

Schwarzer Knoblauch

(Allium sativum)

Prof. Dr. Sigrun Chrubasik-Hausmann

Fachärztin für Allgemeinmedizin

Zusatzausbildung in Naturheilverfahren und spezieller Schmerztherapie

Bereich Phytotherapie, Institut für Rechtsmedizin der Universität
Freiburg im Breisgau

www.uniklinik-freiburg.de/rechtsmedizin/forschung/phytomedizin.html

sigrun.chrubasik@klinikum.uni-freiburg.de

1. Zusammenfassung	4
2. Einleitung	6
3. Knoblauch als Nahrungsergänzung	6
4. Hauptinhaltsstoffe in Zubereitungen aus Knoblauch	6
5. Geruchfreie Knoblauchpräparate	8
5.1. Extrakt aus gereiftem Knoblauch	8
5.2. Extrakt aus schwarzem Knoblauch	9
6. Dosisempfehlung (WHO, 1999, ESCOP, 2003)	9
7. Anwendungsbereiche für Knoblauch	9
8. Experimentell nachgewiesene Wirkungen	10
8.1. Blutdrucksenkung	10
8.2. Cholesterinsenkende und antiatherogene Wirkung	11
8.3. Blutzuckersenkende Wirkung	13
8.4. Gerinnungshemmende Wirkung	13
8.5. Antioxidative und zellschützende Wirkung	13
8.6. Hepatoprotektive Wirkung	14
8.7. Nephroprotektive Wirkung	14
8.8. Darmprotektive Wirkung	14
8.9. Kardioprotektive Wirkung	15
8.10. Neuroprotektive Wirkung	15
8.11. Antiproliferative Wirkung	16
8.12. Antientzündliche und immunstimulierende Wirkung	16
8.13. Spasmolytische Wirkung	17
8.14. Antimikrobielle Wirkung	17
8.15. Andere Wirkungen	18
9. Humanpharmakologische Untersuchung	18
9.1. Blutdrucksenkende Wirkung	18
9.2. Wirkung auf die Blutlipide und Homocystein	18
9.3. Gerinnungshemmende und rheologische Wirkungen	19
9.4. Antioxidative Wirkung	20
9.5. Karminative Wirkung	20
10. Pharmakokinetische Untersuchung	20

11. Wirksamkeitsevidenz bei medizinischer Verwendung	20
11.1. Blutdrucksenkung	20
11.2. Senkung kardiovaskulärer Risikofaktoren	21
11.3. Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität	23
11.4. Wirksamkeit bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit	24
11.5. Wirksamkeit bei Erkältungskrankheiten	24
11.6. Wirksamkeit bei Krebsleiden	25
11.6.1. Magen-Darmkrebs	25
11.6.2. Blasen-, Prostatakrebs und Lungenkrebs	25
11.7. Wirksamkeit bei Präeklampsie	25
11.8. Andere Indikationen	26
12. Unerwünschte Wirkungen	26
13. Interaktionen	27
14. Kanzerogenität, Mutagenität, Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit	28
15. Schwangerschaft, Stillzeit und Teratogenität	28
16. Akute, subakute und chronische Toxizität	28
17. Literatur	29

1. Zusammenfassung

Knoblauch wird seit Tausenden von Jahren in allen Kulturen nicht nur als Nahrungsmittel genutzt, sondern auch als Medizin. Das Besondere am Knoblauch sind die Schwefelverbindungen. Flüchtige Schwefelverbindungen sind für die unangenehme Ausdünstung über die Atemluft und die Haut verantwortlich. Durch Reifung oder Gärung und Reifung können geruchfreie Knoblauchpräparate gewonnen werden. Extrakte aus gereiftem oder fermentiertem «schwarzen» Knoblauch enthalten wasserlösliche Inhaltsstoffe, die zum Teil stärker wirksam sind als die des rohen Knoblauchs. Die WHO empfiehlt als Tagesdosis bis 5 g frischen Knoblauch oder bis 1,2 g Knoblauchpulver oder andere Zubereitungen mit bis 12 mg Alliin oder bis 5 mg Allicin pro Tag. Extrakte aus gereiftem oder schwarzem Knoblauch enthielten in der Tagesdosis bis zu 2,4 mg S-Allylcystein.

In experimentellen und humanpharmakologischen Untersuchungen konnten für die fettlöslichen wie die wasserlöslichen Schwefel-Inhaltsstoffe Wirkungen nachgewiesen werden, die den Einsatz von Knoblauch zur Senkung des erhöhten Blutdrucks und des erhöhten Cholesterins und Blutzuckers, zur Verbesserung der Fliesseigenschaft des Blutes und zur Senkung des oxidativen Stresses und dadurch ausgelöster Zellschädigungen (Leber, Niere, Darm, Herz, Gehirn) sinnvoll erscheinen lassen. Die Bildung arteriosklerotischer Plaques wurde gehemmt. Toxische Leber, Nieren- und Herzschäden und die Alzheimer- und Parkinson-Veränderungen im Gehirn waren unter Knoblaucheinnahme geringer ausgeprägt. Aufgrund der antiproliferativen und immunstimulierenden Wirkung ist Knoblauch auch bei Krebsleiden indiziert, aufgrund seiner antientzündlichen Wirkung bei entzündlichen Organ- und Gelenkerkrankungen und aufgrund seiner spasmolytischen und karminativen Wirkung beim Reizdarm-Syndrom.

Die starke antibakterielle und antivirale Wirkung kann bei Erkältungskrankheiten genutzt werden. Es gibt viele klinischen Studien, deren Daten in zusammenführenden Studien gepoolt wurden. Sie belegen, dass Knoblauch ein natürlicher Blutdruck- und Cholesterinsenker ist. Ein normaler Blutdruck wird durch Knoblauch nicht beeinflusst. Unklar ist, warum manche Hypertoniker und manche Patienten mit hohen Blutfetten nicht auf Knoblauch ansprechen. Viele Studien weisen auf eine Senkung der kardiovaskulären Risikofaktoren und auf eine Senkung des Risikos für Herz-Kreislauf-Komplikationen (Schlaganfall, Herzinfarkt) sowie auf die Reduktion arteriosklerotischer Gefäßveränderungen hin. Auch bei Erkältungskrankheiten ist die Wirksamkeit vielversprechend und bei Krebsleiden, Rheuma, Diabetes und der Alzheimer-Demenz noch nicht endgültig geklärt.

Knoblauch und Zubereitungen daraus können mit unerwünschten Ereignissen einhergehen wie Ausdünstung, Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Bei der Einnahme geruchloser Knoblauchpräparate sind unerwünschte Ereignisse nicht zu befürchten. Auf Wechselwirkungen von Knoblauch mit Medikamenten muss geachtet werden (wohl kaum bei den geruchlosen Knoblauchpräparaten). Vorsichtshalber sollten aber auch die Knoblauchextrakte mit wasserlöslichen Inhaltsstoffen nicht zusammen mit synthetischen Gerinnungshemmern eingenommen und vor Operationen abgesetzt werden. Obwohl Knoblauch in den empfohlenen Dosen nicht toxisch wirkt, sollten Schwangere Knoblauch nur in Massen zu sich nehmen, bis das komplette Sicherheitsprofil erstellt ist.

Experimentell gesicherte Wirkungen

Antioxidative und zellschützende Wirkung

(Leber, Niere, Darm, Herz, Gehirn und Nervensystem)



2. Einleitung

Die Urform der Zwiebel wurde schon vor mehr als 5.000 Jahren in Ägypten, China und Indien nicht nur als Nahrungsmittel, sondern auch als Heilmittel angebaut. Und auch die Griechen und die Römer haben den Knoblauch zur Stärkung und zur Behandlung von Krankheiten geschätzt. Bis heute besitzt Knoblauch einen hohen Stellenwert bei der Gesunderhaltung und als «Medizin» gegen Beschwerden mit zunehmendem Alter ab 50 Jahren. Knoblauch soll vor der Kalkablagerung in den Blutgefäßen schützen, den Blutdruck und das Blutfett senken, das Immunsystem stärken und vor Krebs schützen. Nahrungsergänzungsmittel aus Knoblauch stehen weltweit auf Platz 2 der Verkaufslisten (de Souza Silva et al., 2014) und das nicht ohne Grund. Denn die überlieferten Wirkungen finden heute ein Korrelat in wissenschaftlichen Untersuchungsergebnissen.

3. Knoblauch als Nahrungsergänzung

In der mediterranen Küche wird frischer Knoblauch in einer Presse zerdrückt den Speisen zugesetzt oder nur kurz mitgekocht, um anschliessend im Gekochten zu ziehen. Verwendet werden aber auch Knoblauchöl, Knoblauchsaft (muss schnell verbraucht werden), Knoblauchpulver sowie wässrige oder Alkoholextrakte aus Knoblauch oder in Öl oder in einer Salzlake eingelegte Knoblauchzwiebeln. Sehr viel milder dagegen sind Knoblauchsprossen (frisch oder eingelegt) (WHO, 1999).

4. Hauptinhaltsstoffe in Zubereitungen aus Knoblauch

Roher Knoblauch enthält Schwefelverbindungen, vor allem Cysteinsulfoxid (das Alliin [1]) und γ -Glutamylcysteinpeptid, sie machen bis zu 82% der Gesamtschwefelmenge aus (WHO, 1999). Thiosulfinate (e.g. Allicin [2]), Ajoene (z.B. E-Ajoene [3], Z-Ajoene [4]), Vinylthiiniin (z.B. 2-Vinyl-(4H)-1,3-dithiiniin [5], 3-Vinyl-(4H)-1,2-dithiiniin [6]), und Sulfide (z.B. Diallyldisulfid [7], Diallyltrisulfid [8]) sind keine natürlich vorkommenden Schwefelverbindungen. Es sind Abbauprodukte des Cysteinsulfoxids (Alliins) [1] (Lawson und Gardner, 2005, Abb. 1). Beim Zerdrücken von Knoblauch kommt Alliin mit dem Enzym Alliinase in Kontakt, das Alliin in Allicin [2] umwandelt. Ein mg Alliin ist äquivalent zu 0,45 mg Allicin. Allicin selbst ist flüchtig und instabil und wird im Magensaft und im Darm abgebaut. Die Alliinase wird durch die Säure im Magen deaktiviert, so dass im Körper kein Allicin aus Alliin gebildet werden kann. Alliin wird zu Diallyl-Disulfiden metabolisiert. Allicin und seine Abbauprodukte werden dann durch Glutathion und/oder S-Adenosylmethionin zu dem flüchtigen Allylmethylsulfid umgewandelt, das über die Lunge und die Haut ausgeschieden wird (Rosen et al., 2000).

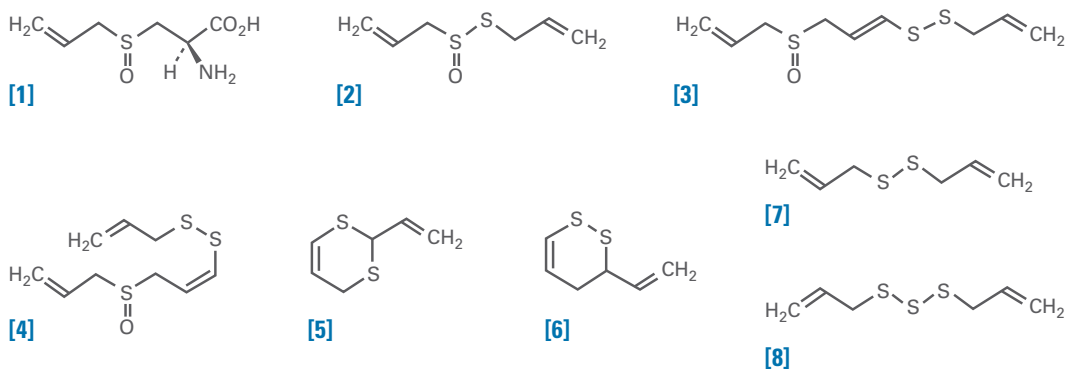


Abb. 1

Strukturformeln wirksamkeitsmitbestimmender Knoblauch-Inhaltsstoffe (modifiziert nach WHO, 1999).

Knoblauch enthält aber auch geruchfreie und hitzestabile phenolische Substanzen und Steroid-Saponine, die zur pharmakologischen Wirkung beitragen (Amagase et al., 2001, Matsuura et al., 2001, Lanzotti 2006). Die im Knoblauch vorhandenen γ -Glutamylallylcysteinpeptide werden durch die Alliinase nicht abgebaut. Sie werden bei längerem Aufbewahren oder bei wässriger Extraktion durch die γ -Glutamyltranspeptidase in Allylthiosulfinate umgewandelt, die zur antioxidativen und antibakteriellen Wirkung beitragen (Golovchenko et al., 2003, Cañizares et al., 2004).

In der Knoblauchzehe und in getrocknetem Pulver finden sich hauptsächlich Alliin und Allicin. Frischer Knoblauch enthält bis zu 1,15%, sorgfältig getrockneter Knoblauch bis zu 1,7% Alliin (WHO, 1999). Getrocknete Knoblauchprodukte sollten in gut verschlossenen Containern aufbewahrt werden und vor Licht, Feuchtigkeit und höheren Temperaturen geschützt sein. Bei einer Temperatur von minus achtzig Grad Celsius bleiben die Allylthiosulfinate im Knoblauchpulver über 2 Jahre stabil. Ihre Freisetzung aus magensaftresistenten Tabletten beträgt mehr als 95%. Die Bioverfügbarkeit der Allylthiosulfinate aus den Tabletten war gemessen an der Ausscheidung über die Atemluft vollständig und äquivalent zu zerdrücktem frischem Knoblauch. In Abbildung 2 ist das Spektrum der mit der Atemluft ausgeschiedenen flüchtigen Schwefelderivate dargestellt. Für den Geruch verantwortlich ist vor allem das Methyl-Allylsulfid. Im Knoblauchöl sind vor allem Diallylsulfid, Diallyldisulfid, Diallyltrisulfid, und Diallyltetrasulfid enthalten. Kommerzielle Knoblauchöle enthalten oft nur eine kleine Menge Knoblauchöl in einem Pflanzenöl, was die Vergleichbarkeit zu anderen standardisierten Zubereitungen aus Knoblauch erschwert (Amagase et al., 2001). Ölmazerate (mit Fett ausgelaugte Knoblauchzehen) enthalten hauptsächlich 2-Vinyl-[4H]-1,3-dithiin, 3-Vinyl-[4H]-1,3-dithiin, *E*-Ajoene, and *Z*-Ajoene (WHO, 1999, siehe Abb. 1 und 3). Geruchlose Knoblauchpräparate enthalten dagegen vor allem wasserlösliche Schwefelderivate.

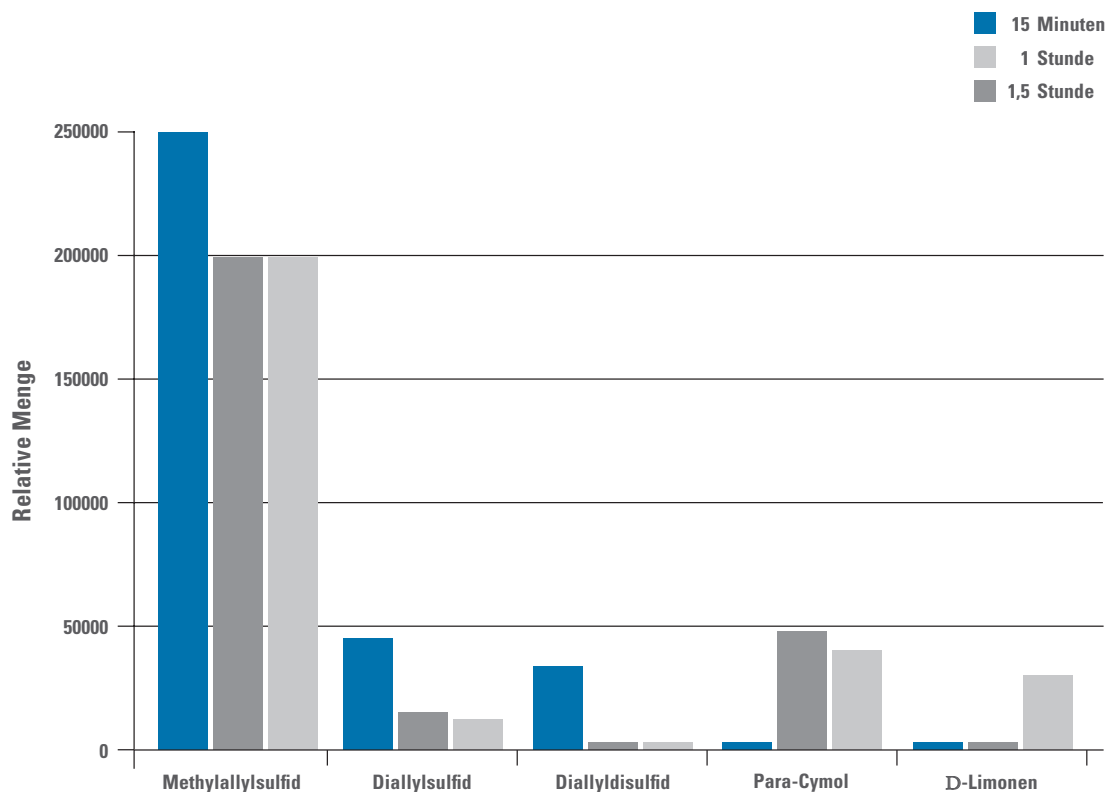


Abb. 2

Freisetzung der flüchtigen Schwefelderivate über die Ausatemluft nach Verzehr von frischem Knoblauch (modifiziert nach Rosen et al., 2001).

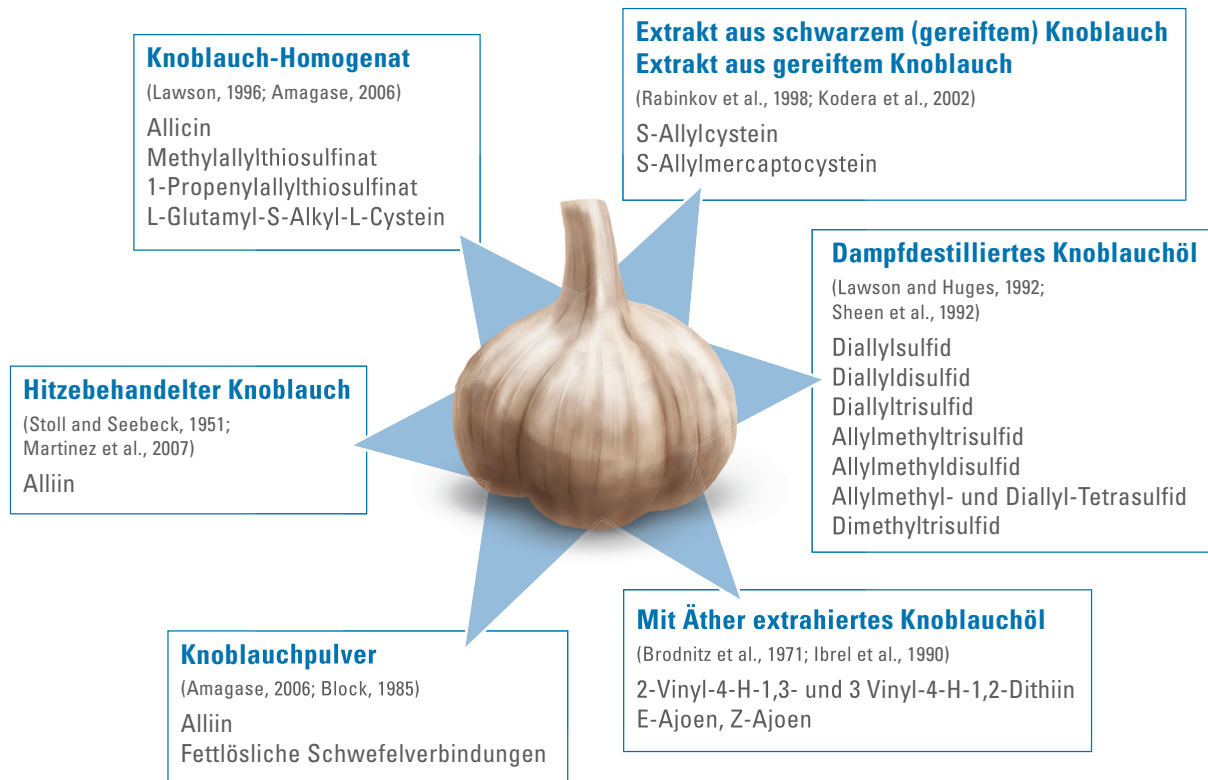


Abb. 3

Charakteristische Schwefelverbindungen in verschiedenen Zubereitungen aus Knoblauch (modifiziert nach Raghu et al., 2012)

5. Geruchsfreie Knoblauchpräparate

Die über die Atemluft abgegeben fettlöslichen Schwefelverbindungen (Abb. 2) werden von Manchen als störend empfunden, vor allem wenn sie selbst keinen Knoblauch gegessen haben. Deshalb stehen heute für die Nahrungsergänzung auch geruchsfreie Knoblauchpräparate zur Verfügung: Extrakt aus gereiftem Knoblauch, Extrakt aus fermentiertem Knoblauch und andere Präparate, bei denen die Alliinase durch Kochen inaktiviert wurde oder bei denen Chlorophyll zur Geruchsbindung zugesetzt wurde.

5.1. Extrakt aus gereiftem Knoblauch

Bei Extrakten aus «gereiftem Knoblauch» wird der Knoblauch zerkleinert, für 20 Monate in einer wässrigen Alkohollösung (15 – 20%) inkubiert und dann konzentriert. Durch die Reifung entstehen wasserlösliche Schwefelverbindungen (Lawson et al., 1991, Amagase, 2006), vor allem S-Allylcystein, Cycloalliin, S-Methylcystein, S-Äthylcystein, S-1-Propylcystein, S-Allylmercaptocystein, β -Chlorogenin und Derivate von Aminosäuren. So entsteht aus Arginin das Fructosylarginin, das dem Vitamin C in seiner antioxidativen Wirkung nicht unterlegen ist (Die et al., 1999, Ryu et al., 2001). Andere Derivate des Reifungsprozesses sind Cystein und Methionin (Allison et al., 2006b) sowie L-Phenylalanin und L-Tryptophan (Wang et al., 2015). S-Allylcystein und S-Allylmercaptocystein besitzen eine potente Radikalfänger-Eigenschaft (Imai et al., 1994). Im Extrakt aus gereiftem Knoblauch findet sich nur wenig Alliin. Wirksamkeitsmitbestimmend sind auch die antioxidativ wirkenden Tetrahydro- β -Carbolin-Derivate (Ichikawa et al., 2002, 2006, Wang et al., 2015) und Alixin, das eine phenolische Hydroxylgruppe besitzt (Borek, 2001). Darüber hinaus wurden zwei Proteine (12-14 kDa) identifiziert, die immunmodulatorisch wirken (Chandrashekar und Venkatesh, 2009). Auch Steroidsaponine (Matsuura et al., 2001) und kleine Mengen lipidlöslicher Inhaltsstoffe wie Diallylsulfid, Triallylsulfid, Diallyldisulfid und Diallylpolsulfid (Borek, 2001) tragen zur pharmakologischen Wirkung von Extrakt aus gereiftem Knoblauch bei.

S-Allylcystein ist sehr gut verträglich und blieb in Tabletten über 12 Monate stabil. Es wird deshalb zur Standardisierung der Präparate genutzt (Lawson et al., 2005). S-Allylcystein wird aus dem Darm resorbiert und kann im Blut nachgewiesen werden. Es wird nicht über die Lunge ausgeschieden (Rosen et al., 2001).

5.2. Extrakt aus schwarzem Knoblauch

Schwarzer Knoblauch ist handelsüblicher weisser Knoblauch, der unter kontrollierten Bedingungen (unter Verschluss bei definierter Hitze und Luftfeuchtigkeit) fermentiert wurde. Zucker und Aminosäuren werden dabei in dunkle, stickstoffhaltige organische Verbindungen umgewandelt, die den Knoblauch schwarz färben. Durch die Gärung bekommt der Knoblauch eine sehr weiche, etwas klebrige Konsistenz, der Geschmack wird süsslich (erinnert an Pflaumenkompott, Lakritze und Balsamico-Essig vermischt mit dem typischen Knoblauchgeschmack). Bei einer Herstellungstemperatur um 70 Grad sind Qualität und Geschmack besser als bei höheren oder niedrigeren Temperaturen (Zhang et al., 2015). Durch die Hitzebehandlung nimmt der Anteil an wasserlöslichen Substanzen zu und der pH fällt ab (Toledano-Medina et al., 2016).

Optimierte Herstellungsverfahren für «gereiften schwarzen Knoblauch» sind patentiert (Webseite, 2009, Webseite, 2012). «Reifung» bedeutet beim schwarzen Knoblauch ein Nachtrocknen bis zu 90 Tagen nach Abschluss der Fermentation (Liang et al., 2015, Webseite, 2011a). Durch die Reifung wird die dunkle Verfärbung intensiviert (Zhang et al., 2016).

Untersuchungen mit kernmagnetischer Resonanz haben gezeigt, dass durch die Wärmebehandlung die Strukturen von 38 Inhaltsstoffen verändert werden. Im Vergleich zu rohem Knoblauch enthält fermentierter Knoblauch mehr Fruktose, Glukose, Essigsäure, Ameisensäure, Pyroglutaminsäure, Cyclo-Alliin und 5-(Hydroxymethyl)Furfural (es besitzt per se eine starke antientzündliche Wirkung (Kim et al., 2011a)). Der Gehalt von elf L-Aminosäuren nahm in den ersten 5 Tagen der Reifung zu und im weiteren Verlauf der Reifung wieder ab (Liang et al., 2015). Extrakte mit 90tägiger Reifung unterschieden sich im Wirkstoffgehalt nicht wesentlich von Extrakten mit 25tägiger Reifung, lediglich der Gehalt an 5-(Hydroxymethyl)Furfural, das aus Glukose und Fruktose gebildet wird, war nach 90 Tagen Reifung sehr viel höher (Liang et al., 2015). Durch die Gärung steigen der Gesamt-Polyphenol- und der Gesamt-Flavonoidgehalt bis zum Tag 21 stetig an. Damit einhergehend war die antioxidative Aktivität gemessen in etablierten Radikalfänger-Assays (z.B. DPPH (2,2-DiPhenyl-1-Picryl-Hydrazyl), ABTS (2,2'-Azinobis-(3-ethylBenzoThiazolin-6-Sulfonat), FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power Assay) am Tag 21 am höchsten (Choi et al., 2014). Die Tetrahydrobetacarbolin-Derivate tragen zur antioxidativen Wirkung bei (Sato et al., 2006a). Die Radikalfängereigenschaft des schwarzen Knoblauchs übersteigt die des normalen Knoblauchs (Sato et al., 2006b, Lee et al., 2009). Der Extrakt ist physikalisch stabil und senkte bei Mäusen den oxidativen Stress unter UV-Strahlenbelastung (Kim et al., 2012). Schwarzer Knoblauch ist nicht nur geruchlos, sondern auch ohne Nachgeschmack. Leitsubstanz ist wie beim gereiften Knoblauch das S-Allylcystein.

