

**Kommt es unter Therapie mit einem standardisierten Johanniskrautextrakt zu Einschränkungen kognitiver Leistungen?**

Garber K <sup>1,2</sup>, Siepmann M <sup>3,4</sup>, Weymann U, Henke H, Giacomuzzi S, & Mück-Weymann M <sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Institut für Verhaltensmedizin und Prävention, Universität für Gesundheitswissenschaften, Med. Informatik und Technik, Hall in Tirol (Österreich)

<sup>2</sup> Freie Universität Bozen (Italien)

<sup>4</sup> Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Fakultät der Technischen Universität Dresden (Deutschland)

<sup>5</sup> Klinik für Psychotherapie und Psychosomatik, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden (Deutschland)

Für die Autoren:

Herr Univ. Prof. DDr. Mück-Weymann  
Institut für Verhaltensmedizin und Prävention  
Universität für Gesundheitswissenschaften,  
Med. Informatik und Technik  
Eduard Wallnöfer Zentrum 1  
A-6060 Hall in Tirol (Österreich)

## **Zusammenfassung**

### **Ziel**

Inhalt dieser Untersuchung war es, bei Patienten, die über 14 Tage mit einem standardisierten Johanniskrautextrakt behandelt worden sind, sowohl Funktionseinschränkungen bei autonomen Reflexantworten, als auch Änderungen des Reaktionsvermögens und der physischen bzw. psychischen Befindlichkeit nachzuweisen bzw. auszuschließen.

### **Methoden**

In der hier vorliegenden Arbeit sind die Ergebnisse von 20 unselektierten, ambulant behandelten Patienten dargestellt, welche sowohl unter leichten Depressionen als auch unter Angstzuständen litten. Hierfür wurden Routineuntersuchungen durchgeführt, die die Messung der Herzratenvariabilität und des Reaktionsvermögens sowie die Durchführung psychologischer Testverfahren mittels Fragebögen zur Einschätzung der Befindlichkeit beinhalteten. Ermittelt wurden Herzratenvariabilität als auch die Reaktionsfähigkeit auf unterschiedliche optische und akustische Reizdarbietungen (TAP-Testbatterie). Schließlich wurden mittels der psychologischen Fragebögen STAI (State-Trait-Angstinventar), KOEPS (Fragebogen für körperliche, psychische und soziale Symptome) und der Beschwerdeliste die psycho-sozialen Parameter der jeweils untersuchten Patienten ermittelt.

### **Ergebnisse**

Während der 14-tägigen Behandlungsdauer mit Helarium Hypericum verbesserten sich lediglich die Rohwerte der Beschwerdeliste signifikant. Die übrigen psycho-sozialen Parameter KÖPS und STAI-G verbesserten sich zwar tendenziell, jedoch nicht auf signifikantem Niveau. Was die kognitiven Funktionsparameter betrifft, konnte für die GO/NOGO-Bedingung eine signifikante Verkürzung der Reaktionszeiten nachgewiesen werden, für die Alertness- und Arbeitsgedächtnis-Bedingung ergaben sich beschleunigte Reaktionszeiten auf nichtsignifikantem Niveau. Bei den autonomen Funktionsparametern Herzfrequenz und RMSSD sowohl in Ruhe als auch bei Taktatmung ergaben sich hinsichtlich der Ausgangswerte am Tag 0 nach zweiwöchiger Einnahme keinerlei Veränderungen.

### **Praktische Schlussfolgerungen**

Es konnte nachgewiesen werden, dass eine Medikation mit Johanniskraut über 2 Wochen vegetative Funktionsparameter unbeeinflusst belässt. Darüber hinaus hat das Präparat Helarium Hypericum günstigen Einfluss auf psycho-soziale und kognitive Funktionen. Demgegenüber stehen die vielfältigen Nebenwirkungen der häufig auch bei leichten und mittelschweren Depressionen verordneten trizyklischen Antidepressiva, sodass das in dieser Studie verwendete pflanzliche Arzneimittel als eine nebenwirkungsärmere Alternative bei gleicher Wirksamkeit angesehen werden kann.

## **Einleitung**

Johanniskraut gehört zur Familie der so genannten Hartheugewächse (Hypericaceae). Der botanische Gattungsname *Hypericum* stammt aus dem Griechischen. Das Beiwort *perforatum* (durchlöchert) kommt aus dem Lateinischen; es bezieht sich hierbei auf die durchscheinend punktierten Blätter der Pflanze, in denen ätherisches Öl enthalten ist.

