



Johanniskraut aus Schweizer Arzneipflanzenkultur

Theodor KARTNIG, Barbara HEYDEL und Liselotte LÄSSER, Institut für Pharmakognosie der Karl-Franzens-Universität Graz, Universitätsplatz 4/I, A-8010 Graz
Nicole DEBRUNNER, Mediplant, Station fédérale de recherches, Centre de Fougères, CH-1964 Conthey

Im Gewöhnlichen Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L., Sorte TOPAS), gezüchtet im RAC Centre des Fougères, wurden die Gehalte an Hypericin, Pseudohypericin, Flavonoidglykosiden und Biflavonoiden während verschiedener Entwicklungsstadien untersucht. TOPAS gedeiht unter den gegebenen Bedingungen hervorragend und zeigt gute Gehalte an Hypericinen und Flavonoiden. Die höchsten Hypericingehalte finden sich zur Zeit der Vollblüte, die höchsten Flavonoidgehalte im Vorblühstadium. Die Verteilung der beiden genannten Stoffklassen in den oberirdischen Teilen der Pflanzen während der Entwicklung wird beschrieben.

Johanniskraut: eine Arzneimittelpflanze

Auszüge aus dem Johanniskraut besitzen verschiedene therapeutisch nutzbare Wirkungen. Der durch klinische Studien bewiesene antidepressive Effekt des Johanniskrautes scheint durch das Zusammenwirken mehrerer Inhaltsstoffgruppen, vor allem von Hypericin, Pseudohypericin und den Biflavonoiden zustandezukommen. Die Monoflavonoide sind erwiesenermassen an der entzündungshemmenden Wirkung bei äusserlicher Anwendung der Droge beteiligt.

Das geerntete Kraut wird meist von den Produzenten selbst unter geeigneten Bedingungen aufbereitet. Das Trocknen muss rasch, aber schonend geschehen und sollte bei warmer Witterung auf Trockenböden, bei feuchter und kühler Witterung mit Hilfe mässiger künstlicher Wärme (30° C bis 40° C) durchgeführt werden. Das geschnittene getrocknete Kraut wird zum kleineren Teil von zahlreichen Herstellern als Teedroge, auch in Aufgussbeuteln, angeboten. Der grössere Teil des produzierten Johanniskrautes wird industriell zu verschiedenen pharmazeutischen Präparaten verarbeitet, dient aber auch als Ausgangsmaterial für die Isolierung von Hypericin und Pseudohypericin. Allein im deutschsprachigen Raum sind derzeit etwa 90 registrierte Arzneipräparate im Handel. Die Präparate sind zumeist auf einen bestimmten Hypericingehalt oder Extraktgehalt eingestellt.

Obwohl das Gewöhnliche Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.) seit langem als Arzneipflanze verwendet wird, ist das Interesse der Schulmedizin daran in den letzten Jahren in bemerkenswerter Weise gestiegen. Davon zeugen nicht nur zahlreiche Publikationen (Sparenberg *et al.* 1993; Hölzl *et al.* 1994; Bombardelli und Morazzoni 1995; Ernst 1995; Müller und Schäfer 1996), in denen vor allem auf die antidepressive Wirkung eingegangen wird, sondern auch die Vielzahl an pharmazeutischen Präparaten. Als Wirkstoffe werden vor allem die Hypericine angesehen, aber auch andere Inhaltsstoffe könnten an den unterschiedlichen Wirkungen beteiligt sein. Während bis vor einigen Jahren der Bedarf an Gewöhnlichem Johanniskraut noch aus Wildsammlungen gedeckt wurde, kann heute die Nachfrage der Industrie nur mehr durch den feldmässigen Anbau von Johanniskraut befriedigt werden. Darüber hinaus ist es dadurch möglich, Pflanzenmaterial mit annähernd gleichmässigem Wirkstoffgehalt zu erhalten.

