

Sonderdruck aus

# Nervenheilkunde

ZEITSCHRIFT FÜR INTERDISZIPLINÄRE FORTBILDUNG

2020  
39. Jahrgang  
Seite 565–571

## **Aktueller Forschungsstand zum pflanzlichen Antidepressivum Johanniskrautextrakt**

**Review der Wirkmechanismen**

Barbara Dillenburger

Christiane Kolb

Hanns Häberlein

Verlag und Copyright:  
© 2020  
by Georg Thieme Verlag  
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart  
ISSN 0722-1541

Alle Rechte liegen beim Verlag.

[www.thieme.de](http://www.thieme.de)

 **Schattauer**

# Aktueller Forschungsstand zum pflanzlichen Antidepressivum Johanniskrautextrakt

Review der Wirkmechanismen

## Current scientific knowledge of the herbal antidepressant St. John's Wort dry extract

Review of the modes of action

### Autoren

Barbara Dillenburger<sup>1</sup>, Christiane Kolb<sup>2</sup>, Hanns Häberlein<sup>3</sup>

### Institute

- 1 MedWiss. Institut, MWI GmbH, Köln
- 2 Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Phytomedicines Supply and Development Center, Bayer Consumer Health Division, Darmstadt
- 3 Institut für Biochemie und Molekularbiologie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-University, Bonn

### Schlüsselwörter

Depression, Johanniskraut, Antidepressiva, pflanzlich, Pharmakologie, Wirkmechanismus

### Key words

Depression, St. John's wort, antidepressants, herbal, pharmacology, mode of action

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1235-0991>

Nervenheilkunde 2020; 39: 565–571

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0722-1541

### Korrespondenzadresse

Dr. Christiane Kolb

Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH

R&D Phytomedicines Development Center,

Bayer Consumer Health

64295 Darmstadt

christiane.kolb@bayer.com

### ZUSAMMENFASSUNG

Aus dem Zusammenspiel von neurobiologischen und psychosozialen Faktoren kennt man 3 für die Pathologie der Depression wesentliche Mechanismen. Neben der gut bekannten gestörten Neurotransmission resultiert die chronische Aktivierung der HPA-Achse in einer deregulierten Stressantwort, oxidativer Stress im Rahmen der Depression bedingt zusätzlich Inflammation und neurodegenerative Prozesse. In diesem Review wird der aktuelle Wissensstand zum Wirkspektrum des pflanzlichen Antidepressivums Johanniskrautextrakt dargelegt und mit synthetischen Antidepressiva verglichen. Auf der Basis aktueller Forschung lässt sich so ein Modell aus 3 wesentlichen Wirkmechanismen von Johanniskrautextrakt ableiten, über die – häufig analog zu klassischen chemisch-synthetischen Antidepressiva – in die Pathologie und Entwicklung der Depression eingegriffen werden kann.

### ABSTRACT

In the interplay of neurobiological and psychosocial factors three essential mechanisms regarding the pathology of depression are well established. Apart from the well-known dysfunctional neurotransmission, the chronic activation of the HPA-axis results in a deregulated response to stress. Oxidative stress within context of depression further triggers inflammation and neurodegenerative processes. In this review, we summarize the current knowledge regarding the spectrum of activity of the herbal antidepressant St. John's Wort extract also in comparison to synthetic antidepressants. Based on recent research, a model built on three major modes of action of St. John's Wort extract can be deduced. Via these mechanisms the herbal antidepressant can, often analogous to classical, synthetic antidepressants, intervene in the pathology and development of depression.

## Pathomechanismus der Depression

Die Pathomechanismen, die der Depression zugrunde liegen, sind vielfältig und noch nicht in ihrer Gesamtheit entschlüsselt. Aus dem Zusammenspiel von Veranlagung und Umwelteinflüssen kennt man 3 für die Pathologie der Depression wesentliche Mechanismen. Als mögliche Auslöser von Depression stehen besonders Stress und Traumata im Fokus der Forschung. Führt die akute Stressantwort des Gehirns zur Aktivierung der HPA-Achse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse), setzt der Hypothalamus das Corticotropin-releasing-Hormon (CRH) frei. Es folgt eine Ausschüttung der Stresshormone: von adrenokortikotropem Hormon (ACTH) durch die Hypophyse und von Kortisol aus der Nebennierenrinde [1]. Im gesunden Körper wird diese akute Ausschüttung durch Rückkopplung mittels Kortikoidrezeptoren im Hippocampus limitiert. Diese Feedbackregulation ist allerdings nach neueren Erkenntnissen über das FKBP5-Gen epigenetisch veränderbar und bei Depression häufig messbar reduziert [2]. Auf die Expression des FKBP5-Gens einzuwirken, könnte demnach ein wichtiger Schritt bei der Behandlung von Depressionen sein.