6. Dosisempfehlung (WHO, 1999, ESCOP, 2003)

Frischer Knoblauch: bis 5 g pro Tag

Getrocknetes Knoblauchpulver: bis 1,2 g pro Tag

Andere Knoblauchpräparate: äquivalent bis 12 mg Alliin oder bis 5 mg Allicin pro Tag

Nicht auf nüchternen Magen einnehmen, um einem Aufstossen vorzubeugen.

Extrakt aus gereiftem oder schwarzem Knoblauch mit mindestens 1,2 mg S-Allylcystein pro Tag (Ried et al., 2010)

Nicht magenreizend

Für die Herstellung von Präparaten aus Knoblauch sollte das Ausgangsmaterial der von den Vereinten Nationen 2011 überarbeiteten Richtlinie UNECE-NORM FFV-18 für die Vermarktung und Qualitätskontrolle entsprechen (Webseite, 2011b).

7. Anwendungsbereiche für Knoblauch

- **Zum Schutz vor oder zur diätetischen Unterstützung bei Arteriosklerose und damit in Zusammenhang stehenden Erkrankungen wie Bluthochdruck, erhöhtes Risiko für Herzinfarkt oder Schlaganfall**
- **Zum Schutz vor oder zur diätetischen Unterstützung bei Zivilisationskrankheiten (hohe Blutfettwerte, Diabetes, Krebserkrankungen, rheumatischen Erkrankungen, Reizdarmbeschwerden)**
- **Zum Schutz vor oder zur diätetischen Unterstützung bei Erkältungskrankheiten**
- **Zum Schutz vor oder zur diätetischen Unterstützung bei Alzheimer-Demenz (klinische Studien fehlen)**
- **Zur Ausleitung von Schwermetall-Umweltgiften**

Traditionelle Anwendungen ohne pharmakologische und klinische Hinweise

Als Aphrodisiakum, zur Fiebersenkung, als Diuretikum, als Sedativum, zur Behandlung von Asthma, als Haarwuchsmittel.

8. Experimentell nachgewiesene Wirkungen

8.1. Blutdrucksenkung

Es gibt Hinweise darauf, dass die bei der Metabolisierung der Knoblauch-Schwefelverbindungen entstehenden Polysulfide in der Gefäßwand die Hydrogensulfidproduktion sowohl enzymatisch wie nicht-enzymatisch stimulieren, was die Bildung des gefäßwirksamen Stickstoffmonoxids (NO) triggert (Yan et al., 2004, Zhao et al., 2008). Ausserdem aktiviert der Knoblauchwirkstoff die NO-Synthase auch direkt (Das et al. 1995). Stickstoffmonoxid bewirkt eine Relaxation der glatten Muskelzellen, die Gefässe weiten sich und der Blutdruck sinkt. Dieser Prozess wird durch diätetische Faktoren (Mangel an Folsäure, Vitamin B6 und/oder B12) oder genetische Faktoren (Gendefekte der Methylentetrahydrofolat-Reduktase, der Cystathionin- β -Synthase) beeinflusst (Wang, 2012), die ursächlich für die Entstehung der Hypertonie mitverantwortlich sein könnten. Auch ein Mangel an schwefelhaltigen Verbindungen könnte an der Genese der Hypertonie beteiligt sein, weshalb es Sinn macht, Knoblauch-Schwefelverbindungen exogen zuzuführen (Abb. 4).

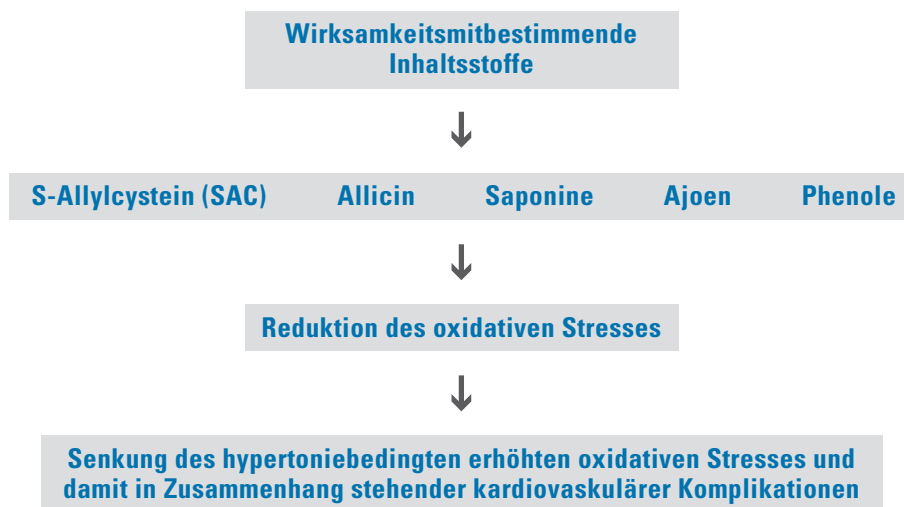


Abb. 4

Komponenten der blutdrucksenkenden Wirkung von Knoblauch (modifiziert nach Shouk et al., 2014).

Ein Zuviel an Hydrogensulfid ist ebenso schädlich wie ein Zuviel an Stickstoffmonoxid. Zwei Knoblauchzehen pro Mahlzeit (oder eine äquivalente Menge einer Zubereitung aus Knoblauch) scheinen für die Aufrechterhaltung der Gefäßfunktion optimal zu sein (Wang, 2012). Lediglich bei Patienten mit einem genetischen Methylentetrahydrofolatreduktase-Defekt und übersteigter Hydrogensulfid-Produktion könnte die exogene Zufuhr von Schwefelverbindungen mit Knoblauch von Nachteil und thrombosefördernd sein (D'Emmanuele et al., 2013). Auch über die Senkung des Homozysteins besitzt Knoblauch eine günstige Wirkung auf die kardiovaskulären Risikofaktoren (Yeh und Yeh, 2006). Ob darüber hinaus die Bildung von Angiotensin II (starker Vasokonstriktor) aus Angiotensin I über das Angiotensin Converting Enzyme (ACE) gehemmt wird und zur blutdrucksenkenden Wirkung des Knoblauchs beiträgt, wird diskutiert. Denn die experimentellen Untersuchungen wurden vor allem mit frischem Knoblauch durchgeführt, welches das instabile kaum bioverfügbare, aber ACE-hemmende Allicin (S-Allylcysteinsulfoxid) enthielt (Lawson und Gardner, 2005). Deshalb spricht der derzeitige Stand der wissenschaftlichen Untersuchungen eher dafür, dass Knoblauch seine Wirkung über die Hydrogensulfid-Produktion und Regulierung der NO-Produktion als über eine ACE-Hemmung entfaltet. Zerkleinerter Knoblauch, wässrige und Alkoholextrakte senkten den Blutdruck bei Hunden, Meerschweinchen, Kaninchen und Ratten. Dies ging mit einer Senkung des peripheren Gefässwiderstands einher (NN, 2015, WHO, 1999). Knoblauchpulver senkte bei Ratten nicht nur den Blutdruck sondern verhinderte auch eine blutdruckbedingte Herzhypertrophie (Jacob et al., 1993) und verlängerte bei hypertensiven Ratten die Überlebensdauer (Brändle et al., 1997).

Auch für Extrakt aus gereiftem Knoblauch wurde nachgewiesen, dass er die Bildung des gefäßwirksamen Stickstoffmonoxids erhöht (Moriyama et al., 2006b). Vermutlich stimuliert das bioaktive S-Allylcystein

über das Enzym Cystathionin- γ -Lyase die Hydrogensulfid-Produktion (Chuah et al., 2007). Bei spontan hypertensiven Ratten, die im Alter von 3 Monaten über 10 Wochen entweder Extrakt aus gereiftem Knoblauch oder rohen Knoblauch erhielten, sank der systolische Blutdruck im Vergleich zu den Kontrolltieren bereits nach vierwöchigem Knoblauchzusatz zum Futter. Im Gegensatz zum rohen Knoblauch senkte Extrakt aus gereiftem Knoblauch auch den Pulsdruck und wurde von den Ratten besser vertragen als der rohe Knoblauch (Harauma und Moriguchi, 2006).

8.2. Cholesterinsenkende und antiatherogene Wirkung

Frischer Knoblauch, Knoblauchsafte, Extrakte aus gereiftem Knoblauch und das flüchtige Öl aus dem Knoblauch hemmen in *In-vitro*-Studien die Cholesterin-Biosynthese und besaßen bei Ratten, Kaninchen, Hühnern und Schweinen eine cholesterinsenkende und antiatherogene Wirkung (NN, 2015, WHO, 1999). Wässrige Extrakte hemmen in isolierten Leberzellen von Ratten und menschlichen HepG2-Zellen die Cholesterin-Biosynthese dosisabhängig (Gebhardt, 1993). Die orale Gabe von Allicin über 2 Monate senkte bei Ratten die Gesamtlipide und die Phospholipide sowie das Triglycerin und das Gesamtcholesterin (Augusti und Mathew, 1974). Eine Abnahme der Blutfette wurde bei Ratten auch nach intraperitonealer Gabe von Diallyldisulfid und Diallyltrisulfid beobachtet. Als Wirkungsmechanismus der Cholesterinsenkung wird neben der Hemmung der Cholesterin-Biosynthese (Borlinghaus et al., 2014, You et al., 2009) eine Hemmung der Low-Density-Lipoprotein-Aufnahme in die Zellen und eine gesteigerte Metabolisierung der Lipide durch Makrophagen diskutiert (Gonen et al., 2005). Allicin hemmt die Cholesterin-Biosynthese stärker als die meisten seiner schwefelhaltigen Abbauprodukte (Gebhardt und Beck, 1996). Bei Ratten, die über 6 Wochen zusätzlich zu einer cholesterinreichen Diät ein standardisiertes Knoblauchpulver erhielten, waren die Cholesterin- und Triglyceridkonzentrationen im Blut niedriger als bei den Kontrolltieren (und auch der systolische Blutdruck) (Ali et al., 2000). Knoblauchextrakt hemmt in arteriosklerotischen und in normalen Zellen aus der Aortenwand die Lipidsynthese über die Acyl-Coenzym A-Cholesterin-Acyltransferase (diese trägt zur Bildung von Cholesterylestern bei) und stimuliert die Cholesterylesterhydrolase (Orekhov und Tertov, 1997). Die Aufnahme des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins in die Zellen wurde gehemmt (Orekhov et al., 1995). Welche Rolle die Hemmung der Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A-Reduktase in den Leberzellen spielt und welche nachgeschalteten Prozesse beteiligt sind, muss in weiteren Studien geklärt werden. Im Tiermodell konnte die Rückbildung der arteriosklerotischen Veränderungen an der Aortenwand und an anderen Gefäßen demonstriert werden (Durak et al., 2002, Sovová und Sova, 2004, Zalejska-Fiolka et al., 2007). Roher Knoblauch war wirksamer als gekochter Knoblauch (Munday et al., 1999, Gorinstein et al., 2006). Es wird vermutet, dass bei langfristiger Zufuhr von frischem Knoblauch die Expression des intestinalen mikrosomalen Triglyceridtransfer-Proteins gehemmt wird und damit die Sekretion der Chylomikronen (Lipoproteinpartikel von 0,5 bis 1,0 μm Durchmesser) aus dem Darm in das Blut (Lin et al., 2002). Ein wässriger Knoblauchextrakt erhöhte bei Ratten den Abbau von Cholesterol zu Gallensäuren (Rajasree et al., 1999).

Doch nicht bei allen Tierversuchen konnte die lipidsenkende Wirkung demonstriert werden (WHO, 1999). So sanken zum Beispiel auch bei Mäusen mit einem Gendefekt unter fettreichem Futter nach Zugabe von Allicin, Diallyl-Disulfid und zwei verschiedenen, auf Alliin standardisierten Knoblauchpulvern in einer Dosis bis 45 mg/kg Körpergewicht die Lipide im Serum nicht (Espirito Santo et al., 2004). Weitere Untersuchungen müssen klären, was die Ursache des Nicht-Ansprechens auf Knoblauch ist.

Extrakt aus gereiftem Knoblauch hemmt die Cholesterin-Biosynthese in Leberzellkulturen dosisabhängig, bei einer Konzentration von 0,4 mM bis zu 87%, während das wirksamkeitsmitbestimmende S-Allyl-Cystein die Cholesterolsynthese nur bis 25% hemmt (Yeh und Yeh, 1994). Andere Inhaltsstoffe, die zur Cholesterinsynthese beitragen, sind S-Äthylcystein und S-Propylcystein. γ -Glutamyl-S-allylcystein, γ -Glutamyl-methylcystein und γ -Glutamyl-S-propylcystein sind weniger wirksam, Alliin, S-Allyl-N-acetylcystein, S-Allylsulfonylalanin und S-Methylcystein waren unwirksam (Liu und Yeh, 2000). Bei der vergleichenden *In-vitro*-Untersuchung von 4 wasserlöslichen Inhaltsstoffen (S-Allylcystein, N-Acetyl-S-Allylcystein, Alliin und S-Allylmercaptocystein) auf die Kupfer-induzierte LDL-Oxidation wirkten alle Substanzen antioxidativ (Abb 5, modifiziert nach Lau, 2001). Zwar hemmten die lipidlöslichen Schwefelverbindungen des Knoblauchs (Diallylsulfid, Diallyldisulfid, Diallyltrisulfid, Dipropylsulfid und Dipropyltrisulfid) die Cholesterinsynthese in niedrigeren Konzentrationen als die wasserlöslichen Schwefelverbindungen des gereiften Knoblauchs, sie waren aber in höheren Konzentrationen zelltoxisch. Die wasserlöslichen Verbindungen (ausgenommen des S-Allylmercaptocystein) waren dagegen gemessen am Laktatdehydrogenase-Verlust der Zellen nicht toxisch (Yeh und Liu, 2001).

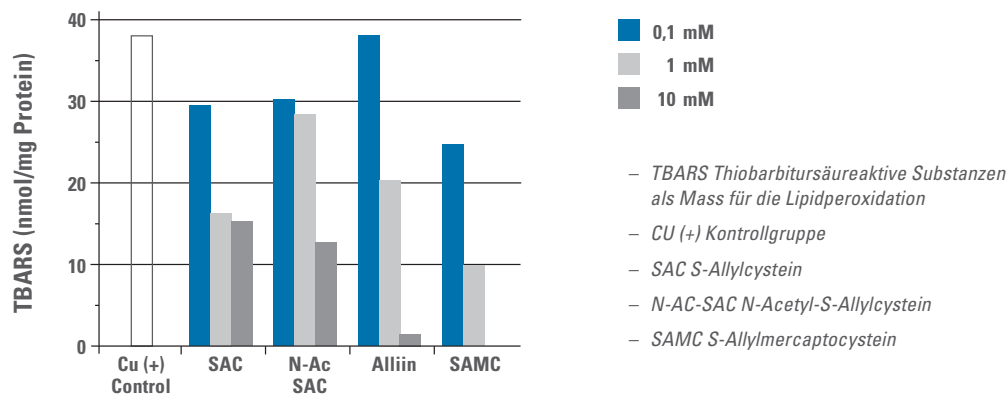


Abb. 5

Wirkung verschiedener wasserlöslicher wirksamkeitsbestimmender Inhaltsstoffe aus gereiftem Knoblauch auf die kupferinduzierte LDL-Oxidation.

«Advanced glycation endproducts» entstehen im Körper durch nichtenzymatische Glykierung. Sie tragen u.a. zur Beeinträchtigung der Endothelfunktion bei Arteriosklerose bei. Extrakt aus gereiftem Knoblauch und seine Leitsubstanz S-Allylcystein hemmen die Bildung dieser Substanzen (Ahmad et al., 2007), was zur Verbesserung der Endothelfunktion beiträgt.

Die Expression des CD36 Scavenger-Rezeptors in Makrophagen führt zu einer raschen Aufnahme von oxidiertem LDL in den Zellen, die sich dann in Schaumzellen umwandeln. Homozystein stimuliert die Expression des CD36 Scavenger-Rezeptors. Extrakt aus gereiftem Knoblauch hemmt die durch Homozystein stimulierte Expression dieses Scavenger-Rezeptors *in vitro*, was auf antisklerotische Wirkung hinweist (Ide et al., 2006, Morihara et al., 2010, 2011b).

Extrakt aus gereiftem Knoblauch normalisierte die Stickstoffmonoxid-Expression aus dem Gefäßendothel, indem es eine Abnahme der Tetrahydrobiopterinkonzentration verhinderte, das seinerseits vor einer endothelialen Dysfunktion und der Arteriosklerosebildung schützt (Weiss et al., 2013). Schwarzer Knoblauchextrakt (0,5% bzw. 1,5%) senkte dosisabhängig die Lipidkonzentrationen im Blut von Ratten unter fettreicher Diät (Ha et al., 2015) und schützte bei Ratten über die fett-senkende Wirkung vor einem durch Fruktose induziertem metabolischen Syndrom (Al-Rasheed et al., 2014). Bei übergewichtigen Ratten steigerte Extrakt aus gereiftem Knoblauch zusätzlich zum Bewegungsprogramm die Gewichtsabnahme (viszerales Fett, Lebergewicht) und senkte die Triglyzeridkonzentrationen im Serum (Seo et al., 2012a).

Bei Kaninchen wurde die Gefäßwand der rechten A. carotis mit einem Ballonkatheter verletzt, um eine Intimaverdickung zu provozieren. Unter 1% Cholesterinzusatz zum Futter stieg die Intimadicke im Vergleich zur Gruppe mit normalem Futter um das 6fache an. Bei Gabe von Standardfutter beeinflusste Extrakt aus gereiftem Knoblauch die Gefäßveränderungen nicht wesentlich. Nach Cholesterinzusatz zum Futter waren die Gefäßwandverdickungen und Fetteinlagerungen in die Gefäßwand deutlich reduziert (Efendy et al., 1997). *In vitro* wurde die Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen durch den Extrakt gehemmt (Efendy et al., 1997). Nach 6 Wochen cholesterinreicher Diät, reduzierte der Extrakt aus gereiftem Knoblauch die Fettablagerungen in der Aortenwand um 64%. Auch waren die durch den Ballonkatheter gesetzten Intimaverletzungen der Carotis um 50% weniger mit Lipid angereichert (Campbell et al., 2001). *In vitro* veränderte der Extrakt die Form der glatten Muskelzellen und hemmte ihre Proliferation. Darüber hinaus hemmte der Extrakt die Akkumulation von Cholesterin in kultivierten Makrophagen, ohne dabei die Expression von Adäsionsmolekülen auf der Oberfläche der Endotheliumzellen oder das Andocken von Leukozyten zu beeinflussen (Campbell et al., 2001). Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um den genauen Wirkungsmechanismus aufzuklären.

Im Tiermodell der Arteriosklerose (Mäuse mit einem Gendefekt des Apolipoproteins E, die zu viel Cholesterin produzieren) reduzierte Extrakt aus gereiftem Knoblauch nach 12 Wochen die arteriosklerotischen Plaques um 22% und senkte das Gesamtcholesterin und die Triglyzeride im Serum um etwa 20% (Morihara et al., 2016).

Bei Endothelzellen aus Pulmonalarterien, die mit der Leitsubstanz S-Allylcystein vorbehandelt wurden, war nach Zugabe von oxidiertem Low-Density-Lipoprotein die Laktatdehydrogenase-Freisetzung (Index der Membranschädigung) verringert, ebenso die LDL-induzierte Freisetzung von Peroxiden und das durch LDL reduzierte Gluthation war erhöht. Dies weist ebenfalls auf die antiatherogene Wirkung der Leitsubstanz (Ide und Lau, 1999).

8.3. Blutzuckersenkende Wirkung

Tierexperimentell (bei Kaninchen, Ratten und Meerschweinchen) gibt es Hinweise zur blutzuckersenkenden Wirkung der Knoblauch-Schwefelverbindungen (Mikail et al., 2015). Wirksam sind vor allem die flüchtigen Substanzen wie Allicin, Diallyldisulfid, Diallyltrisulfid, Diallylsulfid, Ajoen, aber auch S-Allylcystein, und Allylmercaptan. Bei Ratten mit durch Alloxan induziertem Diabetes wurde durch Knoblauch die Expression verschiedener Zytokine gehemmt (Abel-Salam, 2012). Zubereitungen aus Knoblauch reduzierten auch mehr oder weniger die Insulinresistenz (Padiya und Banerjee, 2013). Dies untermauert die kardioprotektive Wirkung des Knoblauchs.

Bei Ratten mit Diabetes konnte durch rohen und gekochten Knoblauch, nicht aber durch Extrakt aus gereiftem Knoblauch, der Blutzucker gesenkt werden (Sarkaki et al., 2013). Aber bei Ratten mit stress-induzierter Hyperglykämie verhinderte Extrakt aus gereiftem Knoblauch den Blutzuckeranstieg, ohne die Insulinsekretion zu beeinflussen (Kasuga et al., 1999). Aufgrund seiner stärkeren antioxidativen Wirkung übertraf die Wirkung des schwarzen Knoblauchs im Tiermodell des Typ II-Diabetes die des normalen Knoblauchs (Colin-Gonzalez et al., 2015, Lee et al., 2009).

8.4. Gerinnungshemmende Wirkung

Eine der gerinnungshemmenden Schwefelsubstanzen im Knoblauchölmazerat ist neben Diallyltrisulfid das Methylallyltrisulfid. Es hemmte die durch Kollagen, Arachidonsäure, Epinephrin, Thrombin und ADP induzierte Thrombozytenaggregation (Agriga et al., 1981). Methylallyltrisulfid hemmte ausserdem die Hydroperoxidase-Aktivität der Prostaglandin-Endoperoxid-Synthase und die Bildung von Thromboxan A₂, das die Plättchenaggregation triggert (Agriga et al., 2000). Ajoen war die stärkste gerinnungshemmende Substanz im Knoblauch-Ölmazerat (Apitz-Castro et al., 1986 a und b). Aber aufgrund seiner geringen Konzentration besass es nur 13% der Wirkung von Diallyltrisulfid bzw. 3% der Wirkung des Allicins (Lawson et al., 1992). Bei einer vergleichenden Untersuchung zur Thrombozytenaggregationshemmung *in vitro* war Knoblauchpulver ebenso wirksam wie rohes Knoblauch-Homogenat. Die Wirkung eines dampfdestillierten Knoblauchöls betrug 35% davon und die eines Knoblauch-Ölmazerats 12%. Extrakt aus gereiftem Knoblauch war bei diesem Experiment unwirksam (Lawson et al., 1992). Die Wirkung von Allicin übertraf die von Aspirin um das Doppelte (Borlinghaus et al., 2014).

Knoblauchölmazerat verstärkte im Tiermodell die Fibrinolyse und bewirkte eine Vasodilatation (Seki und Hosono, 2015). Wässrige und Alkoholextrakte steigerten die fibrinolytische Aktivität auch bei Tieren mit Arteriosklerose (Bordia und Verma, 1980).

Extrakt aus gereiftem Knoblauch hemmte *in vitro* die Aktivierung der Thrombozyten durch intrazellulären Anstieg des zyklischen AMPs und reduzierte die Interaktion von GlykoproteinIIb/IIIa mit Fibrinogen (Allison et al., 2012). Vermutlich wird auch der Calcium-Einstrom in die Thrombozyten gehemmt (Allison et al., 2006a). Der Wirkungsmechanismus ist komplex (Allison et al., 2006b). An der Verbesserung der Mikrozirkulation ist auch die Funktionsverbesserung der Erythrozyten durch Extrakt aus gereiftem Knoblauch beteiligt (Moriguchi et al., 2001).

8.5. Antioxidative und zellschützende Wirkung

Sowohl in Zellkulturen wie in Tiermodellen (z.B. streptozotocininduzierter Diabetes, Unterbindung der Herzdurchblutung) und in menschlichem Serum (*ex vivo in vitro*) konnte die antioxidative Wirkung schwefelhaltiger Knoblauchverbindungen demonstriert werden (Seki und Hosono, 2015, Mikail et al., 2013). Alle Zubereitungen aus Knoblauch besitzen unabhängig von ihrem Herstellungsprozess (roh, gekocht, gereift) eine ausgeprägte antioxidative Wirkung (Park et al., 2009).

Die antioxidative Wirkung von Extrakt aus gereiftem Knoblauch und seinen wasserlöslichen Schwefel-Inhaltsstoffen ausserhalb des Organismus ist gut untersucht (Imai et al., 1994, Lau, 2001, Ho et al., 2001, Morihara et al., 2011, Wang et al., 2015). Extrakt aus gereiftem Knoblauch war wirksamer als die Leitsubstanz S-Allylcystein (Asdaq, 2015). Der Polyphenolgehalt des Extrakts trägt zur antioxidativen Wirkung

bei (Nencini et al., 2011). Der antioxidative Wirkungsmechanismus ist komplex: Abfangen freier Radikale, Induktion antioxidativer Enzyme, Aktivierung des Nrf2 Faktors (Hauptregulators des zellulären Redox-Zustands), Hemmung pro-oxidativer Enzyme, Chelat-Wirkung (Colín-González et al., 2012, Maldonado et al., 2011, Borek, 2001). In Zellkulturen hemmte Extrakt aus gereiftem Knoblauch die durch Cadmium induzierte Produktion freier Radikale (Lawal und Ellis, 2011). Auf isolierte Gefäßendothelzellen wirkte der Extrakt protektiv, indem er das Verhältnis von oxidiertem Glutathion zu reduziertem Glutathion zugunsten des reduzierten Glutathions verschob (Weiss et al., 2013). Ausserdem wurde die Expression antioxidativ wirkender Enzyme stimuliert (Hiramatsu et al., 2016).

Eine Inkubation von Erythrozyten mit Peroxynitrit führt zur Hämolyse. Eine gleichzeitige Inkubation mit Extrakt aus gereiftem Knoblauch verhinderte die Membranschädigung der Erythrozyten (Moriyama et al., 2005). Erythrozyten von Patienten mit Sichelzellanämie können mit einem Spezialverfahren so verändert werden, dass sie den Sichelzellanämie-ähnlich werden. Eine Inkubation dieser Zellen in Plasma von Probanden, die Extrakt aus gereiftem Knoblauch eingenommen hatten, hemmte im Spezialverfahren die Erythrozytenveränderung. Dies könnte darauf weisen, dass der Extrakt bei Patienten mit Sichelzellanämie die Krisen und die Anämie beeinflussen könnte (Ohnishi und Ohnishi, 2001).