Voraussetzungen dafür sind umfangreiche Selektionsverfahren, die richtige Sortenwahl, die Optimierung der Anbaubedingungen sowie laufende Qualitätskontrollen. *Hypericum perforatum* Sorte Topas, in Polen gezüchtet, wird heute in der Schweiz (v.a. im Wallis) für die Industrie angebaut. Da bekanntermassen neben genetischen Faktoren auch der Standort und der Entwicklungsstand den Wirkstoffgehalt von Arzneipflanzen beeinflussen (Berghöfer 1987; Braunewell 1991), wird im folgenden über den Einfluss des Entwicklungsstadiums auf den Wirkstoffgehalt des im Centre des Fougères von Mediplant kultivierten *Hypericum perforatum* Cultivar Topas berichtet.

Vorgehen

Die Sorte TOPAS stellt eine *Hypericum perforatum*-Sorte dar, dessen Saatgut handelsüblich ist. Auf den Böden des Wallis und unter den dort herrschenden klimati-

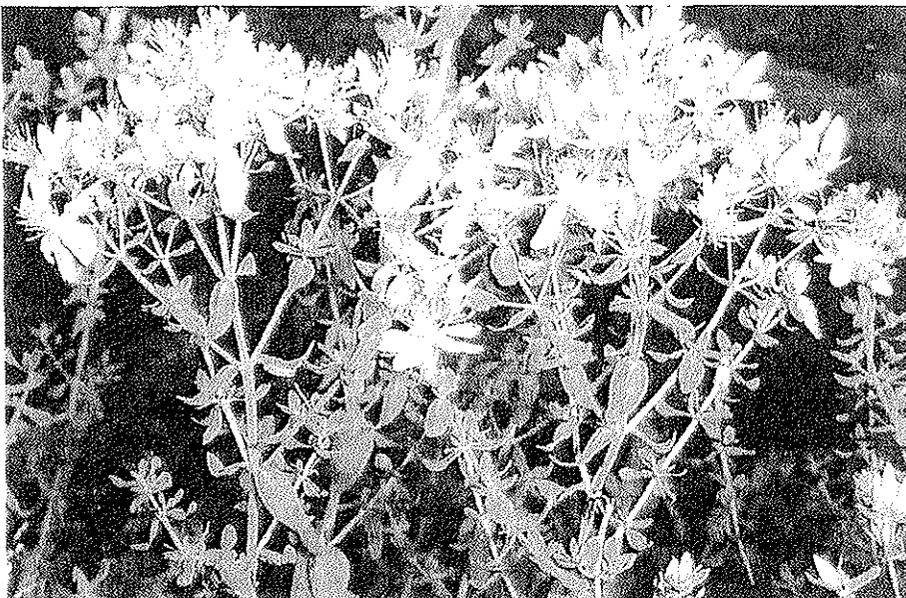


Abb. 1. Gewöhnliches Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.).

schen Bedingungen können Erträge von etwa 10 t/ha Frischpflanzen im 1. Standjahr und etwa 8 t/ha frische Triebspitzen (ca. 20 cm Länge) im 2. Standjahr erzielt werden. Um den Einfluss des Entwicklungsstadiums auf den Gehalt an Hypericinen und Flavonoiden zu kontrollieren, wurden zwischen dem 16. Mai 1995 und dem 30. Oktober 1995 in regelmässigen Abständen zu 13 verschiedenen Zeitpunkten jeweils mehrere Pflanzen geerntet, getrocknet und die Wirkstoffgehalte ermittelt. Dabei wurden separat das Kraut ohne die Blüten, die Blüten sowie das Kraut mit den Blüten, jeweils getrocknet, untersucht. Gleichzeitig wurden Blätter vom oberen, mittleren und unteren Drittel der Pflanzen analysiert, um die Verteilung der Wirkstoffe innerhalb der Pflanzen festzustellen.

