

# Hypericum perforatum L., St. John's wort:

## A model for the development of rational phytopharmaka

*W. Schaffner(1), K. Berger Büter(1), J. Drewe(2), U. Simmen(1), A. Lardos(3), M. H. Kreuter(3)*

*(1) Institute for Pharmaceutical Biology, University of Basel*

*(2) Institute for Clinical Pharmacy, University of Basel*

*(3) R & D Phytopharm. and Phytochem. Products, Flachsmann AG*

St. John's wort has a long tradition as an medicinal herb in Europe. In folk medicine the herb is used in various ranges of indications like nervous unrest, disturbances of the psychovegetative system but also to relief dyspeptic complaints. Numerous studies have demonstrated antiphlogistic, antimicrobial, hepatoprotective, coronary dilatating, and adstringent effects. The modern rational phytotherapy indicates the use of St. John's wort for mild to moderate depressive states. Numerous placebo-controlled clinical double-blind studies support this indication. In pharmacological experiments an influence on various receptors of the central nervous system, which are supposed to play an important role in the pathogenesis of depression, could be demonstrated. The latest research results suggest that the therapeutic effect of preparations from St. John's wort is based on synergistic interactions of different plant-compounds with different mechanisms of action.

## 1. Einleitung

### 1.1. Geschichtlicher Überblick

Historische Quellen belegen die traditionsreiche Vergangenheit von Johanniskraut als Arzneipflanze im westlichen Kulturraum. Im Altertum, zur Zeit des Römischen Reiches, beschrieb der griechische Arzt Dioskurides die Pflanze in seinem Kräuterbuch. Damals wurden Zubereitungen aus Johanniskraut bei fieberigen Erkrankungen, zur Diureseförderung und zur Wundbehandlung eingesetzt. Im Mittelalter galt die Pflanze als Heil- und Zauberkraut mit Wunderkräften. Im 18. Jahrhundert wurde die Pflanze von Siedlern nach Nordamerika eingeschleppt und als Adstringens, Sedativum, Diuretikum sowie später auch zur Behandlung von psychovegetativen Störungen eingesetzt [1]. Im Zuge des Aufkommens synthetischer Arzneimittel verlor Johanniskraut, wie die meisten anderen Heilpflanzen an Bedeutung. Erst mit der Entwicklung der modernen Phytotherapie im ausgehenden 20. Jahrhundert gelangte die Pflanze wieder zu neuem Ruhm.

### 1.2. Moderne Phytotherapie

Die moderne Phytotherapie versteht sich als Bereich der naturwissenschaftlich orientierten Schulmedizin. Dies bedeutet, dass die von ihr eingesetzten Arzneimittel, die Phytopharmaka, den gleichen Anforderungen genügen müssen wie Synthetika: Die Anwendung soll rational begründbar, die pharmazeutische Qualität garantiert, die therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in klar definierten Indikationen bewiesen sein.

In der Folge soll am Beispiel Johanniskraut für die Indikation «leichte bis mittelschwere

Depressionen» demonstriert werden, dass diese hohen Ansprüche im Prinzip erfüllt werden können.

## **2. Rationale Begründung der Anwendung**

### **2.1. Pathophysiologie der Depression**

Basis jeder rationalen Pharmakotherapie ist die Kenntnis der pathophysiologischen Prozesse, welche dem Krankheitsgeschehen zugrunde liegen. Im Falle der Depression findet heute die Stress-Hypothese starke Unterstützung. Danach führt die Überbeanspruchung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystems zu Neurotransmitterstörungen (z.B. Noradrenalin, Serotonin, Dopamin) in gewissen Hirnregionen und damit zu den Symptomen der verschiedenen Formen von Depressionen gemäss Einteilung nach ICD 10 [2,3,4]. Auf diesen Vorstellungen beruht die Anwendung der synthetisch hergestellten Antidepressiva, der Tri- und Tetrazyklika, der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer SSRIs.

### **2.2 Botanik und Inhaltsstoffe**

*Hypericum perforatum* L., Tüpfel-Johanniskraut, engl. St. John's wort ist eine von ca. 900 Species der Familie Hypericaceae. Die Ordnungsbezeichnung Guttiferales drückt ein wichtiges Familienmerkmal aus, nämlich das Vorkommen von Latices, Balsamen und exkretgefüllten Gewebslücken [5].

