderen Antidepressiva eingenommen werden (Wagner & Wiesenauer, 1995b).

Bedeutsam ist auch die Wechselwirkung von Johanniskraut mit oralen Antikoagulantien vom Cumarintyp. Diesbezüglich liegen Fallberichte über 31 Patienten vor, bei denen es zu einer Reduzierung der Wirksamkeit von Warfarin und Phenprocoumon infolge der Einnahme von Johanniskrautextrakt gekommen ist, was auf die Reduktion des nichtplasmagebundenen und damit pharmakologisch wirksamen Anteils von Phenprocoumon zurückzuführen ist.

Die Untersuchung der Wechselwirkung von Johanniskrautextrakt und oralen Kontrazeptiva ist in zwei klinischen Studien widersprüchlich verlaufen, sodass eine Wirkung von Johanniskraut auf orale Kontrazeptiva als möglich aber jedenfalls nicht eindeutig nachgewiesen zu betrachten ist (Henderson et al., 2002).

Was im Zuge weiterer Studien jedoch belegt werden konnte ist, dass die wiederholte Gabe von Johanniskrautextrakt einen Einfluss auf den Blutspiegel von Digoxin, Amitriptylin, Nortriptylin, Midazolam, Simvastatin, Talinolol, Fexofenadin und Irinotecan hat, während die Konzentrationen von Carbamazepin, Pravastatin und Mycophenolat-Mofetil unbeeinflusst bleibt (Johne & Roots, 2003).

4. Ätherisches Johanniskrautöl

Es wurden einige Studien über ätherische Öle von *H. perforatum* aus verschiedenen Ländern veröffentlicht, die abhängig von der geographischen Herkunft der Proben eine erhebliche Variation bezüglich der chemischen Zusammensetzung des Öls/der Droge

zeigen. Die meisten dieser Untersuchungen berücksichtigen die chemische Variabilität auf der Ebene der Unterarten nicht.

Daher wurde in einer Studie die chemische Zusammensetzung von ätherischen Ölen von neun Arten aus sieben Sektionen von *Hypericum* (*H. perforatum* L. subsp. *perforatum*, *H. perforatum* L. subsp. *veronense*, *H. calycinum* L., *H. montanum* L., *H. richeri* subsp. *richeri*, *H. hyssopifolium* L., *H. hirsutum* L., *H. hircinum* subsp. *majus* und *H. tetrapterum*) aus Mittelitalien dargestellt. Dabei wurden insgesamt 186 flüchtige Stoffe verschiedenster Art dokumentiert, die 86.9-92.8% des Gesamtinhalts des Öls darstellen, wobei *H. tetrapterum* mit 87 Komponenten am stärksten und *H. montanum* mit nur 53 Komponenten vertreten war. Nur vier Komponenten, nämlich α -Pinen, β -Pinen, α -Copaen und α -Humulen (Abb. 10) waren in allen untersuchten Arten enthalten. Ansonsten zeigte sich eine große Variabilität in der Zusammensetzung der untersuchten Öle (Maggi et al., 2010). Eine genaue Gegenüberstellung ist in Tabelle 6 im Anhang zu finden.

Das Ergebnis einer Vielzahl von Studien über den ätherischen Ölgehalt von *H. perforatum* von nur einer Gattung wurde in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tab. 3: Inhaltsstoffe des ätherischen Öls von *H. perforatum* aus verschiedenen Ländern (Crockett, 2010)

*keine Komponenten berichtet >10%; Bestandteile >5% berichtet

1 Identifiziert als *H. perforatum* ssp. *perforatum*

2 Identifiziert als *H. perforatum* ssp. *veronense*

3 Identifiziert als *H. perforatum* ssp. *angustifolium*

Sammelort								Hauptkomponenten (>10%)
	β -Pinen	α -Pinen	2-Methyloctan	Spathulenol	Caryophyllenoxid	Germacrene D	β -Caryophyllen	Andere Komponenten
China	X	X	X					
China								Palmitinsäure
China						X	X	
China*					X			
China*					X			
Frankreich	X	X	X				X	n-Nonan, n-Undecan, α -Caryophyllen
Frankreich		X			X			
Frankreich				X	X		X	Myristylalkohol, β -Funebren, 1-Dodecanol, γ -Muurolen
Frankreich		X	X					
Frankreich				X		X	X	n-Decan
Deutschland		X	X					
Griechenland		X	X			X	X	
Griechenland		X	X					
Indien		X						
Iran	X	X				X		β -Selenen, α -Selenen
Iran				X	X			Palmitinsäure, Myristylalkohol, Thymol
Iran				X			X	α - und β -Eudesmol, Bicyclogermacren
Iran		X						α -Amorphen
Italien				X	X		X	
Italien		X	X			X		
Italien ¹							X	2,6-Dimethylheptan
Italien ¹						X	X	
Italien ²		X						2,6-Dimethyloctan
Italien ²		X					X	
Italien ³		X	X		X			
Litauen				X	X		X	Viridiflorol, Myristylalkohol
Litauen					X	X	X	
Portugal						X	X	β -Selenen
Portugal			X			X	X	
Serbien	X	X				X		α -Bergamotene, (E)-Anethol
Serbien							X	β -Farnesen
Serbien			X				X	
Serbien*		X				X		(Z)- β -Farnesen
Serbien ¹							X	(2-Ethyl)-1,2- Benzoldicarbonsäure, Eicosan, Myristylalkohol, Palmitinsäure, 10-Methyl-1-undecen
Serbien ³					X			
Serbien ³								10-Methyl-1-undecen, Palmitinsäure
Usbekistan							X	

Wie daraus ersichtlich sind die typischen Bestandteile des ätherischen Öls die Monoterpene α - und β -Pinen, Limonen und Myrcen sowie die Sesquiterpene β -Caryophyllen und Caryophyllenoxid und Kohlenwasserstoffe wie n-Decan, C₁₆- und C₂₉-Alkane und C₂₄-, C₂₆- und C₂₈- Alkanole (Crockett, 2010), wenngleich Bedenken hinsichtlich der höheren Kohlenwasserstoffe in ätherischen Ölen bestehen (siehe 2.6).

4.1. Herstellung und Inhaltsstoffe von ätherischem Johanniskrautöl

Im Europäischen Arzneibuch wird davon ausgegangen, dass bei der Herstellung von ätherischen Ölen ausschließlich das Wasserdampfdestillations-Verfahren zur Anwendung kommt. Demnach handelt es sich bei Johanniskrautöl, das mittels flüssigem oder überkritischem CO₂ hergestellt wird nicht um ätherisches Öl sondern um ein Duftöl oder Aromaöl.

Eine Studie belegt allerdings, dass die Gewinnung von Ölen mittels flüssigem oder überkritischem CO₂ mit einer Ausbeute von 1% (Gew. %) effizienter ist als durch Wasserdampfdestillation mit einer Ausbeute von 0.06% (Gew. %), wobei zu beachten ist, dass Hyperforin und seine Derivate nur mit flüssigem oder überkritischem CO₂ extrahiert werden können, nicht jedoch mittels Wasserdampfdestillation (Crockett, 2010).

Das dampfdestillierte ätherische Öl, das erst seit kurzem auf dem Markt erhältlich ist, wird weitgehend von kleineren Unternehmen in Serbien, Kroatien, Polen, Bulgarien, Frankreich, Kanada und die Vereinigten Staaten hergestellt (Crockett, 2010).

Hypericum gilt im Allgemeinen als Pflanze mit einem geringen Anteil an ätherischem Öl. Dementsprechend gering ist daher auch die Öl-Ausbeute; sie liegt unter 1%. Der Gehalt an ätherischem Öl in *H. perforatum* Pflanzen ist überdies abhängig vom Entwicklungsstadium der Pflanze und liegt während der Vollblüte mit 0.35% am höchsten im Vergleich zur Vorblüte mit 0.12% und der Fruchtbildung mit 0.18% (Crockett, 2010).

In einer Versuchsanordnung wurde ätherisches Öl aus Blüten und Früchten von wild, in Kashan/Iran wachsenden *H. perforatum* L. und *H. scabrum* L. durch

Wasserdampfdestillation und anschließende Lösungsmittlextraktion bestimmt und mit GC-MS analysiert. Die Analyse identifizierte 28 Verbindungen von *H. perforatum*, mit α -Pinen (25.36%) und α -Amorphen (12.12%) als Hauptkomponenten. Fünfunddreißig Verbindungen wurden in *H. scabrum* L. identifiziert, was 98.60% des Öls mit α -Pinen (70.21%) und p-Mentha-1,5-dien-8-ol (2.89%) als Hauptkomponenten darstellt (Tab. 4) (Akhbari et al., 2012).

Tab. 4: Chemische Zusammensetzung vom ätherischen Öl aus den Blüten und Früchten von *H. scabrum* L. und *H. perforatum* L. aus Kashan/Iran (Akhbari et al., 2012)

	Zusammensetzung	Hypericum scabrum L. (%)	Hypericum perforatum L. (%)
1	<i>n</i> -Nonan	0.11	0.62
2	α -Pinen	70.21	25.36
3	β -Pinen	2.35	-
4	Limonen	2.01	0.14
5	Undecan	0.65	-
6	α -Campholene Aldehyd	1.95	6.09
7	Isopinocarveol	-	3.12
8	<i>cis</i> -Pinocarveol	1.07	-
9	Verbenol	-	3.16
10	<i>p</i> -Mentha-1,8-dien-8-ol	2.89	2.57
11	<i>p</i> -Cymen-8-ol	0.3	1.01
12	(+)-Isomenthol	1.72	-
13	Myrtenal	0.94	2.71
14	(-)- α -Terpineol	-	1.7
15	Verbenone	1.35	-
16	(+)- <i>trans</i> -Carveol	0.56	2.64
17	Carvon	0.29	-
18	Nopol	-	1.76
19	4-Isopropyl-1,6-dimethyldecahydronaphthalen	-	3.32
20	Thymol	1.92	6.75
21	Tridecan	-	0.67
22	Carvacrol	0.23	-
23	α -Cubeben	0.17	0.78
24	Piperiton Oxid	0.25	-
25	α -Ylangen	0.17	-
26	α -Copaen	0.42	1.24
27	Tetradecan	-	0.81
28	β -Caryophyllen	0.78	3.56
29	Aromadendren	0.75	4.05
30	Germacren- <i>D</i>	0.24	1.0
31	Allo-Aromadendren	0.28	-
32	α -Amorphen	1.8	12.12
33	β -Selinen	0.33	1.4
34	α -Elemen	0.62	-
35	Pentadecan	-	1.34
36	Calaren	-	2.61
37	α -Muurolen	0.22	0.92
38	γ -Cadinen	1.02	-
39	δ -Cadinen	1.25	4.21
40	α -Cadinen	0.17	-
41	Calacoren	0.27	-
42	Spathulenol	0.99	-
43	α -Cadinol	0.23	-
44	β -Eudesmol	0.21	-

4.2. Verwendung von ätherischem Johanniskrautöl

Ätherische Öle werden infolge ihres lipophilen Charakters grundsätzlich über die Haut aufgenommen. Allerdings ist ein entsprechender Effekt nur dann erzielbar, wenn das Öl am Wirkort ausreichend konzentriert und über einen ausreichend langen Zeitraum aufgebracht wird. Abhängig von der Konzentration der ätherischen Öle, die auf die Haut aufgebracht werden, zeigen sich unterschiedliche Wirkmechanismen, wobei bereits sechs bis zehn Minuten nach der Applikation die maximalen Blutspiegelwerte nachweisbar sind (Bäumler, 2007). Es liegen zwar Beweise dafür vor, dass gewisse Komponenten des ätherischen Öls über die Haut und die Lunge aufgenommen werden können, allerdings fehlen aussagekräftige Daten auf der Basis von klinischen Studien sowohl hinsichtlich der unverdünnten Anwendung als auch der Anwendung mit einem Trägeröl (Crockett, 2010).

Eine Reihe wesentlicher Komponenten des ätherischen Johanniskrautöls, die ansonsten relativ selten vorkommen, haben Potential zur Verwendung als Nahrungs- und/oder Getränkezusätze, in Kosmetika oder als Aromachemikalien wie zum Beispiel β -Caryophyllen (Sköld et al., 2006). Deshalb besteht hohes Interesse an weiterer Forschung und gezielten Züchtungsprogrammen für ausgewählte *Hypericum*-Arten (Crockett, 2010).

4.3. Wissenschaftliche Bewertung der Wirkung von ätherischem Johanniskrautöl

Die antimikrobiellen und antioxidativen Eigenschaften einiger ätherischer Öle sind gut dokumentiert (Warnke et al., 2009; Buchbauer, 2004). Es konnte jedenfalls hinsichtlich der lipophilen Verbindungen einschließlich der Terpenoidderivate belegt werden, dass zelluläre Membranen in Bakterien und Pilzen zerstört wurden und somit die zelluläre Atmung und der Ionentransport gestört wurde (Uribe et al., 1985). Aufgrund des hohen Anteils an α - und β -Pinen sowie β -Caryophyllen in den ätherischen Ölen vieler *Hypericum* Arten ist die antimikrobielle Aktivität von Johanniskraut nicht verwunderlich (Crockett, 2010). Darüber hinaus wurde in Versuchsreihen *ex vivo* festgestellt, dass ätherisches Johanniskrautöl entzündungshemmend wirkt und zur rascheren Wundheilung beiträgt. Bei oraler Einnahme konnte eine gastroprotektive Wirkung des Öls nachgewiesen werden. So

entstanden bei der Behandlung von Ratten mit Indometacin in einer Dosis von 8 mg/kg peroral typisch akute Läsionen der Magenschleimhaut, die jedoch bei Anwendung von Johanniskrautöl-Extrakt in einer Dosis von 1.25 ml/kg peroral, unmittelbar nach Verabreichung von Indometacin zu einer signifikanten Reduzierung dieser Magenläsionen führte (Zdunić et al., 2009).

Die antimikrobiellen Aktivitäten von sechs ätherischen Johanniskrautölen aus Mittelitalien – darunter erstmals auch *H. richeri* subsp. *richeri* und *H. tetrapterum* wurden getestet und die minimale Hemmkonzentration (MIC) in Tabelle 5 dargestellt.