Der zweite bekannte Mechanismus der Depression kann als eine Folge der übersteigerten Stressantwort gesehen werden: Entzündliche und neurodegenerative Prozesse zeigen sich z. B. anhand von Entzündungsmarkern/proinflammatorischen Zytokinen, wie TNF- $\alpha$  und IL-6 sowie erhöhten Mengen an reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS – reactive oxygen species). ROS entstehen u. a. in den Mitochondrien, z. B. bei Stoffwechselprozessen der Elektronentransportkette. Werden zu viele ROS gebildet, führt dies zu „oxidativem Stress“, da die ROS andere Substanzen ‚oxidieren‘, also schädigen können. Mit den entzündlichen Vorgängen können Veränderungen im Gehirn einhergehen, die als Zeichen gestörter Neurogenese verstanden werden [3]. Antidepressive Wirkstoffe und Behandlungen stimulieren mit Verzögerung Neurogenese und die Fähigkeit des Gehirns, neue Verbindungen zu knüpfen, zu stärken oder umzugestalten, also die Neuroplastizität – zeitlich häufig eng korreliert mit der Linderung depressiver Symptome. Im Fokus als mögliche Einflussfaktoren [4] stehen der neuronale Wachstumsfaktor BDNF, die Atrophie von Neuronen und Gliazellen, Nervenzell-Apoptose und veränderte neuronale und funktionale Konnektivität.

Eine veränderte Neurotransmission ist der dritte Mechanismus, auf den mit solchen Medikamenten eingewirkt wird, die gemäß der „Monoamin-Hypothese“ einen Mangel an den Monoaminen Serotonin, Noradrenalin und Dopamin ausgleichen sollen. Abgesehen von der präsynaptischen Wiederaufnahmehemmung senken diese teils auch postsynaptisch die Empfindlichkeit  $\beta$ -adrenerger Rezeptoren. Dieser Effekt korreliert typischerweise zeitlich mit der antidepressiven Wirkung der Medikamente und könnte mit Rezeptordichte oder -bindungsfähigkeit [5] zusammenhängen. Vergleichbare Prozesse im serotonergen System (5-HT-Rezeptoren) stehen noch in Diskussion [6].

Die der Depression zugrunde liegenden Pathomechanismen können also, etwa ausgelöst durch chronischen Stress, in nicht neuronalen Systemen zu deutlichen Abweichungen vom gesunden Zustand führen, wie man bei Untersuchungen der HPA-Achse feststellen konnte. Die Erkrankung manifestiert sich aber auch in den neuronalen Systemen, in Form von gestörter Neurotransmission und neurodegenerativen Prozessen. Damit bieten sich Angriffspunkte sowohl für Wirkstoffe, die die Blut-Hirn-Schranke pas-

sieren können als auch für Wirkstoffe, die außerhalb des zentralen Nervensystems agieren.

## Pharmakologie von Johanniskraut (SJW)

Grundsätzlich stellt bei pflanzlichen Medikamenten die komplexe Zusammensetzung eine Hürde zum Verständnis der Wirkweise dar. Welche Bestandteile von Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L., herba kurz SJW vom engl. St. John's Wort) tatsächlich zur medizinischen Wirksamkeit beitragen, ist recht gut bekannt. Enthalten sind als wirksame Bestandteile Hypericine, Hyperforine und Flavonoide [7]. Bei den Flavonoiden stehen besonders Quercetin und seine Derivate, wie etwa Hyperosid und Miquelianin im Vordergrund. Die Pharmakokinetik dieser einzelnen Substanzgruppen ist relativ gut beschrieben [8]. Quercetin-Derivate wie Miquelianin können nachgewiesenermaßen die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Dies wird bei Hyperforinen ebenfalls angenommen, wenn auch in geringerem Maße [9].

Zu den etablierten pharmakodynamischen Effekten von Johanniskraut-Trockenextrakt gehört, dass er die synaptosomale Aufnahme der Neurotransmitter Noradrenalin, Serotonin und Dopamin hemmt. Ebenso ist bekannt, dass die subchronische Behandlung eine Herabregulierung der  $\beta$ -adrenergen Rezeptoren bewirkt [7]. In Tiermodellen der Depression, beispielsweise im forced swimming test, wurde das Verhalten der Tiere auf ähnliche Weise wie mit synthetischen Antidepressiva verändert. Dabei konnte gezeigt werden, dass Naphthodianthrone (z. B. Hypericin, Pseudohypericin), Phloroglucinderivate (z. B. Hyperforin) und Flavonoide zur Aktivität beitragen [7, 10].

Wie bereits ausgeführt, entwickelt sich das Verständnis der Pathomechanismen der Depression durch die aktuelle Forschung fortlaufend weiter. Daher wurden neben den anerkannten pharmakodynamischen Eigenschaften inzwischen weitere Mechanismen untersucht, die das Verständnis der Wirkweise von SJW ergänzen.

## Aktuelles Verständnis der Wirkmechanismen von SJW

Im Folgenden wird kurz dargelegt, welche Mechanismen für die Wirkung von SJW relevant sind.