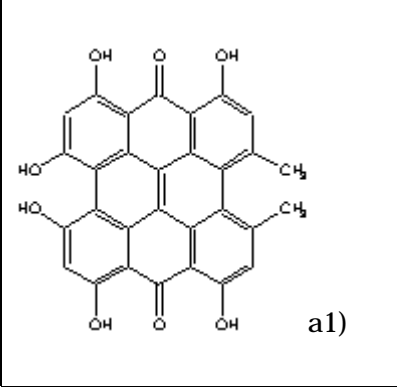
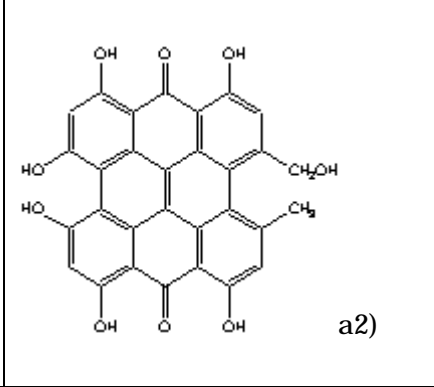
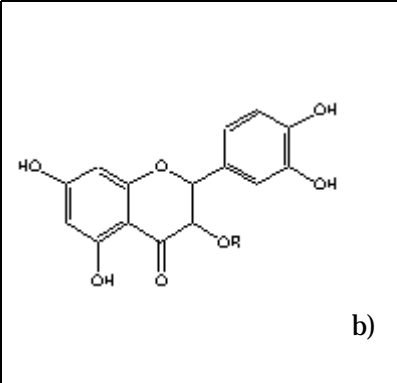
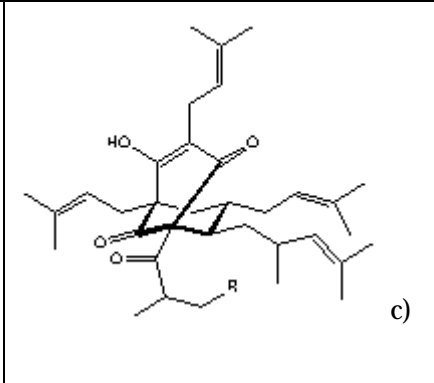
*H. perforatum* ist in Europa, Westasien und Nordamerika heimisch. In die übrigen Erdteile wurde es eingeschleppt und kommt heute weltweit in allen subtropischen und gemässigten Zonen bis ca. 1700 m ü. M. vor.

#### **2.2.1. Makroskopische Beschreibung**

*H. perforatum* ist eine mehrjährige Pflanze mit bis zu 1m hohen, aufrechtstehendem und im oberen Teil verzweigten Stengel. Die ganzrandigen Laubblätter sind gegenständig, sitzend und ohne Nebenblätter, von länglich-ovaler Form. Am Blattrand sitzen schwarze Drüsenhaare und über die ganze Blattoberfläche verteilt finden sich lichtdurchlässige Ölbehälter, die im durchscheinenden Licht gut sichtbar sind - auf dieser Eigenschaft beruht auch der Artname „perforatum“ (Lateinisch für „durchlöchert“). Die radiären Blüten stehen doldenartig an der Triebspitze. Die lanzettlichen, fein zugespitzten Kelchblätter weisen viele helle und schwarze Exkretbehälter auf, ebenso die asymmetrischen, leuchtend goldgelb gefärbten Kronblätter. Die zahlreichen orangegelben Staubblätter stehen in Bündeln um die Fruchtknoten mit langstieligen roten Griffeln [6,7,8].

#### **2.2.2. Inhaltsstoffe**

Die zur Zeit bekannten zahlreichen Inhaltsstoffe werden verschiedenen Stoffklassen zugeordnet (Abb.1): Naphthodianthrone (Hypercin, Pseudohypericin u. a.), Phloroglucinderivate (Hyperforin, Adhyperforin), Flavonoide (Hyperosid, Rutin, Quercetin, Quercitrin u. a.) und Biflavone (Biapigenin, Amentoflavon), Ätherisches Öl, Gerbstoffe und Procyanidine, Xanthone, Aminosäuren, Sterole, Phenolcarbonsäuren. Weitere Komponenten (wirksamkeitsbestimmende Inhaltsstoffe, toxische Substanzen) gilt es in den nächsten Jahren zu entdecken.