Gehalte an Hypericin und Pseudohypericin

Kraut ohne Blüten (Tab. 1): Die Sorte TOPAS bildete in den vegetativen Organen während der Entwicklung im ersten Lebensjahr mehr Pseudohypericin als Hypericin. Die Relation der beiden Verbindungen zueinander schwankte zwischen 1:0,86 (1. Ernte) und 1:0,16 (12. und

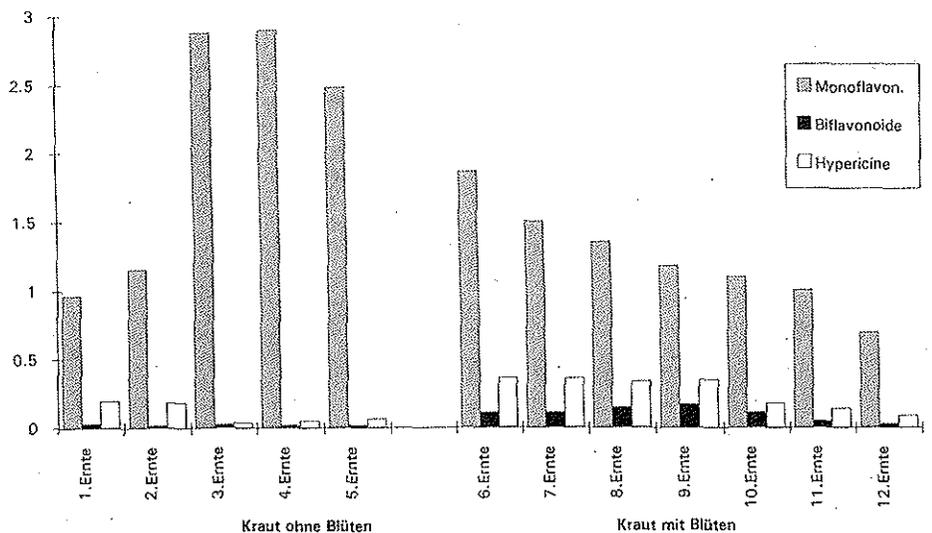


Abb. 2. *Hypericum perf.* TOPAS- Summe der Monoflavonoide, Biflavonoide und der Hypericine.

13. Ernte). Die Gehalte an Pseudohypericin, die zu Beginn der Entwicklung am höchsten waren, fielen zur 3. Ernte hin stark ab, um dann langsam wieder anzusteigen und mit der 8. Ernte (Abblühbeginn) den höchsten Gehalt zu erreichen. Einem anschliessenden Absinken auf etwa 50 % dieses Gehaltes bis zur 11. Ernte (Fruchtstadium) folgte ein leichter Anstieg des Pseudohypericingehaltes bis zum Ende der Vegetationsperiode. Die

Gehalte an Hypericin sinken und steigen bis zur 8. Ernte annähernd parallel zum Gehalt an Pseudohypericin, sinken jedoch ab diesem Zeitpunkt kontinuierlich ab, so dass am Ende der Vegetationsperiode die grösste Differenz zum Hypericingehalt bestand.

Blüten und Blütenknospen (Tab. 1): Auch in den Blüten von TOPAS war über den ganzen Beobachtungszeitraum mehr Pseudohypericin vorhanden als Hyperi-

Tab. 1. Flavonoid- und Hypericingehalte (Gew. %) über die Vegetationsperiode 1995