### HPA-Achse

Wie erwähnt, reguliert die HPA-Achse die hormonelle Reaktion auf Stress und stimuliert über Hypothalamus (CRH), Hypophyse (ACTH) und Nebennierenrinde die Ausschüttung von Glukokortikoiden (Kortisol). Eine erhöhte Konzentration dieser Stresshormone wirkt im gesunden Menschen dämpfend auf die HPA-Achse und senkt so die weitere Sekretion von Kortisol. Bei einer überaktiven HPA-Achse ist dieses negative Feedback allerdings geschwächt, die hormonelle Stressreaktion verstärkt sich weiter. Die Normalisierung der bei chronischem Stress überaktiven HPA-Achse gilt als wesentliches Ziel der antidepressiven Behandlung. Dabei soll die deregulierte Rückkopplung der Stressantwort normalisiert und so die sich selbst verstärkende Reaktion aufgehoben werden. Eine Strategie ist dabei die Reduktion der Stresshormone ACTH und Kortisol. Dies wird beispielsweise vom SSRI Fluoxetin erreicht, aber auch durch SJW, wie auf eine Studie im Tiermodell zeigte [11].

► **Tab. 1** Übersicht der Wirkmechanismen in HPA-Achse und Stressantwort im Vergleich zu synthetischen Antidepressiva: Wirkweisen synthetischer Wirkstoffe wurden in präklinischen Studien den Effekten von SJW und seinen Inhaltsstoffen gegenübergestellt. Aufgeführt sind Studien seit 2010.

	Komparator-wirkstoff und -klasse	Modell	Komparatoreffekt	SJW-Effekt vs. Kontrolle	Publikationen
HPA-Achse	Citalopram (SSRI)	In vitro, hypophysäre Zellen	↓ FKBP5	↓ FKBP5	Butterweck-Gruppe 2018 [14]
	Citalopram (SSRI)	In vitro, neuronale Zellen	↓ FKBP5 ↑ VEGF	↓ FKBP5 ↑ VEGF	Butterweck-Gruppe 2018 [13]
	Fluoxetin (SSRI)	In vivo	↓ Kortikosteron ↓ ACTH	↓ Kortikosteron ↓ ACTH	Butterweck-Gruppe 2010 [11]

SSRI: selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren; FKBP5: Gen für das FK506-Binding-Protein 5; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

Die Rückkopplung der Stressantwort erfolgt über den Glukokortikoidrezeptor. Aktiviert durch Kortisol regt er die Expression des FKBP5-Gens an, das wiederum die Empfindlichkeit des Rezeptors senkt. Auf diesem Weg wirkt Stress nicht nur akut, sondern kann auch epigenetisch Spuren hinterlassen [2]. Dadurch ist die verstärkte Stressreaktion fest eingebaut, eventuell sogar mit Auswirkungen auf die nächste Generation. Die klinische Bedeutung des FKBP5-Gens wurde durch Ising et al. verdeutlicht: In einer Patientenkohorte sank die FKBP5-Expression mit antidepressiver Therapie bei Respondern [12]. Diese Korrelation zwischen klinischem Therapieerfolg und veränderter Genexpression unterstreicht die Bedeutung dieses Gens bei der Depression und ihrer Behandlung. Mehrere Untersuchungen fanden inzwischen eine Reduktion der FKBP5-Expression unter Inhaltsstoffen von SJW, die vergleichbar zur Wirkung des SSRI Citalopram war. Dieser Effekt trat mit Miquelianin und Hyperforin in vitro mit einer neuronalen Zelllinie auf [13]. Die Stressachse umfasst allerdings auch nicht neuronale Zellen, beispielsweise in der Hypophyse. In Hypophysenzellen führte Stress ebenfalls zu einem deutlichen Anstieg der FKBP5-Expression, die mit Citalopram, Hyperforin und Miquelianin gesenkt wurde [14].

Demnach können Inhaltsstoffe von SJW auf mehreren Ebenen modulierend in die Stressachse eingreifen: Die Stresshormonausschüttung wird gesenkt und über das Gen FKBP5 eventuell die Aktivität des Glukokortikoidrezeptors reguliert.

### Wirkmechanismen von SJW via Stressantwort und HPA-Achse

Chronischer Stress ist ein bekannter Auslöser von Depressionen. Der durch das Stresshormon Kortisol aktivierte Glukokortikoidrezeptor regt die Expression des Stressgens FKBP5 an. Dieses kann wiederum auf die Aktivität des Glukokortikoidrezeptors rückwirken und so die Stressantwort verstärken. FKBP5 und die HPA-Achse sind daher bei der Depression wichtige Angriffspunkte. SJW unterstützt die Normalisierung der HPA-Achse vermutlich durch eine Regulierung der Aktivität des Glukokortikoidrezeptors und dadurch veränderter Rückkopplung der Stressantwort. Dieser Effekt wurde auch in vivo im Tiermodell gesehen: SJW reduzierte, vergleichbar zu Fluoxetin, signifikant den durch Stress induzierten Anstieg von ACTH und Kortikosteronwerten im Plasma [11]. Zusätzlich senken Inhaltsstoffe von SJW die Expression des FKBP5-Gens (► **Tab. 1**).