 <p>a1)</p>	 <p>a2)</p>	<p><b>Fig. 1: Primary compounds of <i>H. perforatum</i>:</b>  <b>a1, a2: Naphthodianthrone (&lt;0.1-0.15%)</b>  a1: Hypericin (0.02-2.5%)  a2: Pseudohypericin (ca. 0.04-3.6%)  <b>b: Flavonol glykosides (2-4%):</b>  R=H Quercetin  R=a-l-rhamnosyl Quercitrin  R=b-D-glucosyl Isoquercitrin  R=b-D-galactosyl Hyperoside  R=b-rutinosyl Rutin  <b>c: Phloroglucinols:</b>  R=HL Hyperforin (2.0-4.5%)  R=CH<sub>3</sub> Ashyperforin (0.2-1.9%)  [From: American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium: St. John's wort monograph (1997)]</p>
 <p>b)</p>	 <p>c)</p>	

### 2.3. Beschreibung der Droge, offizielle Monographien

Johanniskraut ist heute in verschiedenen Arzneibüchern monographiert, so z. B. in der Europäischen Pharmacopöe oder in der National Formulary 19 der United States Pharmacopoeia 24. Als Droge gelten die ganzen oder geschnittenen, getrockneten Triebspitzen bzw. oberirdischen Teile von *Hypericum perforatum* L., welche kurz bevor oder während der Blütezeit geerntet wurden. Dabei schreibt die Europ. Pharmacopöe (Supplement 2001) ein Gehalt von mindestens 0.04% Gesamt-Hypericin (berechnet als Hypericin) vor, während die USP24/NF19 heute einen Gehalt von mindestens 0.08% verlangt [6,7].

Die Kommission E empfiehlt Johanniskraut zur innerlichen Anwendung bei psychovegetativen Störungen, Depressionen sowie bei Angst und / oder nervöser Unruhe. Äusserlich werden ölige *Hypericum*-zubereitungen zur Behandlung von Verletzungen, Myalgien und Verbrennungen 1. Grades aufgeführt [9].

### 2.4. Pharmakologie / Toxikologie

#### 2.4.1. Pharmakodynamik

Dem breiten Inhaltsstoffspektrum des Extrakts als Wirkstoff entspricht ein breites Wirkungsspektrum. Bekannt sind beispielsweise antiphlogistische, antimikrobielle, coronardilatierende, hepatoprotektive und adstringierende Effekte.

Seit einigen Jahren steht die antidepressive Wirkung im Zentrum des Interesses. Aktuelle Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass der therapeutische Effekt des *Hypericum*-extrakts aus dem synergistischen Zusammenwirken mehrerer Komponenten (wirksamkeitsbestimmende Inhaltsstoffe) über verschiedene Wirkmechanismen resultiert.

#### In vitro-Ebene

Aufgrund von Ergebnissen aus in vitro Studien lassen sich für Extrakte hauptsächlich drei

Wirkorte postulieren:

- a) „Re-uptake“-Hemmung für Serotonin 5HT, Noradrenalin [10,11,12,13], Dopamin, -Aminobuttersäure GABA und L-Glutamat [10,11,12] im Rattenhirn. Noch ist nicht klar, welche Komponente diese Effekte bewirken. Hypericin ist es nicht [12,13]. Hyperforin ist nach Chatterjee et al. (1998) [10,11] ein Wirkprinzip für alle fünf Transmitter, ein Befund, der von Kientsch et al. (2000) [13] für Noradrenalin und Serotonin nicht bestätigt wird. Dass zusätzliche, noch unbekannte Komponenten beteiligt sein müssen, kommt dadurch zum Ausdruck, dass die Wiederaufnahme-Hemmung auch durch einen Hyperforin-armen Extrakt erfolgt [13,14].
- b) In einer Untersuchung bezüglich der Effekte von Extrakten und Inhaltsstoffen von *H. perforatum* auf die Radioligandenbindung an ZNS-Rezeptoren geht hervor, dass der Extrakt Affinität zu mehreren Rezeptoren des Zentralnervensystems hat, welche bei der Depression von Bedeutung sein können [15]. Hypericin, Pseudohypericin und Hyperforin binden an die Opioid- und Serotoninrezeptoren. Präliminäre Ergebnisse deuten darauf hin, dass Hypericin und Pseudohypericin CRF1-Antagonisten sind. Dieser Befund stösst im Zusammenhang mit der Stresshypothese – der Corticotropin Releasing Factor (CRF) ist ein wichtiges Glied in der Stressachse – auf grosses Interesse. Pflanzeneigene GABA ist vermutlich für die Verdrängung des Radioliganden am GABAA-Rezeptor verantwortlich. Biapigenin zeigt eine starke Affinität zum  $\alpha$ -Estrogenrezeptor, Amentoflavon zur Benzodiazepin-Bindungsstelle des GABA-Rezeptors [16].
- c) Hemmung der Interleukin-6-Freisetzung [17] und, da IL-6 im Zentralnervensystem die Sekretion von CRF induziert, möglicherweise Senkung des CRF-Spiegels mit dämpfenden Auswirkungen auf die Stressachse.
- d) Down-Regulation von  $\beta$ -Adrenozeptoren bei chronischer Exposition, wobei noch keine einzelnen Extraktkomponenten als Wirkstoffe identifiziert sind. Hypericin und Hyperforin kommen nicht in Frage [13].
- Eine Hemmung der Monoaminoxidasen MAO-A und MAO-B, wie sie früher postuliert wurde, muss heute als zu schwach eingestuft werden, als dass sie einen Beitrag zum antidepressiven Effekt beim Menschen leisten könnte [18].

### **In vivo-Ebene**

Elektroenzephalographische-Untersuchungen an der Ratte [19] und am Menschen [20] zeigen gewisse Unterschiede zwischen Hyperforin-armen und Hyperforin-reichen Extrakten. Am Beispiel des Antidepressivums Imipramin konnte gezeigt werden, dass ein Hypericum-Extrakt einzelne Rezeptoren im Gehirn der Ratte in gleicher Weise wie das Synthetikum, andere Rezeptoren aber in gegenteiliger Weise beeinflusst [12,18,21]. Eine „re-uptake“-Hemmung von Neurotransmittern, wie sie oben für in vitro-Versuche beschrieben wurde, müsste sich auf in vivo-Ebene als Zunahme des Levels in für die Depression relevanten Hirnbezirken feststellen lassen. Tatsächlich weisen Calapai et al. (1999)[22] solche Veränderungen unter dem Einfluss des Extrakts Li160 bei Ratten für Serotonin im Cortex, für Dopamin und Noradrenalin im Diencephalon nach. Noch wirksamer scheint der Flavonoid-reiche Extrakt Ph50 zu sein.

Auch in verschiedenen Prüfmodellen der Verhaltenspharmakologie können antidepressive und anxiolytische Effekte demonstriert werden. Eine antidepressive Wirkung ist sowohl bei Hyperforin-reichen als auch bei Hyperforin-armen Extrakten und bei Hyperforin als Monosubstanz erkennbar [10,11,23,24]. Hypericin und Pseudohypericin sind nur in Anwesenheit

von Procyanidinen, Extraktkomponenten, welche als Lösungsvermittler auch Einfluss auf die Bioverfügbarkeit der Naphthodianthrone haben dürften, wirksam [25]. Dies kann als Beispiel dafür dienen, dass neben den eigentlichen Wirkstoffen auch Begleitstoffe für die Extraktwirkung von Bedeutung sind. Als Wirkmechanismus könnte die Beeinflussung des dopaminergen Systems in Frage kommen. Dafür spricht, dass der Hypericum-Effekt durch die Dopaminantagonisten Haloperidol und Sulpirid aufgehoben werden kann [25,26]. Eine dopaminerge Wirkung des Extrakts würde auch die Senkung des Prolaktinspiegels unter Hypericum-Einfluss erklären [26]. Die Senkung eines andern Stresshormons, des Cortisols, wie sie von Winterhoff et al. (1995)[26] gezeigt wurde, könnte das Resultat des postulierten direkten CRF1-Antagonismus von Hypericin und Pseudohypericin (vgl. in vitro-Ebene [15]) und des indirekten via IL-6-Hemmung [17] sein.