Bei Ratten mit streptozotocininduziertem Diabetes verhinderte S-Allylcystein die durch oxidativen Stress ausgelöste erektile Dysfunktion (Yang et al., 2013b).

8.6. Hepatoprotektive Wirkung

Extrakt aus schwarzem Knoblauch hemmte die fettinduzierte Leberschädigung bei Nagern (Shin et al., 2014). Darüber hinaus besaßen der Extrakt (Shin et al., 2014) und seine Leitsubstanz S-Allylcystein (Kodai et al., 2007) eine leberschützende Wirkung bei Gabe von Tetrachlorkohlenstoff und D-Galactosamin, ohne deren Schädigung auf das hepatobiliäre System und die Sekretion der alkalischen Phosphatase zu beeinflussen. Bei Ratten wirkte schwarzer Knoblauch aufgrund seiner starken antioxidativen Wirkung auch bei gleichzeitiger Gabe toxischer Mengen von Alkohol hepatoprotektiv (Kim et al., 2011b). Durch Hefe-Fermentierung anstelle von normaler Gärung konnte bei übergewichtigen Mäusen mit Diabetes eine noch stärkere hepatoprotektive und nephroprotektive Wirkung erzielt werden (Jung et al., 2011). Die Leitsubstanz S-Allylcystein spielt dabei eine massgebliche Rolle (Takemura et al., 2013) und schützte bei Ratten auch vor einer durch Schweineserum induzierten Leberfibrose (Shinkawa et al., 2009).

8.7. Nephroprotektive Wirkung

Gemessen an histomorphologischen und elektronenmikroskopisch erhobenen Parametern besserte Extrakt aus gereiftem Knoblauch die durch Cisplatin (Nasr und Saleh, 2014, Youssef Nasr und Al Shahat, 2015) oder Gentamycin (Maldonado et al., 2003) induzierte Nierenschädigung bei Ratten. Der Extrakt und die Leitsubstanz S-Allylcystein hemmten an isolierten Nierenzellen von Schweinen die durch Gentamycin induzierte Zellschädigung (Velasco-Velázquez et al., 2006). Beide senkten bei nephrektomierten Ratten den erhöhten Blutdruck, das Ausmass der histologischen Nierenschädigung, oxidative Parameter im Blut (die induzierbare NO-Synthase, 3-Nitrotyrosin, Poly(ADP-Ribose), P22phox, Gp91phox) und erhöhten die Aktivität der Superoxid-Dismutase (Cruz et al., 2007). Auch eine durch Cyclosporin A induzierte Nierenschädigung war gemessen am Anstieg von Harnstoff und Kreatinin und den histologischen Veränderungen geringer ausgeprägt, wenn der Extrakt drei Tage vor der Cyclosporin-Gabe verabreicht wurde (Wongmekiat und Thamprasert, 2005).

Ebenso wurde bei Mäusen mit durch Cyclophosphamid induzierter hämorrhagischer Cystitis durch S-Allylcystein die Entzündung gebessert, wenn auch nicht vollständig. Die durch das Cyclophosphamid erhöhten oxidativen Stressparameter waren reduziert (Bhatia et al., 2008).

8.8. Darmprotektive Wirkung

NSAR-induzierte Magengeschwüre heilten bei Ratten unter Extrakt aus gereiftem Knoblauch dosisabhängig ab. Die mit der Indomethazingabe einhergehenden erhöhten Plasmakonzentrationen von Malondialdehyd, der Myeloperoxidase und des TNF- α normalisierten sich und das Gesamt-Glutathion, die Superoxid-Dismutase und die Katalase stiegen an (Badr und Al-Mulhim, 2014). Der Schweregrad einer durch Methotrexat (Yüncü et al., 2006) oder 5-Fluorouracil (Horie et al., 2001) induzierten Dünndarmschädigung war bei gleichzeitiger Gabe des Extrakts aus gereiftem Knoblauch geringer ausgeprägt, ebenso die durch Methotrexat induzierte Darmzellschädigung *in vitro* (Horie et al., 2006, Li et al., 2009).

8.9. Kardioprotektive Wirkung

Im Modell der mit Isoproterenol induzierten Herzschädigung normalisierten sich durch Extrakt aus gereiftem Knoblauch und seiner Leitsubstanz S-Allylcystein die EKG-Veränderungen und die Serumkonzentrationen der erhöhten Lactat-Dehydrogenase im Blut (Parameter der toxischen Schädigung). Die Kreatinkinase-MB (mit M- und B-Untereinheit) im Homogenat des Herzgewebes post mortem war signifikant geringer (Avula et al., 2014). Bei salzempfindlichen Ratten mit Bluthochdruck besserte der über 18 Wochen verabreichte Extrakt die linksventrikuläre Herzdysfunktion und die interstitielle Fibrosebildung im Ventrikel (sog. kardioprotektive Wirkung), ohne dass der systolische Blutdruck gesenkt wurde (Hara et al., 2013). Auf zellulärer Ebene hemmte Extrakt aus gereiftem Knoblauch die toxische Wirkung von Doxorubicin auf Herzmuskelzellen (Alkreathy et al., 2012). Histopathologisch (Alkreathy et al., 2010) und elektronenmikroskopisch (Demirkaya et al., 2009) war die Herzschädigung bei den mit Extrakt behandelten Ratten geringer als bei den Kontrolltieren. Dagegen besaß der Extrakt im Gegensatz zu rohem Knoblauch bei Ratten mit durch Monocrotalin induzierter pulmonaler Hypertonie keine kardioprotektive Wirkung (Sun und Ku, 2006).

8.10. Neuroprotektive Wirkung

Bei Mäusen mit durch 1-Methyl-4-phenylpyridinium induziertem Dopaminverlust im Striatum (Tiermodell der Parkinsonkrankheit), die 17 Tage mit S-Allylcystein vorbehandelt wurden, war der Dopaminverlust im Striatum geringer und die Bewegungsfähigkeit bzw. das Bewegungsverhalten der Mäuse gebessert. Dies ging mit einem Anstieg der Aktivität der Cu-Zn-Superoxid-Dismutase einher. Es weist darauf hin, dass das Abfangen der Sauerstoffradikale beim induzierten Parkinson der Mäuse die Symptome bessert (Rojas et al., 2011). Ebenso blieb bei Ratten nach Gabe von S-Allylcystein 30 Minuten vor der Applikation des Neurotoxins Quinolinsäure die morphologische und funktionelle Integrität des Striatums erhalten (Pérez-Severiano et al., 2004).

Mit Extrakt aus schwarzem Knoblauch behandelte Ratten zeigten im Morris Wasserlabyrinth eine bessere Hirnleistung und die Anzahl neuronaler Zellen im Hippocampus war höher als bei den Kontrolltieren (Hermawati et al., 2015). Auch die Anzahl der Purkinje-Zellen im Kleinhirn war vermehrt, ohne dass aber bei den Ratten eine bessere Bewegungskoordination beobachtet werden konnte (Aminuddin et al., 2015). Im fokalen Ischämie-Modell war nach Gabe von Extrakt aus gereiftem Knoblauch und seiner Leitsubstanz S-Allylcystein die ödematöse Schwellung des Gehirns geringer ausgeprägt als in der Kontrollgruppe (Numagami et al., 1996, Cervantes et al., 2013). Dabei wird der Transkriptionsfaktor Nrf2 aktiviert (Shi et al., 2015). Auch die Expression von TNF α und Cyclooxygenase-2 (COX-2) war geringer als bei den Kontrolltieren (Colín-González et al., 2011). Die Vorbehandlung mit Extrakt aus gereiftem Knoblauch verhinderte den Anstieg von Nitrotyrosin und reduzierte den durch die Ischämie ausgelösten oxidativen Stress (Aguilera et al., 2010). Die zellprotektive Wirkung des Extrakts und seiner Leitsubstanz auf Nervenzellen wurde auch in mehreren Experimenten ausserhalb des Organismus demonstriert (Griffin et al., 2000, Ito et al., 2003, Kosuge et al., 2003, Orozco-Ibarra et al., 2016, Zhou et al., 2014). Beide hemmten die Caspase-3-Aktivierung dosisabhängig, so dass die zum Zelltod führende Apoptose verhindert wurde (Peng et al., 2002, Jackson et al., 2002). In-vitro-Untersuchungen an Hirnzellkulturen stehen im Einklang damit (Ishige et al., 2007). Darüber hinaus hemmte S-Allylcystein Calpain, die Ca²⁺-abhängige Cysteinprotease (Imai et al., 2014). Bei Mäusen (Mukherjee et al. 2013, Jeong et al., 2013) und bei SA-Mäusen (senescence accelerated-Mäusen, die vorzeitig altern (Moriguchi et al., 1997)), konnte durch Extrakt aus gereiftem Knoblauch (Moriguchi et al., 1996) und S-Allylcystein (Nishiyama et al., 2001) der Alterungsprozess retardiert, das Lernvermögen verbessert und die Gedächtnisleistung verbessert werden. Die Lebensdauer der Ratten wurde verlängert (Moriguchi et al., 1994).

Bei der Alzheimer-Erkrankung degenerieren die Nervenzellen. Im Gehirn der Betroffenen finden sich Plaques, die aus fehlerhaft gefalteten Beta-Amyloid-Peptiden bestehen. Fehlerhafte Tau-Proteine lagern sich an, die in der Folge durch eine Signalkaskade eine chronische Entzündung auslösen bis zum Zelltod. Die möglichen Interaktionen von Extrakt aus gereiftem Knoblauch und seiner Leitsubstanz S-Allylcystein in diesem Prozess sind bei Ray et al., (2011a) und Colin-Gonzalez et al. (2015) zusammengefasst. Die neuroprotektive Wirkung des Extrakts wurde auch bei Mäusen im Alzheimer-Modell mit geringen und fortgeschrittenen β -Amyloid-Plaques im Gehirn (Chauhan und Sandoval, 2007) und nach Rückenmarksverletzung (Cemil et al., 2012) demonstriert. Im Tiermodell der Alzheimererkrankung (Alzheimer's amyloid precursor protein-transgenic mice) stieg durch Vorbehandlung mit 2%igem Extrakt aus gereiftem

Knoblauch im Futter oder durch Zusatz von 20 mg/kg S-Allylcystein unabhängig voneinander das synaptosomal-assoziierte Protein von 25kDa und das Synaptophysin um etwa 70% an, was mit einer Besserung der induzierten Veränderungen im Gehirn einherging (Ray et al., 2011b). Extrakt aus gereiftem Knoblauch war wirksamer als S-Allylcystein, das stärker wirksam war als Diallyldisulfid (Chauhan, 2006).

Bei Ratten unter Ausdauertraining am Laufband, senkte Extrakt aus gereiftem Knoblauch den oxidativen Stress, verbesserte die Sauerstoff- und Glukoseversorgung des Gehirns und verbesserte so die Einschränkungen durch körperliche Erschöpfung (Moriyama et al., 2006).

8.11. Antiproliferative Wirkung

Diallyltrisulfid besitzt auf Colonkrebszellen *in vitro* wie *in vivo* eine ausgeprägte zytotoxische und antiproliferative Wirkung (Lai et al., 2012, Yu et al., 2012). Diallyldisulfid hemmte *in vitro* die Proliferation von Prostatakarzinomzellen (Arunkumar et al., 2006). Die antikanzerogene Wirkung wurde auch an menschlichen Leukämiezellen (Choi et al., 2012) und anderen Krebszellen demonstriert. Die krebshemmende Wirkung wurde an induzierten Karzinomen und durch reduzierte Metastasenbildung im Tiermodell verifiziert (Mikaili et al., 2013). Allicin ist wegen seiner Instabilität nicht zur Behandlung von Krebsleiden geeignet (Borlinghaus et al., 2014). Vermutlich tragen eine Eiweissfraktion und Alliin aus dem Knoblauch zur antikanzerogenen Wirkung bei (Arreola et al., 2015).

In Prostatakrebs-, Leukämie-, Neuroblastom- und Brustkrebs-Zellkulturen besaßen die wasserlöslichen Schwefelverbindungen eine antiproliferative (Welch et al., 1992, Li et al., 1995, Pinto et al., 1997, Sigounas et al., 1997), aber keine zellschädigende Wirkung (Liu et al., 2000, Amagase, 2006). Im Methylthiazolyltetrazolium-Assay war Extrakt aus gereiftem schwarzen Knoblauch bis zu einer Konzentration von 1000 µg/mL nicht toxisch und war viermal weniger zytotoxisch als Extrakt aus rohem Knoblauch. Er hemmte die durch Methotrexat induzierte Apoptose von epithelialen Zellen aus dem Rattendarm, die Proliferation menschlicher Magenkrebszellen und bei Mäusen auch von implantierten Magenkrebszellen (Wang et al., 2012). *In vitro* hemmte Extrakt aus gereiftem Knoblauch die Proliferation von zwei Darmkrebszellen unterschiedlich, was darauf weisen könnte, dass nicht alle Darmtumoren auf Knoblauch ansprechen (Matsuura et al., 2006). Bei Ratten reduzierte der Extrakt die Anzahl durch Dimethylhydrazin induzierter Darmtumoren (Katsuki et al., 2006). Auch die antiproliferative Wirkung wird über die Caspase-Kaskade gesteuert (Sun et al., 2013). Ein Hexanextrakt aus gereiftem schwarzen Knoblauch hemmte über die Caspase-Kaskade und Apoptose-Induktion dosisabhängig die Proliferation von Leukämiezellen (Park et al., 2014). Ebenso wurde die Proliferation von HT29-Coloncarcinom-Zellen durch Induktion der Apoptose gehemmt (Dong et al., 2014). Aus einer experimentellen Studie geht hervor, dass Extrakt aus schwarzem Knoblauch Lewis Lungenkrebszellen empfindlicher auf Bestrahlung machte (Yang et al., 2013). Das Wachstum implantierter Fibrosarkomzellen bei Mäusen wurde gehemmt und die Überlebenszeit der Tiere verlängert (Fallah-Rostami et al., 2013). Der Extrakt erhöhte bei Mäusen die Aufnahme von Doxorubicin in die Tumorzellen, ohne mit der Wirksamkeit des Zytostatikums zu interagieren (Alkreaty et al., 2012). Im Ratten-Modell des durch Diethylnitrosamin induzierten Leberkarzinoms hemmte Extrakt aus gereiftem Knoblauch die Bildung präneoplastischer Veränderungen und deren Proliferation (Uda et al., 2006). Aber beim mit Methylnitrosourea induziertem Brustkrebs bei Ratten hemmte eine 18-wöchige Behandlung mit der Leitsubstanz S-Allylcystein das Tumorstadium nicht (Cohen et al., 1999).

8.12. Antientzündliche und immunstimulierende Wirkung

Auch zur antientzündlichen Wirkung gibt es viele Untersuchungen auf zellulärer Ebene sowie tierexperimentelle Untersuchungen (Arreola et al., 2015, Mikail et al., 2015). Das im Knoblauch enthaltene Thiocremone ist an dieser Wirkung beteiligt (Ban et al., 2009).

Auf die immunstimulierende Wirkung von Knoblauch weisen auf zellulärer Ebene die Modulation der Zytokinsekretion und die Aktivierung der Phagozytose. In Tierversuchen konnte eine Stimulierung der Antikörperbildung demonstriert werden (Borlinghaus et al., 2014, Arreola et al., 2015). Vieles spricht dafür, dass das Immunsystem an der krebshemmenden Wirkung von Knoblauch mitbeteiligt ist: Knoblauch stimulierte analog der Immuntherapie mit dem Bacillus Calmette-Guérin (eines attenuierten Stammes des humanpathogenen Tuberkuloseerregers *Mycobacterium bovis*) nicht nur die Proliferation der Lymphozyten und Makrophagen und deren Phagozytoseaktivität, sondern stimulierte auch die Infiltration von Makrophagen und Lymphozyten in das Tumorgewebe, induzierte eine Milzhypertrophie, stimulierte die Expression von Interleukin-2, TNF- α und Interferon- γ und stimulierte die natürlichen Killerzellen des weissen Blutbilds und ihre Aktivität (Lamm et al., 2001)

Auch ein lipophiler Extrakt aus dem schwarzen Knoblauch besass eine starke antientzündliche Wirkung *in vitro* (Lee et al., 2011). Extrakt aus gereiftem roten Knoblauch besserte akute Lungenentzündungen bei Mäusen, in dem er die durch die Entzündung hochregulierte Hämoxygenase-1-Expression hemmte (Park et al., 2012). Extrakt aus schwarzem Knoblauch hemmte in mit Lipopolysaccharid (LPS)-stimulierten Makrophagen dosisabhängig die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO), TNF- α und Prostaglandin-E₂. Die Expressionen der induzierbaren NO-Synthase, der TNF- α -mRNA und von COX-2 waren verringert. Die antientzündliche Wirkung des Extrakts entsprach der des Extrakts aus rohem Knoblauch im nicht toxischen Bereich von 250 μ g/mL. Beide Extrakte hemmten auch die LPS-stimulierte mitogen-aktivierte Proteinkinase und die Nuklearfaktor- κ B-Bildung. Bei Mäusen konnte die Hemmung der TNF- α und Interleukin-6-Produktion im Serum nachgewiesen und ein LPS-induzierter lethaler Schock vermieden werden (Kim et al., 2014).

An isolierten Immunzellen war die immunstimulierende Wirkung des Extrakts stärker wirksam als die von Extrakt aus rohem Knoblauch (Purev et al., 2012). Extrakt aus gereiftem Knoblauch stimulierte bei Mäusen die tumorbedingte Immunsuppression gemessen an der Stimulation der Zytokinexpression (Larypoor et al., 2013).

Chromatographisch konnten zwei Proteine aus Extrakt von gereiftem Knoblauch gewonnen werden, die *in vitro* eine immunmodulierende Wirkung besaßen (Chandrashekar und Venkatesh, 2009). Die immunstimulierende Wirkung von gereiftem Knoblauch war stärker als die von rohem Knoblauch (Mikaili et al., 2013). Bei Mäusen, denen Ovalbumin als Antigen verabreicht wurde, war die Fruktan-Fraktion eines Extrakts aus gereiftem Knoblauch stärker wirksam als der Gesamtextrakt (Chandrashekar et al., 2012). Im psychischen Stress-Modell bei Mäusen verhinderte Extrakt aus gereiftem Knoblauch die stressbedingte Immunsuppression gemessen an der Zahl der Killerzellen im weissen Blutbild (Kyo et al., 2001). Bei Mäusen hemmte er die durch lokal verabreichtes Picrylchlorid induzierte Ohrschwellung und den Immunoglobulin E- Anstieg nach intravenöser Gabe von Antitrinitrophenyl-Antikörpern. Er hemmte das Wachstum implantierter Krebszellen (Sarkom, Lunge) und steigerte die Produktion der Killerzellen in der Milz der Mäuse (Kyo et al., 1997). Gereifter schwarzer Knoblauch, ein lipophiler Extrakt daraus und eine Fraktion des Extrakts hemmten in RBL-2H3-Zellen die Ig-E-vermittelte allergische Reaktion über verschiedene Mediatoren des Immunsystems (Yoo et al., 2014). Nach dreimaliger intraperitonealer Injektion von Extrakt aus gereiftem Knoblauch hatte bei Mäusen mit allergischen Atemwegsinfektionen der prozentuale Anteil der eosinophilen Zellen in der bronchialen Spülflüssigkeit, die Anzahl der peribronchial vorhandenen Eosinophilen und die IgG-1-Konzentrationen in der Spülflüssigkeit und im Serum abgenommen sowie das Ausmass der peribronchialen und perivaskulären Entzündung. Es wird vermutet, dass Extrakt aus gereiftem Knoblauch direkt oder indirekt die Funktion der Mastzellen, der Basophilen und der aktivierten T-Zellen beeinflusst, die alle an der allergischen Kaskadenreaktion (inklusive der Entzündung) beteiligt sind (Zare et al., 2008).

8.13. Spasmolytische Wirkung

Knoblauchextrakt wirkte krampflösend bei durch Acetylcholin, Prostaglandin E₂ und Barium induzierten Muskelkontraktionen (Gaffen et al., 1984). Knoblauchsaft relaxierte die glatten Muskelzellen aus dem Meerschweinchendarm, dem Kaninchenherzen und -dünndarm und dem Rattendarm und -magen (Aqel et al., 1991, Rashid et al., 1986). An isolierten Aorten von Meerschweinchen und Ratten und der Trachea von Kaninchen hemmten Knoblauchsaft und Knoblauchpulver die durch Norepinephrin, Acetylcholin und Histamin induzierten Kontraktionen (Aqel et al., 1991, Rashid et al., 1986, Oztürk et al., 1994). An isolierten Gefässmuskelzellen menschlicher Koronararterien senkten Allicin und Ajoen den Gefässtonus um 24 bzw. 11% (Siegel et al., 1998).

8.14. Antimikrobielle Wirkung

Die viruzide Wirkung von Knoblauch-Schwefelverbindungen nimmt in folgender Reihenfolge ab: Ajoen > Allicin > Allylmethylthiosulfinat > Methylallylthiosulfinat (Weber et al., 1992). Empfindlich auf Knoblauchextrakte sind auch das menschliche Cytomegalovirus, das Influenza B-Virus, die Herpes simplex-Viren Typ 1 und 2, das Parainfluenza-Virus Typ 3, das Vaccinia-Virus, das Vesicular Stomatitis-Virus, das menschliche Rhinovirus Typ 2 (Ankri und Mirelman, 1999) und Erkältungsviren (Josling, 2001). Im Tierversuch konnte die antivirale Wirkung nach intranasaler Inokulation mit dem Influenzavirus nachgewiesen werden, wie auch die gesteigerte Produktion neutralisierender Antikörper nach der Impfung. Die Schwefelverbindungen aktivierten u.a. die natürlichen Killer-Zellen, die die virusinfizierten Zellen zerstören (Mikaili et al., 2013).

Knoblauch besitzt eine starke antibakterielle Wirkung gegen Gram-negative, Gram-positive und säurefeste Bakterien (u.a. gegen *Staphylococcus aureus*, *Shigella sonnei*, *Erwinia carotovora*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pasteurella multocida*, *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Bacillus* und *Proteus* species (Borlinghaus et al., 2014, Mikaili et al., 2013).

Wässrige und lipophile Extrakte (Auszugsmittel Alkohol, Chloroform) besaßen eine unterschiedliche Wirkung auf die Keime: Nosokomiale Infektionen sprachen gut auf wässrigen Knoblauchextrakt an (EL-Mahmood, 2009). Dagegen war ein Alkoholextrakt auf *Escherichia coli* und *Salmonella typhi* stärker wirksam (Ankri und Mirelman, 1999). Allicin wirkte auch gegen multiresistente Stämme von *E. coli* (Ankri und Mirelman, 1999) und *Mycobacterium tuberculosis*. Die flüchtige Schwefelverbindung besaß auch eine starke antimykotische Wirkung gegen *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae* und gegen *Aspergillus fumigatus* in vitro und in vivo (Mikaili et al., 2013). Weitere Details zur antibakteriellen, antimykotischen und antiparasitären Wirkung sind in Mikail et al. (2013) und Foroutan-Rad et al. (2015) zusammengefasst.

8.15. Andere Wirkungen

Eine experimentelle Studie weist darauf hin, dass ein lipophiler Extrakt aus gereiftem schwarzen Knoblauch die gestörte Zellfunktion in Endometriosezellen normalisieren könnte (Kim et al., 2013).

In einer vergleichenden Untersuchung wurden 4 Zubereitungen aus Knoblauch (roh, erhitzt, dehydriertes (getrocknetes) Pulver und Extrakt aus gereiftem Knoblauch) in drei Tiermodellen untersucht. Der Extrakt aus gereiftem Knoblauch war allen anderen Zubereitungen überlegen, indem er nicht nur die toxisch reduzierte Spermatogenese wiederherstellte, sondern auch die Impotenz besserte. Er hemmte die durch Acetaldehyd induzierte Zelltoxizität und das Wachstum implantierter Tumorzellen, während die anderen Zubereitungen nur zum Teil wirksam waren (Kasuga et al., 2001).

Eine weitere Studie an Küken weist auf eine beschleunigte Wundheilung durch topische Applikation einer Lösung, die Extrakt aus gereiftem Knoblauch enthielt (Ejaz et al., 2009).

9. Humanpharmakologische Untersuchung

9.1. Blutdrucksenkende Wirkung

Um den Wirkungsmechanismus der über Stickstoffmonoxid (NO) gesteuerten Blutdrucksenkung zu untersuchen, erhielten 100 Probanden über verschiedene Zeiträume 2 g frischen Knoblauch pro Tag. Mit dem Plasma-NO-Anstieg war ein Anstieg von Interferon- α assoziiert, der über die Einnahme – bis zu 7 Tagen – anhielt (Bhattacharyya et al., 2007).

In eine Pilotstudie wurden 23 Probanden mit erhöhtem Cholesterin (>5.98 mmol/L) einbezogen. Sie wurden in eine hypertensive (N=13) und eine normotensive Gruppe geteilt. Vor und nach 4-monatiger Behandlung mit 1 ml/kg eines wässrigen Extrakts entsprechend etwa 10g Knoblauch pro Tag wurde Blut entnommen und der Blutdruck gemessen. Nur bei den Patienten mit erhöhtem Blutdruck war der systolische und diastolische Blutdruck gesunken (Durak et al., 2004b).

9.2. Wirkung auf die Blutlipide und Homocystein

Bei 10 gesunden Probanden, die in einer randomisierten plazebokontrollierten, doppelblinden Cross-Over-Studie 600 mg Knoblauchpulver pro Tag erhielten, war nach 10 Wochen Einnahme des Pulvers das Gesamt-Cholesterin von 223 auf 214 mg/dl signifikant gesunken, während der Abfall der Triglyzeridkonzentration im Serum von 124 auf 118 mg/dl nicht die Signifikanz erreichte (Saradeth et al., 1994). Die Zufuhr von 900 mg Knoblauchpulver pro Tag ging im Vergleich zur Plazebozufuhr mit einer Hemmung des postprandialen Anstiegs der Triglyzeride einher. Über 6 Wochen eingenommen, waren die Nüchtern-Triglyzeridkonzentrationen im Serum niedriger als unter der Plazebobehandlung und das HDL2-Cholesterin im Serum zeigte einen Trend zu höheren Werten (Rotzsch et al., 1992).

Bei 23 Probanden mit Hypercholesterinämie hatte nach 4 monatiger Einnahme eines wässrigen Extrakts entsprechend etwa 10 g Knoblauch pro Tag die antioxidative Kapazität, die Resistenz zur Oxidation und die nichtenzymatische Superoxid-Radikalfänger-Eigenschaft im Serum zugenommen und das MDA im Serum abgenommen. Auch waren die Serumkonzentrationen des Gesamt-Cholesterins, des LDL-Cholesterin und Very Low Density Lipoprotein-Cholesterins und der Triglyzeride signifikant niedriger als vor der Extrakteinnahme und das HDL-Cholesterin signifikant höher (Durak et al., 2004b).