### Entzündliche und neurodegenerative Prozesse

Einflüsse von SJW-Extrakt auf proinflammatorische Zytokine wurden bereits demonstriert. Wie sich diese Behandlung auf Entzündungsmarker und Anzeichen für oxidativen Stress in einem Tiermodell für Depression auswirkt, untersuchten Butterweck und Kollegen im Vergleich zu Fluoxetin [11]. In dieser Untersuchung steigerte sowohl SJW-Extrakt als auch Fluoxetin die durch Stress gesenkte Aktivität der Tiere und reduzierte die durch Stress erhöhten Plasmalevel von ACTH und Kortikosteron. Lediglich SJW senkte aber auch den durch Stress erhöhten TNF- $\alpha$ -Wert, reduzierte also messbar einen bei Depression häufig erhöhten Entzündungsmarker. Da sich entzündliche Prozesse neurodegenerativ auswirken können, spielt die Stimulierung von Neuroplastizität eventuell eine Rolle bei der Wirkung antidepressiver Substanzen auf den Affekt [15]. Besonders mit dem Wirkstoff Fluoxetin konnten eine gesteigerte Neurogenese und damit assoziiert abmildernde Effekte auf ängstliches und depressives Verhalten nach CRH-induziertem Stress demonstriert werden [16]. Wie bedeutsam eine reduzierte Neurogenese dagegen für die Entwicklung von Depressionen ist, ist unklar [16]. Ebenso war nicht geklärt, ob SJW Neuroplastizität stimuliert – dies wurde nun im Zellmodell untersucht.

Marburger Forscher (Kinscherf-Gruppe 2018) untersuchten, ob die Behandlung mit SJW inflammatorische und zytotoxische Effekte von Stress abmildert [17]. Dazu setzten sie als ein etabliertes In-vitro-Testverfahren differenzierte, hippocampale HT22-Neurone sowie humane THP-1-Makrophagen ein, die mittels Stimulation mit LPS, NMDA oder Glutamat einer erhöhten Inflammation und oxidativem Stress ausgesetzt wurden. SJW zeigte sich als potenter Hemmer neuraler Inflammation: Sowohl die Menge an TNF- $\alpha$  und IL-6 mRNA als auch die Ausschüttung des Entzündungsmarkers TNF- $\alpha$  wurde in einer Makrophagenkultur messbar reduziert. Ebenso senkte SJW die LPS vermittelte TNF- $\alpha$ -Ausschüttung in SIM-A9-Mikrogliazellen der Maus [18] und die NMDA induzierte IL-6 mRNA-Bildung in HT22-Neuronen [17]. Im In-vitro-Modell zeigte sich in SJW behandelten hippocampalen Neuronen zudem gesteigertes Neuronenwachstum, das über das mit Desipramin behandelte Zellen hinausging [18]. Die Arbeit konnte damit ein charakteristisches Merkmal neuronaler Plastizität nach Behandlung mit SJW im Zellmodell demonstrieren [17]. Zeichen von gesteigerter Zellreparatur wurden schließlich anhand von Mikrogliaaktivität (Migration) gezeigt [18].

► **Tab. 2** Übersicht der Wirkmechanismen in Neuroinflammation und Plastizität im Vergleich zu synthetischen Antidepressiva: Wirkweisen synthetischer Wirkstoffe wurden in Studien den Effekten von SJW und seinen Inhaltsstoffen gegenübergestellt. Aufgeführt sind Studien seit 2010.

	Komparator-wirkstoff und -klasse	Modell	Komparatoreffekt	SJW-Effekt vs. Kontrolle	Publikationen
<b>Entzündliche Prozesse und Plastizität</b>	Desipramin (Trizyklika)	In vitro	Kein sign. Effekt auf Neuritenzahl und Mikroglia-Migration	↓ TNF- $\alpha$ und IL-6 mRNA; ↓ TNF- $\alpha$ ↑ Neuriten-Wachstum ↑ Mikroglia-Migration	Kinscherf-Gruppe 2018 [17] Kinscherf-Gruppe 2018 [18]
	Citalopram (SSRI)	In vitro	↓ IL-1 $\beta$ und IL-6 (Hypophyse)	↓ IL-1 $\beta$ und IL-6 (Hypophyse)	Butterweck-Gruppe 2018 [14]
	Fluoxetin (SSRI)	In vivo	TNF- $\alpha$ unverändert ↓ IL-6	↓ TNF- $\alpha$ und IL-6	Butterweck-Gruppe 2010 [11]

SSRI: selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren; IL-6, IL-1 $\beta$ : Interleukine (regulierende Botenstoffe des Immunsystems); mRNA: Messenger Ribonucleic Acid; TNF- $\alpha$ : Tumornekrosefaktor

Den durch das CRH ausgelösten zellulären Stress senkte SJW in Zellen aus der Hypophyse, fand die Butterweck-Gruppe in einer neueren In-vitro-Studie [14]. Vergleichbar zum SSRI Citalopram reduzierten Miquelianin und SJW die Ausschüttung des Zytokins IL-1 $\beta$ . Dabei zeigten sich mögliche synergistische Effekte der verschiedenen Inhaltsstoffe von SJW im Hypophysenzellmodell: Während Hyperforin allein zu einem weiteren Anstieg von IL-1 $\beta$  führte, konnte dieser Entzündungsmarker mit dem gesamten Extrakt drastisch gesenkt werden [14]. Die systemisch entzündungshemmende Wirkung des SJW-Inhaltsstoffs Quercetin bei Menschen wurde in einer Metaanalyse bestätigt [19].