Ein Licht-Dunkel-Test liefert Hinweise für eine anxiolytische Wirkung eines Extrakts bei der Ratte. Da der Effekt durch den Benzodiazepin-Antagonisten Flumazenil unterbunden wird, könnte die Aktivierung des Benzodiazepinrezeptors einen weiteren Wirkmechanismus des Extrakts darstellen [27]. Ob Amentoflavon nicht nur in vitro, sondern auch auf in vivo-Ebene eine Affinität zum Benzodiazepinrezeptor aufweist, muss nach den Befunden von Bruggisser et al. (1999) [28] weiter untersucht werden. Hypericin und Pseudohypericin sind als Liganden des NMDA-Rezeptors möglicherweise auch über diesen Mechanismus involviert [27].

#### **2.4.2. Pharmakokinetik**

Hypericin, Pseudohypericin und Hyperforin werden aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert [29,30]. Da die Substanzen in Verhaltens- und EEG- Studien Veränderungen hervorrufen (vgl. 2.3.1.), ist davon auszugehen, dass sie die Blut / Hirnschranke zu überwinden vermögen. Dies kann auch für Amentoflavon aufgrund von Ergebnissen in einem in vitro-Modell angenommen werden [31]. Für Biapigenin und andere Komponenten stehen entsprechende Untersuchungen noch aus.

Aus der Fülle von Pharmakodynamik- und Pharmakokinetikdaten kann abgeleitet werden, dass die Wirkung eines Hypericum-Extrakts das Resultat unterschiedlicher pharmakologischer, möglicherweise synergistischer Effekte von Komponenten wie Hypericin, Pseudohypericin, Hyperforin, Amentoflavon, Biapigenin u.a. darstellt. Die therapeutische Anwendung bei Depressionen ist damit begründbar.

#### **2.4.3. Toxikologie**

Eine umfassende toxikologische Prüfung liegt für den Extrakt LI 160 vor [32]. Bis 5'000 mg / kg wurden bei einmaliger oraler Applikation bei den üblichen Tests keine Effekte festgestellt. In einer 26-wöchigen Studie mit Ratten und Hunden traten bei chronischer oraler Applikation von 900 – 2'700 mg / kg nur unspezifische toxische Symptome auf (reduziertes Körpergewicht, leichte Hämatogrammänderungen etc.). Keine Auswirkungen wurden bezüglich Fertilität und Reproduktion festgestellt. In vitro- und in vivo-Mutagenitätsstudien lieferten keinen Hinweis für ein mutagenes Potential. Phototoxische Reaktionen – sie werden auf Hypericin zurückgeführt - konnten bei sonnenexponierten Weidetieren festgestellt werden, welche grosse Mengen Johanniskraut aufgenommen hatten (American Herbal Pharmacopeia 1997).

### 3. Pharmazeutische Qualität

Bei Phytopharmaka hängt der Gehalt an Inhaltsstoffen vom pflanzlichen Ausgangsmaterial, dem Auszugsmittel und dem Extraktionsverfahren ab. Es erstaunt deshalb nicht, dass sich die verschiedenen Johanniskraut-Spezialitäten bezüglich ihres Inhaltsstoffspektrums hauptsächlich quantitativ unterscheiden [32,34]. Chargenkonformität, und damit Gewährleistung eines nachhaltigen therapeutischen Effekts, kann nur erreicht werden, wenn der Herstellungsprozess unter kontrollierten Bedingungen erfolgt [35].

Inskünftig werden die Präparate auf die als Wirkstoffe erkannten Inhaltsstoffe standardisiert werden müssen, statt wie bisher auf die Extraktmenge und / oder den Gesamthypericingehalt. Voraussetzung dafür sind die Verfügbarkeit von pharmakologisch massgeschneidertem pflanzlichen Rohmaterial aus kontrolliertem Anbau und spezifische Extraktionsmethoden.

### 4. Therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

In der traditionellen Phytotherapie wird *Hypericum perforatum* in verschiedensten Anwendungsgebieten gebraucht: Innerlich z. B. als Tee bei nervöser Unruhe, psychovegetativen Störungen, dyspeptischen Beschwerden, äusserlich in Form von öligen Zubereitungen bei Verletzungen, Myalgien und Verbrennungen 1. Grades.