Bei 50 Probanden mit mässiger Hypercholesterinämie veränderte aber die tägliche Zufuhr von 900 mg Knoblauchpulver das Lipidprofil im Serum nicht: weder die HDL Cholesterin-Subklassen, Lipoprotein (a),

Apolipoprotein B, die postprandialen Triglyceride noch die LDL Cholesterin-Subklassen (Superko und Krauss, 2000). Auch in einer an 136 Probanden mit Hypercholesterinämie, die über 12 Wochen entweder Knoblauchextrakt standardisiert auf 1,12% Allicin oder 5,6 mg/Tablette erhielten, waren die Lipidwerte im Serum unverändert (Satitvipawee et al., 2003). Weitere Untersuchungen müssen jetzt klären, wie sich die Knoblauch-Responder von den Nicht-Respondern unterscheiden.

Bei Männern mit mässiger Hypercholesterinämie, die über 10 Monate 7,2 g Extrakt aus gereiftem Knoblauch pro Tag eingenommen hatten, war das LDL-Cholesterin tendentiell weniger empfindlich auf Oxidation (Steiner und Lin, 1998). In einer doppelblinden, Cross-Over-Studie an Gesunden, die über je 2 Wochen mit 1,2 g Extrakt aus gereiftem Knoblauch oder Plazebo behandelt wurden, konnte ex vivo-in vitro die Zunahme der Resistenz von LDL-Cholesterin gegenüber Oxidation demonstriert werden (Lau, 2001).

In einer randomisierten, plazebokontrollierten, doppelblinden Cross-Over-Studie erhielten 11 gesunde Versuchspersonen oral Methionin zur Erhöhung der Homocysteinkonzentration im Serum um das 4–5fache und entweder 1,2 g Extrakt aus gereiftem Knoblauch pro Tag oder Plazebo. Nach 6-wöchiger Extrakteinnahme war die induzierte Homocysteinkonzentration im Serum sehr viel niedriger. Die durch Homocystein ausgelöste mikrovaskuläre endotheliale Dysfunktion hatte sich weitgehend normalisiert (Weiss et al., 2006).

9.3. Gerinnungshemmende und rheologische Wirkungen

In einer plazebokontrollierten, randomisierten, doppelblinden Cross-Over-Studie wurde bei 12 gesunden Probanden die Wirkung von 800 mg Knoblauchpulver pro Tag untersucht. Nach 4 Wochen Behandlung hatten die spontane Thrombozytenaggregation und die Plasmaviskosität im Vergleich zu Plazebo signifikant abgenommen (Kiesewetter et al., 1991). In einer offenen Studie sank bei gesunden Teilnehmern unter Zufuhr von 3 g frischem Knoblauch pro Tag die Thromboxan B₂-Konzentration im Serum um 80% (Ali und Thomson, 1995). Bei Medizinstudenten nahmen nach täglicher Zufuhr von 10 g rohem Knoblauch über 2 Monate die Thrombozytenaggregation signifikant ab und die fibrinolytische Aktivität zu (Gadkari und Joshi, 1991). Auch bei Jugendlichen mit einem erhöhten Risiko für ischämische Attacken blieb unter Einnahme von 800 mg Knoblauchpulver pro Tag die Thrombozytenaggregation im Vergleich zur Plazebogruppe gehemmt (Kiesewetter et al., 1993). Bei Patienten mit Hypercholesterinämie war durch die Einnahme von Knoblauch-Extrakt, -Öl oder -Pulver die fibrinolytische Aktivität im Serum erhöht (Bordia et al., 1977, Harenberg et al., 1988). Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit steigerte sowohl roher wie gekochter Knoblauch die fibrinolytische Aktivität innerhalb von 6 Stunden nach der Einnahme um 72% (roh) bzw. 63% (gekocht). Beim Knoblauchverzehr über 4 Wochen stieg die fibrinolytische Aktivität stetig bis zu 85% (roher Knoblauch) bzw. 72% (gekochter Knoblauch) an. Die Wirkung wurde durch Erhitzen des Knoblauchs nicht zerstört (Chutani und Bordia, 1981).

Auch Extrakt aus gereiftem Knoblauch besass eine hemmende Wirkung auf die *ex vivo in vitro* mit ADP stimulierte Thrombozytenaggregation (Rahman und Billington, 2000). Am Wirkungsmechanismus ist ein Anstieg der zyklischen Nukleotide und eine Hemmung der Fibrinogenbindung sowie eine Formveränderung der Blutplättchen beteiligt (Rahman et al., 2016). In einer doppelblinden Cross-Over-Studie erhielten 34 Teilnehmer über je 2 Wochen 2400 mg, 4800 mg oder 7200 mg Extrakt aus gereiftem Knoblauch und ein Plazebo. Die *ex vivo in vitro* mit verschiedene Induktoren (Epinephrin, Kollagen, ADP) stimulierte Thrombozytenaggregation wurde durch die Einnahme des Knoblauchpräparats mehr oder weniger gehemmt, aber nicht bei allen Induktoren dosisabhängig. Während das Andocken der Thrombozyten an Fibrinogen bereits durch die niedrige Extraktosis gehemmt wurde, wurde das Andocken an den von Willebrandfaktor nur mit der hohen Extraktosis (7,2 g /Tag) gehemmt (Steiner und Li, 2001).

Unter Einnahme von 600–1200 mg Knoblauchpulver nahmen die Plasmaviskosität, die Plasminogenaktivatoraktivität und der Hämatokrit ab (Brosche und Platt, 1990). Unter Einnahme von 900 mg Knoblauchpulver stieg in einer randomisierten, plazebokontrollierten, doppelblinden Cross-Over-Studie der mittlere Durchmesser der Arteriolen im Vergleich zur Plazebobehandlung um 4,2% (der der Venolen um 5,9%) an (Wolf und Reim, 1990). Bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit stieg unter Einnahme von 900 mg Knoblauchpulver pro Tag über 4 Wochen die kapilläre Fließgeschwindigkeit der Erythrozyten an (Jung et al., 1991), die Plasmaviskosität und die Fibrinogenkonzentration im Blut nahmen ab. Eine Abnahme der Blutviskosität wurde auch bei gesunden Männern demonstriert (Galduróz et al., 2007). Doch nicht alle Studien konnten eine Hemmung der Thrombozytenaggregation (Morris et al., 1995) bzw. eine Verbesserung der Blut-Rheologie demonstrieren (WHO, 1999).

9.4. Antioxidative Wirkung

Bei 13 Senioren (mittleres Alter 71 Jahre) wurden vor und nach täglicher Zufuhr von Knoblauch 0,1 g/kg über einen Monat Stressparameter im Plasma analysiert. Die Konzentrationen von Malondialdehyd und Low-Density-Lipoprotein waren nach der Knoblauch-Einnahme signifikant niedriger und die antioxidativen Enzyme (Glutathion-Peroxidase, Superoxid-Dismutase) signifikant erhöht. Dies reflektiert die antioxidative Wirkung des Knoblauchs (Avici et al., 2008).

Bei 11 Patienten mit ausgeprägter Arteriosklerose und erniedrigter Stickstoffmonoxid-Synthese im Plasma waren die Plasmakonzentrationen nach sechsmonatiger Einnahme eines wässrigen Knoblauchextrakts (1 ml/kg entsprechend 0,2 g Knoblauch pro kg) angestiegen (Durak et al., 2007).

Die F₂-Isoprostane im Plasma und Urin sind ein anerkannter Marker für oxidativen Stress *in vivo*. Bei Rauchern waren die Konzentrationen von 8-Iso-Prostaglandin F_{2α} im Plasma um 58%, im Urin um 85% höher als bei Nichtrauchern. Vierzehn Tage nach Einnahme eines Extrakts aus gereiftem Knoblauch hatten die Konzentrationen um 29% (Plasma) und 37% (Urin) abgenommen. 2 Wochen später waren sie wieder auf die Ausgangswerte angestiegen (Dillon et al., 2002).

9.5. Karminative Wirkung

In einer Studie an 29 Patienten, die täglich etwa 1000 mg einer Zubereitung aus getrocknetem Knoblauch einnahmen, besserten sich im Vergleich zum Placebo die abdominellen Beschwerden, das Aufstossen, der Meteorismus und die Übelkeit. Die Autoren schlossen auf eine karminative Wirkung des Knoblauchpräparats (WHO, 1999).

10. Pharmakokinetische Untersuchung

S-Allylcystein wird beim Menschen schnell aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert, die Halbwertszeit betrug 10 Stunden, die Ausscheidungszeit 30 Stunden (Kodera et al., 2002).

11. Wirksamkeitsevidenz bei medizinischer Verwendung

11.1. Blutdrucksenkung

Eine aktuelle Meta-Analyse, in die 20 Studien (970 Teilnehmer) einbezogen wurden, errechnete, dass im Vergleich zu Placebo Zubereitungen aus Knoblauch den mittleren Blutdruck systolisch um 5 mmHg und diastolisch um 3 mmHg senkten. Bei Hypertonikern wurde der systolische Blutdruck um 9 mmHg und der diastolische Blutdruck um 6 mmHg gesenkt (Ried, 2016). Die Wirkgrösse entsprach der von synthetischen Blutdrucksenkern (McInnes, 2005). Ein normaler Blutdruck blieb unbeeinflusst. In den klinischen Studien wurden vor allem Knoblauchpulver oder Extrakt aus gereiftem Knoblauch eingesetzt. Diese Meta-Analyse bestätigt frühere Meta-Analysen, in die weniger Studien bzw. Teilnehmer einbezogen wurden (Ried et al., 2008, Reinhard et al., 2008) und auch zwei Meta-Analysen aus dem Jahr 2015 (Xiong et al., 2015, Rohner et al., 2015). Aus einem systematischen Review systematischer Reviews errechneten 7 von 8 Meta-Analysen eine beachtliche Senkung des systolischen Blutdrucks (Schwingshackl et al., 2015). Bis zu 33% der Teilnehmer profitierten nicht vom Knoblauch, auch nicht in höheren Dosen. Das individuelle Ansprechen auf Knoblauch hängt sehr wahrscheinlich von der genetischen Disposition ab und der Zufuhr anderer blutdrucksenkender Nahrungsinhaltsstoffe bzw. Medikamente. Im Einzelfall liess sich eine Blutdrucksenkung um 40 mmHg erzielen.

Um die blutdrucksenkende Wirksamkeit eines Extrakts aus gereiftem Knoblauch zu untersuchen, erhielten 79 Hypertoniker zusätzlich zu ihrer antihypertensiven Therapie randomisiert und doppelblind über 12 Wochen 240 mg (n=21), 480 mg (n=20) oder 960 mg (n=19) Extrakt pro Tag mit 0,6, 1,2 oder 2,4 mg S-Allylcystein oder ein Placebo. Bei Einnahme von 480 mg Extrakt (1,2 mg S-Allylcystein) war der Blutdruck nach 12 Wochen im Vergleich zur Placebogruppe um etwa 12 mmHg gesunken. Unter Einnahme von 240 mg war die Wirkung nicht signifikant, unter Einnahme von 960 mg Extrakt nach 8 Wochen grenzwertig signifikant (die Autoren vermuteten aufgrund der schlechteren Compliance). Die Verträglichkeit des Extrakts war in allen Gruppen gut (Ried et al., 2013b). Bei Patienten mit normalem Blutdruck beeinflusste auch die Dosis von 960 mg Extrakt aus gereiftem Knoblauch den Blutdruck nicht (Ried et al., 2010). In einer weiteren randomisierten Doppelblindstudie beendeten 88 Patienten mit schlecht eingestelltem Blutdruck die dreimonatige Behandlung mit Extrakt aus gereiftem Knoblauch (1,2 g pro Tag mit 1,2 mg S-Allylcystein) oder Placebo. Hauptzielkriterium war die Senkung des Blutdrucks, Nebenzielkriterien umfassten den zentralen Aortendruck, die Pulswellengeschwindigkeit, den Pulsdruck, die arterielle Steifigkeit sowie die Serum-

konzentrationen von Cholesterin, Homocystein und Entzündungsmarkern und die Thrombozytenfunktion. Die getestete Hypothese basierte auf einem 10 mmHg-Unterschied beim systolischen Blutdruck oder 6,5 mmHg beim diastolischen Blutdruck zwischen den Gruppen. Der erzielte Unterschied betrug aber nur 5 mmHg. Somit ist die konfirmativ angelegte Studie nur explorativ (Hinweis gebend). Bei den Respondern sank der systolische Blutdruck um 11 mmHg, der diastolische um 6 mmHg (Abb. 6). Die Autoren vermuteten, dass die Knoblauch-Nonresponse mit einem Mangel an Vitamin B6, B12 und Folsäure in Zusammenhang stehen könnte, wenn sie nicht eine genetische Ursache hat. Die zentralen hämodynamischen Messwerte und die Biomarker waren nur tendentiell gebessert, signifikante Unterschiede fanden sich nur beim $\text{TNF}\alpha$, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und den Apo-Lipoproteinen (Ried et al., 2016).

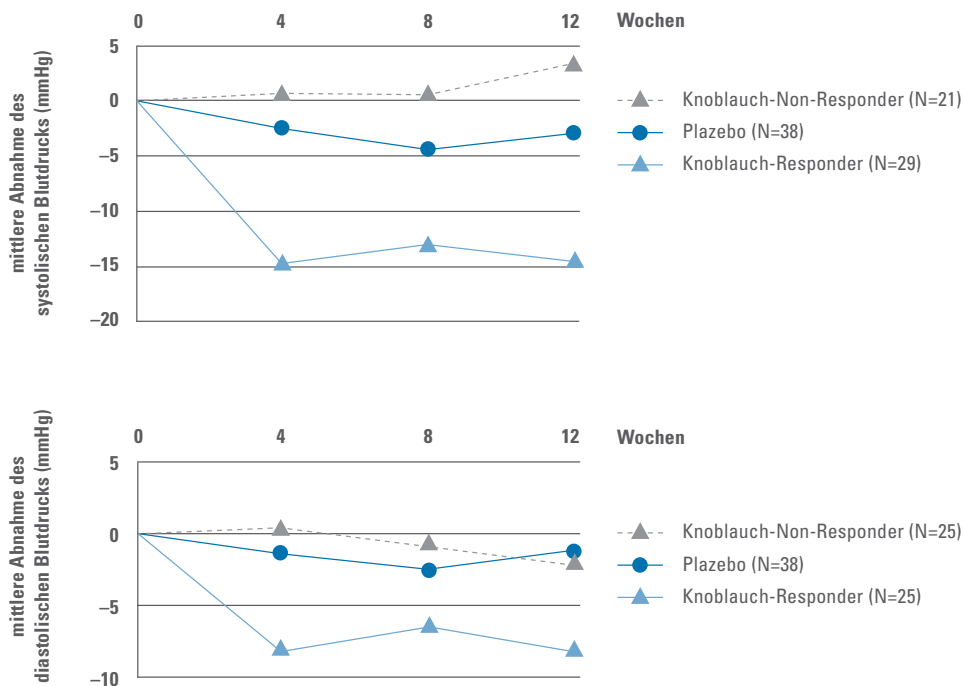


Abb. 6

Wirksamkeit von Extrakt aus gereiftem Knoblauch auf den Blutdruck bei Respondern und Non-Respondern (modifiziert nach Ried et al., 2016)

Obwohl auch die aktuellste Beurteilung zu Knoblauch und seiner Wirkung auf den Blutdruck zu dem Schluss kommt, dass aufgrund von 4 Meta-Analysen und 2 Originalarbeiten vor allem Extrakte aus gereiftem Knoblauch den systolischen Blutdruck um 7 bis 16 mm Hg und den diastolischen Blutdruck um 5 bis 9 mm Hg senkt (Varshney und Budoff, 2016), muss dringend geklärt werden, warum manche Patienten nicht auf den Extrakt ansprechen.

11.2. Senkung kardiovaskulärer Risikofaktoren

Es gibt Hinweise, dass Knoblauchpulver hinsichtlich der Senkung kardiovaskulärer Risikofaktoren anderen Knoblauchpräparaten überlegen ist (Ried et al., 2013a). In das Review der Kwak-Gruppe wurden deshalb nur Studien einbezogen, die die Wirksamkeit von Knoblauchpulvern untersuchten: 22 Studien (1442 Teilnehmer) untersuchten den Parameter «Gesamt-Cholesterin», 17 Studien (1083 Teilnehmer) das «LDL-Cholesterin», 18 Studien (1123 Teilnehmer) das «HDL-Cholesterin», 4 Studien den «Nüchtern-Blutzucker», 9 Studien den «systolischen Blutdruck» und 10 Studien den «diastolischen Blutdruck». Knoblauchpulver senkte das Gesamtcholesterin um 0,41 mmol/L und das LDL-Cholesterin um 0,21 mmol/L. Der mittlere Nüchtern-Blutzucker nahm um 0,96 mmol/L ab, der systolische Blutdruck um 4 mmHg und der diastolische Blutdruck um 2 mmHg (Kwak et al., 2014). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass sich unter der Einnahme von 600 bis 1400 mg Knoblauchpulver (standardisiert auf bis zu

13 µg/mg Allicin oder Alliin über einen Zeitraum von 7 Tage bis ein Jahr die kardiovaskulären Risikofaktoren besserten. Die Meta-Analyse der Ried-Gruppe (2013a) basierend auf 39 Studien kam zu dem Schluss, dass bei Patienten mit Hypercholesterinämie (>200 mg/dL – >5.5 mmol/L) Knoblauchpräparate, die über mindestens 2 Wochen bis mehr als 2 Monate eingenommen wurden, das Gesamt-Cholesterin um etwa 17 mg/dL und das LDL-Cholesterin um etwa 9 mg/dL senkten. Das HDL-Cholesterin und die Triglyzeride wurden dagegen kaum beeinflusst (Ried et al., 2013a). Möglicherweise senkt Knoblauchöl die Triglyzerid-Konzentration im Blut, ohne dass die anderen Lipidparameter beeinflusst werden (Zeng et al., 2012). Ein systematisches Review systematischer Reviews fand in 8 von 9 Meta-Analysen eine Senkung des Gesamtcholesterins, während die Wirkungen auf HDL- und LDL-Cholesterin bzw. die Triglyzeride sehr unterschiedlich waren (Schwingshackl et al., 2015).

Zusätzlich zur antidiabetischen Therapie mit 1 Gramm Metformin pro Tag verabreicht, senkte die Gabe von 900 mg Knoblauchpulver bei Typ II-Diabetikern den auf über 126 mg/dl erhöhten Nüchtern-Blutzucker, das Gesamtcholesterin und das LDL-Cholesterin und erhöhte das HDL-Cholesterin (Ashraf et al., 2011). Eine Add-On-Therapie mit 1200 mg Extrakt aus gereiftem Knoblauch pro Tag über einen kurzen Zeitraum (4 Wochen) hatte bei Typ-II-Diabetikern keinen Einfluss auf die endotheliale Dysfunktion, Entzündungs- und Stressparameter im Blut und die Insulinresistenz (Atkin et al., 2016). In einer Meta-Analyse, die 7 Studien mit 513 Patienten einschloss, wurde eine Senkung des Nüchtern-Blutzuckers um 1,7 mmol/L errechnet. Aufgrund ungenügender Daten konnten keine Angaben zum postprandialen Blutzucker und zum HbA1c gemacht werden (Hou et al., 2015). Ein Cochrane-Review zur Senkung des Blutzuckers durch Knoblauch ist in Vorbereitung.

In einer kontrollierten Pilotstudie erhielten 11 Patienten mit ausgeprägter Arteriosklerose, wässrigen Extrakt entsprechend 10 g Knoblauch pro Tag über 6 Monate. Vor und nach der Behandlung wurden verschiedene Parameter des oxidativen Stresses im Plasma und in den Erythrozyten ermittelt: Malondialdehyd, die MDA- und Xanthinoxidase, die Superoxiddismutase, und die Glutathionperoxidase. Das Blut von 11 gesunden Personen diente als Kontrollgruppe. Nach 6 Monaten hatten die MDA-Konzentrationen im Plasma und in den Erythrozyten signifikant abgenommen, was darauf weist, dass der durch die Arteriosklerose bedingte erhöhte oxidative Stress abgenommen hatte (Durak et al., 2004a).

Knoblauchpulver senkte auch bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und erhöhten Cholesterin- (>7.0 mMol/Liter) und Triglyzeridwerten (>1,92 mMol/Liter) im Serum die Lipidparameter und senkte die Fibrinogenkonzentration um 11% (Chernyad'eva et al., 2003). Dennoch gibt es Studien, die an der Wirksamkeit von Knoblauch auf den Fettstoffwechsel Zweifel aufkommen lassen (Byrne et al., 1999, Peleg et al., 2003, Isaacsohn et al., 1998, Simons et al., 1995). Bei Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie beeinflusste 900 mg Knoblauchpulver pro Tag die kardiovaskulären Risikofaktoren nicht (McC Crindle et al., 1998). Hingegen war in einer epidemiologischen Untersuchung bei Patienten nach ischämischem Insult, die mehr als 3,4 g Knoblauch pro Tag zuführten, der arterielle Blutfluss besser als bei Patienten, die weniger Knoblauch konsumierten (Lau et al., 2013). Weitere Untersuchungen müssen klären, welche Faktoren für die Non-Response auf Knoblauch verantwortlich sind.

In einer randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie erhielten 60 Teilnehmer über 12 Wochen täglich 6 g schwarzen Knoblauch mit 0,8 mg S-Allylcystein. Die Per-Protocol-Analyse der Daten zeigte keinen Unterschied im Lipidprofil (Triglyzeride, LDL-Cholesterin, Gesamt-Cholesterin, Konzentrationen an freien Fettsäuren), jedoch fand sich ein Anstieg des HDL-Cholesterins in der Knoblauchgruppe, eine niedrigere Konzentration an Apolipoprotein B und ein signifikanter Anstieg des Quotienten LDL-Cholesterin zu Apolipoprotein B. Unerwünschte Wirkungen wurden nicht beobachtet (Jung et al., 2014).

Die mittels Elektronstrahl-Computertomographie gemessenen Plaques waren nach Gabe von Extrakt aus gereiftem Knoblauch (N=9, 1,2 g Extrakt pro Tag) zusätzlich zur Statintherapie über ein Jahr signifikant kleiner als ohne Knoblauchzusatz (N=10) (Budoff et al., 2004, Budoff, 2006). Bei 55 Patienten mit metabolischem Syndrom (27 Patienten erhielten 2400 mg Extrakt aus gereiftem Knoblauch, 28 Patienten ein Plazebo) wurde mittels virtueller Angiographie das koronare Plaquevolumen und die Plaques mit hohem und geringem Calciumgehalt vor und nach der Behandlung über ein Jahr quantifiziert. Unter der Knoblauchbehandlung gab es weniger Plaques mit geringem Calciumgehalt. Kein Unterschied fand sich im Gesamtplaquevolumen und den Plaques mit hohem Calciumgehalt (Matsumoto et al., 2016). Weitere Untersuchungen sind erforderlich, das prospektive Ausmass dieser Beobachtung auf kardiovaskuläre Ereignisse zu klären.

Bei 60 Patienten wurde der Calciumgehalt in den Koronararterien, der Anteil des weissen Fetts im Perikard und die Homocysteinkonzentration im Serum unter Gabe von 250 mg Extrakt aus gereiftem Knoblauch versus Plazebo untersucht. Nach einem Jahr waren die Zielparameter unter der Knoblauchbehandlung signifikant geringer als unter Plazebo. Auch waren in der Knoblauchgruppe der Anteil des braunen Fetts höher und die Gefässfunktion besser als unter Plazebo (Ahmadi et al., 2013). In einer Doppelblindstudie zur Wirksamkeit von Extrakt aus gereiftem Knoblauch in Kombination mit Coenzym Q waren bei Feuerwehrmännern mit mässigem Risiko für Herzkreislaufkomplikationen die Progression der Calciumeinlagerung in die Koronararterien und das C-reaktive Protein signifikant geringer als in der Plazebogruppe (Zeb et al., 2012). Auch waren die Elastizität der Gefässe gemessen an der Pulswellengeschwindigkeit und die nicht-invasiv gemessene Endothelfunktion signifikant besser (Larijani et al., 2013). In einer weiteren kontrollierten Doppelblindstudie, in der 65 Patienten mit einem mässigen kardiovaskulären Risiko über ein Jahr entweder Extrakt aus gereiftem Knoblauch (250 mg mit dem Zusatz von Vitamin B12 (100 µg), Folsäure (300 µg), Vitamin B6 (12,5 mg) und L-Arginin (100 mg)) oder Plazebo erhielten, waren nach einem Jahr in der Knoblauchgruppe die Calciumeinlagerung in den Koronararterien signifikant geringer, die Gefässfunktion gebessert und ebenso die Biomarker des oxidativen Stresses (Budoff et al., 2009).

Bei Frauen in der Menopause senkte die dreimonatige Einnahme eines Extrakts aus gereiftem Knoblauch im Vergleich zu Plazebo verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren (z.B. LDL-Cholesterin, Homocystein im Serum) (Seo et al., 2012). In einer plazebokontrollierten Cross-Over-Studie stieg bei Männern mit angiographisch gesicherter koronarer Herzkrankheit die flussvermittelte Vasodilatation im Verlauf der zweiwöchigen Behandlung mit 2,4 g Extrakt pro Tag um 44% an, ohne dass die Stressparameter im Blut beeinflusst wurden. Ob dies anhält und prognostisch relevant ist, muss in weiteren Studien geklärt werden (Williams et al., 2005).

Die Plasmakonzentrationen von S-Allylcystein erreichten bei der Dosis von 4800 mg Extrakt aus gereiftem Knoblauch pro Tag ein Plateau (Steiner et al., 2001). In einer früheren doppelblinden Cross-Over-Studie hatte dieselbe Arbeitsgruppe bei Männern mit leichter Hypercholesterinämie 7,2 g Extrakt pro Tag eingesetzt. Nach 4 Monaten waren das Gesamtcholesterin und das LDL-Cholesterin moderat gesunken (Steiner et al., 1996). Möglicherweise hätte eine Extrakt-dosis von 4800 mg pro Tag hierzu ausgereicht.

Ein systematisches Review untersuchte die Wirkung von Extrakt aus gereiftem Knoblauchextrakt (900 mg pro Tag aus normalem Knoblauch bzw. 250 mg aus schwarzem Knoblauch) auf das Lipoprotein(a). Eingeschlossen wurden 6 Studien (151 Teilnehmer, Studiendauer 8 Wochen bis 12 Monate) und konnte eine Abnahme des Lipoprotein(a) unter Einnahme von Knoblauchextrakt nicht bestätigen (Sahebkar et al., 2016). Obwohl die aktuellste Beurteilung zur Wirksamkeit von Knoblauch auf kardiovaskuläre Risikofaktoren zu dem Schluss kam, dass beim Poolen der Daten aus 8 Meta-Analysen vor allem Extrakte aus gereiftem Knoblauch das Gesamtcholesterin um 7 bis 30 mg/dL senkten, muss die Ursache der Non-Response abgeklärt werden. Die Extrakte aus gereiftem Knoblauch hatten auch eine günstige Wirkung auf die Surrogatparameter «koronare Calciumablagerung», «C-reaktives Protein» und die «Pulswellengeschwindigkeit» (Varshney und Budoff, 2016).