## Wirkmechanismen von SJW bei Inflammation und Neurodegeneration

Entzündliche Prozesse und oxidativer Stress im Rahmen der Depression wirken neurodegenerativ und machen Reparaturen und Plastizität im Gehirn erforderlich. SJW kann dazu mit antiinflammatorischen Effekten beitragen, die sich besonders in niedrigeren TNF- $\alpha$ -, IL-6- und IL-1 $\beta$ -Werten zeigten. Zudem sprechen neuere Ergebnisse für die Stimulierung von Neuritenwachstum und der Migration der Mikroglia durch SJW (► **Tab. 2**).

## Neurotransmission

Im Kontext der Hypothese eines Monoaminmangels ist die Wirkung der Antidepressiva aus der Klasse der Wiederaufnahmehemmer besonders einleuchtend: Mittels der Reuptake-Inhibition verlängern sie den Verbleib der Monoamine im synaptischen Spalt und somit deren Effekt. Die Reuptake-Inhibition ist auch einer der Mechanismen der antidepressiven Wirkung von SJW. Daneben wurden auch postsynaptische Prozesse gefunden [20]. Prenner et al. zeigten in vitro mit Hyperforin und Hyperosid, ähnlich zu Desipramin, eine reduzierte Bindungsfähigkeit der  $\beta$ 2-adrenergen Rezeptoren [21]. Bei  $\beta$ 1-adrenergen Rezeptoren reduzierte sich dagegen deren Dichte auf der Zellmembran nach Inkubation mit Johanniskrautinhaltstoffen, wie Jakobs et al. ebenfalls in vitro feststellen konnten [22]. Diese Effekte sind auch als  $\beta$ -Downregulation bekannt.

Vor allem Hyperforin und Hyperosid bewirkten die Internalisierung von  $\beta$ 1-adrenergen Rezeptoren und reduzierten dosisabhän-

gig die Bildung des second messengers cAMP, d. h. die Signalweiterleitung nach Stimulation der Zellen [22]. Darüber hinaus wurde in dieser Arbeit die Mobilität der Rezeptoren in der Membran untersucht. Dies erfolgte durch Detektion der Bewegungsmuster einzelner Rezeptoren an lebenden Zellen mittels Einzelmolekülmikroskopie. Die Inkubation mit Hyperforin, Hyperosid und Desipramin erhöhte den Anteil von sich langsam in der Membran bewegenden  $\beta$ 1-adrenergen Rezeptoren, was auf deren Inaktivierung und nachfolgende Internalisierung hinweist.

Kessel et al. [23] fanden, dass eine chronische Kortisolstimulation die Membranfluidität der Testzellen erhöhte. Chronische Begleitbehandlung mit einem SJW-Extrakt unterband diesen Effekt dagegen. Dies kann auf Hypericin, Hyperforin, Quercetin und Bipapigenin zurückgeführt werden. Die Gruppe fand auch in dieser Untersuchung vergleichbare Auswirkungen auf die Mobilität der  $\beta$ 1-adrenergen Rezeptoren in der Membran und das cAMP-Signal nach Stimulation [23]. Inhaltsstoffe von SJW könnten also bei Depression eine Normalisierung des Membranumfelds bewirken, was zu einer Internalisierung der  $\beta$ 1-adrenergen Rezeptoren und so zu veränderter Neurotransmission führen kann. Die Reduzierung von Rezeptoraktivität durch Internalisierung des Rezeptors wurde bereits beschrieben [24]. Diese wurde allerdings durch Bindung eines Agonisten ausgelöst. Die Internalisierung von  $\beta$ 1-adrenergen Rezeptoren durch Inkubation der Zellen mit einem Wirkstoff im rein postsynaptischen Modell – ohne vorherige Stimulierung durch einen Agonisten – stellte damit einen vormals so nicht beschriebenen Wirkmechanismus dar.

Nicht nur das adrenerge, sondern auch das serotonerge System spielt eine wichtige Rolle bei der Depression. Fakhoury fasste den neueren Wissensstand zu den 5-HT-Rezeptorarten zusammen, die mit Depressionen assoziiert sind [6]. Demnach ist beispielsweise die Blockade des 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptors für die Behandlung von Ängsten und Depressionen von besonderem Interesse. Eine solche Blockade oder Reduktion der Signaltransduktion könnte, so zeigten erste Ergebnisse neuerer Untersuchungen in vitro, mit SJW bewirkt werden. So führte eine Vorbehandlung mit SJW zu einer Internalisierung von 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren unter nicht stimulierenden Bedingungen und konnte auch bei Stimulation Veränderungen der

► **Tab. 3** Übersicht der Wirkmechanismen in der Neurotransmission im Vergleich zu synthetischen Antidepressiva: Wirkweisen synthetischer Wirkstoffe wurden in Studien den Effekten von SJW und seinen Inhaltsstoffen gegenübergestellt. Aufgeführt sind Studien seit 2010.