Damals wie heute wird Johanniskraut innerlich zur Behandlung von verschiedenen gesundheitlichen Problemen eingesetzt. Die konkrete Verwendung als pflanzliches Medikament etwa gegen Depression (Antidepressivum) geht jedoch erst auf neuere wissenschaftliche Erkenntnisse zurück (Tschupp 2004). Zwischenzeitlich wurde das *Hypericum perforatum* auch für viele andere Krankheitsbehandlungen und mögliche Weiterentwicklungen diskutiert (Schmidt et al. 2008).

Jedoch war bisher die mögliche Einschränkungen kognitiver Leistungen unter Therapie Johanniskrautextrakt war bisher kaum Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen (Siepmann et al. 2002). Fragestellung der dargestellten Arbeit war daher, ob es unter Therapie mit einem standardisierten Johanniskrautextrakt zu Einschränkungen kognitiver Leistungen kommen kann.

## **Material und Methode**

Die hier vorliegende Untersuchung stellt eine ex-post-Betrachtung der Ergebnisse von 20 ambulanten Patienten dar. Die mit in die Studie einbezogenen Patienten mussten folgende Einschlusskriterien erfüllt haben:

Es musste eine Behandlung mit 570mg des *Hypericum*extrakts Helarium *Hypericum* (Bionorica, Nürnberg) in zwei Einzeldosen zu je 285 mg erfolgt sein und die Messungen mussten an den Tagen 0, 7 und 14 erfolgt sein. Es wurden ausschließlich junge Patienten ausgewählt (19 bis 31 Jahre, Durchschnittsalter 25.8 Jahre), um so das Risiko für autonome Funktionsdefizite zu minimieren, die häufig im höheren Lebensalter auftreten. Von den 20 Patienten waren zehn männlich und zehn weiblich.

Ausschlusskriterien für diese Untersuchung stellten das diagnostizierte Vorliegen von Erkrankungen dar, die sich direkt auf das vegetative Nervensystem auswirken können, wie zum Beispiel neurologische Erkrankungen und auch Gefäßerkrankungen.

Die im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten litten unter leichteren depressiven Störungsbildern z.T. mit somatischen Symptomen wie Spannungskopfschmerzen, Druckgefühl im Oberbauch und Ein- und Durchschlafstörungen.

Die Patienten wurden gebeten, mindestens sechs Stunden vor der Untersuchung weder zu Rauchen noch alkoholische oder koffeinhaltige Getränke zu sich zu nehmen. Vor den psychophysiologischen Tests waren die Patienten angehalten, während einer Adaptationsphase von 15 Minuten eine Reihe von Fragebögen zur Befindlichkeit auszufüllen. Die Patienten wurden dann aufgefordert sich an einen bereitgestellten Laptop zu setzen, um die Tests zu Aufmerksamkeit- und Vigilanzprüfung durchzuführen. Ermittelt wurden dabei, zusätzlich zur Herzratenvariabilität mittels 3-Kanal-EKG-Ableitung, die Reaktionsfähigkeit auf unterschiedliche optische und akustische Reizdarbietungen. Dieses wurde unter Zuhilfenahme der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (kurz TAP) bewerkstelligt und auf einem bereitgestellten Laptop dargestellt. Schließlich wurden an allen drei Messtagen mittels der psychologischen Fragebögen STAI (State-Trait-Angstinventar; Spielberger (1972), Gorsuch und Lushene (1970)), KÖPS (Fragebogen für körperliche, psychische und soziale Symptome) und der Beschwerdeliste die psychosozialen Parameter der jeweils untersuchten Patienten ermittelt. Zusätzlich wurde auch die Beschwerdeliste nach Zerssen verwendet.

Speziell im Rahmen des Go/ Nogo-Test sollte die spezifische Fähigkeit zur Unterdrückung einer nicht-adäquaten Reaktion überprüft werden. Der Untersuchungsansatz zielt darauf, die Fähigkeit zur Fokussierung der Aufmerksamkeit zu prüfen, das heißt, die Fähigkeit zur Zurückweisung irrelevanter, eventuell automatisch verarbeiteter Reiz Aspekte. Eine Beeinträchtigung dieser Fähigkeit führt zu einem „focused attention deficit“ (FAD, Shiffrin & Schneider 1977).