11.3. Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität

In einer älteren Studie aus dem Jahr 1989 wurden 432 Patienten nach einem Herzinfarkt über 3 Jahre mit Knoblauchöl (0,1mg/kg/Tag entsprechend 2 g frischem Knoblauch) oder einem Plazebo behandelt. Unter der Zufuhr von Knoblauchöl traten um 35% weniger Reinfarkte auf und die Mortalität war um 45% geringer (Bordia, 1989). Kürzlich untersuchte ein Cochrane-Review die Wirksamkeit von Knoblauch-Monopräparaten versus Plazebo auf die kardiovaskuläre Mortalität, fatale oder nicht fatale Myokardinfarkte oder Schlaganfälle (Stabler et al., 2012). Nebenzielparameter waren der therapeutische Vorteil der Blutdrucksenkung gegenüber einer Plazebomedikation und die Drop-Out-Rate durch Nebenwirkungen (Knoblauchausdünstung, Brennen der Mund- bzw. Magenschleimhaut etc). Zwei Studien mit insgesamt 87 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. Die Patienten nahmen über 3 Monate 600 mg Knoblauchpulver ein. Aufgrund der hohen Variabilität des Blutdrucks konnte die blutdrucksenkende Wirkung des Knoblauchs nicht zweifelsfrei belegt werden und auch nicht die Frage zur Prävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen bzw. zur kardiovaskulären Mortalität. Gefordert werden Langzeitstudien mit verschiedenen Knoblauchdosen, um mögliche Unterschiede hinsichtlich Mortalität, unerwünschten Wirkungen und der Herz-Kreislauf-Morbidität feststellen zu können.

Bemerkenswert ist eine plazebokontrollierte Doppelblindstudie aus dem Jahr 1999, in die 280 Patienten einbezogen wurden. Zielgrösse der Studie war die Volumenänderung arteriosklerotischer Plaques im Bereich der *Arteria carotis communis*, die mittels der B-Scan-Ultraschall-Technik gemessen wurde. 152 Patienten beendeten die 48 Monate dauernde Behandlung. Unter 900 mg Knoblauchpulver pro Tag mit 1,8 mg Allicin pro Tag waren die arteriosklerotischen Plaquevolumina um 5–18% geringer ausgeprägt als unter Einnahme des Placebos. Das zum Alter korrelierte Plaque-Wachstum bei den 50- bis 80-Jährigen reduzierte sich unter Knoblauch signifikant um 6–13%. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass mit Knoblauch nicht nur ein prophylaktischer, sondern bei einem Teil der Patienten auch ein therapeutischer Effekt im Sinne einer Regression der arteriosklerotischen Plaques erzielt werden kann (Koscielny et al., 1999). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine andere Arbeitsgruppe, die 56 Patienten mit einem Knoblauchpulver (standardisiert auf 2,4 mg Allicin pro Tag) versus Placebo behandelte. Die Intimadicke der Carotis hatte im Vergleich zur Placebogruppe unter der Knoblauchbehandlung signifikant abgenommen. Die Fettparameter im Blut wurden aber durch die Behandlung nicht beeinflusst (Mahdavi-Roshanet al., 2013). Bei 11 Patienten mit fortgeschrittener Arteriosklerose der Koronararterien hatte das atherogene Potential des Serums und die daraus gewonnene LDL-Fraktion nach 4-wöchiger Einnahme von 900 mg Knoblauchpulver pro Tag um 38%, abgenommen, während bei den 12 Patienten unter der Therapie mit Placebo keine wesentliche Änderung beobachtet wurde (Orekhov et al., 1996). Auch waren die Pulswellengeschwindigkeit und der druckstandardisierte elastische Gefässwiderstand (als Messparameter der Elastizität der Aorta) bei älteren Patienten, die mehr als 300 mg Knoblauchpulver pro Tag über mehr als 2 Jahre eingenommen hatten, signifikant niedriger als in der «Matched Pair»-Kontroll-Gruppe. Blutdruck und Plasma-lipide unterschieden sich in beiden Kollektiven nicht. In der Subgruppe «ältere Patienten mit/ohne hohen systolischen Blutdruck» hatte die Pulswellengeschwindigkeit im Vergleich zum Gesamtkollektiv aber weniger abgenommen. Die Autoren schlossen deshalb aus dem Ergebnis, dass die mehrjährige Einnahme von Knoblauch die altersbedingte Zunahme der Steifigkeit der Aorta verzögern kann (Breithaupt-Grögler et al., 1997). Aus einer kontrollierten Doppelblindstudie mit 51 an koronarer Herzkrankheit leidenden Patienten, die über 12 Monate mit einem Knoblauchpulver oder Placebo behandelt wurden, errechnete sich ein 1,5fach (Männer) bzw. 1,3fach (Frauen) geringeres Risiko für Herz-Kreislauf-Komplikationen (Sobenin et al., 2010).

11.4. Wirksamkeit bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit

Ursächlich liegt der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit eine Arteriosklerose der Beinarterien zugrunde. Zu den Risikofaktoren zählen Rauchen, erhöhte Blutfette, ein erhöhter Blutdruck oder Zuckerkrankheit. Die «Claudicatio intermittens» ist charakterisiert durch zunehmende Schmerzen in den Beinen beim Gehen und Besserung in Ruhe. In einer ersten Pilotstudie über 12 Wochen fand sich bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit unter Einnahme von 800 mg Knoblauchpulver pro Tag ein geringer Anstieg der Gehstrecke (Kiesewetter et al., 1993b). Ein Cochrane Review zur Wirksamkeit von Zubereitungen aus dem Knoblauch bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit konnte nur eine Studie über 12 Wochen einbeziehen (Jepson et al., 2013). Die schmerzfreie Gehstrecke stieg unter der Einnahme von 400 mg eines standardisierten Pulvers pro Tag bei den 78 Patienten von 161 auf 207 Meter (unter Placebo von 172 auf 203 Meter). Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant, ebenso wenig unterschieden sich der systolische oder diastolische Blutdruck, die Herzfrequenz und der Unterschied zwischen Knöchel- und Armdruck. Die Autoren vermuten, dass nach 12 Wochen ein Behandlungseffekt (noch) nicht zu erwarten ist. Drei weitere klinische Studien konnten nicht eingeschlossen werden, weil keine klinischen Messparameter zur Gehstrecke mitgeführt wurden.

11.5. Wirksamkeit bei Erkältungskrankheiten

Erwachsene erkranken bis zu viermal pro Jahr an einer meist viralen Erkältungskrankheit (Kinder bis zu achtmal (Heikkinen und Järvinen, 2003)). In das überarbeitete Cochrane-Review zur Wirksamkeit von Knoblauchzubereitungen bei Erkältungskrankheiten konnte nur eine von 8 Studien einbezogen werden (Lissiman et al., 2014). Die 146 Teilnehmer erhielten über 12 Wochen entweder ein Knoblauchpräparat mit 180 mg Allicin pro Tag oder ein Placebo. In der Knoblauchgruppe kam es zu 24 Erkältungsepisoden mit 111 Krankheitstagen, in der Placebogruppe zu 65 Episoden mit 366 Krankheitstagen (Selbstangaben). Erkrankten die Teilnehmer, unterschied sich der Krankheitsverlauf zwischen den Gruppen nicht. Weitere Studien sind jetzt erforderlich, die Wirkung von Knoblauch bei Erkältungskrankheiten zu untermauern.

In einer randomisierten Doppelblind-Studie erhielten 120 gesunde Probanden zwischen 21 und 50 Jahren über 3 Monate 2,56 g Extrakt aus gereiftem Knoblauch oder ein Placebo. Obwohl die Anzahl der Erkältungsepisoden nach 3 Monaten nicht signifikant unterschiedlich war, so war die Schwere der Erkrankungssymptome deutlich geringer. Die Betroffenen der Knoblauchgruppe litten unter einer geringeren Anzahl an Beschwerden, funktionierten an weniger Tagen suboptimal und die Anzahl der Tage mit Arbeits- bzw. Schulunfähigkeit war geringer (Nantz et al., 2012).

11.6. Wirksamkeit bei Krebsleiden

11.6.1. Magen-Darmkrebs

Darmkrebs gehört zu den häufigen Krebsarten, begünstigt durch Übergewicht, Bewegungsarmut, hohem Fleisch- und Alkoholkonsum und geringer Zufuhr an Pflanzenfasern (Baena und Salinas, 2015). Frühere systematische Reviews wiesen auf einen Zusammenhang zwischen einem hohen Verzehr von Zwiebelgemüse und einem geringeren Auftreten von Krebskrankheiten im Bauchraum (Raghu et al., 2012). Dies wurde auch in einer neueren Studie, in die 23 Fall-Kontroll-Studien und 4 prospektive Kohortenstudien einbezogen wurden, bestätigt (Turati et al., 2015). Dagegen steht eine Meta-Analyse aus 5 prospektiven Studien, die kein reduziertes Krebsrisiko bei Zufuhr von rohem Knoblauch oder von Knoblauchprodukten erkennen liess (Hu et al., 2014). Eine Senkung des Krebsrisikos liess sich auch nicht in einem kürzlich veröffentlichten Update, in dem die Daten von 7 Kohortenstudien und 7 Fall-Kontrollstudien gepoolt wurden, erkennen (Chiavarini et al., 2015) und in der Meta-Analyse von Zhu et al. (2014). Obwohl 7 der 10 Studien die Zufuhr grosser Mengen an Zwiebelgemüse bei Magenkrebs favorisieren, bleibt es weiteren Studien vorbehalten, die Evidenz der Anti-Darmkrebs-Wirksamkeit von Zubereitungen aus Knoblauch zu klären (Zhou et al., 2011, Guercio et al., 2014). Eine randomisierte plazebokontrollierte Doppelblindstudie weist darauf hin, dass bei Patienten im terminalen Stadium einer Krebskrankheit zwar kein Unterschied in der Lebensqualität festgestellt werden konnte, die Anzahl der «natürlichen Killerzellen» im weissen Blutbild aber signifikant vermehrt war (Ishikawa et al., 2006).

Aus einer plazebokontrollierten prospektiven Studie mit 3365 Patienten geht hervor, dass weder Zubereitungen aus Knoblauch noch eine Kombination aus Vitamin C und E bzw. Selen vor der Kanzerogenität einer Helicobacterinfektion schützte (You et al., 2006).

11.6.2. Blasen-, Prostatakrebs und Lungenkrebs

Durch direkte Applikation alliecinhaltiger Knoblauchextrakte in die Gefässe des Prostata- oder Blasenkrebses soll die Tumorangiogenese gehemmt werden und damit die nutritive Versorgung der Tumorzellen (Webseite 2002). Zu den tierexperimentellen Untersuchungen fehlen derzeit noch klinische Studien, die die krebspräventive und kurative Wirkung von Zubereitungen aus dem Knoblauch bei Blasen- und Prostatakrebs bestätigen. Eine Meta-Analyse aus epidemiologischen Untersuchungen fand keinen Hinweis für eine Prostatakrebs-Prävention durch Knoblauch (Zhou et al., 2013). Ob Knoblauchzubereitungen vor Lungenkrebs schützen (Jin et al., 2013), bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

11.7. Wirksamkeit bei Präeklampsie

Bei der Präeklampsie kommt es im Verlauf der Schwangerschaft zum Bluthochdruck, einer Eiweiss-Ausscheidung im Urin und Wassereinlagerungen. Neben diesen Leitsymptomen klagen die Betroffenen über Schwindel, Kopfschmerzen, Benommenheit, Sehstörungen sowie über Übelkeit und Erbrechen. In das Cochrane-Review zur prophylaktischen Wirksamkeit von Knoblauch bei Präeklampsie konnte nur eine klinische Studie einbezogen werden, die keinen relevanten Unterschied zwischen der Knoblauch- und der Placebo-Gruppe fand (Meher und Duley, 2006). Doch in einer neuen randomisierten Doppelblindstudie, in die 44 Erstgebärende in der 27. Schwangerschaftswoche einbezogen wurden (Alter 18–40 Jahre), fand sich bei den über 9 Wochen mit Knoblauch behandelten Frauen (400 mg pro Tag mit 1 mg Alliecin pro Tag) ein signifikant geringeres hsC-reaktives Protein im Serum, ein höherer Glutathionspiegel im Plasma und ein Trend zur Verbesserung des Kohlenhydratstoffwechsels (Nüchternblutzucker, basales Insulin und Insulinsensitivität) als bei den Frauen unter Placebo. Das Lipidprofil und die antioxidative Kapazität im Plasma blieben unbeeinflusst wie auch der Ausgang der Geburten (Aalami-Harandi et al., 2015). Weitere Untersuchungen sind deshalb notwendig, bevor ein endgültiges Urteil gefällt werden kann.

11.8. Andere Indikationen

Beim hepatopulmonalen Syndrom liegt aufgrund einer bestehenden Lebererkrankung eine Störung des pulmonalen Gasaustausches mit arterieller Hypoxämie und intrapulmonaler Gefässdilatation vor. Nach Publikation zweier Fallberichte (Caldwell et al., 1992, Chan et al., 1995) erhielten 15 dieser Patienten in einer offenen Pilotstudie über mindestens 6 Monate Knoblauchpulver. Bei 6 Patienten (Responder) stieg die arterielle Sauerstoffsättigung um 10 mmHg und mehr an (Abrams und Fallon, 1998). Im Einklang damit steht eine Pilotstudie, in der 41 Patienten mit Leberzirrhose und hepatopulmonalem Syndrom entweder ein Knoblauchpräparat oder Plazebo erhielten. Nach 9 Monaten war die arterielle Sauerstoffsättigung in der Knoblauchgruppe signifikant höher und der alveolar-arterielle Sauerstoffgradient signifikant niedriger als in der Plazebogruppe. Bei 14 der 21 Patienten in der Knoblauchgruppe hatte sich das hepatopulmonale Syndrom zurückgebildet (2 verstarben im Behandlungszeitraum), während es sich bei nur einem der 20 Patienten in der Kontrollgruppe zurückgebildet hatte (7 verstarben) (De et al., 2010).

Eine explorative Studie an 30 Frauen mit Osteoporose untersuchte den oxidativen Stress in der Menopause (Mostafa et al., 2013). Nach einem Monat Behandlung mit einem Knoblauchpräparat unterschieden sich die proinflammatorischen Zytokine im Serum nicht von der Plazebogruppe (Mozaffari-Khosravi et al., 2012). In einer anderen Studie wurde bei 120 Frauen mit bakterieller Vaginitis die Wirksamkeit einer 7-tägigen Behandlung mit 500 mg Knoblauchpulver (äquivalent zu 8,9 mg Alliin) mit der von 250 mg Metronidazol pro Tag verglichen. Die klinischen Symptome waren nach der Knoblaucheinnahme mehr gebessert und das Nebenwirkungsausmass war geringer als unter Einnahme des Synthetikums (Mohammadzadeh et al., 2014). Zwei weitere Pilotstudien zur Frage, ob sich eine vaginale Candida-Mykose mit Knoblauch behandeln lässt, kamen zu einem widersprüchlichen Ergebnis (Watson et al., 2014, Ebrahimi et al., 2015).

Arbeiter einer Autobatteriewerkstatt erhielten zur Senkung ihrer erhöhten Bleikonzentrationen im Blut entweder dreimal täglich ein Knoblauchpräparat mit 1200 µg Allicin oder 250 mg D-Penicillamin pro Tag über 4 Wochen. Zehn Tage nach Beendigung der Therapie waren die Beschwerden (Reizbarkeit, Kopfschmerzen, Reflexabnahme, erhöhter Blutdruck) in beiden Gruppen gleichermaßen gebessert. Die Bleikonzentrationen waren in beiden Gruppen gleichermaßen abgesunken, aber die Nebenwirkungen waren unter der Knoblaucheinnahme signifikant geringer als unter der Einnahme des Penicillamins (Kianoush et al., 2012).

Durch lokale Behandlung mit einem lipophilen Knoblauchextrakt konnten im Vergleich zur Kontrollgruppe 96% hartnäckiger Warzen beseitigt werden (Kenawy et al., 2014). Die Vorteile der topischen Behandlung von Wunden mit einer Zubereitung aus Knoblauch bedarf aber der weiteren Abklärung (Zabel et al., 1979). Eine Pilotstudie weist darauf hin, dass ein wässriger Knoblauchextrakt bei einer durch *Candida* verursachten Stomatitis im Mund eine alternative Option zu Nystatin sein könnte (Bakhshi et al., 2012). Hingegen fand sich in einer Pilotstudie bei Patienten mit einer durch *Pseudomonas aeruginosa* superinfizierten Mukoviszidose im Vergleich zu Plazebo keine Beeinflussung der Infektion (Smyth et al., 2010).

Bei 5 Patienten mit Sichelzellanämie, die über 4 Wochen Extrakt aus gereiftem Knoblauch einnahmen, besserte sich der Blutbefund (Takasu et al., 2006).

12. Unerwünschte Wirkungen

Etwa ein Drittel der Studienteilnehmer klagte über geringe Nebenwirkungen, in den ersten Wochen der Behandlung, vor allem über Aufstossen, Blähungen und Reflux. Nur bei 4% – 6% der Teilnehmer kam es zu stärkeren gastrointestinalen Beschwerden. Gelegentlich wurden allergische Reaktionen beobachtet (WHO, 1999, Vovolis et al., 2010). Die Zufuhr frischen Knoblauchs auf nüchternen Magen kann Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auslösen. Knoblauch-Ausdünstungen über die Atemluft und die Haut können störend wirken. Dies ist bei Verwendung von Extrakt aus schwarzem oder gereiftem Knoblauch nicht zu befürchten, der wasserlösliche Wirkstoff wird nicht über die Lunge und die Haut ausgeschieden. Roter und gekochter Knoblauch besitzen eine schleimhautreizende Wirkung. Eine Schädigung der Dünndarmschleimhaut trat auch bei Einnahme magensaftresistenter Tabletten auf (Hoshino et al., 2001). Im Gegensatz dazu wirkt Extrakt aus gereiftem Knoblauch nicht haut- oder schleimhautreizend (Hoshino et al., 2001).

Unter Einnahme von 900 mg Knoblauchpulver pro Tag klagten 27% der fast 2000 Teilnehmer eines Praxiserfahrungsberichts vor allem über Geruchsbildung. Gastrointestinale Beschwerden, orthostatische Beschwerden und allergische Reaktionen traten seltener auf. Unter den sonstigen Nebenwirkungen wurden Blähungen, Kopfschmerzen, Schwindel und Schweissausbrüche genannt (NN, 2015). Es liegen Fallberichte zu Läsionen am Ösophagus (Doğan et al., 2013, Mane et al., 2013, Ergül und Çakal, 2012, Kim et al., 2008) und

einer eosinophilen Gastroenteritis (Adachi, 2010) vor. Bei einem Patienten kam es nach extrakorporaler Nierensteinertrümmerung mit Schockwellen zu einem Nierenhämatom (Gravas et al., 2010).

In einer doppelblinden Cross-Over-Studie zur Erfassung der Geruchsquoten in Abhängigkeit zur eingenommenen Dosis erhielten 123 Teilnehmer über 2 Wochen entweder 300 mg, 600 mg, 900 mg bzw. 1200 mg Knoblauchpulver oder kein Pulver. Anhand eines Geruchs-Tagebuchs wurde die von den Umgebungspersonen beurteilte Ausdünstung als leicht, mittelgradig oder stark eingestuft. Eine leichte und mittelgradige Geruchsbildung wurde bei 10% auch unter Placebo-Einnahme angegeben. Bei Einnahme von 300 mg klagten 34%, bei 600 mg 36%, bei 900 mg 40% und bei Einnahme von 1200 mg pro Tag 45% der Patienten über Geruchsbildung. Ein starker Körpergeruch wurde bei 5% der Probanden, die 900 mg oder 1200 mg Knoblauchpulver eingenommen hatten, festgestellt (NN, 2015). Initial werden die Geruchsstoffe Methanthiol und Allylmercaptan – weniger Allylmethylsulfid, Allylmethyldisulfid und Allyldisulfid – hauptsächlich über den Mund ausgeatmet (Abb. 2). Erst nach etwa 3 Stunden dominiert das im Magen und Darm metabolisierte Methylsulfid in der Ausatemluft (Suarez et al., 1999).

In einem Fallbericht wurde über das spontane Auftreten eines epiduralen Hämatoms nach exzessivem Genuss frischen Knoblauchs berichtet (Rose et al., 1990). Eine zu hohe Zufuhr an rohem Knoblauch könnte auch eine Anämie, einen Anstieg der Retikulozyten und Papillome im Magen verursachen (Harauma und Moriguchi, 2006).

Durch Gabe von Molybden und/oder Vitamin B12 liess sich die Verträglichkeit schwefelhaltiger Nahrung (Knoblauch, Zwiebeln, Lauch) verbessern, da bei den Patienten oft ein Mangel an diesen Spurenelementen besteht (Meletis, 2001, Waring et al., 2007). Die Knoblauchintoleranz sowie die gastrointestinalen Beschwerden und allergischen Reaktionen werden vor allem durch das Allicin getriggert.

Lokal angewendet, kann roher Knoblauch eine starke reizende Wirkung besitzen (Friedman et al., 2006, Baruchin et al., 2001). Zwei Patienten erlitten ein Schleimhautulkus (Bagga et al., 2008) bzw. eine Schleimhautnekrose (Sisson und Balmer, 2014) nach Auflegen von rohem Knoblauch zur Behandlung von Zahnschmerzen. Roher Knoblauch kann lokal angewandt auch eine Kontakt-Dermatitis hervorrufen (Bojs und Svensson, 1988, Polat et al., 2007, Takeuchi et al., 2011). Im Zweifelsfall empfiehlt sich ein intrakutaner Test mit 1% Diallyldisulfid (Delaney und Donnelly, 1996). Eines der Hauptallergene ist das Protein Alliinase (Kao et al., 2004). Zwischen Knoblauch, Zwiebeln und Tulpen besteht eine Kreuzallergie (Bleumink und Nater, 1973). Hohe Knoblauchdosen können die Leber und andere Organe schädigen (Rana et al., 2006, Banerjee et al., 2001, Alnaqeeb et al., 1996).

Bei den mehr als 1000 Patienten, die in die klinischen Studien mit Extrakt aus gereiftem Knoblauch einbezogen wurden, sind keine spezifischen unerwünschten Ereignisse aufgetreten, bis auf einen Fall einer knoblauchinduzierten Pneumonie (Suzuki et al., 2016).

13. Interaktionen

Wechselwirkungen von Knoblauch mit Medikamenten sind beschrieben (Izzo und Ernst, 2009, Milic et al., 2014), aber noch immer unzureichend untersucht (Ge et al., 2014). Es besteht kein Zweifel daran, dass die lipophilen Schwefelverbindungen eine induzierende Wirkung auf Cytochrom P450 besitzen (Wanwimolruk und Prachayasittikul, 2014, Amagase, 2006). Aber es ist wenig wahrscheinlich, dass es bei Einnahme von Zubereitungen aus schwarzem Knoblauch zu klinisch relevanten Interaktionen kommt (Greenblatt et al., 2006).

Bei Patienten, die synthetische Gerinnungshemmer erhalten, wird vorsichtshalber davon abgeraten, täglich Zubereitungen aus normalem Knoblauch in einer Dosis äquivalent zu mehr als 4 g frischem Knoblauch oder 3 mg Allicin zuzuführen. In hohem Alter aber kann selbst diese Dosis mit Wechselwirkungen einhergehen (Pathak et al., 2003). Zu Extrakt aus gereiftem Knoblauch liegt eine Studie vor, in der die Patienten über 12 Wochen 3 g pro Tag zusammen mit einem Coumarinderivat zur Sekundärprävention nach einem kardiovaskulären Ereignis einnahmen. Die Blutungsgefahr war im Vergleich zur Placebogruppe nicht erhöht (Macan et al., 2006). Dennoch sollten Patienten auch unter der gemeinsamen Einnahme von schwarzem Knoblauch und Gerinnungshemmern auf eine mögliche verlängerte Blutungszeit achten. Auf alle Fälle sollte der Hausarzt informiert werden.

Eine Interaktion von weissem Knoblauch und Protease-Hemmern zur antiretroviralen Therapie wird diskutiert (Piscitelli et al., 2002, Fasinu et al., 2015, Berginc et al., 2010, 2010b). Die kurzzeitige gemeinsame Zufuhr von Knoblauch und Protease-Hemmern hatte keine negativen Auswirkungen (Liu et al., 2012). Die siebentägige Einnahme von Extrakt aus gereiftem Knoblauch zusammen mit dem Phosphodiesterase-

3-Hemmer «Cilostazol» beeinflusste die Gerinnungshemmung im Vergleich zur Gabe der Einzelkomponenten nur unwesentlich (Mateen et al., 2011).

Interaktionen mit Atorvastatin, Propranolol und Chemotherapeutika sind nicht ausgeschlossen (Mikailli et al., 2013). Aber eine Interaktion mit Gentamycin ist wenig wahrscheinlich (Maldonado et al., 2005). Beim Acetaminophen scheint keine Befürchtung für das Auftreten einer Interaktion zu bestehen (Gwilt et al., 1994), obwohl Langzeitstudien dies noch erhärten sollten, auch nicht beim Docetaxel, vorausgesetzt bei den Patienten liegt kein Gendefekt vor (Cox et al., 2006).

14. Kanzerogenität, Mutagenität, Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit

Knoblauch besitzt im Microsom-Reversions-Assay *in vitro* keine mutagene Wirkung auf Salmonellen und *Escherichia coli* (Schimmer et al., 1994, Zhang et al., 1989). Bei Mäusen und Hamstern, die Knoblauchsafte erhalten hatten, wurden toxische Veränderungen an Knochenmarkszellen und *in vitro* an Zellkulturen gesehen (Yoshida et al., 1984).

Unter Extrakt aus gereiftem Knoblauch wurde auch nach chronischer Gabe hoher Dosen keine Zellschädigung beobachtet (Yoshida et al., 1984).

Widersprüchliche Angaben liegen zu hohen Dosen von handelsüblichem weissen Knoblauch und der Beeinträchtigung der Fertilität vor (Dixit und Joshi, 1982, Hammami und El May, 2013, Hammami et al., 2013). Es ist nicht zu erwarten, dass Extrakt aus gereiftem Knoblauch die Fertilität beeinträchtigt. Der Extrakt verbesserte die durch warmes Wasser ausgelöste Hypospermatogenese und die Impotenz (Kasuga et al., 2001).