	Komparator-wirkstoff und -klasse	Modell	Komparatoreffekt	SJW-Effekt vs. Kontrolle	Publikationen
Neuro-transmission	Desipramin (Trizyklika)	In vitro	↓ β1-adrenerge Rezeptoren ↓ cAMP ↓ Mobilität β1-adrenerger Rezeptoren	↓ β1-adrenerge Rezeptoren ↓ cAMP ↓ Mobilität β1-adrenerger Rezeptoren	Häberlein-Gruppe 2013 [22]
		In vitro		↓ Mobilität β1-adrenerger Rezeptoren ↓ cAMP ↓ Membranfluidität	Häberlein-Gruppe 2019 [23]

cAMP: zyklisches Adenosinmonophosphat, second messenger bei der Signaltransduktion

Rezeptoraktivität und -mobilität erreichen [25]. Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass SJW die durch 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren vermittelte Signaltransduktion hemmt.

Weitere Forschung zu Effekten auf andere Serotoninrezeptoren z. B. 5HT<sub>1A</sub>-Auto- und Heterorezeptoren wird nötig sein, um die genaue Wirkweise von SJW auf das serotonerge System insgesamt besser zu verstehen.

### Wirkmechanismen von SJW auf die Neurotransmission

Neben der Reuptake-Inhibition wirkt SJW ähnlich wie synthetische Antidepressiva auf zellulärer Ebene. Die Empfindlichkeit β-adrenerger Rezeptoren gilt als ein wichtiges Element der gestörten Neurotransmission bei der Depression. SJW bewirkt eine Normalisierung des postsynaptischen Membranzustands, führt zur Internalisierung der β1-adrenergen Rezeptoren und dadurch zu veränderter Neurotransmission. Zusätzlich wirken Inhaltsstoffe auf die Bindungsfähigkeit der β2-adrenergen Rezeptoren. Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass SJW eine Hemmung der serotonergen Neurotransmission bewirkt (► **Tab. 3**).

### Resümee: Multifaktorielles Wirkprinzip über 3 Säulen

Die Wirkweise von Johanniskraut auf zellulärer Ebene in ihrer Gesamtheit ist vielfältig – ganz ähnlich der Komplexität von Ursachen und Zusammenhängen der Depression. Die Wirkmechanismen folgen teils von synthetischen Antidepressiva bekannten Mustern, teilweise unterscheiden sie sich von diesen etablierten Mechanismen. So wird die Neurotransmission β1-adrenerger Rezeptoren sowohl mit SJW als auch mit Desipramin reduziert. Inflammatorische Prozesse werden teils durch synthetische Antidepressiva wie Fluoxetin oder Citalopram vergleichbar zu der Behandlung mit SJW abgemildert, Effekte auf die Neuroplastizität, wie Anregung des Neuronenwachstums, fand man allerdings nur mit SJW. Nach aktuellem Verständnis greifen verschiedene Inhaltsstoffe von Johanniskraut über 3 Wege in Prozesse ein, die als wesentlich im Depressionsgeschehen verstanden werden:

Bei der Depression wird eine Normalisierung der HPA-Achse und der deregulierten Stressantwort angestrebt. Auf zellulärer Ebene

bewirkt SJW eine rasche Senkung der Aktivität des Glukokortikoidrezeptors. Zusätzlich wird die Expression des Stressgens FKBP5 gesenkt, wie im Tiermodell gezeigt wurde [12, 13]. Klinische Studien werden zeigen müssen, ob dieser epigenetische Risikofaktor mithilfe von SJW auch vergleichbar im Menschen minimiert werden kann.

Oxidativer Stress im Rahmen der Depression bedingt Inflammation und neurodegenerative Prozesse. Erhöhte Entzündungsmarker (z. B. IL-6-Expression in HT22-Neuronen [17]) wurden in In-vitro-Studien mit SJW messbar gesenkt. Zusätzlich regte die Behandlung mit SJW das Wachstum von Neuriten und die Mikrogliaaktivität an, förderte also Plastizität und Reparaturvorgänge.

Die Neurotransmission wird über präsynaptische Reuptake-Inhibition, aber auch in postsynaptischen Prozessen moduliert. So wurde im β-adrenergen System die β-Downregulation mit Internalisierung des β1-adrenergen Rezeptors sowie veränderter Bindungsfähigkeit des β2-adrenergen Rezeptors durch SJW-Inhaltsstoffe beschrieben. Im serotonergen System fand man in neueren Untersuchungen eine Hemmung der 5-HT<sub>1A</sub>- und 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor vermittelten Signaltransduktion, die noch im Detail erforscht wird.