Tab. 5: Minimale Hemmkonzentrationen verschiedener Bakterien (Maggi et al., 2010)

antimikrobielle Aktivität vom ätherischen Öl verschiedener Hypericumarten Minimale Hemmkonzentration (MIC [$\mu\text{g/ml}$])						
Organismen	<i>Hypericum calycinum</i> L.	<i>Hypericum hisutum</i> L.	<i>Hypericum richeri</i> VILL. subsp. <i>richeri</i>	<i>Hypericum tetrapterum</i> FR.	<i>Hypericum perforatum</i> L. subsp. <i>veronense</i>	<i>Hypericum perforatum</i> L. subsp. <i>perforatum</i>
<i>S. aureus</i>	310	39	155	78	1250	5000
<i>B. subtilis</i>	78	78	78	78	155	155
<i>E. faecalis</i>	2500	2500	2500	2500	5000	5000
<i>E. coli</i>	2500	2500	2500	2500	5000	5000
<i>C. albicans</i>	625	310	155	310	310	310

Das empfindlichste Bakterium, Gram-positives *Bacterium subtilis*, wurde von allen getesteten Ölen gehemmt. Das Bakterium *Staphylococcus aureus* wurde von *H. hisutum* mit Abstand am stärksten gehemmt, gefolgt von *H. tetrapterum*. Im Hinblick auf *Candida albicans* erwies sich *H. richeri* subsp. *richeri* am aktivsten, gefolgt von *H. hisutum*, *H. tetrapterum*, *H. perforatum* subsp. *veronense* und *H. perforatum* subsp. *perforatum* jeweils mit gleicher Wirksamkeit. Bezüglich der Bakterienstämme *Enterococcus faecalis* und *Escherichia coli* zeigte keines der getesteten Öle eine relevante Wirkung. Die Hemmkonzentrationen insgesamt ($<100 \mu\text{g/ml}$) weisen auf ein gutes Potenzial als Antibiotikum hin und begründen deren Verwendung in der traditionellen Medizin gegen Infektionskrankheiten (Maggi et al., 2010).

Die antioxidativen Aktivitäten der ätherischen Öle, unter Verwendung einer β -Carotin-Bleiche und DPPH-Assays ausgewertet, scheinen auf den Pinengehalt zurückzuführen zu sein. Die antibakteriellen Aktivitäten der erwähnten ätherischen Öle waren höher als die von ihrem Hauptbestandteil α -Pinen gegen *S. aureus* und *E. coli* (Akhbari et al., 2012).

Die chemische Zusammensetzung der ätherischen Öle aus einigen tunesischen *Hypericum* Arten wurde unter Verwendung von GC-MS analysiert und dabei 134 Verbindungen identifiziert. Tests ergaben, dass ätherische Öle aus den verschiedenen *Hypericum*-Arten eine signifikante Wirkung in Bezug auf die gemeine Stechmücke beziehungsweise nördliche Hausmücke (*Culex pipiens*) haben. Die stärkste Wirkung der Öle gegen diese Larven entwickelten *H. tomentosum* und *H. humifusum*, gefolgt vom ätherischen Öl von *H. perforatum*. Dieses Ergebnis trägt dazu bei, dass natürliche Johanniskraut-Produkte in den Fokus der Aufmerksamkeit als Bioinsektizide gelangen. Die Wirksamkeit dieser ätherischen Öle könnte von wesentlicher Bedeutung bei der Suche nach neuen, selektiveren, billigeren und überdies biologisch abbaubaren Wirkstoffen gegen Mücken sein, die ja bekanntermaßen für die Übertragung vieler Krankheiten verantwortlich sind (Rouis et al., 2013).

5. Fettes Johanniskrautöl

Das Johanniskrautöl, Johannisöl, Rotöl, Lat: *Oleum Hyperici*, E: St. John's Wort Oil ist von leuchtend rubinroter Färbung, die auf die Abbauprodukte des Hypericins zurückzuführen ist und weist einen aromatischen Geruch auf (Hänsel & Sticher, 2015c).

5.1. Herstellung und Inhaltsstoffe von Johanniskrautöl

Johanniskrautöl ist kein reines Pflanzenöl im herkömmlichen Sinne, da es nicht ausschließlich aus Johanniskraut hergestellt, sondern durch Mazeration aus den frischen blühenden Triebspitzen oder besser aus den frischen Blüten (Krist, 2013a) des Johanniskrauts unter Verwendung eines anderen Pflanzenöls gewonnen wird. Die dafür

verwendeten Pflanzenteile werden zerquetscht, mit Oliven-, Sonnenblumenöl (Hänsel & Sticher, 2015c) oder Weizenkeim- (Bauer et al., 2008b) beziehungsweise Erdnussöl (Krist, 2013a) im Verhältnis 1:4 (Ammon, 2010b) versetzt und anschließend sechs Wochen lang in der Sonne mazeriert. Nach dem Abpressen wird dem Öl Natriumsulfat zugesetzt, um das Ranzigwerden zu verzögern (Krist, 2013a).

Die genaue Zusammensetzung von Johanniskrautöl kann insofern nicht eindeutig beschrieben werden, als es durch Mazeration unter Verwendung verschiedener Pflanzenöle hergestellt werden kann, sodass die Inhaltsstoffzusammensetzung abhängig ist vom jeweils verwendeten Pflanzenöl (Krist, 2013b).

Fertigprodukte sind von begrenzter Qualität und Stabilität und werden daher vor allem aus Gründen des Lichtschutzes in braune Glasflaschen gefüllt. Denn schon während kurzer Exposition gegenüber sichtbarem Licht wandelt sich Protohypericin in Hypericin um. Je länger das Öl der Belichtung ausgesetzt ist umso rascher erfolgt der Abbau zu weiteren Produkten bis nach mehreren Wochen selbst Hypericin nur mehr in sehr geringer Konzentration enthalten ist. In frischem *Hypericum*-Öl liegt das hoch lipophile Phloroglucinol Hyperforin in einer Konzentration von 0.6% vor und wird innerhalb von Tagen ohne Lichtschutz und innerhalb von Wochen mit Lichtschutz zu inaktiven Verbindungen wie Furohyperforin und Oxyhyperforin abgebaut. Durch die Zugabe von 2-Octyldodecanol zum Pflanzenöl und Unterbindung der Sauerstoffzufuhr (Maisenbacher & Kovar, 1992; Verotta et al., 2000; Isacchi et al., 2007) kann die Haltbarkeit auf bis zu sechs Monate erhöht werden (Wölflé et al., 2014).

Im frischen Öl sind Hyperforin, Adhyperforin und strukturverwandte Substanzen enthalten. Andere Komponenten wie Hypericin, Quercetin, I3, II8-Biapigenin, Kämpferol und 1,3,6,7-Tetrahydroxyxanthon konnten mittels Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden (Blaschek et al., 2007d). Diese Ergebnisse unterscheiden sich insofern von Arsić et al. als in dieser Studie lediglich Quercetin nachgewiesen wurde während bei Isacchi et al. ausschließlich das lipophile Biflavon Biapigenin unter Verwendung frischer Blüten festgestellt wurde (Wölflé et al., 2014; Arsić et al., 2011; Isacchi et al., 2007).

5.2. Verwendung von Johanniskrautöl

Johanniskrautöl ist die meistverwendete Zubereitung von Johanniskraut (Wölflé et al., 2014). Die Förderung der Wundheilung, Vorbeugung von Wundliegen und die Pflege von Amputationsstellen, aber auch die Pflege unreiner und spröder Haut sind derzeit die häufigsten Anwendungsgebiete dieses Öls. Daher findet sich Johanniskrautöl auch in einer ganzen Reihe von Kombinationspräparaten wie Sportsalben, Rheumasalben und verschiedenen Kosmetika (Hänsel & Sticher, 2015c).

Bezüglich der äußeren Anwendung gibt es kaum dokumentierte Ergebnisse der klinischen Forschung. Die 2009 veröffentlichte HMPC-Monographie (Committee on Herbal Medicinal Products) der europäischen Arzneimittelagentur qualifiziert keine der Anwendungen als wissenschaftlich ausreichend fundiert, beschreibt jedoch die Anwendung von topischen Johanniskrautöl-Präparaten für die Behandlung von leichten Entzündungen der Haut (wie zum Beispiel Sonnenbrand) und als Unterstützung bei der Wundheilung von kleineren Wunden als „im Kontext“ mit der traditionellen Medizin (Wölflé et al., 2014).

Ergänzend zur Anwendung bei Verbrennungen wird Johanniskrautöl hinsichtlich offener Verletzungen, Entzündungen und insbesondere auch Sportverletzungen wie Blutergüssen, Muskelzerrungen, Prellungen, Quetschungen und Verstauchungen aber auch in Bezug auf Hautblasen und Schürfwunden aufgrund seiner kühlenden, desinfizierenden und schmerzlindernden Eigenschaften als durchaus wirksames Mittel beschrieben. Daneben wird dem Öl eine lindernde Wirkung bei Narbenschmerzen, Trigeminusneuralgie, Ischias und Gicht zugeschrieben (Krist, 2013b).

Bei den öligen Zubereitungen, denen ja auch entzündungshemmende, durchblutungs- und resorptionsfördernde Wirkung attestiert wird, ist es insbesondere bei Ödemen und Hämatomen angezeigt, das Öl vorsichtig aufzutragen und leicht einzumassieren. Als durchaus praxisbewährt wird die Anwendung bei Nervenschmerzen, entzündlichen und geröteten Gelenksveränderungen am Knie oder Ballen (*Hallux valgus*) beschrieben wobei während der Behandlung wegen der Gefahr von Photosensibilisierung von Sonnenbädern abgesehen werden sollte (Wenigmann, 2017e).

5.3. Wissenschaftliche Bewertung über die Wirkung von Johanniskrautöl

Die Grundlage für die Förderung der Wundheilung stellen Hyperforin und Hypericin (soweit im Öl noch vorhanden; gemäß Ph. Helv. Mind. 0.001% Ölhypericine, berechnet als Hypericin) beziehungsweise ihre Oxidations- oder Abbauprodukte dar, wobei Hyperforin für die antibakterielle und Hypericin für die entzündungshemmende Wirkung verantwortlich ist. Daneben wird Hyperforin neuerdings zusätzlich zu seiner antibakteriellen Wirkung auch die Aktivierung des nicht selektiven Kationenkanals TRPC6 (Transient Receptor Potential. Canonical Typ 6) zugeschrieben. Dadurch wird die Proliferation und Differenzierung der Keratinozyten beeinflusst.

Inwieweit Hyperforin enthaltende Dermatika zur flächendeckenden Behandlung von Neurodermitis oder Psoriasis eingesetzt werden kann trotz der schon belegten Wirkung (siehe 7.8.) derzeit nicht abgeschätzt werden (Hänsel & Sticher, 2015c). Allerdings sind Phloroglucinole generell instabil in Bezug auf Licht und Wärme und daher nicht in gealtertem Öl Mazerat von *H. perforatum* enthalten (Lyles et al., 2017).

Hypericin und Hyperforin als wesentliche Wirkstoffe von Johanniskraut entfalten jedoch nicht nur entzündungshemmende und antimikrobielle Aktivität sondern wirken auch als Antioxidanzien. Hyperforin stimuliert das Wachstum und die Differenzierung von Keratinozyten und Hypericin dient als Photosensibilisator für die selektive Behandlung von Nichtmelanom-Hautkrebs (Wölfle et al., 2014).

Es liegen mittlerweile Ergebnisse von klinischen Untersuchungen vor, bei denen sporadische Versuche in Bezug auf die Wundheilung, atopische Dermatitis, Psoriasis und Herpes-simplex Infektionen durchgeführt wurden. Dabei wurde zum Teil mit gereinigten Einzelbestandteilen beziehungsweise modernen dermatologischen Formulierungen gearbeitet. Johanniskraut verfügt jedenfalls über ausreichend Potential zum Einsatz in der medizinischen Hautpflege. Allerdings ist zu beachten, dass die Zusammensetzung und Stabilität von pharmazeutischen Formulierungen stark abhängig ist von der Herkunft der verwendeten Pflanzen, der angewendeten Herstellungsmethode, den verwendeten Lösungsmitteln und den Lagerbedingungen. Für aussagekräftige wissenschaftliche Betrachtungen aber auch die praktische Anwendung wäre daher eine Standardisierung der

Präparate wesentlich. Genauso, wie für eine Interpretation von Daten die Information über das spezifische Präparat, das in Experimenten oder klinischen Studien verwendet wurde, von unerlässlicher Bedeutung ist (Wölflé et al., 2014).

6. Topische Anwendung

Es gibt eine Vielzahl von Johanniskraut Formulierungen für topische Anwendungen. Diese können auch für spezielle Zwecke angepasst werden wie zum Beispiel durch Anreicherung mit Hypericin für PDT oder Hyperforin zur entzündungshemmenden Anwendungen. Die Herstellung von Formulierungen ist jedoch schwierig, weil das Pflanzenmaterial durch stark schwankenden Wirkstoffgehalt gekennzeichnet ist und die tatsächliche Konzentration der Bestandteile in topischen Präparaten von einer ganzen Reihe von Faktoren abhängt. Von Bedeutung ist die geographische Herkunft der Pflanze, die Ernte von Wild- oder Kulturpflanzen, die Erntezeit (es gibt eine Abnahme der Naphthodianthrone und eine Zunahme von Phloroglucinolen von der Blüte zur Frucht), die Verarbeitung von frischem oder getrocknetem Pflanzenmaterial, die Lipophilie und Temperatur des Extraktionslösungsmittels und bezüglich der endgültigen Formulierung, deren Exposition gegenüber Sonnenlicht sowie die Zeit und Bedingungen der Lagerung. Deshalb wird gerne auf synthetische Komponenten zurückgegriffen und an der Entwicklung moderner Nanopartikel- und Mikrovesikelformulierungen von Johanniskraut gearbeitet (Wölflé et al., 2014).

6.1. Antimikrobielle Aktivität

Im Hinblick auf die antimikrobielle Wirkung von Johanniskraut-Extrakten sind der Einfluss von Lösungsmitteln und/oder die Art der Herstellung jedenfalls nicht zu unterschätzen. Auch wenn die Zahl der Studien bezüglich der antimikrobiellen Aktivität von *Oleum Hyperici* verhältnismäßig gering ist, liegen doch Berichte über die antibakterielle Wirkung von topisch formulierten Präparaten vor. So beschreibt ein deutsches Patent eine Salbe mit Johanniskrautextrakt auf Basis von Olivenöl, welche die

Heilungszeit von Verbrennungen verkürzt und eine antiseptische Wirkung zeigt (Saddiqe et al., 2010; Arsić et al., 2011).