15. Schwangerschaft, Stillzeit und Teratogenität

Obwohl prinzipiell keine Einwände zum Knoblauchkonsum in der Schwangerschaft bestehen (WHO, 1999), liegen keine Studien zur Sicherheit vor, weshalb Knoblauch von schwangeren und stillenden Frauen vorsichtshalber nur in Massen zugeführt werden sollte (Budzynska et al., 2012). Untersuchungen zur Teratogenität liegen nicht vor.

16. Akute, subakute und chronische Toxizität

Hohe Dosen Knoblauch gehen bei Nagern mit Magengeschwürsbildung, einer Abnahme des Serumproteins, einer Hemmung der Spermatogenese und einer Reduktion der intestinalen Flora einher. Die LD₅₀ von Allicin betrug bei Mäusen intravenös 60 mg/kg und subkutan 120 mg/kg (NN, 2003).

Frischer Knoblauchsafte 5 ml/kg über 3 Wochen verabreicht, führte bei Nagern zu Gewichtsverlust und einer Schädigung der Magen-Darmschleimhaut. Schon nach 3 bis 8 Tagen trat eine mehr oder weniger ausgeprägte Leberschwellung, eine Hypertrophie der Nebennieren und eine Anämie auf. Fünf der Ratten starben aufgrund der induzierten Magenschädigung (Nakagawa et al., 1980).

Bei gesunden Probanden, die über 2 Monate täglich 10 g rohen Knoblauch verspeisten, wurden keine Auffälligkeiten beobachtet (Gadkari und Joshi, 1991).

Die akute Toxizität von Extrakt aus gereiftem Knoblauch wurde bei Ratten und Mäusen untersucht. Die orale, intraperitoneale und subkutane LD₅₀ betrug mehr als 30 ml/kg. Nach Gabe von 30 ml/kg intraperitoneal starben 5 der 10 männlichen Ratten und eine der 10 weiblichen Ratten im Verlauf des Tages nach der Applikation. Während 7 Tagen wurden bei den überlebenden Ratten keine Auffälligkeiten beobachtet. Die orale LD₅₀ von Extrakt aus schwarzem Knoblauch betrug etwa 9000 mg/kg und die von S-Allylcystein >54,7 mM/kg und > 20 mM/kg intraperitoneal (Amagase et al., 2001, Augusti und Mathew, 1973, Shashikanth et al., 1986).

Die chronische Toxizität von Extrakt aus gereiftem Knoblauch wurde an Ratten untersucht. Die Gabe von 2000 mg/kg an 5 Tagen der Woche über 6 Monate verabreicht, liessen keine toxischen Symptome erkennen. Obwohl unter der hohen Extraktzufuhr die Futteraufnahme etwas abgenommen hatte, wurde kein wesentlicher Effekt auf das Gewicht registriert. Die Laborparameter blieben unbeeinflusst. Die histopathologischen Untersuchungen der Organe liessen keine toxischen Veränderungen erkennen.

17. Literatur

- Aalami-Harandi R, Karamali M, Asemi Z. The favorable effects of garlic intake on metabolic profiles, hs-CRP, biomarkers of oxidative stress and pregnancy outcomes in pregnant women at risk for pre-eclampsia: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28:2020-7.
- Abel-Salam BK. Immunomodulatory effects of black seeds and garlic on alloxan-induced Diabetes in albino rat. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40:336-40.
- Abrams GA, Fallon MB. Treatment of hepatopulmonary syndrome with *Allium sativum* L. (garlic): a pilot trial. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:232-5.
- Adachi A. Two cases of eosinophilic gastroenteritis whose causative allergens are usefully diagnosed by patch test. *Arerugi* 2010;59:545-51.
- Aguilera P, Ch3nez-C3rdenas ME, Ortiz-Plata A, Le3n-Aparicio D, Barrera D, Espinoza-Rojo M, Villeda-Hern3ndez J, S3nchez-Garc3a A, Maldonado PD. Aged garlic extract delays the appearance of infarct area in a cerebral ischemia model, an effect likely conditioned by the cellular antioxidant systems. *Phytomedicine* 2010;17:241-7.
- Ahmad MS, Pischetsrieder M, Ahmed N. Aged garlic extract and S-allyl cysteine prevent formation of advanced glycation endproducts. *Eur J Pharmacol* 2007;561:32-8.
- Ahmadi N, Nabavi V, Hajsadeghi F, Zeb I, Flores F, Ebrahimi R, Budoff M. Aged garlic extract with supplement is associated with increase in brown adipose, decrease in white adipose tissue and predict lack of progression in coronary atherosclerosis. *Int J Cardiol* 2013;168:2310-4.
- Ali M, Thomson M. Consumption of a garlic clove a day could be beneficial in preventing thrombosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1995;53:211-2.
- Ali M, Al-Qattan KK, Al-Enezi F, Khanafer RM, Mustafa T. Effect of allicin from garlic powder on serum lipids and blood pressure in rats fed with a high cholesterol diet. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000;62:253-9.
- Alkreathy H, Damanhoury ZA, Ahmed N, Slevin M, Ali SS, Osman AM. Aged garlic extract protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Food Chem Toxicol* 2010;48:951-6.
- Alkreathy HM, Damanhoury ZA, Ahmed N, Slevin M, Osman AM. Mechanisms of cardioprotective effect of aged garlic extract against Doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Integr Cancer Ther* 2012;11:364-70.
- Allison GL, Lowe GM, Rahman K. Aged garlic extract may inhibit aggregation in human platelets by suppressing calcium mobilization. *J Nutr* 2006a;136 (3 Suppl):789S-792S.
- Allison GL, Lowe GM, Rahman K. Aged garlic extract and its constituents inhibit platelet aggregation through multiple mechanisms. *J Nutr* 2006b;136 (3 Suppl):782S-788S.
- Allison GL, Lowe GM, Rahman K. Aged garlic extract inhibits platelet activation by increasing intracellular cAMP and reducing the interaction of GPIIb/IIIa receptor with fibrinogen. *Life Sci* 2012;91:1275-80.
- Alnaqeeb MA, Thomson M, Bordia T, Ali M. Histopathological effects of garlic on liver and lung of rats. *Toxicol Lett* 1996; 85:157-164.
- Al-Rasheed N, Al-Rasheed N, Bassiouni Y, Faddah L, Mohamad AM. Potential protective effects of *Nigella sativa* and *Allium sativum* against fructose-induced metabolic syndrome in rats. *J Oleo Sci* 2014;63:839-48.
- Amagase H, Petesch BL, Matsuura H, Kasuga S, Itakura Y. Intake of garlic and its bioactive components. *J Nutr* 2001;131:955S-962S.
- Amagase H. Clarifying the real bioactive constituents of garlic. *J Nutr* 2006;136 (3 Suppl):716S-725S.
- Aminuddin M, Partadiredja G, Sari DC. The effects of black garlic (*Allium sativum* L.) ethanolic extract on the estimated total number of Purkinje cells and motor coordination of male adolescent Wistar rats treated with monosodium glutamate. *Anat Sci Int* 2015;90:75-81.
- Ankri S, Mirelman D. Antimicrobial properties of allicin from garlic. *Microbes Infect* 1999; 2:125-129.
- Apitz-Castro R, Escalante J, Vargas R, Jain MK. Ajoene, the antiplatelet principle of garlic, synergistically potentiates the antiaggregatory action of prostacyclin, forskolin, indomethacin and dipyridamole on human platelets. *Thromb Res* 1986a;42:303-11.
- Apitz-Castro R, Ledezma E, Escalante J, Jain MK. The molecular basis of the antiplatelet action of ajoene: direct interaction with the fibrinogen receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1986b;141:145-50.
- Aqel MB, Gharaibah MN, Salhab AS. Direct relaxant effects of garlic juice on smooth and cardiac muscles. *J Ethnopharmacol* 1991; 33:13-19.
- Ariga T, Oshiba S, Tamada T. Platelet aggregation inhibitor in garlic. *Lancet* 1981;1(8212):150-1.
- Ariga T, Tsuj K, Seki T, Moritomo T, Yamamoto JI. Antithrombotic and antineoplastic effects of phyto-organosulfur compounds. *Biofactors* 2000;13:251-5.
- Arreola R, Quintero-Fabi3n S, L3pez-Roa RI, Flores-Guti3rrez EO, Reyes-Grajeda JP, Carrera-Quintanar L, Ortu3o-Sahag3n D. Immunomodulation and anti-inflammatory effects of garlic compounds. *J Immunol Res* 2015;2015:401630.
- Arunkumar A, Vijayababu MR, Srinivasan N, Aruldas MM, Arunakaran J. Garlic compound, diallyl disulfide induces cell cycle arrest in prostate cancer cell line PC-3. *Mol Cell Biochem* 2006;288:107-13.
- Asdaq SM. Antioxidant and hypolipidemic potential of aged garlic extract and its constituent, s-allyl cysteine, in rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015;2015:328545.
- Ashraf R, Khan RA, Ashraf I. Garlic (*Allium sativum*) supplementation with standard antidiabetic agent provides better diabetic control in type 2 diabetes patients. *Pak J Pharm Sci* 2011;24:565-70.
- Atkin M, Laight D, Cummings MH. The effects of garlic extract upon endothelial function, vascular inflammation, oxidative stress and insulin resistance in adults with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. A pilot double blind randomized placebo controlled trial. *J Diabetes Complications* 2016;30:723-7.
- Augusti KT, Mathew PT. Effect of long-term feeding of the aqueous extracts of onion (*Allium cepa* Linn.) and garlic (*Allium sativum* Linn.) on normal rats. *Indian J Exp Biol* 1973;11:239-41.
- Augusti KT, Mathew PT. Lipid lowering effect of allicin (diallyl disulfide-oxide) on long-term feeding to normal rats. *Experientia* 1974, 30:468-470.
- Avcı A, Atlı T, Ergüder IB, Varlı M, Devrim E, Aras S, Durak I. Effects of garlic consumption on plasma and erythrocyte antioxidant parameters in elderly subjects. *Gerontology* 2008;54:173-6.
- Avula PR, Asdaq SM, Asad M. Effect of aged garlic extract and s-allyl cysteine and their interaction with atenolol during isoproterenol induced myocardial toxicity in rats. *Indian J Pharmacol* 2014;46:94-9.
- Baena R, Salinas P. Diet and colorectal cancer. *Maturitas* 2015;80:258-64.
- Badr GM, Al-Mulhim JA. The protective effect of aged garlic extract on nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric inflammations in male albino rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014;2014:759642.
- Bagga S, Thomas BS, Bhat M. Garlic burn as self-inflicted mucosal injury--a case report and review of the literature. *Quintessence Int* 2008;39:491-4.
- Bakhshi M, Taheri JB, Shabestari SB, Tanik A, Pahlevan R. Comparison of therapeutic effect of aqueous extract of garlic and nystatin mouthwash in denture stomatitis. *Gerodontology* 2012;29:e680-4.
- Ban JO, Oh JH, Kim TM, Kim DJ, Jeong HS, Han SB, Hong JT. Anti-inflammatory and arthritic effects of thiaceomonone, a novel sulfur compound isolated from garlic via inhibition of NF-kappaB. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R145.
- Banerjee SK, Maulik M, Manchanda SC, Dinda AK, Das TK, Maulik SK. Garlic-induced alteration in rat liver and kidney morphology and associated changes in endogenous antioxidant status. *Food Chem Toxicol* 2001; 39:793-797.
- Baruchin AM, Sagi A, Yoffe B, Ronen M. Garlic burns. *Burns* 2001;27:781-2.
- Bergink K, Milisav I, Kristl A. Garlic flavonoids and organosulfur compounds: impact on the hepatic pharmacokinetics of saquinavir and darunavir. *Drug Metab Pharmacokin* 2010;25: 521-30.
- Bergink K, Trdan T, Trontelj J, Kristl A. HIV protease inhibitors: garlic supplements and first-pass intestinal metabolism impact on the therapeutic efficacy. *Biopharm Drug Dispos* 2010b;31:495-505.
- Bhatia K, Ahmad F, Rashid H, Raisuddin S. Protective effect of S-allylcysteine against cyclophosphamide-induced bladder hemorrhagic cystitis in mice. *Food Chem Toxicol* 2008;46:3368-74.
- Bhattacharyya M, Girish GV, Karmohapatra SK, Samad SA, Sinha AK. Systemic production of IFN-alpha by garlic (*Allium sativum*) in humans. *J Interferon Cytokine Res* 2007;27:377-82.
- Bleumink E, Nater JP. Contact dermatitis to garlic; crossreactivity between garlic, onion and tulip. *Arch Dermatol Forsch* 1973;247:117-24.
- Bojs G, Svensson A. Contact allergy to garlic used for wound healing. *Contact Dermatitis* 1988;18:179-81.
- Bordia A, Verma SK, Vyas AK, Khabya BL, Rathore AS, Bhu N, Bedi HK. Effect of essential oil of garlic on serum fibrinolytic activity in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1977; 26:379-386.
- Bordia A, Verma SK. Effect of garlic on regression of experimental atherosclerosis in rabbits. *Artery* 1980; 7:428-437.
- Bordia A. Knoblauch und koronare Herzkrankheit: Wirkungen einer dreijährigen Behandlung mit Knoblauchextrakt auf die Reinfarkt- und Mortalitätsrate. *Deutsche Apotheker-Zeitung* 1989; 129:16-17.
- Borek C. Antioxidant health effects of aged garlic extract. *J Nutr* 2001;131(3s):1010S-5S.
- Borlinghaus J, Albrecht F, Gruhlke MC, Nwachukwu ID, Slusarenko AJ. Allicin: chemistry and biological properties. *Molecules* 2014;19:12591-618.
- Brändle M, al Makkessi S, Weber RK, Dietz K, Jacob R. Prolongation of life span in hypertensive rats by dietary interventions. Effects of garlic and linseed oil. *Basic Res Cardiol* 1997;92:223-32.
- Breithaupt-Grögler K, Ling M, Boudouas H, Belz GG. Protective effect of chronic garlic intake on elastic properties of aorta in the elderly. *Circulation* 1997;96:2649-55. <http://circ.ahajournals.org/content/96/8/2649.long#sec-5>
- Brosche T, Platt D. Garlic as a phyto-genic lipid lowering drug: a review of clinical trials with standardized garlic powder preparation. *Fortschritte Medizin* 1990; 108:703-706.
- Budoff MJ, Takasu J, Flores FR, Niihara Y, Lu B, Lau BH, Rosen RT, Amagase H. Inhibiting progression of coronary calcification using Aged Garlic Extract in patients receiving statin therapy: a preliminary study. *Prev Med* 2004;39:985-91.

- Budoff M. Aged garlic extract retards progression of coronary artery calcification. *J Nutr* 2006;136 (Suppl 3):741S-744S.
- Budoff MJ, Ahmadi N, Gul KM, Liu ST, Flores FR, Tiano J, Takasu J, Miller E, Tsimikas S. Aged garlic extract supplemented with B vitamins, folic acid and L-arginine retards the progression of subclinical atherosclerosis: a randomized clinical trial. *Prev Med* 2009;49:101-7.
- Budzynska K, Gardner ZE, Dugoua JJ, Low Dog T, Gardiner P. Systematic review of breastfeeding and herbs. *Breastfeed Med* 2012;7:489-503.
- Byrne DJ, Neil HA, Vallance DT, Winder AF. A pilot study of garlic consumption shows no significant effect on markers of oxidation or sub-fraction composition of low-density lipoprotein including lipoprotein(a) after allowance for non-compliance and the placebo effect. *Clin Chim Acta* 1999;285:21-33.
- Caldwell SH, Jeffers LJ, Narula OS, Lang EA, Reddy KR, Schiff ER. Ancient remedies revisited: does *Allium sativum* (garlic) palliate the hepatopulmonary syndrome? *J Clin Gastroenterol* 1992;15:248-50.
- Campbell JH, Efendy JL, Smith NJ, Campbell GR. Molecular basis by which garlic suppresses atherosclerosis. *J Nutr* 2001;131(3s):1006S-9S.
- Cañizares P, Gracia I, Gómez LA, Martín de Argila C, Boixeda D, García A, de Rafael L. Allyl-thiosulfonates, the bacteriostatic compounds of garlic against *Helicobacter pylori*. *Biotechnol Prog* 2004;20:397-401.
- Cemil B, Gökçe EC, Erdamar H, Karabörk A, Onur O, Heper Okcu A, Yi i to lu R, Erdo an B. Effects of the aged garlic extract on spinal cord injury model in rat. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2012;18:463-8.
- Chan CC, Wu HC, Wu CH, Hsu CY. Hepatopulmonary syndrome in liver cirrhosis: report of a case. *J Formos Med Assoc* 1995;94:185-8.
- Chandrashekar PM, Venkatesh YP. Identification of the protein components displaying immunomodulatory activity in aged garlic extract. *J Ethnopharmacol* 2009;124:384-90.
- Chandrashekar PM, Venkatesh YP. Identification of the protein components displaying immunomodulatory activity in aged garlic extract. *J Ethnopharmacol* 2009;124:384-90.
- Chandrashekar PM, Venkatesh YP. Fructans from aged garlic extract produce a delayed immunoadjuvant response to ovalbumin antigen in BALB/c mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2012;34:174-80.
- Chauhan NB. Effect of aged garlic extract on APP processing and tau phosphorylation in Alzheimers transgenic model Tg2576. *J Ethnopharmacol* 2006;108:385-94.
- Chauhan NB, Sandoval J. Amelioration of early cognitive deficits by aged garlic extract in Alzheimers transgenic mice. *Phytother Res* 2007;21:629-40.
- Chernyadeva IF, Shilnikova SV, Rogoza AN, Kukharchuk VV. Dynamics of interrelationships between the content of lipoprotein particles, fibrinogen, and leukocyte count in the plasma from patients with coronary heart disease treated with Kwall. *Bull Exp Biol Med* 2003;135:436-9.
- Cervantes MI, de Oca Balderas PM, de Jesús Gutiérrez-Baños J, Orozco-Ibarra M, Fernández-Rojas B, Medina-Campos ON, Espinoza-Rojo M, Ruiz-Tachiquín M, Ortiz-Plata A, Salazar MI, Rubio-Osornio M, Castañeda-Saucedo E, Pedraza-Chaverri J, Calzada F, Aguilera P. Comparison of antioxidant activity of hydroethanolic fresh and aged garlic extracts and their effects on cerebral ischemia. *Food Chem* 2013;140:343-52.
- Chauhan NB, Sandoval J. Amelioration of early cognitive deficits by aged garlic extract in Alzheimers transgenic mice. *Phytother Res* 2007;21:629-40.
- Chiavarini M, Minelli L, Fabiani R. Garlic consumption and colorectal cancer risk in man: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr* 2015 6:1-10.
- Choi YH, Park HS. Apoptosis induction of U937 human leukemia cells by diallyl trisulfide induces through generation of reactive oxygen species. *J Biomed Sci* 2012; 19:50.
- Choi IS, Cha HS, Lee YS. Physicochemical and antioxidant properties of black garlic. *Molecules* 2014;19:16811-23.
- Chuah SC, Moore PK, Zhu YZ. S-allylcysteine mediates cardioprotection in an acute myocardial infarction rat model via a hydrogen sulfide-mediated pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H2693-H2701.
- Chutani SK, Bordia A. The effect of fried versus raw garlic on fibrinolytic activity in man. *Atherosclerosis* 1981;38:417-21.
- Cohen LA, Zhao Z, Pittman B, Lubet R. S-allylcysteine, a garlic constituent, fails to inhibit N-methylnitrosourea-induced rat mammary tumorigenesis. *Nutr Cancer* 1999;35:58-63.
- Colín-González AL, Ortiz-Plata A, Villeda-Hernández J, Barrera D, Molina-Jijón E, Pedraza-Chaverri J, Maldonado PD. Aged garlic extract attenuates cerebral damage and cyclooxygenase-2 induction after ischemia and reperfusion in rats. *Plant Foods Hum Nutr* 2011;66:348-54.
- Colín-González AL, Santana RA, Silva-Islas CA, Chánez-Cárdenas ME, Santamaría A, Maldonado PD. The antioxidant mechanisms underlying the aged garlic extract- and S-allylcysteine-induced protection. *Oxid Med Cell Longev* 2012;2012:907162.
- Colín-González AL, Ali SF, Túnez I, Santamaría A. On the antioxidant, neuroprotective and anti-inflammatory properties of S-allyl cysteine: An update. *Neurochem Int* 2015;89:83-91.
- Cox MC, Low J, Lee J, Walshe J, Denduluri N, Berman A, Permenter MG, Petros WP, Price DK, Figg WD, Sparreboom A, Swain SM. Influence of garlic (*Allium sativum*) on the pharmacokinetics of docetaxel. *Clin Cancer Res* 2006;12:4636-40.
- Cruz C, Correa-Rotter R, Sánchez-González DJ, Hernández-Pando R, Maldonado PD, Martínez-Martínez CM, Medina-Campos ON, Tapia E, Aguilar D, Chirino YI, Pedraza-Chaverri J. Renoprotective and antihypertensive effects of S-allylcysteine in 5/6 nephrectomized rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:F1691-8.
- Das I, Khan NS, Sooranna SR. Potent activation of nitric oxide synthetase by garlic: a basis for its therapeutic applications. *Current Medical Res Opinion* 1995; 13:257- 263.
- De BK, Dutta D, Pal SK, Gangopadhyay S, Das Baksi S, Pani A. The role of garlic in hepatopulmonary syndrome: a randomized controlled trial. *Can J Gastroenterol* 2010;24:183-8.
- Demirkaya E, Avci A, Kesik V, Karslioglu Y, Oztas E, Kismet E, Gokcay E, Durak I, Koseoglu V. Cardioprotective roles of aged garlic extract, grape seed proanthocyanidin, and hazelnut on doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Can J Physiol Pharmacol* 2009;87:633-40.
- d'Emmanuele di Villa Bianca R, Mitidieri E, Di Minno MN, et al. Hydrogen sulphide pathway contributes to the enhanced human platelet aggregation in hyperhomocysteinemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:15812-15817.
- Delaney TA, Donnelly AM. Garlic dermatitis. *Australas J Dermatol* 1996;37:109-10.
- de Souza Silva JE, Santos Souza CA, da Silva TB, Gomes IA, Brito Gde C, de Souza Araújo AA, de Lyra-Júnior DP, da Silva WB, da Silva FA. Use of herbal medicines by elderly patients: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr* 2014;59:227-33.
- Dillon SA, Lowe GM, Billington D, Rahman K. Dietary supplementation with aged garlic extract reduces plasma and urine concentrations of 8-iso-prostaglandin F(2 alpha) in smoking and nonsmoking men and women. *J Nutr* 2002;132:168-71.
- Dixit VP, Joshi S. Effects of chronic administration of garlic (*Allium sativum* Linn) on testicular function. *Indian J Exp Biol* 1982;20:534-6.
- Do an Z, Sarikaya M, Filik L, Ergül B. Garlic induced esophagitis. *Acta Gastroenterol Belg* 2013;76:262.
- Dong M, Yang G, Liu H, Liu X, Lin S, Sun D, Wang Y. Aged black garlic extract inhibits HT29 colon cancer cell growth via the PI3K/Akt signaling pathway. *Biomed Rep* 2014;2:250-254.
- Durak I, Öztürk HS, Olcay E, Güven C. Effects of garlic extract supplementation on blood lipid and antioxidant parameters and atherosclerotic plaque formation process in cholesterol-fed rabbits. *J Herb Pharmacother* 2002;2:19-32.
- Durak I, Aytaç B, Atmaca Y, Devrim E, Avci A, Erol C, Oral D. Effects of garlic extract consumption on plasma and erythrocyte antioxidant parameters in atherosclerotic patients. *Life Sci* 2004a;75:1959-66.
- Durak I, Kavutcu M, Aytaç B, Avci A, Devrim E, Özbek H, Öztürk HS. Effects of garlic extract consumption on blood lipid and oxidant/antioxidant parameters in humans with high blood cholesterol. *J Nutr Biochem* 2004b;15:373-7.
- Durak I, Atmaca Y, Aytaç B, Devrim E, Avci A, Özdöl Ç, Erol Ç, Oral D. Aged garlic extract consumption causes significant increases in plasma nitric oxide synthase activity and nitric oxide levels in atherosclerotic patients. *Vascular Disease Prevention* 2007; 4: 278-280.
- Ebrahimi F, Dolatian M, Moatar F, Majd HA. Comparison of the therapeutic effects of Garcin(®) and fluconazole on *Candida* vaginitis. *Singapore Med J* 2015;56:567-72.
- Efendy JL, Simmons DL, Campbell GR, Campbell JH. The effect of the aged garlic extract, «Kyolic», on the development of experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1997;132:37-42.
- Ejaz S, Chekarova I, Cho JW, Lee SY, Ashraf S, Lim CW. Effect of aged garlic extract on wound healing: a new frontier in wound management. *Drug Chem Toxicol* 2009;32:191-203.
- EL-Mahmood MA. Efficacy of crude extracts of garlic (*Allium sativum* Linn.) against nosocomial *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Plants Res* 2009; 3:179-185.
- Ergül B, Çakal B. Dysphagia caused by garlic induced esophagitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:e134.
- ESCOP. 2003. *Allii sativa bulbos*. In ESCOP Monographs, Thieme-Verlag Stuttgart, New York:14-25.
- Espirito Santo SM, van Vlijmen BJ, Buytenhek R, van Duyvenvoorde W, Havekes LM, Arnault I, Auger J, Princen HM. Well-characterized garlic-derived materials are not hypolipidemic in APOE*3-Leiden transgenic mice. *J Nutr* 2004;134:1500-3.
- Fallah-Rostami F, Tabari MA, Esfandiari B, Aghajanzadeh H, Behzadi MY. Immunomodulatory activity of aged garlic extract against implanted fibrosarcoma tumor in mice. *N Am J Med Sci* 2013;5:207-12.
- Fasino PS, Gurley BJ, Walker LA. Clinically relevant pharmacokinetic herb-drug interactions in antiretroviral therapy. *Curr Drug Metab* 2015;17:52-64.
- Foroutan-Rad M, Hazrati Tappeh K, Khademvatan S. Antileishmanial and immunomodulatory activity of *Allium sativum* (Garlic): A Review. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2015 [Epub ahead of print]
- Friedman T, Shalom A, Westreich M. Self-inflicted garlic burns: our experience and literature review. *Int J Dermatol* 2006; 45:1161-1163. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2015
- Gadkari JV, Joshi VD. Effect of ingestion of raw garlic on serum cholesterol level, clotting time and fibrinolytic activity in normal subjects. *J Postgrad Med* 1991;37:128-31.