Die moderne (rationale) Phytotherapie setzt standardisierte Spezialitäten in der Indikation „Leichte bis mittelschwere Depressionen“ ein. Grundlage bilden zahlreiche kontrollierte klinische Doppelblindstudien, in welchen *Hypericum*extrakte mit Placebo und chemisch-synthetischen Antidepressiva verglichen wurden.

#### 4.1. Wirksamkeit

Übersichtsartikel [36,37,38] weckten weltweit das Interesse der medizinischen Welt an *Hypericum* als möglicher Alternative zu Synthetika. Sie führten zu einem massiven Anstieg des „Over the counter“- und Verschreibungsmarkts in Europa und Amerika und lösten eine für Phytopharmaka noch nie dagewesene Dynamik in der praeklinischen und klinischen Forschung aus. Aus Tabelle 2 können die Ergebnisse des Vergleichs zwischen *Hypericum* (ZE 117) und Imipramin nach sechswöchiger Behandlung abgelesen werden.

**Figure 2:**  
**Effects of *Hypericum* (ZE117) and Imipramine after six weeks of treatment.** Analyses are on intention to treat basis unless indicated otherwise. Values are least square means unless indicated otherwise [Woelk H.: Comparison of St. John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial; BMJ 321 (2000) 536-39]

Primary variable	Treatment		Difference of least square means (95% CI)*	P value†
	<i>Hypericum</i> (n=157)	Imipramine (n=167)		
<b>Primary variable</b>				
Hamilton depression rating scale‡				
Change from baseline score	12.00	12.75	-0.75 (-1.90 to 0.40)	0.20
Change from baseline score (analysis of data from patients who complied with protocol)	11.53	11.21	0.32 (-0.72 to 1.36)	0.55
<b>Secondary variables</b>				
Hamilton depression scale:				
Score on anxiety-somatisation subscale	3.79	4.26	-0.48 (-0.91 to -0.04)	0.03
Score on depression subscale	4.33	4.57	-0.24 (-0.74 to 0.26)	0.35
Score on clinical global impression scale‡	2.22	2.42	-0.20 (-0.42 to 0.02)	0.08
Score on patient's global impression scale‡	2.44	2.60	-0.16 (-0.40 to 0.09)	0.20
Score of patient's assessment of tolerability	1.67	2.35	-0.68 (-0.88 to -0.49)	0.00
*Least square means are derived from the general linear model (analysis of covariance). The means are adjusted (end points reflect changes corrected for baseline values).				
†P values are exploratory; they are derived from the statistical analyses conducted to construct confidence intervals.				
‡Lower scores indicate greater improvement.				

## 4.2. Unbedenklichkeit

Tab. 3 vermittelt exemplarisch einen Eindruck von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wie sie im Vergleich Hypericum / Imipramin auftraten.

**Figure 3: Number (percentage) of adverse events and withdrawals from treatment caused by adverse events** [Woelk H.: Comparison of St. John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial; BMJ 321 (2000) 536-39]

	Treatment	
	Hypericum (n=157)	Imipramine (n=167)
Patients reporting adverse events	62 (39)	105 (63)
Total No adverse events	121/359 (34)	238/359 (66)
All adverse events possibly or probably related to drug treatment	50/202 (25)	152/202 (75)
Treatment withdrawals caused by adverse events	4 (3)	26 (16)
Most common adverse events possibly or probably related to drug treatment:		
Dry mouth	13 (8)	41 (25)
Headache	3 (2)	6 (4)
Sweating	2 (1)	13 (8)
Asthenia	2 (1)	11 (7)
Nausea	1 (<1)	12 (7)
Dizziness	0	12 (7)

Nach Schulz (Ars Medici 2000) [39] muss nach Beobachtungen an insgesamt 12'000 Patienten unter Hypericum mit einer Nebenwirkungsrate von ca. 3 Prozent, unter SSRIs von 15 – 30 Prozent, unter Trizyklika von 40 – 60 Prozent gerechnet werden. Am häufigsten werden Hautreaktionen und Gastrointestinale Beschwerden gemeldet. Phototoxische Reaktionen treten bei den empfohlenen Dosierungen und Verhaltensregeln bei 1 von 300'000 Patienten auf.