Ein Plattendiffusionstest hat gezeigt, dass Polysaccharide aus *H. perforatum* antimikrobielle Wirkung gegen *E. coli*, *Shigella dysenteriae*, *Salmonella typhi*, *B. cereus* und *S. aureus* entfalten (Heydarian et al., 2017).

Diese Resultate deuten darauf hin, dass Phloroglucinole und Naphthodianthrone, also hauptsächlich Hypericin und Hyperforin, als wesentlichste Komponenten von *H. perforatum* ausschlaggebend aber nicht alleine verantwortlich für die antimikrobielle Aktivität sind (Avato et al., 2004).

6.1.1. Antibakterielle Aktivität

Es liegen wissenschaftliche Daten zur antibakteriellen Aktivität von Johanniskrautextrakten vor, die mit verschiedenen Pflanzenölen hergestellt wurden um die Behandlung von Wunden, Haut- und Infektionskrankheiten zu unterstützen. Einige der Extrakte einschließlich jener auf Ethanol- und Methanolbasis zeigten eine besonders ausgeprägte antibakterielle Aktivität in Bezug auf Gram-positive Bakterien während die Wirkung auf Gram-negative Bakterien als bescheiden beschrieben wurde. Allerdings dürfte die Konzentration eine wesentliche Rolle spielen, denn es wurde die gleiche Wirkung von methanolischem Johanniskrautextrakt gegen Gram-positive und Gram-negative Bakterien bei einer Konzentration von 1.00 µg/ml festgestellt (Arsić et al., 2011).

Es ist weiters wissenschaftlich belegt, dass *H. perforatum*-Extrakte und einzelne Inhaltsstoffe davon antibakteriell gegen mehrere Bakterien im Mundraum einschließlich *Streptococcus mutans*, *S. sobrinus*, *Lactobacillus plantarum* und *E. faecalis* wirken aber auch die Größe von äußeren Wunden und deren Heilungszeit verbessern (Süntar et al., 2016). Die aktiven Bestandteile von Johanniskrautöl, Hypericin und Hyperforin, sind verantwortlich für die antibakterielle Wirkung (Saddiqe et al., 2010), und zwar gegen verschiedene Gram-positive Bakterien (Schempp et al. 1999), einschließlich *B. subtilis*, *E.*

faecalis, *S. epidermidis* und *Micrococcus luteus* (Marčetić et al., 2016). Gegen Gram-negative Bakterien allerdings waren sie unwirksam (Lyles et al., 2017).

Eine weitere Studie beschrieb eine positive antibakterielle Wirkung von lipophilen Salben mit einem Anteil von 30-50% Johanniskrautöl gegen fünf von sechs der untersuchten Bakterienstämme *Streptococcus pyogenes* (zwei Stämme), *S. viridans*, *M. luteus* und *Moraxella catarrhalis* (Arsić et al., 2011).

Einige Ergebnisse zu *H. perforatum* Unterarten basierten auf der Verwendung von Methanol-Aceton Extrakten aus den oberirdischen Teilen von sieben Einheiten der Gattung *Hypericum* (*H. perforatum* L. subsp. *perforatum*, *H. perforatum* L. subsp. *veronense*, *H. montanum* L., *H. hyssopifolium*, *H. hirsutum* L., *H. hircinum* L. subsp. *majus*, *H. tetrapterum*). Die beiden in Mittelitalien wachsenden *H. perforatum* Unterarten waren im *in vitro*-Test besonders aktiv gegen Gram-positive und Gram-negative Bakterien. Getestet wurde mittels Agardiffusionstest auf *S. aureus* und *E. faecalis* (Gram-positive Bakterien), *E. coli* und *P. aeruginosa* (Gram-negative Bakterien) und die Hefe *C. albicans* (Cecchini et al., 2007).

Methicillin-resistente (MRSA) und Penicillin-resistente (PRSA) *S. aureus* Stämme reagierten besonders empfindlich auf Hyperforin, wobei der MRSA-Stamm sich als resistent gegenüber verschiedenen Arten von Penicillinen, Ofloxacin, Clindamycin, Erythromycin, Cephalosporinen und Gentamicin erwies (Klemow et al., 2011).

Auch diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Hypericin und Hyperforin als bedeutendste Komponenten von *H. perforatum* wesentlich für die antibakterielle Aktivität sind, wobei diese Aktivität unterschiedlich hoch war, abhängig vom Zeitpunkt der Ernte der Kräuter. Jene Pflanzen, die im August gesammelt wurden, entwickelten eine höhere Aktivität als jene die im Juli gesammelt wurden, was sich auch anhand des Hyperforingehalts nachvollziehen lässt (Wölflé et al., 2014).

6.1.2. Antivirale Aktivität

Hypericine, insbesondere wenn sie durch Licht aktiviert werden, sind gegen behüllte Viren (zB.: HI-Virus) wirksam und inaktivieren diese in verschiedenen Abschnitten des viralen Lebenszyklus. Sie sind jedoch unwirksam gegen unbehüllte Viren. Es wird davon ausgegangen, dass diese Wirkung einerseits auf der Hemmung der Knospung neuer Vironen basiert, andererseits auf der Vernetzung von Kapsiden, welche die Freilegung verhindern, sowie der Inhibierung der Proteinkinase, die für die virale Replikation benötigt wird. Hypericin schränkt somit die Fähigkeit der Viren ein, sich mit Zellmembranen zu verschmelzen (Klemow et al., 2011).

Zwischenzeitlich wurde ein anderer Bestandteil von Johanniskraut, nämlich 3-Hydroxy-Laurinsäure (Abb. 12), als potentieller Anti-HIV-Wirkstoff identifiziert, der neue Impulse im Bereich der AIDS-Forschung geben könnte (Wölflé et al., 2014). Die signifikante inhibitorische Aktivität von synthetischer 3-Hydroxy-Laurinsäure gegen HIV lässt den Schluss zu, dass diese Verbindung für die antivirale Wirkung verantwortlich ist. Demgegenüber hat eine Subfraktion von Johanniskraut mit reichlich 3-Hydroxy-Palmitinsäure eine geringe bis gar keine Anti-HIV-Aktivität entwickelt. Dieses Ergebnis deutet daraufhin, dass die Länge der Kohlenstoffkette die biologische Aktivität verschiedener 3-Hydroxy-Fettsäuren beeinflusst. Diese Einschätzung wurde dadurch bestätigt, dass kurzkettige 3-Hydroxy-Fettsäuren, die synthetisiert und parallel zu 3-Hydroxy-Laurinsäure getestet wurden, keine Anti-HIV Aktivität entwickelten (Maury et al., 2009).

Die klinische Wirksamkeit von Johanniskraut bei *Herpes simplex* 1 und 2 (*H. labialis* und *H. genitalis*) durch orale Verabreichung von 900-1800 mg eines 70% Johanniskrautextraktes auf Ethanolbasis, wie es zur Behandlung von Depressionen verwendet wird, ist nachgewiesen. Hier kommt die Fähigkeit von Hypericin zur Hemmung der Proteinkinase C und somit zur Unterdrückung der Virusreplikation zum Tragen. Verstärkend wirkt dabei die Anwendung in Verbindung mit Licht und zwar sowohl mit UV- als auch sichtbarem Licht (Wölflé et al., 2014).

6.2. Antioxidative Aktivität

Im Zuge von *in vitro* Tests wurden die antioxidativen Eigenschaften von standardisiertem hydroalkalischem Johanniskrautextrakt untersucht. Konkret wurde sowohl an einem zellfreien Modell als auch an menschlichem Gefäßgewebe die Wirkung von Johanniskraut auf die Superoxidproduktion durch Xanthin/Xanthinoxidase getestet (Hunt et al., 2001). Beide Modelle zeigten prooxidative Effekte in sehr hoher Konzentration und antioxidative Wirkung, die umgekehrt proportional zur Dosis in einer Verdünnungsreihe verliefen. Die antioxidative Wirkung von hydroalkalischen Johanniskrautextrakten ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass 10% Flavonoide in den Extrakten enthalten sind. Insbesondere polyphenolreiche *Hypericum*-Arten zeigen diese antioxidativen Eigenschaften *in vitro* (Sagrati et al., 2008). Neben den Flavonoiden hat aber auch Hyperforin selbst antioxidative Eigenschaften, was durch Anwendung einer Creme mit signifikant hohem Hyperforingehalt zu reduzierter Radikalbildung nach Sonnenbestrahlung von Schweineohrhaut belegt wurde (Meinke et al., 2012).

Häufige Nebenwirkungen von Oxaliplatin basierter Chemotherapie (zugelassen zur Therapie des kolorektalen Karzinoms) ist neuropathischer Schmerz, der durch die massive Beeinträchtigung der Lebensqualität in vielen Fällen zum Abbruch der Therapie führt. Die Ursache für diese, durch die Chemotherapie verursachte Neuropathie ist nicht vollständig geklärt, aber es wird davon ausgegangen, dass unter anderem oxidativer Stress dabei eine wesentliche Rolle spielt.

Aufgrund der entzündungshemmenden und analgetischen Wirkungen wurde die Verwendung von *H. perforatum* als therapeutische Strategie für Neuropathie untersucht. Dazu wurden die Wirkmechanismen von hydrophilen Johanniskrautextrakten in einem *in vitro*-Modell von Oxaliplatin-induzierter Neurotoxizität betrachtet. Dabei wurde das antioxidative Potential des Johanniskrautextraktes zunächst in zellfreien Modellen mittels Thiobarbitursäure-reaktiver Substanzen und Nitro-Blau-Tetrazolium-Oxidations-Test evaluiert. Danach wurde die Fähigkeit des Extraktes zur Reduzierung der Oxaliplatin-induzierten Caspase-3-Aktivität in Ratten-Astrozyten untersucht und auch die mögliche Interferenz mit der zytotoxischen Wirkungen von Oxaliplatin in einem kolorektalen Krebs-*in vitro*-Modell (HT-29 Zellen = humane Dickdarmkrebszellen) näher betrachtet. Das Johanniskrautextrakt zeigte signifikante antioxidative Wirkung und konnte die Caspase-3-Aktivität in Ratten-Astrozyten reduzieren. In diesem Zusammenhang war der Umstand

bemerkenswert, dass das Johanniskrautextrakt für sich alleine die zytotoxische Wirkung in HT-29 Zellen entfaltet ohne dadurch die Zytotoxizität von Oxaliplatin in HT-29 Zellen zu reduzieren. Somit scheint *H. perforatum* geeignet um die von Chemotherapie-induzierte Neuropathie zu bekämpfen (Cinci et al., 2017).

Hypericum perforatum wirkt schützend gegen H₂O₂ induzierte Apoptose in PC12 Zellen (Zelllinie aus einem Tumor des Phäochromocytom) und ist lokal und systematisch bei Ischämie-Reperfusionsschäden (IR) wirksam (Cinci et al., 2017). Dies wurde anhand von Versuchsreihen bei der Lebertransplantation bei Ratten belegt. Die normalerweise dabei auftretenden IR Verletzungen, die mit hoher Morbidität und Mortalität verbunden sind, konnten durch die Anwendung von Johanniskraut substanziell reduziert werden (Klemow et al., 2011).

6.3. Entzündungshemmende Wirkung

Bezüglich der entzündungshemmenden Wirkung verschiedener Johanniskrautextrakte und deren isolierter Bestandteile liegen Untersuchungen an Mausohrmodellen vor. Es wird davon ausgegangen, dass infolge der hohen Konzentration der Hyperforine in den verwendeten Extrakten, diese als wichtigste Komponenten von Johanniskraut in Bezug auf die entzündungshemmende Wirkung anzusehen sind.

Die entzündungshemmenden Mechanismen von Hyperforin sind jenen von Indometacin überlegen und basieren auf der Hemmung der Cyclooxygenase-1 (COX) (aber nicht COX-2) und 5-Lipoxygenase in geringen Konzentrationen (Albert et al., 2002), beziehungsweise der Prostaglandin E₂-Produktion was *in vitro* (Hammer et al., 2007) und *in vivo* belegt wurde (Koeberle et al., 2011).

Die Wirkung von Hyperforin beruht auf einer signifikanten Verringerung der Expression von Chemokinrezeptor CXCR3 auf aktivierte T-Zellen, der Hemmung der Interferon- γ Produktion und der Reduzierung von Matrix-Metalloproteinase-9-Expression (Cabrelle et al., 2008).

Durch die signifikante Verringerung der Symptome wird Hyperforin als therapeutisches Mittel zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen, die von TH1-Zellen ausgehen, wie auch Autoimmunerkrankungen in Betracht gezogen (Wölflé et al., 2014).

6.4. Auswirkungen auf die Verringerung der Opiumabhängigkeit

Hypericum perforatum aktiviert die Opioidrezeptoren, ohne jedoch Entzugsserscheinungen zu verursachen. Die Anwendung von hydromethanolischem *H. perforatum* Rohextrakt (Naloxon (0,5 mg/kg)) erzeugte bei Mäusen eine antinozizeptive Wirkung ähnlich jener von Opium (Subhan et al., 2007). Johanniskraut hat aber auch die Symptome des Opiatabbaus bei erwachsenen Wistar-Ratten verringert, wobei die Wirkung von *H. perforatum* jener von Clonidin[®], einem von der FDA (Food and Drug Administration) zugelassenen Medikament zur Behandlung von Entzugsserscheinungen, entspricht. Johanniskraut könnte somit auch zur Behandlung von Opiat-Entzugsserscheinungen bei Menschen eingesetzt werden (Klemow et al., 2011).

6.5. Aktivität gegen Krebszellen

Im Hinblick auf die positiven Ergebnisse bei der Behandlung von Krebs mit Johanniskraut-Extrakt unterscheidet die pharmakologische Forschung zwischen lichtabhängigen Mechanismen im Zusammenhang mit der Photoaktivierung der Hypericine und lichtunabhängiger Wirkung, die auf Hyperforin zurückzuführen ist.