## Ergebnisse

Die Patienten wiesen initial erhöhte Werte für alle psycho-sozialen Parameter bzw. Symptome auf. Nach 14-tägiger Einnahme von Helarium Hypericum gaben die Patienten im Mittel zwar signifikant weniger Beschwerden an (vgl. Tab. 1), jedoch zeigten weder die verschiedenen KÖPS-Werte noch die beiden Angst-Skalen eine erste Besserung auf signifikantem Niveau an. Tendenziell fanden sich aber für verschiedene Parameter leichte Verbesserungen.

**Tabelle 1: Psycho-soziale Parameter bzw. Symptome vor und unter Therapie mit Johanniskrautextrakt**

	<i>Median (25%-Perzentile; 75%-Perzentile)</i>	
	<i>Tag 0</i>	<i>Tag 14</i>
<b>Beschwerdeliste [Rohwerte]</b>	18,0 (7,3; 23,8)	9,0 (5,0; 19,0) <sup>p&lt;0,05</sup>
<b>STAI-G Form X1 [Rohwerte]</b>	36,0 (28,0; 43,0)	34,5 (29,0; 47,8) <sup>n.s.</sup>
<b>STAI-G Form X2 [Rohwerte]</b>	32,0 (29,0; 36,0)	32,0 (25,0; 36,0) <sup>n.s.</sup>

## Autonome Funktionen

Die autonomen Funktionsparameter Herzfrequenz und RMSSD als Indikatoren des vagalen Tonus lagen am Tag 0 im physiologischen Normalbereich (vgl. Tab. 2). Im Verlauf der Behandlung kam es zu keiner signifikanten Veränderung, so dass davon auszugehen ist, dass Johanniskrautextrakt keine Einflussnahme auf die autonome Steuerung der Herzfrequenz und Herzratenvariabilität ausübt.

**Tabelle 2: Autonome Funktionsparameter vor und unter Therapie mit Johanniskrautextrakt.**

	<i>Median (25%-Perzentile; 75%-Perzentile)</i>	
	<i>Tag 0</i>	<i>Tag 14</i>
<b>HF in Ruhe [1/min]</b>	67,9 (61,9; 76,7)	67,6 (61,0; 75,2) <sup>n.s.</sup>
<b>HF bei Taktatmung [1/min]</b>	65,4 (59,9; 80,0)	67,4 (60,9; 76,0) <sup>n.s.</sup>
<b>RMSSD in Ruhe [ms]</b>	46,3 (25,6; 73,8)	46,3 (33,7; 63,5) <sup>n.s.</sup>
<b>RMSSD bei Taktatmung [ms]</b>	61,0 (40,8; 110,7)	66,6 (42,5; 135,5) <sup>n.s.</sup>

## Kognitive Funktionen

Am Tag 0 waren die kognitiven Funktionen der Patienten leicht eingeschränkt. Tendenziell fanden sich am Tag 14 gegenüber Tag 0 kürzere Reaktions- bzw. Verarbeitungszeiten für Alertness- und Arbeitsgedächtnis-Tests (vgl. Tab. 3). Die GO/NOGO-Bedingung wies sogar eine signifikante Verkürzung der Dauern auf (vgl. Tab. 3).

**Tabelle 3: Kognitive Funktionsparameter vor und unter Therapie mit Johanniskrautextrakt.**

	<i>Median (25%-Perzentile; 75%-Perzentile)</i>	
	<i>Tag 0</i>	<i>Tag 14</i>
Alertness [ms]	232,5 (216,0; 249,0)	222,2 (214,7; 240,6) <sup>n.s.</sup>
Go/NoGo [ms]	524,6 (489,7; 557,8)	479,8 (444,1; 539,7) <sup>p&lt;0,05</sup>
Arbeitsgedächtnis [ms]	614,0 (567,8; 764,6)	576,4 (508,0; 670,8) <sup>n.s.</sup>

## DISKUSSION

Depressive Störungen unterschiedlichen Schweregrades gehören mit Prävalenzraten von mehr als 10% zu den häufigsten Erkrankungen (Müller1998). Gerade bei Erkrankten mit somatischen Komorbiditäten (z.B. KHK, autonome diabetische Neuropathie) ist bei Anwendung chemisch-synthetischer Medikamente wegen möglicher Nebenwirkungen die klinische Wirkung dem vorhandenen Risiko gegenüberzustellen (Bruno et al. 1983). So ist ein Interesse an Alternativen für eine Dauertherapie berechtigt.