	Rutin	Hyperosid	Isoquercitrin	Quercitrin	Quercetin	Biapigenin	Amentoflavon	Pseudohyp.	Hypericin
Kraut ohne Blüten									
1. Ernte	0,10	0,35	0,13	0,37	0,01	0,02	0,01	0,10	0,09
2. Ernte	0,33	0,34	0,16	0,31	0,01	0,01	0,01	0,10	0,08
3. Ernte	0,92	1,12	0,67	0,14	0,02	0,02	0,01	0,02	0,01
4. Ernte	1,15	1,10	0,56	0,07	0,10	0,02	0,00	0,03	0,01
5. Ernte	1,22	0,86	0,38	0,02	0,01	0,02	0,00	0,05	0,01
6. Ernte	1,00	0,75	0,30	0,03	0,02	0,02	0,00	0,05	0,04
7. Ernte	0,62	0,59	0,20	0,02	0,02	0,02	0,00	0,05	0,03
8. Ernte	0,50	0,46	0,17	0,03	0,02	0,02	0,00	0,08	0,05
9. Ernte	0,50	0,50	0,18	0,02	0,02	0,01	0,00	0,04	0,01
10. Ernte	0,48	0,56	0,16	0,02	0,02	0,01	0,00	0,05	0,02
11. Ernte	0,43	0,53	0,13	0,03	0,02	0,01	0,00	0,04	0,01
12. Ernte	0,38	0,52	0,06	0,03	0,02	0,01	0,00	0,04	0,01
Blüten									
6. Ernte	0,65	0,68	0,08	0,38	0,15	0,42	0,08	0,73	0,36
7. Ernte	0,11	0,48	0,08	0,23	0,13	0,22	0,06	0,72	0,33
8. Ernte	0,10	0,47	0,08	0,16	0,12	0,18	0,05	0,54	0,21
9. Ernte	0,11	0,29	0,07	0,14	0,11	0,13	0,05	0,36	0,17
10. Ernte	0,07	0,17	0,06	0,07	0,06	0,09	0,03	0,16	0,11
11. Ernte	0,07	0,14	0,04	0,05	0,05	0,08	0,03	0,16	0,09
12. Ernte	0,06	0,09	0,04	0,04	0,04	0,07	0,03	0,11	0,08
Kraut mit Blüten									
6. Ernte	0,85	0,64	0,25	0,10	0,03	0,08	0,03	0,27	0,09
7. Ernte	0,63	0,53	0,22	0,10	0,03	0,08	0,03	0,27	0,09
8. Ernte	0,59	0,51	0,18	0,05	0,03	0,13	0,02	0,25	0,09
9. Ernte	0,44	0,49	0,15	0,07	0,03	0,13	0,04	0,25	0,10
10. Ernte	0,43	0,49	0,11	0,05	0,02	0,09	0,02	0,11	0,07
11. Ernte	0,36	0,47	0,11	0,03	0,04	0,04	0,01	0,11	0,03
12. Ernte	0,22	0,37	0,04	0,04	0,03	0,02	0,01	0,08	0,01

cin. Die Höchstgehalte an diesen beiden Hypericinen fanden sich in den Ernten 6 und 7, wobei eine Relation von ca. 1:0,5 vorlag. Ab Mitte August nahmen die Gehalte annähernd parallel ab, um mit Ende Oktober, da nur mehr wenige trockene Blüten neben den Früchten vorhanden waren, den niedrigsten Gehalt zu erreichen (Relation Pseudohypericin zu Hypericin ca. 1:0,6). Die Höchstgehalte an Hypericinen finden sich somit in den Blüten etwas früher als im Kraut (8. Ernte). Da jedoch der Anteil der Blüten am gesamten Johanniskraut zur Zeit der Vollblüte nur etwa 15 Gew.% beträgt, wäre in dieser Vegetationsperiode einem Erntetermin um den 15. August der Vorzug zu geben gewesen.

Kraut mit Blüten (Tab. 1): Wiewohl der relative Gehalt an Hypericinen in diesem Produkt niedriger ist als in den Blüten, liefert das blühende Kraut aufgrund der höheren Gesamtmasse die grössere Ausbeute an Hypericinen. Deren Gehalt ist vom Blühbeginn (6. Ernte) bis zum Abblühstadium (9. Ernte) gleich hoch, um dann innerhalb von zwei Wochen auf weniger als die Hälfte abzusinken. Dieser Gehalt reduziert sich dann noch weiter bis zum Vertrocknen der Pflanze. Das Verhältnis Pseudohypericin zu Hypericin beträgt über die ganze Blühperiode etwa 3:1.