Es liegen Ergebnisse bezüglich der phototoxischen und apoptoseinduzierenden Effekte auf humane leukämische Lymphomzellen (Jurkat) vor, wobei Hypericin wirksamer war als Pseudohypericin (IC₅₀ 100 ng/ml vs. 200 ng/ml). Dabei fand dosisabhängig eine Hemmung der Zellproliferation sowie ein Anstieg der DNA-Fraktionierung unter Bestrahlung mit sichtbarem Licht statt (Schempp et al., 2002). Es konnte in der Folge auch belegt werden, dass Hypericin gleich wie das Zytostatikum Paclitaxel[®] die Aktivität von Caspase-8 und

Caspase-3 erhöht und die Arzneimittel-induzierte Apoptose von Jurkat-Zellen vollständig durch Inhibitoren von Caspase-8 und Caspase-3 blockiert (Wölfle et al., 2014).

Zurzeit wird Hypericin-PDT (Photodynamische Therapie) intensiv bei Haut- und inneren Krebsarten getestet. In diesem Zusammenhang wird über lichtunabhängige Antikrebs-Wirkmechanismen von Hyperforin berichtet (Schempp et al., 2002). Hyperforin hemmt das Wachstum von Tumorzellen durch Induktion von Apoptose bei Ratten- und menschlichen Tumorzelllinien *in vitro* und zwar auch bei Plattenepithelkarzinom und Melanom. Es liegen Ergebnisse bezüglich des Mammakarzinoms (MT-450) bei immunkompetenten Wistar Ratten vor. Hyperforin wirkte in einem ähnlichen Ausmaß wie eine vergleichbare Dosis des zytotoxischen Arzneimittels Paclitaxel[®], jedoch ohne Anzeichen einer akuten Toxizität. Die Behandlung der Tumorzellen mit Hyperforin führte zu einer dosisabhängigen Generierung von Apoptose-spezifischen morphologischen Veränderungen und erhöhter Aktivität von Caspase-9 und Caspase-3 (Wölfle et al., 2014).

Hyperforin wirkt aber auch als Angiogenesehemmer, wobei die Wirkung direkt auf die Endothelzellen erfolgt. *In vitro* konnte beobachtet werden, dass Hyperforin die Gefäßbildung von menschlichen dermalen mikrovaskulären Endothelzellen blockierte und ihre Proliferation in einer dosisabhängigen Weise reduzierte, ohne toxische Wirkung zu zeigen oder die Apoptose der Zellen zu induzieren. Bei der Injektion von Hyperforin in Lösungsmittel wurde festgestellt, dass das Tumorstadium signifikant gehemmt, die Apoptose von Tumorzellen induziert und die Tumorstadium vaskularisation reduziert wurde (Schempp et al., 2005).

UV-aktiviertes Hypericin kann nachgewiesenermaßen menschliche Keratinozyten und Melanozyten vernichten und zwar mittels Nekrose und Apoptose (Davids et al., 2008). Diese Wirkung ist darauf zurückzuführen, dass Licht im UV- und sichtbaren Bereich durch Hypericin absorbiert wird, woraufhin es durch die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies phototoxisch wird. Solcher Art UVA aktiviertes Hypericin wurde in einer *in vitro*-Studie an humanen pigmentierten und unpigmentierten Melanomen und immortalisierten Keratinozyten und Melanozyten untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass weder Hypericin-Exposition noch UV-Bestrahlung alleine die Lebensfähigkeit der Zellen verringerte. Während aktiviertes Hypericin mit 1 μ M UVA keine zelltötende Wirkung entfaltete, leitete es mit 3 μ M die Nekrose bei pigmentierten Melanomzellen und

Melanozyten ein und führten bei nicht pigmentierten Melanomzellen und Keratinozyten zur Apoptose. Es wird davon ausgegangen, dass die Nekrose in den pigmentierten Zellen damit zusammenhängt, dass es bei den in diesen Zellen enthaltenen melaninhaltigen Melanosomen durch den Hypericin induzierten Anstieg der reaktiven Sauerstoffspezies zu einer erhöhten Permeabilität kommt. Diese erhöhte Durchlässigkeit begünstigt das Vordringen toxischer (indolischer und phenolischer) Melaninvorläufer in das Zytoplasma, was den Grund für den Zelltod darstellt. Die Untersuchung der Zellen mit einem Fluoreszenzmikroskop ermöglichte die Lokalisierung von Hypericin im endoplasmatischen Retikulum der betroffenen Zellen, was zu einer Unterbrechung des zellulären Prozesses führte und den Zelltod verursachte. Bei Zellen ohne Melanosomen, also nicht pigmentierter Melanomzellen und Keratinozyten, kam es dagegen zur Apoptose. Unter Verwendung eines Mitochondrien-spezifischen Fluoreszenzfarbstoffs konnte außerdem nachgewiesen werden, dass die intrazelluläre Akkumulation von Hypericin eine Mitochondrien-assoziierte Caspase-abhängige Apoptose induzierte.

Diese Ergebnisse zeigen, dass UVA bei der Aktivierung von Hypericin wirksam ist und dass diese Phototoxizität in einigen Fällen von *Lentigo maligna* oder *Lentigo maligna* Melanomen, die für eine chirurgische Resektion zu groß sind, als Behandlungsoption in Frage kommt (Davids et al., 2008).

6.6. Wundheilung und Differenzierung der Keratinozyten

Der positive Einfluss von Johanniskrautextrakt auf die Wundheilung kann durchaus als signifikant bezeichnet werden (Süntar et al., 2010). Diese Feststellung wird durch die Anwendung von methanolischem Blattextrakt an verschiedenen Ratten-Wundmodellen bestätigt. Es kam sowohl zu einem schnelleren Verschluss von Exzisionswunden als auch zu höherer Zugfestigkeit bei Schnittwunden (Mukherjee et al., 2000).

Die Untersuchung der Wirkung von ethanolischem Johanniskrautextrakt an kultivierten embryonalen Hühnerfibroblasten zeigte ebenfalls zweifelsfrei die Entfaltung einer Wundheilungsaktivität. Der positive Effekt von Johanniskraut bei der Wundheilung ergibt sich aus seiner antimikrobiellen und entzündungshemmenden Wirkung, Anregung der Kollagenproduktion und der Keratinozyten-Differenzierung sowie Stimulierung der

Fibroblastenmotilität, die durch das Verschließen des beschädigten Bereichs eine wesentliche Rolle bei der Wundreparatur spielen. Durch diese Untersuchung konnten die zuvor nur auf ethnomedizinischen Daten beruhende Wundheilungsaktivität von *H. perforatum* wissenschaftlich belegt werden (Oztürk et al., 2007). Die Ethanolextraktion von Johanniskraut mit Hypericin als Hauptkomponente stellte sich jedenfalls als deutlich wirksamer heraus als eine Flavonoidfraktion (Castro et al., 2012).

Die Wirkung von Johanniskraut beschränkt sich allerdings nicht nur auf die proliferative Phase der Wundheilung. Es wird auch die funktionelle Organisation der Epidermis verbessert, wenn diese durch eine Verletzung oder eine funktionelle Beeinträchtigung, wie atopische Dermatitis und Psoriasis, geschädigt ist (Leuner et al., 2011). Eine solche Schädigung führt zu einer unvollständigen Bildung der oberen epidermalen Schichten, einhergehend mit erhöhtem transepidermalem Wasserverlust, mikrobieller Infektion, Entzündung und Juckreiz. Hyperforin kann, abgesehen von seiner antimikrobiellen und entzündungshemmenden Wirkung, die gestörte epidermale Organisation durch Stimulierung der Keratinozyten-Differenzierung wiederherstellen. Ein wesentlicher Faktor bei der Differenzierung auf zellulärer Ebene ist Ca^{2+} . In der gesunden Epidermis findet sich ein Ca^{2+} -Gradient, der in Psoriasis Plaques gestört ist. Verschiedene TRPC-Kanäle (TRPC1, TRPC4, oder TRPC6) sind am Wiederauffüllen intrazellulärer Calciumspeicher nach deren Entleerung beteiligt. Es wurden substantielle Defekte des Ca^{2+} -Einstroms in Psoriasis-Keratinozyten als Reaktion auf eine hohe extrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration festgestellt, die mit einer Downregulation aller TRPC-Kanäle einhergingen. Da die TRPC6-Kanalaktivierung den Ca^{2+} -Einstromdefekt teilweise überwinden kann, stellen TRPC aktivierende Substanzen, wie Hyperforin, potenzielle neue Medikamente bei der topischen Behandlung von Psoriasis dar (Leuner et al., 2011).

Die Differenzierung der Keratinozyten durch Aktivierung des TRPC6 ist ein Effekt, der auch an der antidepressiven Wirkung von Hyperforin beteiligt ist. Da die TRP-Rezeptoren auch mit Juckreiz in Verbindung zu stehen scheinen, könnte Hyperforin als dermatologisches Pharmakon mit breitem Anwendungsbereich Verwendung finden (Wölflé et al., 2014).

Es liegen darüber hinaus konkrete Untersuchungsergebnisse in Bezug auf Verbrennungen, Dekubitus und chirurgische Wunden vor. So wurde zum Beispiel eine Brandsalbe aus

frischem Johanniskraut in Olivenöl hergestellt und zehn Tage zur Behandlung von Verbrennungen aller drei Grade verwendet. Verbrennungen ersten Grades heilten innerhalb von 48 Stunden. Verbrennungen zweiten und dritten Grades heilten mindestens dreimal so schnell wie solche mit herkömmlichen Methoden behandelte, und es wurde die Bildung von Keloiden inhibiert.

Der Test von Johanniskrautöl bezüglich seiner Wirkung auf Dekubitus im unteren Rückenbereich brachte im direkten Vergleich mit der Behandlung mit reinem Olivenöl nach 15 Tagen ein deutlich besseres Ergebnis. Der Tiefenbereich des Dekubitus wurde mit Johanniskrautöl um 37% reduziert während bei der Kontrollgruppe nur eine Reduktion von 12% erfolgte (Wölfle et al., 2014).

Klinische Studien mit Johanniskrautölen belegen in Bezug auf die Wundheilung nach Kaiserschnitt die Beschleunigung des Heilungsprozesses deutlich. So wurde durch die Anwendung von Johanniskraut in Weizenkeimöl die Wundfläche innerhalb von 15 Tagen um 38% reduziert, während bei der Vergleichsgruppe, die mit Ringelblume behandelt wurde, nur eine 16%ige Reduktion eintrat (Lavagna et al., 2001).

Bei der Anwendung einer Johanniskrautsalbe im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, klinischen Studie über die Wundheilung ebenfalls nach Kaiserschnitt, konnten über einen Zeitraum von 40 Tagen signifikante positive Unterschiede zwischen der Placebo- und Kontrollgruppe festgestellt werden.

Somit ist durch praktische Erfahrungen und klinische Studien belegt, dass die Vernarbung von Operationswunden durch die Behandlung mit Johanniskrautpräparaten positiv beeinflusst werden kann (Samadi et al., 2010).

6.7. Photosensibilität

Johanniskraut entfaltet nicht nur antioxidative Wirkung, es enthält auch Inhaltsstoffe, die zu phototoxischen Zellschäden führen können. Bei einer Untersuchung von 19 Bestandteilen von Johanniskraut wurde erkannt, dass viele dieser Inhaltsstoffe photochemische Reaktionen eingehen können. Als Ergebnis entstehen reaktive Sauerstoffspezies, wobei aber nur Hypericin, Pseudohypericin und Hyperforin zellschädigende Lipidperoxidationen verursachen können jedoch ohne, dass es zu DNA-Strang Brüchen kommt (Onoue et al., 2011).

Obwohl durch Untersuchungen an grasenden Rindern nachgewiesen wurde, dass Hypericine schwerwiegende Phototoxizität hervorrufen können ist andererseits belegt, dass die in Johanniskrautextrakten enthaltenen Hypericine, bei Einhaltung der therapeutisch verordneten Dosen, bei leichter bis mittelschwerer Depression keine Photosensibilisierung von klinisch relevantem Ausmaß verursachen (Schempp, et al., 2001). Zudem wurde die phototoxische Wirkung von Hypericin auf bestrahlte HaCaT (Human adult low Calcium high Temperature) Keratinozyten durch die anderen Bestandteile des Johanniskrautes wie zum Beispiel Chlorogensäure, Flavonoide oder Pyropheophorbid um 25-50% im Vergleich zu isoliertem Hypericin reduziert (Schmitt et al., 2006).

Bei der topischen Anwendung von Johanniskraut-Extrakten, insbesondere aber von isoliertem Hypericin, kann es also je nach Konzentration und Strahlungsintensität zu Photoirritation oder Phototoxizität kommen. Das ist zwar in Bezug auf die Wundheilung und Entzündungsbehandlung ein unerwünschter Effekt, eröffnet aber bei der Behandlung von Hautkrebs und Psoriasis eine Option mittels der photodynamischen Therapie (Wölflé et al., 2014).

6.8. Wirkung von Johanniskraut bei atopischer Haut

Die Symptomatik der atopischen Haut ist hauptsächlich durch Entzündungen, Juckreiz und Überempfindlichkeit gegen diesen Juckreiz gekennzeichnet. In Folge des Kratzens entstehen kleinere Läsionen und die Hautbarriere wird beeinträchtigt. Dies führt zu transdermaletem Wasserverlust, Nässen und begünstigt bakterielle Infektionen.

Obwohl die äußerliche Anwendung von Pflanzenextrakten bei atopischer Haut immer auch das Risiko der weiteren Sensibilisierung in sich trägt, konnte in einer Studie die Wirksamkeit von Johanniskraut-Creme bei guter bis ausgezeichneter Hautverträglichkeit eindeutig belegt werden. Dabei wurde eine Creme mit Flavonoiden und Hypericin unterhalb der Nachweisgrenze bis zu einem Wert von 1.5% mit Hyperforin angereichert über einen Zeitraum von vier Wochen zweimal täglich angewendet. Infolge dieser Behandlung gelang der Nachweis der Reduzierung der Hautbesiedlung mit *S. aureus* und es zeigte sich ein klarer Trend zu einer besseren antibakteriellen Aktivität durch die Johanniskraut-Creme im Vergleich zu einem Placebopräparat (Wölflé et al., 2014).