Zahlreiche Studien bewiesen in der Vergangenheit, dass das pflanzliche Antidepressivum Johanniskraut vor allem bei leichteren depressiven Störungen eine wirksame, aber im Gegensatz zu den häufig verordneten trizyklischen Antidepressiva im Hinblick auf autonome Funktionsparameter deutlich nebenwirkungsärmere Therapieform darstellt (Vorbach et al. 1997, Mück-Weymann et al. 1999; Papakostas et al 2007).

Im Gegensatz dazu ergab die bisher größte Studie, die der Wirkung des als natürliches Antidepressivum angepriesenen Mittels nachgegangen ist, keine Wirksamkeit (12.Hypericum Depression Trial Study Group, 2002).

Unsere retrospektive Untersuchung an 20 körperlich gesunden jungen Frauen und Männern im Alter zwischen 20 und 31 Jahren, bei denen ambulant eine leichte psychische oder psychosomatische Störung diagnostiziert worden war, sollte einen Beitrag zur Klärung der Frage leisten, ob das Phytotherapeutikum Helarium Hypericum, dessen antidepressive Wirkung mit mehreren Studien belegt ist, kognitive oder autonome Funktionen einschränkt.

Bei der Untersuchung der Herzratenvariabilität als autonomer Funktionsparameter zeigte sich im Verlauf der Behandlung zwischen Therapiebeginn am Tag 0 (Ausgangswert) und Therapieende am Tag 14 keine signifikanten Veränderungen. Diese Ergebnisse korrelieren mit früheren Untersuchungen Carney et al. 1995; Schroeder et al. 2004). Auch hatte eine Studie an 22 Patienten im Alter von 40 +/-12 Jahren, bei denen ambulant psychophysische Streßreaktionen mit funktionellen Störungen diagnostiziert worden waren, keine Veränderungen der neurokardialen Steuerung (HRV) unter Medikation mit dem Johanniskrautpräparat Laif 600 ergeben (Mück-Weymann et al. 2002). Ebenso zeigte sich in einer Untersuchung an 24 ambulanten Patienten mit Symptomen einer milden Depression unter dem Johanniskrautpräparat Psychotonin 300 keine signifikante Veränderung der Herzratenvariabilität (Kaltwasser und Lukesch, 1999). Es konnte festgestellt werden, dass der vagolytische Effekt, wie er unter Medikation mit trizyklischen Antidepressiva auftritt (Rechlin et al. 1994; Beckert et al. 2004), bei der Einnahme von Johanniskrautpräparaten ausbleibt.

Zur Erfassung von kognitiven Funktionsdefiziten wurden die Fragebögen KÖPS zur Erfassung körperlicher, psychischer und sozialer Beschwerden, die Beschwerdeliste nach v. Zerssen sowie das State-Trait-Angstinventar (STAI) zur Einschätzung der Ängstlichkeit ausgewertet. Die Beschwerden besserten sich im Verlauf der 14-tägigen Behandlung signifikant, die allgemeine Befindlichkeit (KÖPS) allenfalls tendenziell. Das State-Trait-Angstinventar zeigte nahezu unveränderte Werte. Ähnliche Ergebnisse lieferte die Untersuchung über die Auswirkung auf psychosoziale und somatische Streßindikatoren unter Medikation mit Laif 600, bei

der die Auswertung von EBF 72 (12 Skalen zur Häufigkeit von empfundener Belastung und Erholungsfähigkeit in verschiedenen Bereichen) und FABA (belastungsrelevante Anforderungsbewältigung mit 4 Faktoren) eine signifikante Verbesserung der psychosozialen Indikatoren sowie der Entspannungsfähigkeit auswies (Mück-Weymann et al., 2002). Demgegenüber stehen die Ergebnisse von Kaltwasser und Lukesch (1999), die im Bezug auf die Symptome der Depression im Verlauf ihrer Untersuchung keine Änderung in der Auswertung der Befindlichkeitsskala nach v. Zerssen festgestellt haben. Zur Klärung der Ursachen dieser Diskrepanz wären weitere Untersuchungen notwendig.

Die durchgeführten kognitiven Funktionstests ergaben keinen Hinweis auf eine Einschränkung der Aufmerksamkeit: Die Alertness-Reaktion und das Arbeitsgedächtnis zeigten eine tendenzielle Verbesserung, die GO/NOGO-Bedingung verbesserte sich unter der Einnahme von Helarium Hypericum sogar signifikant. Unter Medikation mit trizyklischen Antidepressiva ist hingegen oft eine erhöhte sympathische Aktivität sowie eine Minderung der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung zu beobachten (Czekalla et al. 1997; Jacobsen et al. 1984; Trofimiuk et al. 2005).