Seit einigen Monaten mehren sich Meldungen über Interaktionen von Hypericum-Präparaten mit Cyclosporin [40], Indinavir [41], Warfarin, Digoxin, Theophyllin und orale Kontrazeptiva [42,43,44]. Als Wirkmechanismen konnten in Human- und in vitro-Studien eine dosisabhängige Induktion des Cytochrom P450-Isoenzym 3A4 und von P-Glykoprotein in Darmzellen nachgewiesen werden [45,46]. Zusätzlich kommt es möglicherweise auch zu einer systemischen Induktion (Leber, andere Gewebe) dieser Faktoren. Es besteht Grund zur Annahme, dass der erstgenannte Prozess in der Leber durch die Aktivierung des Pregnan X-Rezeptors ausgelöst wird und dass Hyperforin als potenter Ligand von Bedeutung ist [47].

Hypericum perforatum kann als Beispiel dafür dienen, dass es möglich ist, innert weniger Jahre eine wenig beachtete Arzneipflanze der traditionellen Medizin zu einem Phytopharmakon der rationalen Phytotherapie zu entwickeln. Hypericum perforatum: Ein Modell und Mutmacher für die PhytopharmakaforscherInnen, -hersteller und die AnhängerInnen einer modernen Phytotherapie.

### Korrespondenz:

Dr. M. H. Kreuter  
Head of R&D Department  
Flachsmann AG  
Butzenstrasse 60  
CG-8038 Zurich

## Referenzen

- [1] Kaul R; Johanniskraut, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart (2000)
- [2] Barden N., Reul J. M., Holsboer F.: Trends Neurosci. 18 (1995) 6 – 11.
- [3] Nathan K. I., Musselman D. L., Schatzberg A. F., Nemeroff C. B.: APA Press Washington DC (1995).
- [4] Nemeroff C. B.: Molecular Psychiatry 1 / 4 (1996) 336 – 342.
- [5] Frohne D., Jensen U.: Systematik des Pflanzenreichs. Gustav Fischer Verlag (1998).
- [6] European Pharmacopoeia, Supplement 2001
- [7] United States Pharmacopoeia 24, National Formula 19, edition 2000
- [8] Schütt H, Schulz V; Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, eds: Hänsel R, et al., 5th edition, vol. 5, Springer, Berlin (1993)
- [9] Blumenthal M, et al.; The Complete German Commission E Monographs, American Botanical Council, Austin (1998)
- [10] Chatterjee S. S., Bhattacharya S. K., Wonnemann M. Singer A., Müller W. E.: Life Sciences 63 / 6 (1998) 499 – 510.
- [11] Chatterjee S. S., Nöldner M., Koch E., Erdelmeier C.: Pharmacopsychiatry 31 (Suppl. I) (1998) 7 – 15.
- [12] Müller W. E., Singer A., Wonnemann M., Hafner U., Rolli M. Schäfer C.: Pharmacopsychiatry 31 (Suppl.II) (1998) 16 – 21.
- [13] Kientsch U., Bürgi S., Ruedeberg C., Probst S., Honegger U. E.: Pharmacopsychiatry (2001) In press.
- [14] Müller W. E., Singer A., Wonnemann M. Deutsche Apotheker Zeitung 17 (1999) 1741 – 1750.
- [15] Simmen U., Higelin J., Schaffner W., Lundstom K.: Pharmacopsychiatry (2001) In press.
- [16] Baureithel K. H., Berger Büter K., Engesser A., Burkard W., Schaffner W.: Pharm. Acta Helv. 72 (1997) 153 – 157.
- [17] Thiele B., Brink I., Ploch M.: Nervenheilkunde 12 (1993) 353 – 356.
- [18] Müller W. E., Rolli M., Schäfer C.: Pharmacopsychiatry 30 (Suppl. II) (1997) 102 – 107.
- [19] Dimpfel W., Schober F., Mannel M.: Pharmacopsychiatry 31 (Suppl.I) (1998) 30 – 35.
- [20] Schellenberg R., Sauer S., Dimpfel W.: Pharmacopsychiatry 31 (Suppl.I) (1998) 44 – 53.
- [21] Teufel – Mayer R., Gleitz J.: Pharmacopsychiatry 30 (Suppl.) (1997) 113 – 116.
- [22] Calapai G., Crupi A., Firenzuoli F., Costantino G., Infrerera G., Campo G. M., Caputi A. P.: J. Pharm. Pharmacol. 51 (1999) 723 – 728.
- [23] Butterweck V., Wall A., Liefländer U., Winterhoff H., Nahrstedt A.: Pharmacopsychiatry 30 (Suppl.) (1997) 117 – 124.
- [24] De Vry J.: Eur. Neuropsychopharmacol. 8 (Suppl.II) (1998) 162.
- [25] Butterweck V., Petereit F., Winterhoff H., Nahrstedt A.: Planta Med. 64 (1998) 291 – 294.
- [26] Winterhoff H., Butterweck V., Nahrstedt A., Gumbinger H. G., Schulz V., Erping S., Bosshammer F., Wieligmann A.: Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung. Steinkopf Darmstadt (1995) 39 – 55.
- [27] Vandenberghe A., Zanolli P., Puia G., Truzzi C., Kamuhabwa A., De Witte P., Merlevede W., Baraldi M.: Pharmacology Biochemistry and Behavior 65 / 4 (2000) 627 – 633.
- [28] Bruggisser R., Burkard W., Jenck F., Gutmann H., Drewe J., Schaffner W.: Abstract Book 10. Jahrestagung der Gesellschaft für Phytotherapie Münster (1999) 76 – 77.
- [29] Staffeldt B., Kerb R., Brochmüller J., Ploch M., Roots I.: Nervenheilkunde 6a (1993) 331 – 338.
- [30] Biber A., Fischer H., Römer A., Chatterjee S. S.: Pharmacopsychiatry 31 (1998) 36 – 43.
- [31] Gutmann H., Bruggisser R., Drewe J., Schaffner W.: Abstract Book 10. Jahrestagung Gesellschaft für Phytotherapie Münster (1999) 80 – 81.
- [32] Leuscher J.: Abstract Book 2nd International Congress on Phytomedicine München (1996) 104.