6.9. Wirkung von Johanniskraut bei Psoriasis

In den letzten Jahren wurde die T-Zell-gesteuerte Entzündung als verantwortlich für das Keratinozytenwachstum und die Angiogenese bei Psoriasis Plaques erkannt. Johanniskraut entwickelt insbesondere dank seines Hyperforingehaltes eine entzündungshemmende Wirkung auf T-Zellen und stimulierte die Keratinozyten-Differenzierung. Diese Wirkung wurde durch eine Fallstudie belegt bei der Patienten mit Plaque Psoriasis (*Psoriasis vulgaris*) mittels *Hypericum* Salbe behandelt wurden. Dabei wurde die Salbe über einen Zeitraum von vier Wochen zweimal täglich auf eine Körperhälfte appliziert, während auf die andere Körperhälfte ein Placebo-Präparat aufgebracht wurde. Es konnte solcherart durch eine deutliche Verminderung des PASI (psoriasis area severity index) dokumentiert werden, dass Johanniskraut bei leichter Plaque Psoriasis durchaus gut wirksam sein kann. Um schlüssigere Ergebnisse zu erzielen, wird es jedoch notwendig sein, größere Studien durchzuführen (Najafizadeh et al., 2012).

Eine Option bei der Behandlung von Psoriasis mit Johanniskraut oder gereinigten beziehungsweise synthetischen Hypericinen könnte auch die Kombination mit der bereits jetzt zur Behandlung eingesetzten photodynamischen Therapie sein. Allerdings ist der klinische Beweis für die Wirksamkeit einer solchen Kombinationstherapie noch ausständig (Wölfle et al., 2014).

7. Schlussfolgerung

Fettes Johanniskrautöl ist die meistverwendete Zubereitung von Johanniskraut. Es handelt sich dabei jedoch nicht um reines Pflanzenöl im herkömmlichen Sinne, da es mittels Mazeration unter Verwendung von anderen Pflanzenölen hergestellt wird. Auch wenn aus diesem Grund die genaue Zusammensetzung von Johanniskrautöl nicht eindeutig beschrieben werden kann, zählen die Naphtodianthrone Hypericin und Pseudohypericin (verantwortlich für die Rotfärbung) und die Phloroglucinderivate Hyperforin und Adhyperforin zu den charakteristischen Inhaltsstoffen. Untersuchungsergebnisse belegen die positive Wirkung von Johanniskrautöl bei der Wundheilung insbesondere bei Verbrennungen und chirurgischen Wunden, der Anwendung zur Vorbeugung von Wundliegen und Behandlung von Dekubitus.

Angesichts dieser breiten äußerlichen Einsatzmöglichkeiten und der oft auch großflächigen Anwendung stellt sich natürlich die Frage, inwieweit es zu Wechselwirkungen von Johanniskrautöl mit oral applizierten Medikamenten kommen kann. Diesbezüglich liegen jedoch keine Publikationen vor. Wohingegen die Wechselwirkungen von oral angewendeten Johanneskrautpräparaten mit anderen Medikamenten in einer ganzen Reihe von Studien dokumentiert wird (siehe 3.5) und immer das Phloroglucinderivat Hyperforin als hauptverantwortlich für diese Wechselwirkungen dargestellt wird (Hänsel & Sticher, 2015d).

Aufgrund verschiedener Umstände kann aber angenommen werden, dass keine Wechselwirkungen bei der äußerlichen Anwendung von Johanniskrautöl mit oral applizierten Medikamenten auftreten sollten. Das liegt einerseits am Hyperforingehalt im Öl, andererseits an der Haltbarkeit von Hyperforin und schließlich an der molekularen Beschaffenheit des Wirkstoffes selbst. Es kann nämlich davon ausgegangen werden, dass der Hyperforingehalt im fetten Öl äußerst gering ist, zumal er sich in der Pflanze selbst zwischen 2 - 4% bewegt; abhängig von Herkunft, Herstellung und der Verwendung verschiedener Trägeröle (siehe 2.2). Aber nicht nur der geringe Wirkstoffgehalt ist als Begründung für das vermutete Fehlen von Wechselwirkungen verantwortlich. Auch der Umstand, dass Hyperforin im fetten Öl innerhalb kurzer Zeit zu den inaktiven Verbindungen Furohyperforin und Oxyhyperforin abgebaut wird, ist zu berücksichtigen. Diese Tatsache könnte abhängig von Alter und Lagerung des Öls also durchaus auch von

Relevanz für fehlende Reaktionen sein. Jedenfalls in Betracht zu ziehen und möglicherweise ausschlaggebend für das Fehlen jeglicher Wechselwirkungen ist der Umstand, dass Hyperforin infolge seiner Molekülgröße ungeeignet für die Resorption über die Haut ist.

Bezüglich des ätherischen Öls gibt es eine simple Erklärung für die mangelnde Dokumentation der Wechselwirkung mit anderen Medikamenten. Hyperforin und seine Derivate können nur mit flüssigem oder überkritischem CO₂ extrahiert werden. Das ätherische Öl wird dem europäischen Arzneibuch folgend jedoch durch Wasserdampfdestillation gewonnen. Demnach ist in den handelsüblichen ätherischen Johanniskrautölen kein Hyperforin enthalten (Crockett, 2010).

Wenn also gar kein Hyperforin im Öl enthalten ist oder nur in einer sehr geringen Konzentration, beziehungsweise allfällig vorhandenes Hyperforin nicht über die Haut aufgenommen werden kann oder bereits in seine inaktive Form umgewandelt wurde, kann es auch zu keiner Reaktion mit zugleich eingenommenen Medikamenten kommen und es kann demzufolge auch keine wissenschaftlichen Belege für Wechselwirkungen bei äußerlicher Anwendung von Johanniskrautöl geben.

Somit kann die Verwendung von Johanniskrautölen nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft auch bei großflächiger Anwendung (z.B. Dekubituswunden) als unbedenklich eingestuft werden. Denn selbst wenn die Haut so sehr geschädigt ist, dass Hyperforin in den Körper gelangen könnte sind die Wirkstoffmengen in dermal appliziertem fetten Johanniskrautöl so gering - wenn überhaupt vorhanden, dass Wechselwirkungen mit oral verabreichten Medikamenten praktisch ausgeschlossen werden können.

Um diese Theorie zu beweisen, ist eine größer angelegte Untersuchung in Planung.

8. Verzeichnisse

8.1. Literaturverzeichnis

- Adam, L.,** Albert, H., Biertümpfel, A., Blaschek, W., Blüthner, W.-D., Böhme, M., Bomme, U., Brunner, P., Carlen, C., Echim, T., Eichmeyer, F., Fochler, U., Franke, R., Franz, C., Gabler, J., Gatterer, M., Gerber, H., Graf, T., Grotenhermen, F., Hagels, H., Hammer, M., Hannig, H.-J., Heuberger, H., Honermeier, B., Hoppe, B., Jambor, J., Junghanns, W., Kaufmann, F., Kozak, A., Kreis, W., Lohwasser, U., Lück, L., Malko, A., Marchart, R., Möhler, M., Müller, S., Németh-Zámboriné, É., Pank, F., Raiser, M., Röhricht, C., Rudel, H., Ryser, A., Schenk, R., Schilcher, H., Schmatz, R., Schmid, W., Schmidt, M., Staiger, C., Stekly, G., Tegtmeier, M., Teuscher, E., Thomann, R., Ad van Bavel, Walther, E., Wischmann, G., Zimmermann, R., (2012a). *Handbuch des Arznei- und Gewürzpflanzenbaus*. (B. Hoppe, Ed.). Bernburg: SALUPLANTA, S. 592.
- Adam, L.,** Albert, H., Biertümpfel, A., Blaschek, W., Blüthner, W.-D., Böhme, M., Bomme, U., Brunner, P., Carlen, C., Echim, T., Eichmeyer, F., Fochler, U., Franke, R., Franz, C., Gabler, J., Gatterer, M., Gerber, H., Graf, T., Grotenhermen, F., Hagels, H., Hammer, M., Hannig, H.-J., Heuberger, H., Honermeier, B., Hoppe, B., Jambor, J., Junghanns, W., Kaufmann, F., Kozak, A., Kreis, W., Lohwasser, U., Lück, L., Malko, A., Marchart, R., Möhler, M., Müller, S., Németh-Zámboriné, É., Pank, F., Raiser, M., Röhricht, C., Rudel, H., Ryser, A., Schenk, R., Schilcher, H., Schmatz, R., Schmid, W., Schmidt, M., Staiger, C., Stekly, G., Tegtmeier, M., Teuscher, E., Thomann, R., Ad van Bavel, Walther, E., Wischmann, G., Zimmermann, R., (2012b). *Handbuch des Arznei- und Gewürzpflanzenbaus*. (B. Hoppe, Ed.). Bernburg: SALUPLANTA, S. 595 & 596.
- Adam, L.,** Albert, H., Biertümpfel, A., Blaschek, W., Blüthner, W.-D., Böhme, M., Bomme, U., Brunner, P., Carlen, C., Echim, T., Eichmeyer, F., Fochler, U., Franke, R., Franz, C., Gabler, J., Gatterer, M., Gerber, H., Graf, T., Grotenhermen, F., Hagels, H., Hammer, M., Hannig, H.-J., Heuberger, H., Honermeier, B., Hoppe, B., Jambor, J., Junghanns, W., Kaufmann, F., Kozak, A., Kreis, W., Lohwasser, U., Lück, L., Malko, A., Marchart, R., Möhler, M., Müller, S., Németh-Zámboriné, É., Pank, F., Raiser, M., Röhricht, C., Rudel, H., Ryser, A., Schenk, R., Schilcher, H., Schmatz, R., Schmid, W., Schmidt, M., Staiger, C., Stekly, G., Tegtmeier, M., Teuscher, E., Thomann, R., Ad van Bavel, Walther, E., Wischmann, G., Zimmermann, R., (2012c). *Handbuch des Arznei- und Gewürzpflanzenbaus*. (B. Hoppe, Ed.). Bernburg: SALUPLANTA, S. 594.
- Akhbari, M.,** Batooli, H., Mozdianfard, M. (2012). Comparative study of composition and biological activities of SDE prepared essential oils from flowers and fruits of two *Hypericum* species from central Iran. *Natural Product Research*, 26(3), 193–202. <https://doi.org/10.1080/14786419.2010.534994>

- Albert**, D., Zündorf, I., Dinger mann, T., Müller, W. E., Steinhilber, D., Werz, O. (2002). Hyperforin is a dual inhibitor of cyclooxygenase-1 and 5-lipoxygenase. *Biochemical Pharmacology*, 64(12), 1767–1775. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12445866>
- Ammon**, H. P. T. (2010a). *Hunnius*. (H. P. T. Ammon, Ed.) (10. Auflag). Tübingen: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG. S. 827. Retrieved from <http://dnb.d-nb.de>
- Ammon**, H. P. T. (2010b). *Hunnius*. (H. P. T. Ammon, Ed.) (10. Auflag). Tübingen: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG. S. 827-828. Retrieved from <http://dnb.d-nb.de>
- Arsić**, I., Zugić, A., Tadić, V., Tasić-Kostov, M., Mišić, D., Primorac, M., Runjaić-Antić, D. (2011). Estimation of dermatological application of creams with St. John's Wort oil extracts. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 17(1), 275–294. <https://doi.org/10.3390/molecules17010275>
- Avato**, P., Raffo, F., Guglielmi, G., Vitali, C., Rosato, A. (2004). Extracts from St John's Wort and their antimicrobial activity. *Phytotherapy Research : PTR*, 18(3), 230–232. <https://doi.org/10.1002/ptr.1430>
- Baser**, K. H. C., Ozek, T., Nuriddinov, H. R., Demirci, A. B. (2002). Essential Oils of Two Hypericum Species from Uzbekistan. *Chemistry of Natural Compounds*, 38(1), 54–57.
- Bauer**, R., Blaschek, W., Buff, W., Hiler, K., Lichius, J. J., Löw, D., Stahl-Biskup, E., Teuscher, E., Wichtl, M. (2008a). *Teedrogen und Phytopharmaka*. (M. Wichte, Ed.) (5. Auflage). Wien: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S. 11.
- Bauer**, R., Blaschek, W., Buff, W., Hiler, K., Lichius, J. J., Löw, D., Stahl-Biskup, E., Teuscher, E., Wichtl, M. (2008b). *Teedrogen und Phytopharmaka*. (M. Wichte, Ed.) (5. Auflage). Wien: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S. 41.
- Bäumler**, S. (2007). *Heilpflanzen Praxis Heute* (1. Auflage). München: Urban & Fischer Verlag, S. 714.
- Blaschek**, U., Ebel, S., Hackenthal, E., Holzgrabe, U., Keller, K., Reichling, J., Schulz, V. (2007a). *Hagers Enzyklopädie*. (W. Blaschek, S. Ebel, E. Hackenthal, U. Holzgrabe, K. Keller, J. Reichling, V. Schulz, Eds.) (6. Auflage). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S. 742.
- Blaschek**, U., Ebel, S., Hackenthal, E., Holzgrabe, U., Keller, K., Reichling, J., Schulz, V. (2007b). *Hagers Enzyklopädie*. (W. Blaschek, S. Ebel, E. Hackenthal, U. Holzgrabe, K. Keller, J. Reichling, V. Schulz, Eds.) (6. Auflage). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S. 742 & 753.