Zusammengefasst fanden sich bei den leicht depressiven bzw. gestressten Patienten nach 14-tägiger Therapie mit dem Johanniskrautextrakt Helarium Hypericum keine negativen Effekte auf die untersuchten psycho-sozialen, kognitiven und autonomen Parameter. Im Gegenteil, in der hier verwandten therapeutischen Dosierung zeigten einzelne psycho-soziale und kognitive Funktionen sogar eine tendenzielle Verbesserung.

## Literaturverzeichnis

1. Albus M, Ackenheil M, Engel R, Müller F. Situational reactivity of autonomic functions in schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 1982; 6: 361-70
2. American Herbal Pharmacopoeia: St. John's wort monograph; Juli 1997, 3-28
3. Beckert-BW; Concannon-MJ; Henry-S; Smith-DS; Puckett-CL. The effect of herbal medicines on platelet function: an in vivo experiment and review of the literature. *Plast Reconstr Surg.* 2007 Dec;120(7):2044-50
4. Bladt-S; Wagner-H: Inhibition of MAO by fractions and constituents of hypericum extract; *J-Geriatri-Psychiatri-Neurol.* 1994 Oct; 7 Suppl 1: 57-9
5. Brockmüller-J; Reum-T; Bauer-S; Kerb-R; Hubner-WD; Roots-I: Hypericin and pseudohypericin: pharmacokinetics and effects on photosensitivity in humans; *Pharmacopsychiatry.* 1997 Sep; 30 Suppl 2: 94-101
6. Bruno R, Myers S, Glassman A. A correlational study of cardiovascular autonomic functioning and unipolar depression. *Biol Psychiatry* 1983; 18: 227-35.
7. Carney RM, Saunders RD, Freedland KE, Stein P, Rich MW, Jaffe AS. Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 562-564.
8. Carpenter-S; Fehr-MJ; Kraus-GA; Petrich-JW: Chemiluminiscent activation of the antiviral activity of hypericin: a molecular flashlight; *Proc-Natl-Acad-Sci-U-S-A.* 1994 Dec 6; 91(25): 12273-7
9. Cohen-PA; Hudson-JB; Towers-GH: Antiviral activities of anthraquinones, bianthrone and hypericin derivatives from lichens; *Experientia.* 1996 Feb 15; 52(2): 180-3
10. Cott-JM: In vitro receptor binding and enzyme inhibition by *Hypericum perforatum* extract; *Pharmacopsychiatry.* 1997 Sept; 30 Suppl 2: 108-12
11. Czekalla J, Gastpar M, Hübner WD, Jäger D. The effect of hypericum extract on cardiac conduction as seen in the electrocardiogram compared to that of imipramine. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30 (Suppl. 2): 86-88.
12. De Smet-PA; Nolen-WA: St. John's wort as an antidepressant; *British Medical Journal,* 1996; 313: 241-247
13. Dimpfel-W; Hofmann-R: Pharmacodynamic effects of St. John's Wort on rat intracerebral field potentials; *Eur-J-Med-Res.* 1995 Dec 18; 1(3): 157-67
14. Ewing DJ, Cambell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med* 1980; 92: 308-11.
15. Hänsgen KD, Vesper J, Ploch M. Multicenter double-blind study examining the antidepressant effectiveness of hypericum extract LI160. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 1994; 7 (Supplement 1) 9-11
16. Handwerker H, Koltzenburg M. Vegetatives Nervensystem. In: Deetjen P, Speckmann E (Hg). *Physiologie.* München; Urban & Fischer, 1999: 541-566.
17. Harrer G, Sommer H. Therapie leichter/mittelschwerer Depressionen mit *Hypericum.* *Münchn Med Wschr* 1993; 135 305-309