Laubblätter (ohne Stengel und Blüten): Nach bisherigen Untersuchungen (Berghöfer 1987) enthalten die Laubblätter von *Hypericum perforatum* nur geringe Mengen an Hypericinen. Dies gilt auch für das Kultivar TOPAS. Die Summen der Gehalte an Hypericin und Pseudohypericin liegen bis zur 6. Ernte (Aufblühstadium) zwischen 0,35 % und 0,26 %, um dann innerhalb von drei Wochen zur 7. Ernte auf 0,07 % abzusinken. Die Hypericine waren über die gesamte Vegetationsperiode gleichmässig innerhalb der Pflanze verteilt. Lediglich im Aufblühstadium (6. Ernte) fand sich im oberen Drittel eine höhere Konzentration als in den beiden unteren Dritteln (0,23 % : 0,15 % : 0,14 %). Ab der 7. Ernte ist Hypericin in den Blättern nicht mehr nachweisbar.

Gehalte an Flavonoiden und Biflavonoiden

Kraut ohne Blüten (Tab. 1): Insgesamt konnten fünf Flavonoide und zwei Biflavonoide erfasst werden. Die Gehalte an Gesamtflavonoiden liegen beim Kultivar TOPAS in der Grössenordnung der Wild-

Anbau im Versuch

Pflanzenzüchterische Angaben

Sorte:	<i>Hypericum perforatum</i> «Topas»
Herkunft:	«Jelitto» Staudensamen, Postfach 1264, D-29685 Schwarmstedt
Bodenqualität:	Sandiger leichter Boden; pH 7,7
Düngung:	Vorkultur 1994: Gründünger; Mai 95 Optisol: 26,8 kg/a (N: 11, P: 13, K: 11, Mg: 1,6, Fe: 0,8), Patenkali: 1 kg/a
Klimadaten:	- Langjähriges Niederschlagsmittel: 575 mm (Station Sion) - Langjähriges Temperaturmittel: 8,5°C (Station Sion) - Höhe: 480 m ü. M.

Erntezeitplan:

1. Ernte: 16.5.1995	8. Ernte: 21.8.1995 (Abblühbeginn)
2. Ernte: 2.6.1995	9. Ernte: 4.9.1995 (Abblühstadium)
3. Ernte: 12.6.1995	10. Ernte: 18.9.1995
4. Ernte: 26.6.1995	11. Ernte: 2.10.1995 (Fruchtstadium)
5. Ernte: 10.7.1995 (Vorblühstadium)	12. Ernte: 16.10.1995
6. Ernte: 24.7.1995 (Aufblühstadium)	13. Ernte: 30.10.1995
7. Ernte: 7.8.1995 (Vollblühstadium)	

Kultivierungszeitplan:

13.4.1995 Aussaat, 16.5. Pflücken und erste Ernte, 1.6. Pflanzung ins Freiland
Trocknung des geernteten Pflanzenmaterials Ernten 1 und 2 durch 6 h bei 30°C, Ernten 3 bis 13 durch 7 h bei 40°C.

Chemisch-analytische Angaben

Zur Analyse wurden methanolische Auszüge aus den getrockneten und gepulverten Drogen verwendet. Die Quantifizierung der Flavonoide und Hypericine erfolgte mittels Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC) unter Verwendung einer Gradientenelution (Hölzl und Ostrowski 1987), modifiziert (Kartnig *et al.* 1996) unter Verwendung authentischer Referenzsubstanzen.

vorkommen von *Hypericum perforatum*. Die höchsten Gehalte an Monoflavonoiden (2,9 %) konnten in den Ernten 3 und 4 gefunden werden. Ab diesem Entwicklungsstadium nahm der Gesamtgehalt an Monoflavonoiden kontinuierlich bis auf 1,1 % (Ernte 13) ab. Die Biflavonoide I3,I18-Biapiogenin und Amentoflavon kamen nur in vergleichsweise sehr geringen Mengen (Maximum 0,030 %; 1. Ernte) im gewöhnlichen Johanniskraut vor, wobei die Bildung von Amentoflavon etwa ab Mitte Juni vollständig eingestellt wurde. Die Relation Monoflavonoide zu Biflavonoiden lag zwi-

schen 1:0,03 (1. Ernte) und 1:0,007 (4. Ernte).