- [33] Melzer M., Fuhrken D., Kolkmann R.: Dtsch. Apoth. Ztg. 138 (1998) 4754 – 4760.
- [34] Wurglics M., Westerhoff K., Kaunzinger A., Wilke A., Baumeister A., Schubert-Zsilavec M.: Dtsch. Apoth. Ztg. 140 (2000) 3904 – 3910.
- [35] Meier B.: Advances In Therapy 16 / 3 (1999) 135 – 147.
- [36] Linde K., Ramirez G., Mulrow C. D., Pauls A.: Brit. Med Journal 313 (1996) 253 – 258.
- [37] Ernst E.: Phytomedicine 2 / 1 (1995) 67 – 71.
- [38] Volz H. P.: Pharmacopsychiatry 30 (Suppl.) (1997) 72 – 76
- [39] Schulz V.: In Ars Medici 16 (2000) 920 – 922.
- [40] Ruschitzka F., Meier P. J., Turina M., Lüscher T. F., Noll G.: Lancet 355 (2000) 548 – 549.
- [41] Piscitelli S. C., Burnstein A. H., Chaitt D., Alfaro R. M., Falloon J.: Lancet 355 (2000) 547 – 548.
- [42] Bon S., Hartmann K., Kuhn M.: Schw. Apoth. Ztg. 16 (1999) 535 – 536.
- [43] Ernst E.: Lancet 354 (1999) 2015 – 2016.
- [44] Fugh – Bergman A.: Lancet 355 (2000) 134 – 138.
- [45] Johne A., Brockmüller J., Bauer S., Maurer A., Langheinrich M., Roots I.: Clin. Pharmacol. Ther. 66 (1999) 338 – 345.
- [46] Drewe J., Gutmann H., Török M., Eschenmoser M., Käufeler R., Schaffner W., Beglinger Ch.: In: Phytopharmaka VI, Steinkopff Darmstadt (2000) 75-81.
- [47] Moore L. B., Goodwin B., Jones S.A., Wisely G. B., Serabjit – Sing C. J., Wisson T. M., Collins J. L., Kliewer S. A.: PNAS 97 / 13 (2000) 7500 – 7502.