- Blaschek**, U., Ebel, S., Hackenthal, E., Holzgrabe, U., Keller, K., Reichling, J., Schulz, V. (2007c). Hagers Enzyklopädie. (W. Blaschek, S. Ebel, E. Hackenthal, U. Holzgrabe, K. Keller, J. Reichling, V. Schulz, Eds.) (6. Auflage). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S. 753.
- Blaschek**, U., Ebel, S., Hackenthal, E., Holzgrabe, U., Keller, K., Reichling, J., Schulz, V. (2007d). Hagers Enzyklopädie. (W. Blaschek, S. Ebel, E. Hackenthal, U. Holzgrabe, K. Keller, J. Reichling, V. Schulz, Eds.) (6. Auflage). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S. 747.
- Buchbauer**, G. (2004). [On the biological properties of fragrance compounds and essential oils]. *Wiener Medizinische Wochenschrift* (1946), 154(21–22), 539–547. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15638074>
- Butterweck**, V., Korte, B., Winterhoff, H. (2001). Pharmacological and endocrine effects of *Hypericum perforatum* and hypericin after repeated treatment. *Pharmacopsychiatry*, 34 Suppl 1, 2–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11518068>
- Butterwerk**, V., Nahrstedt, A. (2003). Phytochemie und Pharmakologie: Was ist bekannt über Johanniskraut? *Pharmazie Unserer Zeit*, 32(3), 212–219. Retrieved from <https://doi-org.uaccess.univie.ac.at/10.1002/pauz.200390067>
- Cabrelle**, A., Dell'Aica, I., Melchiori, L., Carraro, S., Brunetta, E., Niero, R., Scquizzato, E., D'Intino, G., Calzà, L., Garbisa, S., Agostini, C. (2008). Hyperforin down-regulates effector function of activated T lymphocytes and shows efficacy against Th1-triggered CNS inflammatory-demyelinating disease. *Journal of Leukocyte Biology*, 83(1), 212–219. <https://doi.org/10.1189/jlb.0707469>
- Castro**, F. C. B., Magre, A., Cherpinski, R., Zelante, P. M., Neves, L. M. G., Esquisatto, M. A. M., Mendonça, F. A. S., Santos, G. M. T. (2012). Effects of microcurrent application alone or in combination with topical *Hypericum perforatum* L. and *Arnica montana* L. on surgically induced wound healing in Wistar rats. *Homeopathy: The Journal of the Faculty of Homeopathy*, 101(3), 147–153. <https://doi.org/10.1016/j.homp.2012.05.006>
- Cecchini**, C., Cresci, A., Coman, M. M., Ricciutelli, M., Sagratini, G., Vittori, S., Lucarini, D., Maggi, F. (2007). Antimicrobial activity of seven hypericum entities from central Italy. *Planta Medica*, 73(6), 564–566. <https://doi.org/10.1055/s-2007-967198>
- Chatterjee**, S. S., Bhattacharya, S. K., Wonnemann, M., Singer, A., Müller, W. E. (1998). Hyperforin as a possible antidepressant component of hypericum extracts. *Life Sciences*, 63(6), 499–510. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9718074>

- Cinci, L., Di Cesare Mannelli, L., Maidecchi, A., Mattoli, L., Ghelardini, C. (2017).** Effects of *Hypericum perforatum* extract on oxaliplatin-induced neurotoxicity: in vitro evaluations. *Zeitschrift Fur Naturforschung. C, Journal of Biosciences*, 72(5–6), 219–226. <https://doi.org/10.1515/znc-2016-0194>
- Crockett, S. L. (2010).** Essential oil and volatile components of the genus *Hypericum* (Hypericaceae). *Natural Product Communications*, 5(9), 1493–1506. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20923012>
- Crockett, S. L., & Robson, N. K. B. (2011).** Taxonomy and Chemotaxonomy of the Genus *Hypericum*. *Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology*, 5(Special Issue 1), 1–13. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22662019>
- Czygan, F. C. (2003).** Kulturgeschichte und Mystik des Johanniskrauts - Vom 2500 Jahre alten Apotropaikum zum aktuellen Antidepressivum. *Pharmazie Unserer Zeit*, 32(3), 184–190. Retrieved from <https://doi-org.uaccess.univie.ac.at/10.1002/pauz.200390062>
- Dauids, L. M., Kleemann, B., Kacerovská, D., Pizinger, K., & Kidson, S. H. (2008).** Hypericin phototoxicity induces different modes of cell death in melanoma and human skin cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology. B, Biology*, 91(2–3), 67–76. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2008.01.011>
- Gaedcke, F. (2003).** Herstell- und Qualitätsaspekte pflanzlicher Extrakte: Beispiel: Johanniskraut. *Pharmazie Unserer Zeit*, 32(3), 192–201. Retrieved from <https://doi-org.uaccess.univie.ac.at/10.1002/pauz.200390064>
- Hammer, K. D. P., Hillwig, M. L., Solco, A. K. S., Dixon, P. M., Delate, K., Murphy, P. A., Wurtele, E. S., Birt, D. F. (2007).** Inhibition of prostaglandin E(2) production by anti-inflammatory hypericum perforatum extracts and constituents in RAW264.7 Mouse Macrophage Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(18), 7323–7331. <https://doi.org/10.1021/jf0710074>
- Hänsel, R., Sticher, O. (2015a).** *Pharmakognosie Phytopharmazie*. (R. Hänsel & O. Sticher, Eds.) (10. Auflag). Berlin: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S.839, Retrieved from <http://dnb.ddb.de>
- Hänsel, R., Sticher, O. (2015b).** *Pharmakognosie Phytopharmazie*. (R. Hänsel & O. Sticher, Eds.) (10. Auflag). Berlin: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S.840, Retrieved from <http://dnb.ddb.de>
- Hänsel, R., Sticher, O. (2015c).** *Pharmakognosie Phytopharmazie*. (R. Hänsel & O. Sticher, Eds.) (10. Auflag). Berlin: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S.846, Retrieved from <http://dnb.ddb.de>

- Hänsel**, R., Sticher, O. (2015d). *Pharmakognosie Phytopharmazie*. (R. Hänsel & O. Sticher, Eds.) (10. Auflag). Berlin: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S.844, Retrieved from <http://dnb.ddb.de>
- Henderson**, L., Yue, Q. Y., Bergquist, C., Gerden, B., Arlett, P. (2002). St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 54(4), 349–356. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12392581>
- Heydarian**, M., Jooyandeh, H., Nasehi, B., Noshad, M. (2017). Characterization of *Hypericum perforatum* polysaccharides with antioxidant and antimicrobial activities: Optimization based statistical modeling. *International Journal of Biological Macromolecules*, 104(Pt A), 287–293. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.06.049>
- Horak**, E., Horak, S., Mrkvicka, A., Vitek, E., Schneider, J., Wagner, H., Schön, H., Hassler, M. (2012). Botanik im Bild. Retrieved from <http://flora.nhm-wien.ac.at/Seiten-Familien/Hypericaceae.htm>
- Hunt**, E. J., Lester, C. E., Lester, E. A., Tackett, R. L. (2001). Effect of St. John's wort on free radical production. *Life Sciences*, 69(2), 181–190. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11441908>
- Isacchi**, B., Bergonzi, M. C., Carnevali, F., Esch, S. A. van der, Vincieri, F. F., Bilia, A. R. (2007). Analysis and stability of the constituents of St. John's wort oils prepared with different methods. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 45(5), 756–761.
- Johne**, A., Brockmöller, 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*). *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 66(4), 338–345. <https://doi.org/10.1053/cp.1999.v66.a101944>
- Johne**, A., Roots, I. (2003). Woran sollte man denken bei der Gabe von Johanniskrautpräparaten?: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und -interaktionen. *Pharmazie Unserer Zeit*, 32(3), 242–246. Retrieved from <https://doi-org.uaccess.univie.ac.at/10.1002/pauz.200390072>
- Kaul**, R. (2000a). *Johanniskraut*. (R. Kaul, Ed.). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S. 19.
- Kaul**, R. (2000b). *Johanniskraut*. (R. Kaul, Ed.). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S. 32.
- Kaul**, R. (2000c). *Johanniskraut*. (R. Kaul, Ed.). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S. 36.

- Kaul, R.** (2000d). Johanniskraut. (R. Kaul, Ed.). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S. 38.
- Kaul, R.** (2000e). Johanniskraut. (R. Kaul, Ed.). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S. 39.
- Kaul, R.** (2000f). Johanniskraut. (R. Kaul, Ed.). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S. 36 & 39.
- Klemow, K. M., Bartlow, A., Crawford, J., Kocher, N., Shah, J., Ritsick, M.** (2011). *Medical Attributes of St. John's Wort (Hypericum perforatum). Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects.* Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22593920>
- Koeberle, A., Rossi, A., Bauer, J., Dehm, F., Verotta, L., Northoff, H., Sautebin, L., Werz, O.** (2011). Hyperforin, an Anti-Inflammatory Constituent from St. John's Wort, Inhibits Microsomal Prostaglandin E(2) Synthase-1 and Suppresses Prostaglandin E(2) Formation in vivo. *Frontiers in Pharmacology*, 2, 7. <https://doi.org/10.3389/fphar.2011.00007>
- Krist, S.** (2013a). *Lexikon der pflanzlichen Fette und Öle.* (S. Krist, Ed.) (2. Auflage). Vienna: Springer Verlag Wien Heidelberg Dordrecht London New York, S. 295, <https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1005-8>
- Krist, S.** (2013b). *Lexikon der pflanzlichen Fette und Öle.* (S. Krist, Ed.) (2. Auflage). Vienna: Springer Verlag Wien Heidelberg Dordrecht London New York, S. 296, <https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1005-8>
- Lantz, M. S., Buchalter, E., Giambanco, V.** (1999). St. John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 12(1), 7–10. <https://doi.org/10.1177/089198879901200103>
- Lavagna, S. M., Secci, D., Chimenti, P., Bonsignore, L., Ottaviani, A., Bizzarri, B.** (2001). Efficacy of Hypericum and Calendula oils in the epithelial reconstruction of surgical wounds in childbirth with caesarean section. *Farmaco (Societa Chimica Italiana : 1989)*, 56(5–7), 451–453. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11482776>
- Leuner, K., Kraus, M., Woelfle, U., Beschmann, H., Harteneck, C., Boehncke, W.-H., Schempp, C. M., Müller, W. E.** (2011). Reduced TRPC channel expression in psoriatic keratinocytes is associated with impaired differentiation and enhanced proliferation. *PloS One*, 6(2), e14716. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014716>
- Lyles, J. T., Kim, A., Nelson, K., Bullard-Roberts, A. L., Hajdari, A., Mustafa, B., Quave, C. L.** (2017). The Chemical and Antibacterial Evaluation of St. John's Wort Oil Macerates Used in Kosovar Traditional Medicine. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1639. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01639>

- Maggi, F., Cecchini, C., Cresci, A., Coman, M. M., Tirillini, B., Sagratini, G., Papa, F., Vittori, S. (2010).** Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils from several *Hypericum* taxa (Guttiferae) growing in central Italy (Appennino Umbro-Marchigiano). *Chemistry & Biodiversity*, 7(2), 447–466. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200900091>
- Maisenbacher, P., Kovar, K. A. (1992).** Analysis and stability of *Hyperici oleum*. *Planta Medica*, 58(4), 351–354. <https://doi.org/10.1055/s-2006-961483>
- Marčetić, M. D., Milenković, M. T., Lakušić, D. V., Lakušić, B. S. (2016).** Chemical Composition and Antimicrobial Activity of the Essential Oil and Methanol Extract of *Hypericum aegypticum* subsp. *webbii* (Spach) N. Robson. *Chemistry & Biodiversity*, 13(4), 427–436. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201500119>
- Maury, W., Price, J. P., Brindley, M. A., Oh, C., Neighbors, J. D., Wiemer, D. F., Wills, N., Carpenter, S., Hauck, C., Murphy, P., Widrlechner, M. P., Delate, K., Kumar, G., Kraus, G. A., Rizshsky, L., Nikolau, B. (2009).** Identification of light-independent inhibition of human immunodeficiency virus-1 infection through bioguided fractionation of *Hypericum perforatum*. *Virology Journal*, 6, 101. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-6-101>
- Meinke, M. C., Schanzer, S., Haag, S. F., Casetti, F., Müller, M. L., Wölflé, U., Kleemann, A., Lademann, J., Schempp, C. M. (2012).** In vivo photoprotective and anti-inflammatory effect of hyperforin is associated with high antioxidant activity in vitro and ex vivo. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics : Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.*, 81(2), 346–350. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.03.002>
- Misane, I., Ogren, S. O. (2001).** Effects of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) on passive avoidance in the rat: evaluation of potential neurochemical mechanisms underlying its antidepressant activity. *Pharmacopsychiatry*, 34 Suppl 1, 89–97. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11518084>
- Mukherjee, P. K., 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. *Journal of Ethnopharmacology*, 70(3), 315–321. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10837993>
- Müller, W. E., Holoubek, G. (2003).** Plausibilität für eine therapeutische Anwendung als Antidepressivum?: Die Pharmakologie von Johanniskrautextrakt. *Pharmazie Unserer Zeit*, 32(3), 220–226. Retrieved from <https://doi-org.uaccess.univie.ac.at/10.1002/pauz.200390068>
- 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 2, 102–107. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979528>

- Najafizadeh**, P., Hashemian, F., Mansouri, P., Farshi, S., Surmaghi, M. S., Chalangari, R. (2012). The evaluation of the clinical effect of topical St Johns wort (*Hypericum perforatum* L.) in plaque type psoriasis vulgaris: a pilot study. *The Australasian Journal of Dermatology*, 53(2), 131–135. <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2012.00877.x>
- Nebelmeir**, J. S. (2005). *Züchtung von Johanniskraut (Hypericum perforatum L.) Entwicklung agronomischer und pharmakologischer Selektionskriterien*. Technische Universität München, S. 217.
- Nigutová**, K., Kusari, S., Sezgin, S., Petijová, L., Henzelyová, J., Bálintová, M., Spiteller, M., Čellárová, E. (2017). Chemometric evaluation of hypericin and related phytochemicals in 17 in vitro cultured *Hypericum* species, hairy root cultures and hairy root-derived transgenic plants. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*. <https://doi.org/10.1111/jphp.12782>
- Onoue**, S., Seto, Y., Ochi, M., Inoue, R., Ito, H., Hatano, T., Yamada, S. (2011). In vitro photochemical and phototoxicological characterization of major constituents in St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) extracts. *Phytochemistry*, 72(14–15), 1814–1820. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.06.011>
- Oztürk**, N., Korkmaz, S., Oztürk, Y. (2007). Wound-healing activity of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) on chicken embryonic fibroblasts. *Journal of Ethnopharmacology*, 111(1), 33–39. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.10.029>
- Paulke**, A., Schubert-Zsilavecz, M., Wurglics, M. (2008). Determination of hypericin and pseudohypericin from *Hypericum perforatum* in rat brain after oral administration. *Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly*, 139(5), 489–494. <https://doi.org/10.1007/s00706-007-0792-1>
- Pavlović**, M., Tzakou, O., Petrakis, P. V., Couladis, M. (2006). The essential oil of *Hypericum perforatum* L., *Hypericum tetrapterum* Fries and *Hypericum olympicum* L. growing in Greece. *Flavour and Fragrance Journal*, 21(1), 84–87. <https://doi.org/10.1002/ffj.1521>
- Ploss**, O. (2000). *Proanthocyanidine aus dem Kraut von Hypericum perforatum L.* Münster, S. 54 - 94.
- Rouis**, Z., Laamari, A., Abid, N., Elaissi, A., Cioni, P. L., Flamini, G., Aouni, M. (2013). Chemical composition and larvicidal activity of several essential oils from *Hypericum* species from Tunisia. *Parasitology Research*, 112(2), 699–705. <https://doi.org/10.1007/s00436-012-3189-y>
- Saddiqe**, Z., Naeem, I., Maimoona, A. (2010). A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 131(3), 511–521. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.07.034>