Blüten und Blütenknospen (Tab. 1): Diese zeigten über den gesamten Beobachtungszeitraum das gleiche Flavonoidmuster wie das Kraut ohne Blüten. Der Gehalt an Monoflavonoiden nahm von der 6. Ernte (Aufblühstadium) zur 7. Ernte (Vollblühstadium) von 3,64 % auf 1,03 % ab, um sodann gleichmässig auf 0,23 % abzusinken. Der Gehalt an Biflavonoiden war erwartungsgemäss geringer als jener an Monoflavonoiden und nahm im Laufe der Vegetationsperiode annähernd parallel zu deren Gehalt ab. Die Relation Mo-

noflavonoide zu Biflavonoiden schwankte zwischen ca. 1:0,14% (6. Ernte) und 1:0,32% (13. Ernte).

Kraut mit Blüten (Tab. 1): Der Gehalt an Monoflavonoiden sank vom Blühbeginn kontinuierlich bis zum Ende der Vegetationsperiode ab, wobei die einzelnen Flavonoidglykoside annähernd parallel abnahmen, während sich der Gehalt am Aglykon Quercetin kaum änderte. Die Gehalte an Biflavonoiden waren wesentlich tiefer als jene an Monoflavonoiden, blieben aber über einen längeren Zeitraum unverändert und sanken erst gegen Ende der Vegetationsperiode deutlich ab.

Laubblätter (ohne Stengel und Blüten): An freien Aglyka waren nur Quercetin in geringen Mengen nachzuweisen, und zwar in den Ernten 6 bis 8 und 11 bis 13. Der Gesamtgehalt an Flavonoidglykosiden sank von der 6. Ernte (6,25 %) zur 7. Ernte (2,41 %) stark ab, um sodann bis zum Ende der Vegetationsperiode kontinuierlich bis auf 1,47 % abzunehmen. An Biflavonoiden waren nur I3,I18-Biapi-genin in den Ernten 4 bis 8 und 12 bis 13 in geringen Mengen nachweisbar. Sämtliche Flavonoide waren während der gesamten Vegetationsperiode über den Blattanteil der ganzen Pflanze gleichmässig verteilt.

Vergleich der Gehalte über eine Vegetationsperiode

Im **Kraut ohne Blüten** wurde der für die Nutzung der Pflanze relevante Höchstgehalt an Hypericinen zur Zeit der zu Ende gehenden Vollblüte (8. Ernte) erreicht. Der Höchstgehalt an Flavonoiden war jedoch wesentlich früher zu beobachten. Auffallend ist, dass der Gehalt an Hypericinen innerhalb weniger Wochen, das heisst, von der 8. zur 9. Ernte stark abnahm, während der Flavonoidgehalt früher und annähernd kontinuierlich abzunehmen begann.

In den **Blüten** trat der höchste Gehalt an Hypericinen, Flavonoiden und Biflavonoiden zugleich, und zwar im Aufblühstadium ein. Während der Gehalt an Hypericinen einige Wochen annähernd gleich blieb (6. und 7. Ernte), sank der Flavonoid- und Biflavonoidgehalt in dieser Zeit rasch ab. Dies stimmt nur zum Teil mit den Beobachtungen von (Martonfi und Repcak 1994) überein, die während der Blütenentwicklung wohl ein Abnehmen der Hypericine, jedoch - in Abhängigkeit vom Pflanzentypus - eine Zunahme einiger Flavonoide beschreiben.

Im **Kraut mit Blüten** verändert sich die Relation der Monoflavonoidgehalte zu den Hypericingehalten von ca. 5:1 bis auf ca. 3:1 bis zur 9. Ernte, um dann bis zum Ende der Vegetationsperiode auf ca. 10:1 auseinanderzudriften.