- Gaffen JD, Tavares IA, Bennett A. The effect of garlic extracts on contractions of rat gastric fundus and human platelet aggregation. *J Pharmacy Pharmacol* 1984; 36:272-274.
- Galduróz JC, Antunes HK, Santos RF. Gender- and age-related variations in blood viscosity in normal volunteers: a study of the effects of extract of *Allium sativum* and *Ginkgo biloba*. *Phytomedicine* 2007;14:447-51
- Ge B, Zhang Z, Zuo Z. Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014;2014:957362.
- Gebhardt R. Multiple inhibitory effects of garlic extracts on cholesterol biosynthesis in hepatocytes. *Lipids* 1993;28:613-9.
- Gebhardt R, Beck H. Differential inhibitory effects of garlic-derived organo-sulfur compounds on cholesterol biosynthesis in primary rat hepatocyte cultures. *Lipids* 1996;31:1269-76.
- Golovchenko I, Yang CH, Goalstone ML, Draznin B. Garlic extract methyl-allyl thiosulfinate blocks insulin potentiation of platelet-derived growth factor-stimulated migration of vascular smooth muscle cells. *Metabolism* 2003;52:254-9.
- Gómez-Arbeláez D, Lahera V, Oubiña P, Valero-Muñoz M, de Las Heras N, Rodríguez Y, García RG, Camacho PA, López-Jaramillo P. Aged garlic extract improves adiponectin levels in subjects with metabolic syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover study. *Mediators Inflamm* 2013;2013:285795.
- Gonen A, Harats D, Rabinkov A, Miron T, Mirelman D, Wilchek M, et al. The antiatherogenic effect of alliin: possible mode of action. *Pathobiology* 2005; 72:325-334.
- Gorinstein S, Leontowicz H, Leontowicz M, Drzewiecki J, Najman K, Katrich E, et al. Raw and boiled garlic enhances plasma antioxidant activity and improves plasma lipid metabolism in cholesterol-fed rats. *Life Sci* 2006; 78:655-663.
- Gravas S, Tzortzis V, Rountas C, Melekos MD. Extracorporeal shock-wave lithotripsy and garlic consumption: a lesson to learn. *Urol Res* 2010;38:61-3.
- Greenblatt DJ, Leigh-Pemberton RA, von Moltke LL. In vitro interactions of water-soluble garlic components with human cytochromes p450. *J Nutr* 2006;136 (3 Suppl):806S-809S.
- Griffin B, Selassie M, Gwebu ET. Aged garlic extract suppresses lipid peroxidation induced by beta-amyloid in PC12 cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2000;36:279-80.
- Guercio V, Galeone C, Turati F, La Vecchia C. Gastric cancer and allium vegetable intake: a critical review of the experimental and epidemiologic evidence. *Nutr Cancer*. 2014;66(5):757-73.
- Gwilt PR, Lear CL, Tempero MA, Birt DD, Grandjean AC, Ruddon RW, Nagel DL. The effect of garlic extract on human metabolism of acetaminophen. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:155-60.
- Ha AW, Ying T, Kim WK. The effects of black garlic (*Allium sativum*) extracts on lipid metabolism in rats fed a high fat diet. *Nutr Res Pract* 2015;9:30-6.
- Hammami I, El May MV. Impact of garlic feeding (*Allium sativum*) on male fertility. *Andrologia* 2013;45:217-24.
- Hammami I, Nahdi A, Atig F, Kouidhi W, Amri M, Mokni M, May AE, May ME. Effects of garlic fractions consumption on male reproductive functions. *J Med Food* 2013;16:82-7.
- Hara Y, Noda A, Miyata S, Minoshima M, Sugiura M, Kojima J, Otake M, Furukawa M, Cheng XW, Nagata K, Murohara T. Effects of aged garlic extract on left ventricular diastolic function and fibrosis in a rat hypertension model. *Exp Anim* 2013;62:305-10.
- Harauma A, Moriguchi T. Aged garlic extract improves blood pressure in spontaneously hypertensive rats more safely than raw garlic. *J Nutr* 2006;136(Suppl 3):769S-773S.
- Harenberg J, Giese C, Zimmermann R. Effects of dried garlic on blood coagulation, fibrinolysis, platelet aggregation, and serum cholesterol levels in patients with hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1988, 74:247-249.
- Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet* 2003; 361:51-9.
- Hermawati E, Sari DC, Partadiredja G. The effects of black garlic ethanol extract on the spatial memory and estimated total number of pyramidal cells of the hippocampus of monosodium glutamate-exposed adolescent male Wistar rats. *Anat Sci Int* 2015;90:275-86.
- Hiramatsu K, Tsuneyoshi T, Ogawa T, Moriguchi N. Aged garlic extract enhances heme oxygenase-1 and glutamate-cysteine ligase modifier subunit expression via the nuclear factor erythroid 2-related factor 2-antioxidant response element signaling pathway in human endothelial cells. *Nutr Res* 2016;36:143-9.
- Ho SE, Ide N, Lau BH. S-allyl cysteine reduces oxidant load in cells involved in the atherogenic process. *Phytomedicine* 2001;8:39-46.
- Horie T, Awazu S, Itakura Y, Fuwa T. Alleviation by garlic of antitumor drug-induced damage to the intestine. *J Nutr* 2001;131(3s):1071S-4S.
- Horie T, Li T, Ito K, Sumi S, Fuwa T. Aged garlic extract protects against methotrexate-induced apoptotic cell injury of IEC-6 cells. *J Nutr* 2006;136(3 Suppl):861S-863S.
- Hoshino T, Kashimoto N, Kasuga S. Effects of garlic preparations on the gastrointestinal mucosa. *J Nutr* 2001;131(3s):1109S-1113S.
- Hou LQ, Liu YH, Zhang YY. Garlic intake lowers fasting blood glucose: meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015;24:575-82.
- Hu JY, Hu YW, Zhou JJ, Zhang MW, Li D, Zheng S. Consumption of garlic and risk of colorectal cancer: an updated meta-analysis of prospective studies. *World J Gastroenterol* 2014;20:15413-22.
- Ichikawa M, Ryu K, Yoshida J, Ide N, Yoshida S, Sasaoka T, Sumi S. Antioxidant effects of tetrahydro-beta-carboline derivatives identified in aged garlic extract. *Biofactors* 2002;16:57-72.
- Ichikawa M, Yoshida J, Ide N, Sasaoka T, Yamaguchi H, Ono K. Tetrahydro-beta-carboline derivatives in aged garlic extract show antioxidant properties. *J Nutr* 2006;136 (3 Suppl):726S-731S.
- Ide N, Lau BH. S-allylcysteine attenuates oxidative stress in endothelial cells. *Drug Dev Ind Pharm* 1999;25:619-24.
- Ide N, Lau BH, Ryu K, Matsuura H, Itakura Y. Antioxidant effects of fructosyl arginine, a Maillard reaction product in aged garlic extract. *J Nutr Biochem* 1999;10:372-6.
- Ide N, Keller C, Weiss N. Aged garlic extract inhibits homocysteine-induced CD36 expression and foam cell formation in human macrophages. *J Nutr* 2006;136 (3 Suppl):755S-758S.
- Imai J, Ide N, Nagae S, Moriguchi T, Matsuura H, Itakura Y. Antioxidant and radical scavenging effects of aged garlic extract and its constituents. *Planta Med* 1994;60:417-20.
- Imai T, Kosuge Y, Endo-Umeda K, Miyagishi H, Ishige K, Makishima M, Ito Y. Protective effect of S-allyl-L-cysteine against endoplasmic reticulum stress-induced neuronal death is mediated by inhibition of calpain. *Amino Acids* 2014;46:385-93.
- Isaacsohn JL, Moser M, Stein EA, Dudley K, Davey JA, Liskov E, Black HR. Garlic powder and plasma lipids and lipoproteins: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 1998;158:1189-94.
- Ishige K, Takagi N, Imai T, Rausch WD, Kosuge Y, Kihara T, Kusama-Eguchi K, Ikeda H, Cools AR, Waddington JL, Koshikawa N, Ito Y. Role of caspase-12 in amyloid beta-peptide-induced toxicity in organotypic hippocampal slices cultured for long periods. *J Pharmacol Sci* 2007;104:46-55.
- Ishikawa H, Saeki T, Otani T, Suzuki T, Shimozuma K, Nishino H, Fukuda S, Morimoto K. Aged garlic extract prevents a decline of NK cell number and activity in patients with advanced cancer. *J Nutr* 2006;136 (3 Suppl):816S-820S.
- Ito Y, Kosuge Y, Sakikubo T, Horie K, Ishikawa N, Obokata N, Yokoyama E, Yamashina K, Yamamoto M, Saito H, Arakawa M, Ishige K. Protective effect of S-allyl-L-cysteine, a garlic compound, on amyloid beta-protein-induced cell death in nerve growth factor-differentiated PC12 cells. *Neurosci Res* 2003;46:119-25.
- Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. *Drugs*. 2009;69(13):1777-98.
- Jackson R, McNeil B, Taylor C, Holl G, Ruff D, Gwebu ET. Effect of aged garlic extract on caspase-3 activity, in vitro. *Nutr Neurosci* 2002;5:287-90.
- Jacob R, Isensee H, Rietz B, Makdassi S, Sweidan H. Cardioprotection by dietary interventions in animal experiments. *Pharm Pharmacol Lett* 1993;3:131-4.
- Jeong JH, Jeong HR, Jo YN, Kim HJ, Shin JH, Heo HJ. Ameliorating effects of aged garlic extracts against Aβ-induced neurotoxicity and cognitive impairment. *BMC Complement Altern Med* 2013;13:268.
- Jepson RG, Kleijnen J, Leng GC. Garlic for peripheral arterial occlusive disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;CD000095.
- Jin ZY, Wu M, Han RQ, Zhang XF, Wang XS, Liu AM, Zhou JY, Lu QY, Zhang ZF, Zhao JK. Raw garlic consumption as a protective factor for lung cancer, a population-based case-control study in a Chinese population. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013;6:711-8.
- Josling P. Preventing the common cold with a garlic supplement: a double-blind placebo-controlled survey. *Adv Ther* 2001; 18:189-193.
- Jung EM, Jung F, Mrowietz C, Kiesewetter H, Pindur G, Wenzel E. Influence of garlic powder on cutaneous microcirculation. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over study in apparently healthy subjects. *Arzneimittelforschung* 1991;41:626-30.
- Jung YM, Lee SH, Lee DS, You MJ, Chung IK, Cheon WH, Kwon YS, Lee YJ, Ku SK. Fermented garlic protects diabetic, obese mice when fed a high-fat diet by antioxidant effects. *Nutr Res* 2011;31:387-96.
- Jung ES, Park SH, Choi EK, Ryu BH, Park BH, Kim DS, Kim YG, Chae SW. Reduction of blood lipid parameters by a 12-wk supplementation of aged black garlic: a randomized controlled trial. *Nutrition* 2014;30:1034-9.
- Kao SH, Hsu CH, Su SN, Hor WT, Chang T WH, Chow LP. Identification and immunologic characterization of an allergen, alliin lyase, from garlic (*Allium sativum*). *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:161-8.
- Kasuga S, Ushijima M, Moriguchi N, Itakura Y, Nakata Y. [Effect of aged garlic extract (AGE) on hyperglycemia induced by immobilization stress in mice]. *Nihon Yakurigaku Zassh*. 1999;114:191-7.
- Kasuga S, Uda N, Kyo E, Ushijima M, Moriguchi N, Itakura Y. Pharmacologic activities of aged garlic extract in comparison with other garlic preparations. *J Nutr* 2001;131(3s):1080S-4S.
- Katsuki T, Hirata K, Ishikawa H, Matsuura N, Sumi S, Itoh H. Aged garlic extract has chemopreventative effects on 1,2-dimethylhydrazine-induced colon tumors in rats. *J Nutr* 2006;136 (3 Suppl):847S-851S.
- Kenawy S, Mohammed GF, Younes S, Elakhras AI. Evaluation of TNF-α serum level in patients with recalcitrant multiple common warts, treated by lipid garlic extract. *Dermatol Ther* 2014;27:272-7.
- Kianoush S, Balali-Mood M, Mousavi SR, Moradi V, Sadeghi M, Dadpour B, Rajabi O, Shakeri MT. Comparison of therapeutic effects of garlic and D-Penicillamine in patients with chronic occupational lead poisoning. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012;110:476-81.

- Kiesewetter H1, Jung F, Pindur G, Jung EM, Mrowietz C, Wenzel E. Effect of garlic on thrombocyte aggregation, microcirculation, and other risk factors. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1991; 29:151–155.
- Kiesewetter H, Jung F, Jung EM, Mrowietz C, Koscielny J, Wenzel E. Effect of garlic on platelet aggregation in patients with increased risk of juvenile ischaemic attack. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45:333–336.
- Kiesewetter H, Jung F, Jung EM, Blume J, Mrowietz C, Birk A, Koscielny J, Wenzel E. Effects of garlic coated tablets in peripheral arterial occlusive disease. *Clin Investig* 1993b;71:383-6.
- Kim HK, Kim JS, Cho YS, Park YW, Son HS, Kim SS, Chae HS. Endoscopic removal of an unusual foreign body: a garlic-induced acute esophageal injury. *Gastrointest Endosc* 2008;68:565-6.
- Kim HK, Choi YW, Lee EN, Park JK, Kim SG, Park DJ, Kim BS, Lim YT, Yoon S. 5-Hydroxymethylfurfural from black garlic extract prevents TNF α -induced monocyte cell adhesion to HUVECs by suppression of vascular cell adhesion molecule-1 expression, reactive oxygen species generation and NF- κ B activation. *Phytother Res* 2011a;25:965-74.
- Kim MH, Kim MJ, Lee JH, Han JI, Kim JH, Sok DE, Kim MR. Hepatoprotective effect of aged black garlic on chronic alcohol-induced liver injury in rats. *J Med Food* 2011b;14:732-8.
- Kim SH, Jung EY, Kang DH, Chang UJ, Hong YH, Suh HJ. Physical stability, antioxidative properties, and photoprotective effects of a functionalized formulation containing black garlic extract. *J Photochem Photobiol B* 2012;117:104-10.
- Kim KH, Park JK, Choi YW, Kim YH, Lee EN, Lee JR, Kim HS, Baek SY, Kim BS, Lee KS, Yoon S. Hexane extract of aged black garlic reduces cell proliferation and attenuates the expression of ICAM-1 and VCAM-1 in TNF- α -activated human endometrial stromal cells. *Int J Mol Med* 2013;32:67-78.
- Kim MJ, Yoo YC, Kim HJ, Shin SK, Sohn EJ, Min AY, Sung NY, Kim MR. Aged black garlic exerts anti-inflammatory effects by decreasing no and pro-inflammatory cytokine production with less cytotoxicity in LPS-stimulated raw 264.7 macrophages and LPS-induced septicemia mice. *J Med Food* 2014;17:1057-63.
- Kodai S, Takemura S, Minamiyama Y, Hai S, Yamamoto S, Kubo S, Yoshida Y, Niki E, Okada S, Hirohashi K, Suehiro S. S-allyl cysteine prevents CCl₄-induced acute liver injury in rats. *Free Radic Res*. 2007;41:489-97.
- Kodera Y, Suzuki A, Imada O, et al. Physical, chemical, and biological properties of s-allylcysteine, an amino acid derived from garlic. *J Agric Food Chem* 2002;50:622–632.
- Koscielny J, Klüssendorf D, Latza R, Schmitt R, Radtke H, Siegel G, Kiesewetter H. The antiatherosclerotic effect of *Allium sativum*. *Atherosclerosis* 1999;144:237–49.
- Kosuge Y, Koen Y, Ishige K, Minami K, Urasawa H, Saito H, Ito Y. S-allyl-L-cysteine selectively protects cultured rat hippocampal neurons from amyloid beta-protein- and tunicamycin-induced neuronal death. *Neuroscience* 2003;122:885–95.
- Kyo E, Uda N, Kakimoto M, Yokoyama K, Ushijima M, Sumioka I, Kasuga S, Itakura Y. Anti-allergic effects of aged garlic extract. *Phytomedicine* 1997;4:335–40.
- Kyo E, Uda N, Kasuga S, Itakura Y. Immunomodulatory effects of aged garlic extract. *J Nutr* 2001;131(3s):1075S–9S.
- Kwak JS, Kim JY, Paek JE, Lee YJ, Kim HR, Park DS, Kwon O. Garlic powder intake and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Nutr Res Pract* 2014;8:644–54.
- Kyo E, Uda N, Ushijima M, Kasuga S, Itakura Y. Prevention of psychological stress-induced immune suppression by aged garlic extract. *Phytomedicine* 1999;6:325–30.
- Lai KC, Kuo CL, Ho HC, Yang JS, Ma CY, Lu HF, et al. Diallyl sulfide, diallyl disulfide and diallyl trisulfide affect drug resistant gene expression in colo 205 human colon cancer cells in vitro and in vivo. *Phytomedicine* 2012; 19:625–630.
- Lamm DL, Riggs DR. Enhanced immunocompetence by garlic: role in bladder cancer and other malignancies. *J Nutr* 2001;131(3s):1067S–70S.
- Lanzotti V. The analysis of onion and garlic. *J Chromatogr A* 2006;1112:3–22.
- Larjani VN, Ahmadi N, Zeb I, Khan F, Flores F, Budoff M. Beneficial effects of aged garlic extract and coenzyme Q10 on vascular elasticity and endothelial function: the FAITH randomized clinical trial. *Nutrition* 2013;29:71–5.
- Larypoo M, Bayat M, Zuhair MH, Akhavan Sepahy A, Amanlou M. Evaluation of The Number of CD4(+) CD25(+) FoxP3(+) Treg Cells in Normal Mice Exposed to AFB1 and Treated with Aged Garlic Extract. *Cell J* 2013;15:37–44.
- Lau BH. Suppression of LDL oxidation by garlic. *J Nutr* 2001;131(3s):985S–8S.
- Lau KK, Chan YH, Wong YK, Teo KC, Yiu KH, Liu S, Li LS, Shu XO, Ho SL, Chan KH, Siu CW, Tse HF. Garlic intake is an independent predictor of endothelial function in patients with ischemic stroke. *J Nutr Health Aging* 2013;17:600–4.
- Lawal AO, Ellis EM. The chemopreventive effects of aged garlic extract against cadmium-induced toxicity. *Environ Toxicol Pharmacol* 2011;32:266–74.
- Lawson LD, Wang ZJ, Hughes BG. Identification and HPLC quantitation of the sulfides and dialk(en)yl thiosulfonates in commercial garlic products. *Planta Med* 1991;57:363–70.
- Lawson LD, Ransom DK, Hughes BG. Inhibition of whole blood platelet-aggregation by compounds in garlic clove extracts and commercial garlic products. *Thromb Res*. 1992;65:141–56.
- Lawson LD, Gardner CD. Composition, stability, and bioavailability of garlic products used in a clinical trial. *J Agric Food Chem* 2005;53:6254–61.
- Lee YM, Gweon OC, Seo YJ, Im J, Kang MJ, Kim MJ, Kim JI. Antioxidant effect of garlic and aged black garlic in animal model of type 2 diabetes mellitus. *Nutr Res Pract* 2009;3:156–61.
- Lee EN, Choi YW, Kim HK, Park JK, Kim HJ, Kim MJ, Lee HW, Kim KH, Bae SS, Kim BS, Yoon S. Chloroform extract of aged black garlic attenuates TNF- α -induced ROS generation, VCAM-1 expression, NF- κ B activation and adhesiveness for monocytes in human umbilical vein endothelial cells. *Phytother Res* 2011;25:92–100.
- Li G, Qiao C, Lin R, Pinto J, Osborne M, Tiwari R. Antiproliferative effects of garlic constituents in cultured human breast-cancer cells. *Oncol Rep* 1995;2:787–91.
- Li T, Ito K, Sumi S, Fuwa T, Horie T. Protective effect of aged garlic extract (AGE) on the apoptosis of intestinal epithelial cells caused by methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63:873–80.
- Liang T, Wei F, Lu Y, Kodani Y, Nakada M, Miyakawa T, Tanokura M. Comprehensive NMR analysis of compositional changes of black garlic during thermal processing. *J Agric Food Chem* 2015;63:683–91.
- Lin MC, Wang EJ, Lee C, Chin KT, Liu D, Chiu JF, et al. Garlic inhibits microsomal triglyceride transfer protein gene expression in human liver and intestinal cell lines and in rat intestine. *J Nutr* 2002; 132:1165–1118.
- Lissman E, Bhasale AL, Cohen M. Garlic for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 11;11:CD006206.
- Liu C, Wang C, Robison E, Levine AM, Gandhi M, Schwartz R, Weber KM, Merenstein D. Short-term garlic supplementation and highly active antiretroviral treatment adherence, CD4+ cell counts, and human immunodeficiency virus viral load. *Altern Ther Health Med* 2012;18:18–22.
- Liu L, Yeh YY. Inhibition of cholesterol biosynthesis by organosulfur compounds derived from garlic. *Lipids* 2000;35:197–203.
- Macan H, Uykimpang R, Alconcel M, Takasu J, Razon R, Amagase H, Niihara Y. Aged garlic extract may be safe for patients on warfarin therapy. *J Nutr* 2006;136(3 Suppl):793S–795S.
- Magendhiramani V, Umeshalma S, Kalayarasan S, Nagendraprabhu P, Arunkumar J, Sudhandiran G. S-allylcysteine attenuates renal injury by altering the expressions of iNOS and matrix metallo proteinase-2 during cyclosporine-induced nephrotoxicity in Wistar rats. *J Appl Toxicol* 2009;29:522–30.
- Mahdavi-Roshan M, Zahedmehr A, Mohammad-Zadeh A, Sanati HR, Shakerian F, Firouzi A, Kiani R, Nasrollahzadeh J. Effect of garlic powder tablet on carotid intima-media thickness in patients with coronary artery disease: a preliminary randomized controlled trial. *Nutr Health* 2013;22:143–55.
- Maldonado PD, Barrera D, Medina-Campos ON, Hernández-Pando R, Ibarra-Rubio ME, Pedraza-Chaverri J. Aged garlic extract attenuates gentamicin induced renal damage and oxidative stress in rats. *Life Sci* 2003;73:2543–56.
- Maldonado PD, Chánez-Cárdenas ME, Pedraza-Chaverri J. Aged garlic extract, garlic powder extract, S-allylcysteine, diallyl sulfide and diallyl disulfide do not interfere with the antibiotic activity of gentamicin. *Phytother Res* 2005;19:252–4.
- Maldonado PD, Alvarez-Idaboy JR, Aguilar-González A, Lira-Rocha A, Jung-Cook H, Medina-Campos ON, Pedraza-Chaverri J, Galano A. Role of allyl group in the hydroxyl and peroxy radical scavenging activity of S-allylcysteine. *J Phys Chem B* 2011;115:13408–17.
- Mane SK, Jordan PA, Bahna SL. Eosinophilic esophagitis to unsuspected rare food allergen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:64–5.
- Mateen AA, Rani PU, Naidu MU, Chandrashekar E. Pharmacodynamic interaction study of *Allium sativum* (garlic) with cilostazol in patients with type II diabetes mellitus.
- Matsumoto S, Nakanishi R, Li D, Alani A, Rezaeian P, Prabhu S, Abraham J, Fahmy MA, Dailling C, Flores F, Hamal S, Broersen A, Kitslaar PH, Budoff MJ. Aged garlic extract reduces low attenuation plaque in coronary arteries of patients with metabolic syndrome in a prospective randomized double-blind study. *J Nutr* 2016 146:427S–32S.
- Matsuura H. Saponins in garlic as modifiers of the risk of cardiovascular disease. *J Nutr* 2001;131(3s):1000S–5S.
- Matsuura N, Miyamae Y, Yamane K, Nagao Y, Hamada Y, Kawaguchi N, Katsuki T, Hirata K, Sumi S, Ishikawa H. Aged garlic extract inhibits angiogenesis and proliferation of colorectal carcinoma cells. *J Nutr* 2006;136 (3 Suppl):842S–846S.
- McCordle BW, Helden E, Conner WT. Garlic extract therapy in children with hypercholesterolemia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:1089–94.
- McInnes GT. Lowering blood pressure for cardiovascular risk reduction. *J Hypertens Suppl* 2005;23:S3–S8.
- Meher S, Duley L. Garlic for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul 19;(3):CD006065.
- Meletis CD. Cleansing of the human body. A daily essential process. *Altern Complement Ther* 2001;7:196–202.
- Mikaili P, Maadirad S, Moloudizargari M, Aghajanshakeri S, Sarahroodi S. Therapeutic uses and pharmacological properties of garlic, shallot, and their biologically active compounds. *Iran J Basic Med Sci* 2013;16:1031–48.
- Mili N, Milosevi N, Golocorbin Kon S, Bozi T, Abenavoli L, Borrelli F. *Nat Prod Commun* 2014;9:1211–6.
- Mohammadzadeh F, Dolatian M, Jorjani M, Alavi Majd H, Borumandnia N. Comparing the therapeutic effects of garlic tablet and oral metronidazole on bacterial vaginosis: a randomized controlled clinical trial. *Iran Red Crescent Med J* 2014;16:e19118.