18. Hypericum Depression Trial Study Group: Effect of Hypericum perforatum (St John's wort) in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 10; 287: 1807-14.
19. Jacobsen J, Hauchsson P, Vestergaard P. Heart rate variation in patients treated with antidepressants. An index of anticholinergic effects? *Psychopharmacology* 1984; 84: 544-548.
20. Jayasuriya-H; Clark-AM; McChesney-JD: New antimicrobial filicinic acid derivatives from *Hypericum drummondii*; *J-Nat-Prod*. 1991 Sep-Oct; 54(5): 1314-20
21. Kaltwasser A. Gibt es Änderungen der Herzratenvariabilität unter Therapie mit *Hypericum perforatum*? In: Mück-Weymann M (Hg): *Johanniskraut und vegetatives Nervensystem*. Verlag Hans Jacobs 1999.
22. Kasper-S: Treatment of seasonal affective disorder (SAD) with hypericum extract; *Pharmacopsychiatry*. 1997 Sep; 30 Suppl 2: 89-93
23. Koren-H; Schenk-GM; Jindra-RH; Alth-G; Ebermann-R; Kubin-A; Koderhold-G; Kreitner-M: Hypericin in phototherapy; *J-Photochem-Photobiol-B*. 1996 Nov; 36(2): 113-9
24. Linde-K; Ramirez-G; Mulrow-CD; Pauls-A; Weidenhammer-W; Melchart-D: St. John's wort for depression - an overview and meta-analysis of randomised clinical trials; *BMJ*. 1996 Aug 3;313(7052): 253-8
25. Low PA, Opfer-gerking TL. Differential effects of amitriptyline on sudomotor, cardiovagal, and adrenergic function in human subjects. *Muscle and Nerve* 1992; 15: 1340-1344
26. Lukesch J. Über die Auswirkungen von Johanniskraut-Extrakt auf das autonome Nervensystem. In: Mück-Weymann M (Hg): *Johanniskraut und vegetatives Nervensystem*. Verlag Hans Jakobs 1999.
27. Martinez-B; Kasper-S; Ruhrmann-S; Moller-HJ: Hypericum in the treatment of seasonal affective disorder; *J-Geriatri-Psychiatri-Neurol*. 1994 Oct; 7 Suppl 1: 29-33
28. Mück-Weymann-ME; Lukesch-JM; Kaltwasser-A; Tritt-KT; Joraschky-P: Heart rate variability and peripheral autonomic responses in depressed patients treated with St. John's wort; Abstract, 1998.
29. Mück-Weymann M. Autonome Funktionskreise in Psychosomatik und Psychiatrie. [Autonomic Functional loops in Psychosomatic Medicine and Psychiatry]. Lage; Verlag Hans Jacobs, 2000.
30. Mück-Weymann M, Kaltwasser A, Lukesch J. *Johanniskraut und vegetatives Nervensystem: Effekte einer beliebten Heilpflanze*. Lage: Jakobs, 1999.
29. Mück-Weymann M. Die Herzratenvariabilität als globaler Adaptivitätsfaktor in psycho-neurokardialen Funktionskreisen. In: Mattke D (Hrsg.) *Vom Allgemeinen zum Besonderen – Störungsspezifische Konzepte und Behandlung in der Psychosomatik*. Frankfurt; Freud-Verlag, 2001 (a).
30. Mück-Weymann-ME; Rechlin-T: Reflexes of the cutaneous microcirculation in amitriptyline and in fluoxetine treated patients; *Psychopharmacology*. 1996; 124: 241-4
31. Mück-Weymann-ME; Streubel-K; Joraschky-P; Dittmann\_RW; RechlinT: Autonomous reflexes in amitriptyline and in fluoxetine treated patients; *Biological Psychiatry*. 1997(b); Suppl. 1: 237
32. Mück-Weymann-ME; Tritt-K; Möslers-T; Rechlin-T; Joraschky-P: Does St. John's wort have an effect on autonomic responses in cutaneous circulation? *Microvascular Research*. 1997; 54: 270-2