Der beste Erntezeitpunkt für eine Droge mit hohem Hypericingehalt war im Beobachtungsjahr das Aufblüh- bis Vollblühstadium, ein Zeitpunkt, zu dem zwar die Monoflavonoide bereits um etwa 20 % abgenommen hatten, die Biflavonoide jedoch bereits in messbaren Mengen vorkommen.

LITERATUR

Berghöfer R., 1987. Analytik und Isolierung phenolischer Inhaltsstoffe von *Hypericum perforatum* L. aus Anbau und Wildvorkommen und Vergleich mit anderen heimischen *Hypericum*-Arten, Dissertationes Botanicae, Verlag J. Cramer, Berlin-Stuttgart. Bd. 106.

Bombardelli E. e Morazzoni P., 1995. *Hypericum perforatum* L. *Filoterapia* Volume LXVI, 43-68.

Braunewell H., 1991. Ökologische, ontogenetische und morphogenetische Einflüsse auf Ertrag und Inhaltsstoffgehalt von *Hypericum* ssp. (Johanniskraut). Dissertation Giessen.

Ernst E., 1995. St. John's Wort, an anti-depressant? A systematic criteria-based review. *Phytomedicine* 2, 67-71.

Hölzl J. und Ostrowski E., 1987. Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.). *Dtsch. Apoth. Ztg.* 127, 1227-1230.

Hölzl J., Sattler S. und Schütt H., 1994. Johanniskraut: eine Alternative zu synthetischen Antidepressiva? *Pharm. Ztg.* 139, 3959-3977.

Kartnig T., Göbel I. and Heydel B., 1996. Production of hypericin, pseudohypericin and flavonoids in cell cultures of various *Hypericum* species and their chemotypes. *Planta Med.* 62, 51-53.

Martonfi P. and Repcak M., 1994. Secondary metabolites during flower ontogenesis of *Hypericum perforatum* L. *Zahradnictvi* 21, 37-44.

Müller W.E. und Schäfer C., 1996. Johanniskraut. *Dtsch. Apoth. Ztg.* 136, 17-24.

Sparenberg B., Demisch L. und Hölzl J., 1993. Untersuchungen über antidepressive Wirkstoffe von Johanniskraut. *Pharm. Ztg. Wiss.* 138, 50-54.

RÉSUMÉ

Millepertuis cultivé en Suisse

Pour Millepertuis perforé, l'*Hypericum perforatum* Kultivar TOPAS, cultivé au Centre des Fougères de la station fédérale de Changins (RAC)

en Suisse, on a étudié la teneur en hypericine, pseudohypericine, flavonoïdglycosides et biflavonoïdes pendant différents stades de développement. Dans les conditions données, TOPAS se développe très bien et le taux en hypericines et flavonoïdes est très bon. La teneur la plus élevée en hypericines est constatée à la pleine floraison et celui en flavonoïdes au stade de préfloraison. La répartition des deux matières actives dans les parties aériennes des plantes pendant leur développement est décrite.

SUMMARY

St. John's wort cultivated in Switzerland

The contents of hypericin, pseudohypericin, flavonoidglycosides and biflavonoids in the aerial parts of the *Hypericum perforatum* cultivar TOPAS cultivated in the RAC Centre des Fougères, Switzerland, were investigated in particular ontogenetic phases. The study showed that the cultivar TOPAS grows very well on the edaphic and climatic conditions given in the Wallis. The highest amount of hypericins could be seen at the time of full blooming, that of flavonoids and biflavonoids before the beginning of blooming. The distribution of hypericins and flavonoids in the aerial parts during ontogenesis is described.

KEY WORDS: *Hypericum perforatum* L., Johanniskraut, Sorte TOPAS, Hypericine, Flavonoïde

DANK

Die Autoren danken der Firma Hämosan/Graz für die grosszügige Überlassung von Pseudohypericin.