Die vergleichende Einordnung demonstriert 3 wesentliche Wirkpfade von Johanniskrautextrakt, die womöglich synergistisch dem Behandlungseffekt bei der Depression zugrunde liegen können. Krankhafte Veränderungen der Stressachse wurden im In-vivo-Modell gebremst, neuroinflammatorische Prozesse reguliert und biochemische Vorgänge an der neuronalen Synapse konsistent mit dem Verständnis antidepressiver Effekte beeinflusst. Somit greift Johanniskrautextrakt analog zu synthetischen Antidepressiva in die der Depressionspathologie zugrunde liegenden Säulen ein, wobei synthetische Antidepressiva – als Monosubstanzen – im Vergleich selektiver wirkten. Im Gegensatz dazu zeigt Johanniskrautextrakt ein breiteres Spektrum an Mechanismen und grenzt sich so durch sein multifaktorielles Wirkprinzip von den Synthetika ab. Die Anwendbarkeit dieses Ansatzes müsste, so weit möglich, im klinischen Vergleich noch verifiziert werden.

### Klinische Evidenz von SJW und Translation

Selten sind pflanzliche Wirkstoffe so gut beschrieben und in ihrer Wirksamkeit belegt, wie es bei dem Antidepressivum Johanniskraut

der Fall ist. Dass SJW klinisch wirksam zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Depression eingesetzt werden kann, zeigte unter anderem die Analyse eines Cochrane Reviews [26]. Demnach war SJW Placebo überlegen sowie therapeutisch vergleichbar mit verschiedenen synthetischen Antidepressiva z. B. Citalopram, führte allerdings zu weniger Nebenwirkungen als diese. Eine neuere Metaanalyse bestätigt diese Einschätzung [27].

Zu beachten ist allerdings, dass nur bestimmte Präparate und Zubereitungen ihre antidepressive Wirksamkeit in klinischen Studien ausreichend belegt haben. Solche klinisch getesteten Präparate wurden in der WEU-HMPC-Monografie der EMA als für die Therapie von leichten bis mittelschweren depressiven Episoden geeignet berücksichtigt. Dabei handelt es sich durchwegs um Präparate mit ausreichend hoher Dosierung, die aus speziell hergestellten Trockenextrakten bestehen. Welche Rolle könnten nun die auf zellulärer Ebene demonstrierten Wirkmechanismen in der tatsächlichen Behandlung einer Depression spielen? Bislang gibt es nur vereinzelt Hinweise zu diesen möglichen Wirkansätzen aus klinischen Untersuchungen.

Zwar ist ein Effekt von SJW auf den Kortisolspiegel bei Personen mit Depression bzw. krankhaft erhöhter Kortisolausschüttung noch nicht untersucht worden, vergleichbar aber zum Effekt im In-vivo-Tiermodell [11] wird beispielsweise die Kortisolausschüttung (HPA-Achse) bei gesunden Probanden dosisabhängig durch SJW beeinflusst [28]. Dies gibt einen Hinweis darauf, dass Kortisol als wesentliches Element der Stressantwort mittels SJW moduliert werden kann.

Analog zu den antiinflammatorischen Wirkmechanismen, die auf zellulärer Ebene beschrieben wurden, wurde eine systemisch entzündungshemmende Wirkung des SJW-Inhaltsstoffs Quercetin bei Menschen in einer Metaanalyse bestätigt [18]. Darüber hinaus fanden Concerto et al. [29] im Motorkortex von Probanden nach Behandlung mit SJW ähnliche Effekte zu in vitro gezeigten Reparaturmechanismen bei neurodegenerativen Prozessen. SJW und manche seiner Inhaltsstoffe reduzieren demnach die Ausschüttung proinflammatorischer Substanzen. SJW fördert zudem plastische Prozesse und greift somit in Reparaturmechanismen ein, die der Neurodegeneration bei Depression entgegenwirken können. Die präzise Rolle der in vitro gezeigten Mechanismen von SJW bei der antidepressiven Behandlung bedarf weiterer klinischer Untersuchungen.

## Interessenkonflikt

Dr. Kolb ist Angestellte von Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH (Steigerwald); Dr. Dillenburger ist Angestellte von MWI GmbH und hat an diesem Manuskript im Auftrag von Steigerwald gearbeitet. Prof. Dr. Häberlein hat von Steigerwald unterstützte Forschungsprojekte an der Universität Bonn geleitet und Ergebnisse daraus im Rahmen von wissenschaftlichen Veranstaltungen als Referent vorgestellt.