- Sagrati**, G., Ricciutelli, M., Vittori, S., Oztürk, N., Oztürk, Y., Maggi, F. (2008). Phytochemical and antioxidant analysis of eight *Hypericum* taxa from Central Italy. *Fitoterapia*, 79(3), 210–213. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2007.11.011>
- Samadi**, S., Khadivzadeh, T., Emami, A., Moosavi, N. S., Tafaghodi, M., Behnam, H. R. (2010). The effect of *Hypericum perforatum* on the wound healing and scar of cesarean. *Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)*, 16(1), 113–117. <https://doi.org/10.1089/acm.2009.0317>
- Schempp**, C. M., Kirkin, V., Simon-Haarhaus, B., Kersten, A., Kiss, J., Termeer, C. C., Gilb, B., Kaufmann, T., Borner, C., Sleeman, J. P., Simon, J. C. (2002). Inhibition of tumour cell growth by hyperforin, a novel anticancer drug from St. John's wort that acts by induction of apoptosis. *Oncogene*, 21(8), 1242–1250. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205190>
- Schempp**, C. M., Kiss, J., Kirkin, V., Averbek, M., Simon-Haarhaus, B., Kremer, B., Termeer, C. C., Sleeman, J., Simon, J. C. (2005). Hyperforin acts as an angiogenesis inhibitor. *Planta Medica*, 71(11), 999–1004. <https://doi.org/10.1055/s-2005-871303>
- Schempp**, C. M., Müller, K., Winghofer, B., Schulte-Mönting, J., Simon, J. C. (2001). Single-dose and steady-state administration of *Hypericum perforatum* extract (St John's Wort) does not influence skin sensitivity to UV radiation, visible light, and solar-simulated radiation. *Archives of Dermatology*, 137(4), 512–513. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11295948>
- Schempp**, C. M., Pelz, K., Wittmer, A., Schöpf, 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(9170), 2129. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)00214-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)00214-7)
- Schmitt**, L. A., Liu, Y., Murphy, P. A., Petrich, J. W., Dixon, P. M., Birt, D. F. (2006). Reduction in hypericin-induced phototoxicity by *Hypericum perforatum* extracts and pure compounds. *Journal of Photochemistry and Photobiology. B, Biology*, 85(2), 118–130. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2006.06.001>
- Schwob**, I., Bessière, J.-M., Viano, J. (2002). Composition of the essential oils of *Hypericum perforatum* L. from southeastern France. *Comptes Rendus Biologies*, 325(7), 781–785. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12360846>
- Sköld**, M., Karlberg, A.-T., Matura, M., Börje, A. (2006). The fragrance chemical β -caryophyllene—air oxidation and skin sensitization. *Food and Chemical Toxicology*, 44(4), 538–545.
- Soelberg**, J., Jørgensen, L. B., Jäger, A. K. (2007). Hyperforin accumulates in the translucent glands of *Hypericum perforatum*. *Annals of Botany*, 99(6), 1097–1100. <https://doi.org/10.1093/aob/mcm057>

- Subhan**, F., Khan, M., Ibrar, M., Nazar-ul-Islam, Khan, A., Gilani, A. H. (2007). Antagonism of antinociceptive effect of hydro-ethanolic extract of *Hypericum perforatum* Linn. by a non selective opioid receptor antagonist, naloxone. *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS*, 10(5), 792–796. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19069866>
- Süntar**, I., Oyardı, O., Akkol, E. K., Özçelik, B. (2016). Antimicrobial effect of the extracts from *Hypericum perforatum* against oral bacteria and biofilm formation. *Pharmaceutical Biology*, 54(6), 1065–1070. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1102948>
- Süntar**, I. P., Akkol, E. K., Yilmazer, D., Baykal, T., Kirmizibekmez, H., Alper, M., Yeşilada, E. (2010). Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 127(2), 468–477. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.10.011>
- Uribe**, S., Ramirez, J., Peña, A. (1985). Effects of beta-pinene on yeast membrane functions. *Journal of Bacteriology*, 161(3), 1195–1200. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3156123>
- Venskutonis**, P. R., Bagdonaite, E. (2011). Comparative Study on Essential Oil Composition of Different Accessions of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.). *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 14(4), 442–452. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2011.10643599>
- Verotta**, L., Appendino, G., Jakupovic, J., Bombardelli, E. (2000). Hyperforin analogues from St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Journal of Natural Products*, 63(3), 412–415. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10757735>
- Wagner**, H., Wiesenauer, M. (1995a). *Phytotherapie*. (H. Wagner & M. Wiesenauer, Eds.) (2. Auflage). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S. 234. Retrieved from <http://dnb.ddb.de>
- Wagner**, H., Wiesenauer, M. (1995b). *Phytotherapie*. (H. Wagner & M. Wiesenauer, Eds.) (2. Auflage). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S. 238. Retrieved from <http://dnb.ddb.de>
- Warnke**, P. H., Becker, S. T., Podschun, R., Sivananthan, S., Springer, I. N., Russo, P. A. J., Wiltfang, J., Fickenscher, H., Sherry, E. (2009). The battle against multi-resistant strains: Renaissance of antimicrobial essential oils as a promising force to fight hospital-acquired infections. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery: Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 37(7), 392–397. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2009.03.017>
- Wenigmann**, M. (2017a). *Phytotherapie*. (M. Wenigmann, Ed.) (1. Auflage). München: Urban & Fischer Verlag, S. 420.

- Wenigmann, M.** (2017b). *Phytotherapie*. (M. Wenigmann, Ed.) (1. Auflage). München: Urban & Fischer Verlag, S. 135.
- Wenigmann, M.** (2017c). *Phytotherapie*. (M. Wenigmann, Ed.) (1. Auflage). München: Urban & Fischer Verlag, S. 423.
- Wenigmann, M.** (2017d). *Phytotherapie*. (M. Wenigmann, Ed.) (1. Auflage). München: Urban & Fischer Verlag, S. 421.
- Wenigmann, M.** (2017e). *Phytotherapie*. (M. Wenigmann, Ed.) (1. Auflage). München: Urban & Fischer Verlag, S. 442.
- Wölfl, U., Seelinger, G., Schempp, C. M.** (2014). Topical application of St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Planta Medica*, 80(2–3), 109–120. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1351019>
- Zdunić, G., Godevac, D., Milenković, M., Vucićević, D., Savikin, K., Menković, N., Petrović, S.** (2009). Evaluation of *Hypericum perforatum* oil extracts for an antiinflammatory and gastroprotective activity in rats. *Phytotherapy Research : PTR*, 23(11), 1559–1564. <https://doi.org/10.1002/ptr.2809>

8.2. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Vertreter von Johanniskrautgewächsen in Österreich, Liechtenstein und Südtirol (Horak et al., 2012).....	5
Tab. 2: In Österreich erhältliche Johanniskrautpräparate:	22
Tab. 3: Inhaltsstoffe des ätherischen Öls von <i>H. perforatum</i> aus verschiedenen Ländern (Crockett, 2010).....	29
Tab. 4: Chemische Zusammensetzung vom ätherischen Öl aus den Blüten und Früchten von <i>H. scabrum</i> L. und <i>H. perforatum</i> L. aus Kashan/Iran (Akhbari et al., 2012).....	32
Tab. 5: Minimale Hemmkonzentrationen verschiedener Bakterien (Maggi et al., 2010) ..	34
Tab. 6: Zusammensetzung von ätherischem Johanniskrautöl verschiedener Arten (Maggi et al., 2010):	67

8.3. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: <i>Hypericum perforatum</i> L. aus dem Kräuterbuch des Leonhart Fuchs von 1543 (Nebelmeir, 2005).....	3
Abb. 2: Strukturformel der Naphthodianthrondervate von <i>H. perforatum</i>	7
Abb. 3: Konzentration der Naphthodianthrone verschiedener <i>Hypericum</i> Arten (µg/g) LT: Leaf, ST: Stem, RT: Root (Nigutová et al., 2017)	8
Abb. 4: Strukturformel der Phloroglucinderivate von <i>H. perforatum</i>	9
Abb. 5: Hyperforinkonzentrationen verschiedener <i>Hypericum</i> Arten (µg/g) LT: Leaf, ST: Stem, RT: Root (Nigutová et al., 2017)	10
Abb. 6: Strukturformel der Flavonolglykoside	11
Abb. 7: Strukturformel der Bioflavonoide von <i>H. perforatum</i>	12
Abb. 8: Strukturformel der Xanthone von <i>H. perforatum</i>	13
Abb. 9: Strukturformel der Gerbstoffe: Catechin, Epicatechin und Procyanidin B2	14
Abb. 10: Häufig vorkommende Inhaltsstoffe im ätherischen Öl von Johanniskraut.....	15
Abb. 11: Biosyntheseweg der Isoprenoide (Soelberg et al., 2007).....	16
Abb. 12: Strukturformel verschiedener Säuren in Johanniskraut	18
Abb. 13: Strukturformel von Skyrin und Oxyskyrin	18
Abb. 14: Schematische Darstellung der Herstellung von <i>Hypericum</i> Zubereitungen (Gaedcke, 2003).....	19

9. Anhang

Tab. 6: Zusammensetzung von ätherischem Johanniskrautöl verschiedener Arten (Maggi et al., 2010):

Zusammensetzung des ätherischen Öls von 9 Johanniskrautarten aus Mittelitalien															
		*Hypericum montanum L.		Hypericum hircinum subsp. Majus	*Hypericum calycinum L.		Hypericum hyssopifolium L.	Hypericum richeri subsp. richeri	*Hypericum perforatum L. subsp. veronense		*Hypericum perforatum L. subsp. perforatum		Hypericum tetrapterum	*Hypericum hirsutum L.	
1	Octan													0.1	
2	Hexanal												0.1		
3	(E)-Hex-2-enal													0.2	
4	2-Methyloctan								5.1	1.4			0.8		
5	Nonan		0.4	4.8			1.3	2.3	0.7	0.3			12.4	16.3	6.6
6	α -Thujen									0.2					
7	α -Pinen	1.5	5.9	0.8	0.2	0.1	0.4	0.8	18.2	5.9	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
8	3-Methylnonan			0.2					1.1	0.5	0.1	0.1	3.3		0.3
9	Sabinen											0.1			
10	β -Pinen	0.1	0.5	5.8	2.1	0.6	2.1	0.9	3.0	1.0	0.1	0.3	0.4	0.3	0.2
11	Myrcen		0.4	0.5	0.2			0.5	1.5	0.9	0.1	0.2	0.2		
12	Decan												0.1	0.4	0.1
13	α -Phellandren							0.1		0.1					
14	α -Terpinen				0.1				0.1	0.3		0.2			
15	Camphogen			0.1				0.1	0.1	0.3	0.1	0.1			
16	Limonen		0.2	15.2	2.5	0.4		1.1	0.5				0.1		0.1

Zusammensetzung des ätherischen Öls von 9 Johanniskrautarten aus Mittelitalien															
		*Hypericum montanum L.		Hypericum hircinum subsp. majus	*Hypericum calycinum L.		Hypericum hyssopifolium L.	Hypericum richeri subsp. richeri	*Hypericum perforatum L. subsp. veronense		*Hypericum perforatum L. subsp. perforatum		Hypericum tetrapterum	*Hypericum hirsutum L.	
17	Sylvestren									0.5					
18	β-Phellandren						0.3				0.1	0.2			
19	1,8-Cineol												0.1		
20	(Z)-β-Ocimen				0.1		0.4	11.2	0.2	0.3	0.2	0.3		0.1	0.2
21	Benzeneacetaldehyd			0.2											
22	(E)-β-Ocimen				0.7	0.1	4.4	5.7	2.1	2.7	0.6	1.3	0.4	0.9	1.7
23	γ-Terpinen			0.1	0.2		0.1		0.3	0.7	0.2	0.5			
24	2-Methyldecan		0.1						2.6	1.8	0.3	0.2	0.1		
25	cis-Linalool oxid												0.2		
26	Terpinolen			0.1	0.6	0.1			0.2	0.2	0.1	0.2			
27	trans-Linalooloxid												0.1		
28	Undecan	0.3	2.2	3.8	0.3		1.1	0.8	1.2	0.8	0.5	0.4	6.1	10.5	7.9
29	endo-Fenchol	0.3		0.1	0.2										
30	Nonanal		0.2	0.6						0.7	0.3	0.1	0.2	0.3	0.6
31	2-Methylbutyl isovalerat									0.2	0.1	0.1			
32	α-Campholenal									0.1					
33	Alloocimen							0.4							
34	trans-Limonenoxid			0.8											
35	trans-Pinocarveol			0.9											
36	Camphene Hydrat	0.3			0.3										

Zusammensetzung des ätherischen Öls von 9 Johanniskrautarten aus Mittelitalien															
		*Hypericum montanum L.		Hypericum hircinum subsp. majus	*Hypericum calycinum L.		Hypericum hyssopifolium L.	Hypericum richeri subsp. richeri	*Hypericum perforatum L. subsp. veronense		*Hypericum perforatum L. subsp. perforatum		Hypericum tetrapterum	*Hypericum hirsutum L.	
37	Borneol			0.2	0.6	0.3									
38	Isoborneol	0.5													
39	<i>p</i> -Mentha-1,5-dien-8-ol								0.1						
40	3-Methylundecan												0.1		
41	Terpinen-4-ol	0.2		0.2	1.5	0.4	0.4		0.4	1.2	0.7	2.1			
42	α -Terpineol	3.4	0.8	2.9	11.5	6.1	1.2	0.4	0.8	0.9	0.3	0.4	0.1		
43	Myrtenal									0.2					
44	Myrtenol			1.4						0.2					
45	Decanal			0.5	0.3			0.6		0.1	0.3	0.3	1.0	0.7	2.9
46	<i>trans</i> -Carveol			1.2											
47	<i>cis</i> -Carveol			0.6											
48	Thymol methyl ether														
49	<i>cis</i> -3-Hexenyl isovalerat													0.8	0.3
50	Carvon			0.5											
51	2-Methyldodecan								1.0	0.8	0.3	0.2			
52	1-Decanol												1.3		0.6
53	Tridecan								0.3	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1
54	Isobutylbenzoate								0.2	0.1	0.1		0.1		
55	<i>cis</i> -3-Hexenyl tiglat													0.3	0.3
56	δ -Elemen				0.3	0.1	0.4	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2			

