



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Effekte einer subchronischen Behandlung mit standardisiertem
Hyperikum-Extrakt auf die Eigenschaften zentraler β - und 5-HT₂-
Rezeptoren bei Maus und Ratte**

Autor: Melanie Rolli
Einrichtung: Institut für klinische Pharmakologie
Doktorvater: Prof. Dr. W. E. Müller

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluß des standardisierten Hyperikum-Extraktes Li 160 auf die zentralen β - und 5-HT₂-Rezeptoren subchronisch behandelter Ratten und Mäuse untersucht.

3 Gruppen männlicher Wistar-Ratten wurden über 14 Tage oral entweder mit einer NaCl-Lösung, mit dem Standardantidepressivum Imipramin oder mit Li 160 behandelt. Imipramin wurde in einer mittleren experimentellen Dosis von 20 mg/kgKG, Li 160 in einer mittleren experimentellen Dosis von 250 mg/kgKG eingesetzt.

Mit Hilfe eines Radio-Rezeptorassays wurden die Gehirne der behandelten Tiere untersucht. Es zeigte sich im Frontalkortex der mit Imipramin behandelten Tiere eine in Analogie zur Literatur stehende signifikante Down-Regulation der β -Rezeptoren im Ausmaß von 25%. Imipramin führte ebenso zu der erwarteten Dichteabnahme der 5-HT₂-Rezeptoren von ca. 15% im selben Areal.

Die Hyperikum-behandelten Tiere zeigten eine signifikante Downregulation der β -Rezeptoren im Bereich von ca. 15 %, und eine tendentielle Up-Regulation der 5-HT₂-Rezeptoren war zu erkennen.

Die Behandlungen führten zu keinen Veränderungen der Dissoziationskonstanten der Radioliganden im Vergleich zu den mit NaCl-behandelten Tieren. Dies gilt als Hinweis darauf, daß die Eigenschaften der verbliebenen Rezeptoren im Hinblick auf die Ligandenbindung nicht wesentlich verändert sind.

Eine Wiederholung des Versuches mehrere Wochen später bestätigte die erhobenen Befunde. Die Hyperikum-Behandlung mit Li 160 provozierte erneut eine Dichteabnahme der β -Rezeptoren um ca 15%, die in der ersten Versuchsreihe statistisch auffällige Dichtezunahme der 5-HT₂-Rezeptoren war nun mit 16% statistisch signifikant. Die Dissoziationskonstanten waren mit denen des ersten Versuches vergleichbar.

Im selben Experiment wurde ein Versuchszweig mit Tieren mitgeführt, die mit einem Hyperforin-reichen CO₂-Extrakt behandelt wurden. Diese Tiere zeigten auch eine signifikante β -Rezeptoren-Downregulation von ca 15%. Die Untersuchung der 5-HT₂-Rezeptoren ergab jedoch eine tendentielle Downregulation. Diese Abnahme lag in einem Größenbereich von 15%, vergleichbar dem durch Imipramin ausgelösten Effekt von 16%.

Eine ANOVA-Berechnung über beide Versuchsreihen mit Li 160 zeigte für beide Rezeptorsysteme einen hochsignifikanten Behandlungseffekt. Diese Befunde zeigten sich bei analoger Durchführung im Modell der Maus nicht.

Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Befunde eindeutig, daß Hyperikum-Extrakt Li 160 und ein Hyperforin-reicher Extrakt an der Ratte in entsprechender Dosierung wie Imipramin zu signifikanten adaptiven Veränderungen der Dichte kortikaler β - und 5-HT₂-Rezeptoren führen. Diese Dichte-Veränderungen sind zwar nicht direkt mit einer antidepressiven Wirksamkeit am Menschen gleichzusetzen, lassen aber auf der anderen Seite auf biochemisch-pharmakologischer Grundlage eine antidepressive Wirksamkeit von Hyperikum-Extrakt bzw. Hyperforin plausibel erscheinen.