## Literatur

- [1] Binder EB, Nemeroff CB. The CRF system, stress, depression and anxiety insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 574–588
- [2] Zannas AS, Wichmann T, Gassen NC, et al. Gene-Stress-Epigenetic Regulation of FKBP5: Clinical and Translational Implications. *Neuropsychopharmacology* 2016; 41: 261–274
- [3] Miller BR, Hen R. The current state of the neurogenic theory of depression and anxiety. *Curr Opin Neurobiol* 2015; 30: 51–58
- [4] Liu W, Ge T, Leng Y, et al. The Role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex. *Neural Plast* 2017; 2017: 1–11
- [5] Bürgi S, Baltensperger K, Honegger UE. Antidepressant-induced Switch of  $\beta$  1 -Adrenoceptor Trafficking as a Mechanism for Drug Action. *J Biol Chem* 2003; 278: 1044–1052
- [6] Fakhoury M. Revisiting the Serotonin Hypothesis: Implications for Major Depressive Disorders. *Mol Neurobiol* 2016; 53: 2778–2786
- [7] EMEA. Community Herbal Monograph on Hypericum Perforatum L., Herba. HMPC 2009; 0–8
- [8] Schulz H-U, Schürer M, Bässler D, et al. Investigation of Pharmacokinetic Data of Hypericin, Pseudohypericin, Hyperforin and the Flavonoids Quercetin and Isorhamnetin Revealed from Single and Multiple Oral Dose Studies with a Hypericum Extract Containing Tablet in Healthy Male Volunteers. *Arzneimittelforschung* 2012; 55: 561–568
- [9] Paulke A, Schubert-Zsilavec M, Wurglics M. Determination of St. John's wort flavonoid-metabolites in rat brain through high performance liquid chromatography coupled with fluorescence detection. *J Chromatogr B* 2006; 832: 109–113
- [10] Butterweck V. Mechanism of Action of St John's Wort in Depression. *CNS Drugs* 2003; 17: 539–562
- [11] Grundmann O, Lv Y, Kelber O, et al. Mechanism of St. John's wort extract (STW3-VI) during chronic restraint stress is mediated by the interrelationship of the immune, oxidative defense, and neuroendocrine system. *Neuropharmacology* 2010; 58: 767–773
- [12] Ising M, Maccarrone G, Brückl T, et al. FKBP5 Gene Expression Predicts Antidepressant Treatment Outcome in Depression. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 485
- [13] Verjee S, Weston A, Kolb C, et al. Hyperforin and Miquelianin from St Johns Wort Attenuate Gene Expression in Neuronal Cells after Dexamethasone-Induced Stress. *Planta Med* 2018; 84: 696–703
- [14] Fankhauser S, Hochstrasser B, Kolb C, et al. Effects of St. John's wort, miquelianin and hyperforin on CRH induced HPA axis activation in pituitary-derived AtT-20 cells. Berlin: DGPPN, 2018
- [15] Grammatopoulos DK. Regulation of G-protein coupled receptor signalling underpinning neurobiology of mood disorders and depression. *Mol Cell Endocrinol* 2017; 449: 82–89
- [16] Pascual-Brazo J, Baekelandt V, Encinas J. Neurogenesis as a New Target for the Development of Antidepressant Drugs. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 3763–3775
- [17] Bonaterra GA, Schwendler A, Hüther J, et al. Neurotrophic, Cytoprotective, and Anti-inflammatory Effects of St. John's Wort Extract on Differentiated Mouse Hippocampal HT-22 Neurons. *Front Pharmacol* 2018; 8
- [18] Mierau O, Hofmann J, Schwendler A, et al. STW 3-VI (St. John's wort) increases plasticity of hippocampal neurons as well as the migration of microglia cells and inhibits oxLDL-induced ROS-production. Berlin: DGPPN, 2018: P-30-002
- [19] Ou Q, Zheng Z, Zhao Y, et al. Impact of quercetin on systemic levels of inflammation: a meta-analysis of randomised controlled human trials. *Int J Food Sci Nutr* 2019; 1–12
- [20] Schmidt M, Butterweck V. The mechanisms of action of St. John's wort: an update Die Wirkmechanismen von Johanniskraut – Ein Update. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2015; 165: 229–235
- [21] Prenner L, Sieben A, Zeller K, et al. Reduction of High-Affinity  $\beta$  2 -Adrenergic Receptor Binding by Hyperforin and Hyperoside on Rat C6 Glioblastoma Cells Measured by Fluorescence Correlation Spectroscopy. *Biochemistry* 2007; 46: 5106–5113

- [22] Jakobs D, Hage-Hülsmann A, Prenner L, et al. Downregulation of  $\beta$ 1-adrenergic receptors in rat C6 glioblastoma cells by hyperforin and hyperoside from St John's wort. *J Pharm Pharmacol* 2013; 65: 907–915
- [23] Keksel N, Bussmann H, Unger M, et al. St John's wort extract influences membrane fluidity and composition of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine in rat C6 glioblastoma cells. *Phytomedicine* 2019; 54: 66–76
- [24] Dunigan CD, Hoang Q, Curran PK, et al. Complexity of agonist- and cyclic AMP-mediated downregulation of the human beta 1-adrenergic receptor: role of internalization, degradation, and mRNA destabilization. *Biochemistry* 2002; 41: 8019–8030
- [25] Aatz S, Kolb C, Häberlein H. Influence of St. John's wort extract STW 3-VI, hyperoside, and hyperforin on the binding behavior and lateral mobility of 5-HT<sub>2A</sub>-receptors. Berlin: DGPPN, 2018: ep-02–009
- [26] Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane database Syst Rev* 2008; CD000448
- [27] Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CYX. Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *J Affect Disord* 2017; 210: 211–221
- [28] Schüle C, Baghai T, Ferrera A, et al. Neuroendocrine Effects of *Hypericum Extract WS 5570* in 12 Healthy Male Volunteers. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: 127–133
- [29] Concerto C, Boo H, Hu C, et al. *Hypericum perforatum* extract modulates cortical plasticity in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2018; 235: 145–153