Zusammensetzung des ätherischen Öls von 9 Johanniskrautarten aus Mittelitalien															
		*Hypericum montanum L.		Hypericum hircinum subsp. majus	*Hypericum calycinum L.		Hypericum hyssopifolium L.	Hypericum richeri subsp. richeri	*Hypericum perforatum L. subsp. veronense		*Hypericum perforatum L. subsp. perforatum		Hypericum tetrapterum	*Hypericum hirsutum L.	
57	α -Longipinen						0.3		2.8	0.4	0.1	0.1	8.1	1.0	1.8
58	α -Terpinylacetat														
59	α -Cubeben				0.2	0.2	0.1	0.1	0.3	0.2	0.3	0.1	0.2	0.2	0.3
60	Isoleden			0.2									0.3		
61	Longicyclen								0.3				0.6		
62	α -Ylangen				0.2	0.2		0.1	0.4	0.4	0.2	0.2	0.3	0.1	0.2
63	α -Copaen	0.4	0.9	0.7	0.4	0.4	1.1	0.3	0.3	0.3	0.4	0.3	12.7	0.4	0.5
64	β -Bourbonen				0.8	0.8	0.3	0.7	0.4	0.4	0.3	0.1	1.0	0.2	0.4
65	(E)- β -Damascenon													0.1	0.1
66	Sativen												0.1		
67	β -Cubeben				0.2	0.1		0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.3	0.2	0.2
68	β -Elemen	2.4	1.4		0.1	0.1	1.4	1.0	0.2	0.4	0.1	0.3	0.1	0.2	0.5
69	β -Maalien			0.1											
70	Sibiren								0.8	0.3	0.1	0.3	2.4	0.2	0.2
71	2-Phenylethyl isobutytrat									0.5					
72	Longifolen												0.2		
73	(Z)-Jasmon									0.2					
74	α -Gurjunen			0.3	0.2	0.2									
75	2-epi- β -Funebren							0.4	0.2	0.2	1.7	1.6	0.1		
76	β -Cedren						0.7								

Zusammensetzung des ätherischen Öls von 9 Johanniskrautarten aus Mittelitalien															
		*Hypericum montanum L.		Hypericum hircinum subsp. majus	*Hypericum calycinum L.		Hypericum hyssopifolium L.	Hypericum richeri subsp. richeri	*Hypericum perforatum L. subsp. veronense		*Hypericum perforatum L. subsp. perforatum		Hypericum tetrapterum	*Hypericum hirsutum L.	
77	(E)-Caryophyllen	13.1	12.8	5.2	5.2	5.4		1.9	6.0	9.2	21.6	23.0	1.3	6.7	5.0
78	β-Gurjunen							0.9							
79	β-Copaen	0.5	0.6		0.7	0.5	0.6	0.2	0.5	0.6	0.7	0.5	0.1	0.4	0.5
80	β-Duprezianen												4.4		
81	γ-Elementen		0.4												
82	Aromadendren	0.2			0.5	0.7	0.4		0.3	0.5	0.3	0.2		0.3	0.4
83	trans-α-Bergamoten												0.3		
84	2-Methylbutylbenzoat										0.3				
85	α-Himachalen						0.2		1.6	2.3	0.9	0.4	0.2		
86	Guaia-6,9-dien					0.2			0.2	0.4		0.1			
87	Isoamylbenzoat														0.1
88	α-Humulen	2.2	2.7	0.5	13.3	15.1	0.3	1.0	0.8	0.9	1.3	1.3	0.9	0.4	0.4
89	trans-Muurolo-3,5-dien								0.1						
90	cis-Cadina-1(6),4-dien	0.9	0.7		0.2	0.2	0.3	0.3	0.2	0.3	2.3	0.7	0.4		
91	(E)-β-Farnesen	0.5	0.2				6.5	1.7	2.7	2.0	0.5	5.0	0.3	7.2	9.4
92	Allo-Aromadendren	0.3	0.3	0.7	0.3	0.3	0.1	0.1	0.1		0.6	0.5	0.4		
93	cis-Muurolo-4(14),5-dien				0.1	0.1									
94	4,5-Diepiaristolochen									0.3					
95	trans-Cadina-1(6),4-dien			1.1	0.3	0.3		0.3			0.2		0.1	0.1	0.1
96	Dauca-5,8-dien		0.1												

Zusammensetzung des ätherischen Öls von 9 Johanniskrautarten aus Mittelitalien															
		*Hypericum montanum L.		Hypericum hircinum subsp. majus	*Hypericum calycinum L.		Hypericum hyssopifolium L.	Hypericum richeri subsp. richeri	*Hypericum perforatum L. subsp. veronense		*Hypericum perforatum L. subsp. perforatum		Hypericum tetrapterum	*Hypericum hirsutum L.	
97	γ -Muurolen	2.5				1.9			2.5				1.0	1.6	2.0
98	β -Chamigren	0.7													
99	γ -Gurjunen			0.5											
100	γ -Himachalen								0.7	3.3					
101	Germacrene D	11.4	26.1		14.5	10.5	18.2	26.9	7.8	9.7	19.5	20.8	6.6	6.1	6.8
102	γ -Muurolen			0.9											
103	β -Selinen	4.6	0.7	0.5		0.1		0.2	1.2	4.7					
104	<i>cis</i> - β -Guaien				0.2	0.2		0.2	0.2		0.2	0.1			
105	Amorpha-4,7(11)-dien	0.3													
106	δ -Selinen			18.5						0.6					
107	trans-Muurola-4(14),5-dien	0.3	0.3				0.4	0.4	0.2		0.3	0.2	0.2		
108	α -Selinen	7.1		0.5					3.5	5.2					
109	α -Zingiberen					2.9	0.3			0.2	2.0			1.3	
110	γ -Amorphen												0.6		
111	Bicyclogermacren		2.1		4.9	4.5	3.5	2.9	1.5	1.8	2.4	2.3		1.1	1.5
112	Epizonaren							3.3							
113	Viridifloren				1.7										
114	(<i>Z,E</i>)- α -Farnesen												1.5		
115	β -Himachalen								0.7	2.2	0.2	0.2	0.4	0.1	0.5
116	α -Muurolen	0.9	1.0				1.2					1.4	0.8		0.5

Zusammensetzung des ätherischen Öls von 9 Johanniskrautarten aus Mittelitalien															
		*Hypericum montanum L.		Hypericum hircinum subsp. majus	*Hypericum calycinum L.		Hypericum hyssopifolium L.	Hypericum richeri subsp. richeri	*Hypericum perforatum L. subsp. veronense		*Hypericum perforatum L. subsp. perforatum		Hypericum tetrapterum	*Hypericum hirsutum L.	
117	δ-Amorphen	0.3	0.3		0.3		0.3		0.2		0.2	0.2	0.1	0.2	0.2
118	(E,E)-α-Farnesen	5.3	4.3	0.2			1.9		0.6		0.7	1.0	4.2	13.8	7.0
119	γ-Cadinen	2.2	3.3		1.6	2.5	1.1	2.0	1.8	2.2	2.1	1.3		1.1	
120	δ-Cadinen			0.2	3.2	4.8	3.5	4.0	2.0	2.3	3.0	2.9	5.4	3.1	4.5
121	β-Sesquiphellandren						3.4							1.0	0.6
122	Methyl dodecanoat			0.4				0.4					0.2		
123	trans-Cadina-1,4-dien				0.3	0.4	0.3	0.1	0.2	0.3	0.4	0.3	0.2	0.2	0.2
124	Zonaren		0.5												
125	γ-Cuprenen	0.5													
126	α-Cadinen	0.1	0.3		0.4	0.6	0.3	0.5	0.3	0.3	0.4	0.3	0.2	0.3	0.4
127	Selina-3,7(11)-dien		0.3												
128	α-Calacoren	0.1	0.1		0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.3	0.1	0.1	0.3	0.1	0.2
129	Elemol				0.3	0.2									
130	Germacrene B		0.8												
131	Caryophyllen alcohol	0.1													
132	β-Calacoren												0.1		
133	(E)-Nerolidol	1,3	0,6					0.9	1.4	0.9	1.0	0.2			
134	1α10α-Epoxyamorph-4-en														
135	Spathulenol	1.9	0.9		2.2	1.9	4.5	1.2	2.5	3.7	2.1	1.1	0.9	0.4	4.1
136	Caryophyllenoxid	1.8	1.4	2.7					1.7	4.1	5.1	3.9		1.9	3.4

Zusammensetzung des ätherischen Öls von 9 Johanniskrautarten aus Mittelitalien															
		*Hypericum montanum L.		Hypericum hircinum subsp. majus	*Hypericum calycinum L.		Hypericum hyssopifolium L.	Hypericum richeri subsp. richeri	*Hypericum perforatum L. subsp. veronense		*Hypericum perforatum L. subsp. perforatum		Hypericum tetrapterum	*Hypericum hirsutum L.	
137	Globulol				1.8	1.5		0.7							
138	Viridiflorol			1.4	0.2	1.3	1.1	0.8						0.1	
139	Salvial-4(14)-en-1-on	0.4	0.4						0.4	0.6	0.6		0.3	0.3	0.1
140	Cubeban-11-ol				1.6	0.4		0.5				0.4			
141	Ledol										1.0	1.7			
142	Rosifoliol				0.9	0.9	0.5	0.1	0.2	0.3				0.2	0.2
143	Humulenepoxid II	0.3	0.2		0.4	0.6			0.3		0.6	0.3	0.3	0.3	0.5
144	1,10-Diepicubenol									0.4					
145	β-Oplopenon				0.3	0.3	1.3				0.4	0.2	0.9	0.1	0.4
146	1-Epicubenol	0.3	0.4		0.7	0.8	0.4	0.4	0.2	0.2	1.3	0.4	0.5	0.4	0.4
147	Junenol		0.7		0.7	0.6	0.4	1.4	0.2		0.4	0.6	0.3	0.6	0.6
148	10-epi-γ-Eudesmol				1.1	1.9					0.2				
149	Isolongifolan-7-α-ol			7.1											
150	γ-Eudesmol				1.2	2.1									
151	epi- α-Cadinol									0.3					
152	α-Acorenol								0.2	0.3					
153	Isospathulenol						0.4			0.4					0.3
154	epi-α-Muurolol	1.4	0.2						1.2		0.6	2.9			
155	Cubenol						2.4	3.7	0.1				1.6	1.0	1.1
156	α-Muurolol	0.7	1.7		2.7	2.8	1.0	1.1					1.2	0.6	0.6

Zusammensetzung des ätherischen Öls von 9 Johanniskrautarten aus Mittelitalien															
		*Hypericum montanum L.		Hypericum hircinum subsp. majus	*Hypericum calycinum L.		Hypericum hyssopifolium L.	Hypericum richeri subsp. richeri	*Hypericum perforatum L. subsp. veronense		*Hypericum perforatum L. subsp. perforatum		Hypericum tetrapterum	*Hypericum hirsutum L.	
157	α -Eudesmol				1.6	2.2									
158	Valerianol				2.7	4.6									
159	Selin-11-en-4 α -ol	5.6	0.9												
160	α -Cadinol	0.4	3.4		2.4	2.0	3.3	5.5		0.2	2.3	2.7	1.3	1.1	2.0
161	cis-Calamenen-10-ol												0.2		
162	1-Tetradecanol								3.9	4.6	4.0	0.5			
163	Eudesma-4(15),7-dien-1 β -ol	0.9	0.6		0.5	0.6	1.2	0.4					0.6	0.3	1.4
164	α -Bisabolol			0.3										0.2	0.4
165	Isobicyclgermacrenal									0.1					
166	Mintsulfid						0.2	0.1						0.1	0.1
167	Benzoessäurebenzylester			1.3	0.2	0.4	0.3		0.1	0.1	0.2				1.8
168	14-Oxy- α -muurolen						1.1		0.1	0.2	0.3				
169	Guaiazulen			0.2											
170	Octadecan						0.2								
171	14-Hydroxy- δ -cadinen														0.3
172	Hexahydrofarnesyl aceton						0.4		0.3	0.4	0.3	0.2			
173	Cyclotetradecan										0.3				
174	Nonadecan	0.3	0.1				0.8								
175	Palmitinsäure			1.3									0.1		
176	Icosan						0.3								

Zusammensetzung des ätherischen Öls von 9 Johanniskrautarten aus Mittelitalien															
		*Hypericum montanum L.		Hypericum hircinum subsp. majus	*Hypericum calycinum L.		Hypericum hyssopifolium L.	Hypericum richeri subsp. richeri	*Hypericum perforatum L. subsp. veronense		*Hypericum perforatum L. subsp. perforatum		Hypericum tetrapterum	*Hypericum hirsutum L.	
177	Phyllocladen			0.3											
178	Henicosan	0.6	0.1				0.7				0.1		0.1		0.2
179	Phytol	1.8	2.8	0.4		1.0	1.3				1.2	1.5	0.9	0.2	2.2
180	Docosan	0.1					0.1								
181	Tricosan	0.5	0.3	0.6	0.2	0.4	0.6	0.2			0.1	0.1			0.4
182	Tetracosan			0.2											
183	Pentacosan	1.4	1.6	0.9	0.2	0.6	1.1	0.3			0.2	0.2	0.1	0.2	0.6
184	Hexacosan	0.1													
185	Heptacosan	2.5	1.8	1.0		0.4	2.4				0.1	0.1			0.5
186	Nonacosan	3.3	1.5	0.5		0.8	2.8	0.6	0.1	0.2	0.2	0.3	0.1	0.1	0.8

*Hypericum Arten, die aus unterschiedlichen Gebieten Italiens stammen

Alle Werte wurden in Prozent angegeben.

Verwendete Analysenmethoden: GC-MS/GC-FID