33. Mueller-W; Mueller-E; Rolli-M; Schaefer-C; Hafner-U: Effects of hypericum extract (LI 160) in biochemical models of antidepressant activity; *Pharmacopsychiatry*. 1997 Sep; Vol 30 (Suppl 2): 102-107
34. Nordfors-M; Hartvig-P: St. John's wort against depression in favour again; *Lakartidningen*. 1997 Jun 18; 94(25): 2365-7
35. Papakostas-GI; Crawford-CM; Scalia-MJ; Fava-M Timing of clinical improvement and symptom resolution in the treatment of major depressive disorder. A replication of findings with the use of a double-blind, placebo-controlled trial of *Hypericum perforatum* versus fluoxetine. *Neuropsychobiology*. 2007;56(2-3):132-7. Epub 2008 Feb 7
36. Rechlin-T, Claus-D; Weis-M: Heart rate analysis in 24 patients treated with 150mg amitriptyline per day; *Psychopharmacology*. 1994; 116: 110-14
36. Rechlin T. Die Auswirkungen der psychopharmakologischen Therapie auf die Herzfrequenzvariation. *Nervenarzt* 1995; 66: 678-685.
37. Rechlin-T,; Weis-M; Claus-D: Heart rate variability in depressed patients and differential effects of Paroxetine and Amitriptyline on cardiovascular autonomic functions; *Pharmacopsychiat*. 1994; 27: 124-128
38. Rohen JW. Funktionelle Anatomie des Nervensystems. 4. Aufl. Stuttgart / New York; Schattauer Verlag, 1985.
39. Siepmann-M; Krause-S; Joraschky-P; Mück-Weymann-M; Kirch W: The effects of St John's wort extract on heart rate variability, cognitive function and quantitative EEG: a comparison with amitriptyline and placebo in healthy men. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 Sep;54(3):277-82
40. Schmidt-B; Jaroszewski-JW; Bro-R; Witt-M; Stærk D: Combining PARAFAC Analysis of HPLC-PDA Profiles and Structural Characterization Using HPLC-PDA-SPE-NMR-MS Experiments: Commercial Preparations of St. John's Wort. *Anal Chem*. 2008 Feb 9; ahead of print
41. Schmidt-R; Thews-G (Herausgeber): *Physiologie des Menschen*, 25. Aufl. 1993, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York; 536-7 und 349-89
42. Schmidt-U; Sommer-H: St. John's wort extract in the ambulatory therapy of depression. Attention and reaction ability are preserved; *Fortschr-Med*. 1993 Jul 10; 111(19): 339-42
43. Schroeder-C; Tank-J; Goldstein-DS; Stoeter-M; Haertter-S; Luft-FC; Jordan-J Influence of St John's wort on catecholamine turnover and cardiovascular regulation in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 Nov;76(5):480-9
44. Sommer H, Harrer G. Placebo-controlled double blind study examining the effectiveness of a hypericum preparation in 105 mildly depressed patients. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 1994; 7 (Supplement 1) 9-11.
45. Staffeld-B; Kerb-R; Brockmüller-J; Ploch-M; Roots-I: Pharmacokinetics of hypericin and pseudohypericin after oral intake of the hypericum perforatum extract LI 160 in healthy volunteers; *J-Geriatri-Psychiatry-Neurol*. 1994 Oct; 7 Suppl 1: 47-53
46. Teufel-Mayer-R; Gleitz-J: Effects of long-term administration of hypericum extracts on the affinity and density of the central serotonergic 5-HT1 A and 5HT2 A receptors; *Pharmacopsychiatry*. 1997 Sep; 30 Suppl 2: 113-6

47. Trofimiuk-E; Walesiuk-A; Braszko-JJ. St John's wort (*Hypericum perforatum*) diminishes cognitive impairment caused by the chronic restraint stress in rats. *Pharmacol Res.* 2005 Mar;51(3):239-46
48. Tschupp C. Johanniskraut. *Hypericum perforatum* L. *Veroff Schweiz Ges Gesch Pharm.* 2004 Jan; 26:1-547
49. Vandenbogaerde-AL; Delaey-EM; Vantieghem-AM; Himpens-BE; Merlevede-WJ; de-Witte-PA: Cytotoxicity and antiproliferative effect of hypericin and derivatives after photosensitization; *Photochem-Photobiol.* 1998 Jan; 67(1): 119-25
50. Volz HP. Controlled clinical trials of hypericum extracts in depressed patients - an overview. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30 (Supplement) 72-76.
51. Vorbach-EU; Arnold-KH; Hubner-WD: Efficacy and tolerability of St. John's wort extract LI 160 versus imipramine in patients with severe depressive episodes according to ICD-10; *Pharmacopsychiatry.* 1997 Sep; 30 Suppl 2: 81-5
52. Wheatley-D: LI 160, and extract of St. John's wort, versus amitriptyline in mildly to moderately depressed outpatients - a controlled 6-week clinical trial; *Pharmacopsychiatry.* 1997 Sep; 30 Suppl 2: 77-80
53. Yeragani V, Balon R, Pohl R, Ramesh C. Depression and heart rate variability. *Biol Psychiatry* 1995 Dec; 38: 768-70.