- Moriguchi T, Takashina K, Chu PJ, Saito H, Nishiyama N. Prolongation of life span and improved learning in the senescence accelerated mouse produced by aged garlic extract. *Biol Pharm Bull* 1994;17:1589-94.
- Moriguchi T, Saito H, Nishiyama N. Aged garlic extract prolongs longevity and improves spatial memory deficit in senescence-accelerated mouse. *Biol Pharm Bull* 1996;19:305-7.
- Moriguchi T, Saito H, Nishiyama N. Anti-ageing effect of aged garlic extract in the inbred brain atrophy mouse model. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997;24:235-42.
- Moriguchi T, Takasugi N, Itakura Y. The effects of aged garlic extract on lipid peroxidation and the deformability of erythrocytes. *J Nutr* 2001;131(3s):1016S-9S.
- Moriyama N, Ide N, Sumioka I, Kyo E. Aged garlic extract inhibits peroxynitrite-induced hemolysis. *Redox Re*. 2005;10:159-65.
- Moriyama N, Ushijima M, Kashimoto N, Sumioka I, Nishihama T, Hayama M, Takeda H. Aged garlic extract ameliorates physical fatigue. *Biol Pharm Bull* 2006;29:962-6.
- Moriyama N, Sumioka I, Ide N, Moriguchi T, Uda N, Kyo E. Aged garlic extract maintains cardiovascular homeostasis in mice and rats. *J Nutr* 2006b;136 (3 Suppl):777S-781S.
- Moriyama N, Ide N, Weiss N. Aged garlic extract inhibits CD36 expression in human macrophages via modulation of the PPARgamma pathway. *Phytother Res* 2010;24:602-8.
- Moriyama N, Hayama M, Fujii H. Aged garlic extract scavenges superoxide radicals. *Plant Foods Hum Nutr* 2011;66:17-21.
- Moriyama N, Ide N, Weiss N. Aged garlic extract inhibits homocysteine-induced scavenger receptor CD36 expression and oxidized low-density lipoprotein cholesterol uptake in human macrophages in vitro. *J Ethnopharmacol* 2011b;134:711-6.
- Moriyama N, Hino A, Yamaguchi T, Suzuki J. Aged garlic extract suppresses the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *J Nutr* 2016;146:460S-3S.
- Morris J, Burke V, Mori TA, Vandongen R, Beilin LJ. Effects of garlic extract on platelet aggregation: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995;22:414-7.
- Mostafa RM, Moustafa YM, Mirghani Z, AlKusayer GM, Moustafa KM. Antioxidant effect of garlic (*Allium sativum*) and black seeds (*Nigella sativa*) in healthy postmenopausal women. *SAGE Open Med* 2013;1:2050312113517501.
- Mozaffari-Khosravi H, Hesabgar HA, Owlia MB, Hadedineoushan H, Barzegar K, Filahzadeh MH. The effect of garlic tablet on pro-inflammatory cytokines in postmenopausal osteoporotic women: a randomized controlled clinical trial. *J Diet Suppl* 2012;9:262-71.
- Mukherjee D, Banerjee S. Learning and memory promoting effects of crude garlic extract. *Indian J Exp Biol* 2013;51:1094-100.
- Munday JS, James KA, Fray LM, Kirkwood SW, Thompson KG. Daily supplementation with aged garlic extract, but not raw garlic, protects low density lipoprotein against in vitro oxidation. *Atherosclerosis* 1999;143:399-404.
- Nakagawa S, Masamoto K, Sumiyoshi H, Kunihiro K, Fuwa T. [Effect of raw and extracted-aged garlic juice on growth of young rats and their organs after peroral administration (authors transl)]. *J Toxicol Sci* 1980;5:91-112.
- Nantz MP, Rowe CA, Muller CE, Creasy RA, Stanilka JM, Percival SS. Supplementation with aged garlic extract improves both NK and γ -T cell function and reduces the severity of cold and flu symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled nutrition intervention. *Clin Nutr* 2012;31:337-44.
- Nasr AY, Saleh HA. Aged garlic extract protects against oxidative stress and renal changes in cisplatin-treated adult male rats. *Cancer Cell Int* 2014;14:92.
- Nencini C, Menchiari A, Franchi GG, Micheli L. In vitro antioxidant activity of aged extracts of some Italian *Allium* species. *Plant Foods Hum Nutr* 2011;66:11-6.
- Nishiyama N, Moriguchi T, Moriyama N, Saito H. Ameliorative effect of S-allylcysteine, a major thioalyl constituent in aged garlic extract, on learning deficits in senescence-accelerated mice. *J Nutr* 2001;131(3s):1093S-5S.
- NN. Hager ROM, 2015. Springer-Verlag Heidelberg, New York.
- Numagami Y, Sato S, Ohnishi ST. Attenuation of rat ischemic brain damage by aged garlic extracts: a possible protecting mechanism as antioxidants. *Neurochem Int* 1996;29:135-43.
- Ohnishi ST, Ohnishi T. In vitro effects of aged garlic extract and other nutritional supplements on sickle erythrocytes. *J Nutr* 2001;131(3s):1085S-92S.
- Orekhov AN, Tertov VV, Sobenin IA, Pivovarova EM. Direct anti-atherosclerosis-related effects of garlic. *Ann Med* 1995; 27:63-65.
- Orekhov AN, Pivovarova EM, Tertov VV. Garlic powder tablets reduce atherogenicity of low density lipoprotein. A placebo-controlled double-blind study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1996;6: 21-31.
- Orekhov AN, Tertov VV. In vitro effect of garlic powder extract on lipid content in normal and atherosclerotic human aortic cells. *Lipids* 1997;32:1055-60.
- Orozco-Ibarra M, Muñoz-Sánchez J, Zavala-Medina ME, Pineda B, Magaña-Maldonado R, Vázquez-Contreras E, Maldonado PD, Pedraza-Chaverri J, Cháñez-Cárdenas ME. Aged garlic extract and S-allylcysteine prevent apoptotic cell death in a chemical hypoxia model. *Biol Res* 2016;49:7
- Oztürk Y, Aydın S, Koşar M, Başer KH. Endothelium-dependent and independent effects of garlic on rat aorta. *J Ethnopharmacol* 1994;44:109-16.
- Padiya R1, Banerjee SK. Garlic as an anti-diabetic agent: recent progress and patent reviews. *Recent Pat Food Nutr Agric* 2013;5:105-27.
- Park JH, Park YK, Park E. Antioxidative and antigenotoxic effects of garlic (*Allium sativum* L.) prepared by different processing methods. *Plant Foods Hum Nutr* 2009;64:244-9.
- Park HJ, Jeon BT, Kim HC, Roh GS, Shin JH, Sung NJ, Han J, Kang D. Aged red garlic extract reduces lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in RAW 264.7 macrophages and acute pulmonary inflammation through haeme oxygenase-1 induction. *Acta Physiol (Oxf)* 2012;205:61-70.
- Park C, Park S, Chung YH, Kim GY, Choi YW, Kim BW, Choi YH. Induction of apoptosis by a hexane extract of aged black garlic in the human leukemic U937 cells. *Nutr Res Pract* 2014;8:132-7.
- Pathak A, Léger P, Bagheri H, Senard JM, Boccalon H, Montastruc JL. Garlic interaction with fluidione: a case report. *Thérapie* 2003;58:380-1.
- Peleg A, Hershcovici T, Lipa R, Anbar R, Redler M, Beigel Y. Effect of garlic on lipid profile and psychopathologic parameters in people with mild to moderate hypercholesterolemia. *Isr Med Assoc J* 2003;5:637-40.
- Peng Q, BuzZard AR, Lau BH. Neuroprotective effect of garlic compounds in amyloid-beta peptide-induced apoptosis in vitro. *Med Sci Monit* 2002;8:BR328-37.
- Pérez-Severiano F, Rodríguez-Pérez M, Pedraza-Chaverri J, Maldonado PD, Medina-Campos ON, Ortiz-Plata A, Sánchez-García A, Villeda-Hernández J, Galván-Arzate S, Aguilera P, Santamaría A. S-Allylcysteine, a garlic-derived antioxidant, ameliorates quinolinic acid-induced neurotoxicity and oxidative damage in rats. *Neurochem Int* 2004;45:1175-83.
- Phelps S, Harris WS. Garlic supplementation and lipoprotein oxidation susceptibility. *Lipids* 1993;28:475-7.
- Pinto JT, Qiao C, Xing J, Rivlin RS, Protomastro ML, Weissler ML, Tao Y, Thaler H, Heston WD. Effects of garlic thioalyl derivatives on growth, glutathione concentration, and polyamine formation of human prostate carcinoma cells in culture. *Am J Clin Nutr* 1997;66:398-405.
- Polat M, Öztas P, Yalçın B, Tamer E, Gur G, Ailli N. Contact dermatitis due to *Allium sativum* and *Ranunculus illyricus*: two cases. *Contact Dermatitis* 2007;57:279-80.
- Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis* 2002;34:234-8.
- Purev U, Chung MJ, Oh DH. Individual differences on immunostimulatory activity of raw and black garlic extract in human primary immune cells. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2012;34:651-60.
- Raghu R, Lu KH, Sheen LY. Recent research progress on garlic (dà suàn) as a potential anticarcinogenic agent against major digestive cancers. *J Tradit Complement Med* 2012;2:192-201.
- Rahman K, Billington D. Dietary supplementation with aged garlic extract inhibits ADP-induced platelet aggregation in humans. *J Nutr* 2000;130:2662-5.
- Rahman K, Lowe GM, Smith S. Aged Garlic Extract Inhibits Human Platelet Aggregation by Altering Intracellular Signaling and Platelet Shape Change. *J Nutr* 2016;146:410S-5S.
- Rajasree CR, Rajamohan T, Augusti KT. Biochemical effects of garlic protein on lipid metabolism in alcohol fed rats. *Indian J Exp Biol* 1999; 37:243-247.
- Rana SV, Pal R, Vaiphei K, Singh K. Garlic hepatotoxicity: safe dose of garlic. *Trop Gastroenterol* 2006; 27:26-30.
- Rashid A, Hussain M, Khan HH. Bioassay for prostaglandin-like activity of garlic extract using isolated rat fundus strip and rat colon preparation. *J Pakistan Med Assoc* 1986;36:138-141.
- Ray B, Chauhan NB, Lahiri DK. The «aged garlic extract» (AGE) and one of its active ingredients S-allyl-L-cysteine (SAC) as potential preventive and therapeutic agents for Alzheimer's disease (AD). *Curr Med Chem* 2011a;18:3306-13.
- Ray B, Chauhan NB, Lahiri DK. Oxidative insults to neurons and synapse are prevented by aged garlic extract and S-allyl-L-cysteine treatment in the neuronal culture and APP-Tg mouse model. *J Neurochem* 2011b;117:388-402.
- Reinhart KM, Coleman CI, Teevan C, Vachhani P, White CM. Effects of garlic on blood pressure in patients with and without systolic hypertension: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2008;42:1766-1771.
- Ried K, Frank OR, Stocks NP, Fakler P, Sullivan T. Effect of garlic on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2008;8:13.
- Ried K, Frank OR, Stocks NP. Aged garlic extract lowers blood pressure in patients with treated but uncontrolled hypertension: a randomised controlled trial. *Maturitas* 2010;67:144-50.
- Ried K, Toben C, Fakler P. Effect of garlic on serum lipids: an updated meta-analysis. *Nutr Rev* 2013a;71:282-99.
- Ried K, Frank OR, Stocks NP. Aged garlic extract reduces blood pressure in hypertensives: a dose-response trial. *Eur J Clin Nutr* 2013b;67:64-70.
- Ried K, Travica N, Sali A. The effect of aged garlic extract on blood pressure and other cardiovascular risk factors in uncontrolled hypertensives: the AGE at Heart trial. *Integr Blood Press Control* 2016;9:9-21.
- Ried K. Garlic Lowers Blood Pressure in Hypertensive Individuals, Regulates Serum Cholesterol, and Stimulates Immunity: An Updated Meta-analysis and Review. *J Nutr* 2016;146:389S-96S.

- Ried K, Travica N, Sali A. The effect of aged garlic extract on blood pressure and other cardiovascular risk factors in uncontrolled hypertensives: the AGE at Heart trial. *Integr Blood Press Control* 2016;9:9-21.
- Rohner A, Ried K, Sobenin IA, Bucher HC, Nordmann AJ. A systematic review and metaanalysis on the effects of garlic preparations on blood pressure in individuals with hypertension. *Am J Hypertens* 2015;28:414-23.
- Rojas P, Serrano-García N, Medina-Campos ON, Pedraza-Chaverri J, Maldonado PD, Ruiz-Sánchez E. S-Allylcysteine, a garlic compound, protects against oxidative stress in 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced parkinsonism in mice. *J Nutr Biochem* 2011;22:937-44.
- Rose KD, Croissant PD, Parliament CF, Levin MB. Spontaneous spinal epidural hematoma with associated platelet dysfunction from excessive garlic ingestion: A case report. *Neurosurgery* 1990;26:880-882.
- Rosen RT, Hiserodt RD, Fukuda EK, Ruiz RJ, Zhou Z, Lech J, Rosen SL, Hartman TG. The determination of metabolites of garlic preparations in breath and human plasma. *Biofactors* 2000;13:241-9.
- Rosen RT, Hiserodt RD, Fukuda EK, Ruiz RJ, Zhou Z, Lech J, Rosen SL, Hartman TG. Determination of allicin, S-allylcysteine and volatile metabolites of garlic in breath, plasma or simulated gastric fluids. *J Nutr* 2001;131(3s):968S-71S.
- Rotzsch W, Richter V, Rassoul F, Walper A. [Postprandial lipemia under treatment with Allium sativum. Controlled double-blind study of subjects with reduced HDL2-cholesterol]. *Arzneimittelforschung* 1992;42:1223-7.
- Ryu K, Ide N, Matsuura H, Itakura Y. N alpha-(1-deoxy-D-fructos-1-yl)-L-arginine, an antioxidant compound identified in aged garlic extract. *J Nutr* 2001;131(3s):972S-6S.
- Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S, Banach M. Effect of garlic on plasma lipoprotein(a) concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Nutrition* 2016;32:33-40.
- Saradeth T, Seidl S, Resch KL, Ernst E. Does garlic alter the lipid pattern in normal volunteers? *Phytomedicine* 1994;1:183-5.
- Sarkaki A, Valipour Chehardacheric S, Farbood Y, Mansouri SM, Naghizadeh B, Basirian E. Effects of fresh, aged and cooked garlic extracts on short- and long-term memory in diabetic rats. *Avicenna J Phytomed* 2013;3:45-55.
- Satitvipawee P, Rawdaree P, Indrabhakti S, Ratanasuwat T, Getn-germ P, Vivatwongkasem C. No effect of garlic extract supplement on serum lipid levels in hypercholesterolemic subjects. *J Med Assoc Thai* 2003;86:750-7.
- Sato E, Kohno M, Niwano Y. Increased level of tetrahydro-beta-carboline derivatives in short-term fermented garlic. *Plant Foods Hum Nutr* 2006a;61:175-8.
- Sato E, Kohno M, Hamano H, Niwano Y. Increased anti-oxidative potency of garlic by spontaneous short-term fermentation. *Plant Foods Hum Nutr* 2006b;61:157-60.
- Schimmer O, Krüger A, Paulini H, Haefele F. An evaluation of 55 commercial plant extracts in the Ames mutagenicity test. *Pharmazie* 1994;49:448-451.
- Schwingshackl L, Missbach B, Hoffmann G. An umbrella review of garlic intake and risk of cardiovascular disease. *Phytomedicine* 2015 Nov 14.
- Seki T, Hosono T. Prevention of Cardiovascular Diseases by Garlic-Derived Sulfur Compounds. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2015;61 Suppl:S83-5.
- Seo DY, Lee S, Figueroa A, Kwak YS, Kim N, Rhee BD, Ko KS, Bang HS, Baek YH, Han J. Aged garlic extract enhances exercise-mediated improvement of metabolic parameters in high fat diet-induced obese rats. *Nutr Res Pract* 2012a;6:513-9.
- Seo DY, Lee SR, Kim HK, Baek YH, Kwak YS, Ko TH, Kim N, Rhee BD, Ko KS, Park BJ, Han J. Independent beneficial effects of aged garlic extract intake with regular exercise on cardiovascular risk in postmenopausal women. *Nutr Res Pract* 2012b;6:226-31.
- Shasshikhan KN, Basappa SC, Murthy VS. Effect of feeding raw and boiled garlic (allium sativum L.) extracts on growth, caecal microflora, and serum proteins of albino rats. *Nutr Rep Int* 1986;33:313-9.
- Shi H, Jing X, Wei X, Perez RG, Ren M, Zhang X, Lou H. S-allyl cysteine activates the Nrf2-dependent antioxidant response and protects neurons against ischemic injury in vitro and in vivo. *J Neurochem* 2015;133:298-308.
- Shin JH, Lee CW, Oh SJ, Yun J, Kang MR, Han SB, Park H, Jung JC, Chung YH, Kang JS. Hepatoprotective effect of aged black garlic extract in rodents. *Toxicol Res* 2014;30:49-54.
- Shinkawa H, Takemura S, Minamiyama Y, Kodai S, Tsukioka T, Osada-Oka M, Kubo S, Okada S, Suehiro S. S-allylcysteine is effective as a chemopreventive agent against porcine serum-induced hepatic fibrosis in rats. *Osaka City Med J* 2009;55:61-9.
- Shouk R, Abdou A2 Shetty K, Sarkar D, Eid AH. Mechanisms underlying the antihypertensive effects of garlic bioactives. *Nutr Res* 2014;34:106-15.
- Siegel G, Nuck R, Schnalke F, Michel F. Molecular evidence for phytopharmacological K channel opening by garlic in human vascular smooth muscle cell membranes. *Phytopharmacology* 1998;12:149-51.
- Simons LA, Balasubramaniam S, von Königsmark M, Parfitt A, Simons J, Peters W. On the effect of garlic on plasma lipids and lipoproteins in mild hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1995;113:219-25.
- Sigounas G, Hooker J, Anagnostou A, Steiner M. S-allylmercaptocysteine inhibits cell proliferation and reduces the viability of erythroleukemia, breast, and prostate cancer cell lines. *Nutr Canc*. 1997;27:186-91.
- Sisson D, Balmer C. A chemical burn from a garlic poultice applied to the face to treat toothache: a case report. *Prim Dent J* 2014;3:28-9.
- Smyth AR, Cifelli PM, Ortori CA, Righetti K, Lewis S, Erskine P, Holland ED, Givskov M, Williams P, Cámara M, Barrett DA, Knox A. Garlic as an inhibitor of *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing in cystic fibrosis—a pilot randomized controlled trial. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:356-62.
- Sobenin IA, Pryanishnikov VV, Kunnova LM, Rabinovich YA, Martirosyan DM, Orekhov AN. The effects of time-released garlic powder tablets on multifunctional cardiovascular risk in patients with coronary artery disease. *Lipids Health Dis* 2010;9:119.
- Sová M, Sova P. Pharmaceutical importance of *Allium sativum* L. 5. Hypolipemic effects in vitro and in vivo. *Ceska Slov Farm* 2004;53:117-123.
- Stabler SN, Tejani AM, Huynh F, Fowkes C. Garlic for the prevention of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Aug 15;8:CD007653.
- Steiner M, Khan AH, Holbert D, Lin R. A double-blind crossover study in moderately hypercholesterolemic men that compared the effect of aged garlic extract and placebo administration on blood lipids. *Am J Clin Nutr* 1996;64:866-70.
- Steiner M, Lin RS. Changes in platelet function and susceptibility of lipoproteins to oxidation associated with administration of aged garlic extract. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31:904-8.
- Steiner M, Li W. Aged garlic extract, a modulator of cardiovascular risk factors: a dose-finding study on the effects of AGE on platelet functions. *J Nutr* 2001;131(3s):980S-4S.
- Suarez F, Springfield J, Furne J, Levitt M. Differentiation of mouth versus gut as site of origin of odoriferous breath gases after garlic ingestion. *Am J Physiol* 1999;276(2 Pt 1):G425-30.
- Sumioka I, Matsuura T, Yamada K. Therapeutic effect of S-allylmercaptocysteine on acetaminophen-induced liver injury in mice. *Eur J Pharmacol* 2001;433:177-85.
- Sun X, Ku DD. Allicin in garlic protects against coronary endothelial dysfunction and right heart hypertrophy in pulmonary hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H2431-8.
- Sun HJ, Meng LY, Shen Y, Zhu YZ, Liu HR. S-benzyl-cysteine-mediated cell cycle arrest and apoptosis involving activation of mitochondrial-dependent caspase cascade through the p53 pathway in human gastric cancer SGC-7901 cells. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:6379-84.
- Superko HR, Krauss RM. Garlic powder, effect on plasma lipids, postprandial lipemia, low-density lipoprotein particle size, high-density lipoprotein subclass distribution and lipoprotein(a). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:321-6.
- Suzuki Y, Saito J, Misa K, Fukuhara N, Fukuhara A, Munakata M. A case of black garlic-induced pneumonia as an adverse reaction. *Allergol Int* 2016 Mar 22.
- Takasu J, Uykimpang R, Sunga MA, Amagase H, Niihara Y. Aged garlic extract is a potential therapy for sickle-cell anemia. *J Nutr* 2006;136(3 Suppl):803S-805S.
- Takemura S, Minamiyama Y, Kodai S, Shinkawa H, Tsukioka T, Okada S, Azuma H, Kubo S. S-Allyl cysteine improves nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats via regulation of hepatic lipogenesis and glucose metabolism. *J Clin Biochem Nutr* 2013;53:94-101.
- Takeuchi S, Matsuzaki Y, Ikenaga S, Nishikawa Y, Kimura K, Nakano H, Sawamura D. Garlic-induced irritant contact dermatitis mimicking nail psoriasis. *J Dermatol* 2011;38:280-2.
- Turati F, Pelucchi C, Guercio V, La Vecchia C, Galeone C. Allium vegetable intake and gastric cancer: a case-control study and meta-analysis. *Mol Nutr Food Res* 2015;59:171-9.
- Toledano-Medina MA, Pérez-Aparicio J, Moreno-Rojas R, Merinas-Amo T. Evolution of some physicochemical and antioxidant properties of black garlic whole bulbs and peeled cloves. *Food Chem* 2016;199:135-9.
- Uda N, Kashimoto N, Sumioka I, Kyo E, Sumi S, Fukushima S. Aged garlic extract inhibits development of putative preneoplastic lesions in rat hepatocarcinogenesis. *J Nutr* 2006;136(3 Suppl):855S-860S.
- Varshney R, Budoff MJ. Garlic and Heart Disease. *J Nutr* 2016 146:416S-21S.
- Velasco-Velázquez MA, Maldonado PD, Barrera D, Torres V, Zentella-Dehesa A, Pedraza-Chaverri J. Aged garlic extract induces proliferation and ameliorates gentamicin-induced toxicity in LLC-PK1 cells. *Phytother Res* 2006;20:76-8.
- Vovolis V, Kalogiros L, Ivanova D, Koutsostathis N. Garlic-induced severe anaphylaxis in a nonatopic patient. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:356.
- Wagner H, Bladt S, Zgainski EM. *Plant drug analysis*. Berlin, Springer-Verlag, 1984:253-257.
- Wanwimolruk S, Prachayasittikul V. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 1). *EXCLI J* 2014;13:347-91.
- Wang R. Physiological implications of hydrogen sulfide: a whiff exploration that blossomed. *Physiol Rev* 2012;92:791-896.
- Wang X, Jiao F, Wang QW, Wang J, Yang K, Hu RR, Liu HC, Wang HY, Wang YS. Aged black garlic extract induces inhibition of gastric cancer cell growth in vitro and in vivo. *Mol Med Rep* 2012;5:66-72.
- Wang X, Liu R1, Yang Y, Zhang M. Isolation, purification and identification of antioxidants in an aqueous aged garlic extract. *Food Chem* 2015;187:37-43.
- Waring RH, Klovra LZ, Harris RM. Diet and individuality in detoxification. *J Nutr Environ Med* 2007;16:95-105.

- Watson CJ, Grando D, Fairley CK, Chondros P, Garland SM, Myers SP, Pirota M. The effects of oral garlic on vaginal candida colony counts: a randomised placebo controlled double-blind trial. *BJOG* 2014;121:498-506.
- Weiss N, Ide N, Abahji T, Nill L, Keller C, Hoffmann U. Aged garlic extract improves homocysteine-induced endothelial dysfunction in macro- and microcirculation. *J Nutr* 2006;136(3 Suppl):750S-754S.
- Weiss N, Papatheodorou L, Morihara N, Hilge R, Ide N. Aged garlic extract restores nitric oxide bioavailability in cultured human endothelial cells even under conditions of homocysteine elevation. *J Ethnopharmacol* 2013;145:162-167.
- Weber ND, Andersen DO, North JA, Murray BK, Lawson LD, Hughes BG. In vitro virucidal effects of *Allium sativum* (garlic) extract and compounds. *Planta Med* 1992; 58:417-423.
- Webseite, 2002. www.google.com/patents/US20020044978
- Webseite, 2009. <http://europepmc.org/patents/PAT/KR20090055090>
- Webseite, 2011a. www.google.com/patents/US20110129580
- Webseite, 2011b. www.unecce.org/fileadmin/DAM/trade/agr/standard/fresh/FFV-Std/German/garlic.pdf
- Webseite, 2012. www.google.com/patents/US8187654
- Welch C, Wuarin L, Sidell N. Antiproliferative effect of the garlic compound S-allyl cysteine on human neuroblastoma cells in vitro. *Cancer Lett* 1992;63:211-9.
- WHO, 1999. WHO monographs on selected plants. Volume 1. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2200e/4.html>
- Weiss N, Ide N, Abahji T, Nill L, Keller C, Hoffmann U. Aged garlic extract improves homocysteine-induced endothelial dysfunction in macro- and microcirculation. *J Nutr* 2006;136 (3 Suppl):750S-754S.
- Williams MJ, Sutherland WH, McCormick MP, Yeoman DJ, de Jong SA. Aged garlic extract improves endothelial function in men with coronary artery disease. *Phytother Res* 2005;19:314-9.
- Wolf S, Reim M. Effect of garlic on conjunctival vessels: a randomised, placebocontrolled, double-blind trial. *Br J Clin Practice* 1990; 44:36-39.
- Wongmekiat O, Thamprasert K. Investigating the protective effects of aged garlic extract on cyclosporin-induced nephrotoxicity in rats. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:555-62.
- Xiong XJ, Wang PQ, Li SJ, Li XK, Zhang YQ, Wang J. Garlic for hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytomedicine* 2015;22:352-61.
- Yan H, Du J, Tang C. The possible role of hydrogen sulfide on the pathogenesis of spontaneous hypertension in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;313:22-27.
- Yang GQ, Wang D, Wang YS, Wang YY, Yang K. [Radiosensitization effect of black garlic extract on lung cancer cell line Lewis cells]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2013a;33:1093-7.
- Yang J, Wang T, Yang J, Rao K, Zhan Y, Chen RB, Liu Z, Li MC, Zhuan L, Zang GH, Guo SM, Xu H, Wang SG, Liu JH, Ye ZQ. S-allyl cysteine restores erectile function through inhibition of reactive oxygen species generation in diabetic rats. *Andrology* 2013b;1:487-94.
- Yeh YY, Yeh SM. Garlic reduces plasma lipids by inhibiting hepatic cholesterol and triacylglycerol synthesis. *Lipids* 1994;29:189-93.
- Yeh YY, Liu L. Cholesterol-lowering effect of garlic extracts and organosulfur compounds: human and animal studies. *J Nutr* 2001;131(3s):989S-93S.
- Yeh YY, Yeh SM. Homocysteine-lowering action is another potential cardiovascular protective factor of aged garlic extract. *J Nutr* 2006;136(Suppl 3):745S-749S.
- Yoo JM, Sok DE, Kim MR. Anti-allergic action of aged black garlic extract in RBL-2H3 cells and passive cutaneous anaphylaxis reaction in mice. *J Med Food* 2014;17:92-102.
- Yoshida S, Hirao Y, Nakagawa S. [Mutagenicity and cytotoxicity tests of garlic]. *J Toxicol Sci* 1984;9:77-86.
- You WC, Brown LM, Zhang L, Li JY, Jin ML, Chang YS, Ma JL, Pan KF, Liu WD, Hu Y, Crystal-Mansour S, Pee D, Blot WJ, Fraumeni JF Jr, Xu GW, Gail MH. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* 2006 19;98:974-83.
- You SJ, Ahn BK, Kang CW. Effects of dietary garlic powder on growth performance and mRNA expression of hepatic HMG-CoA reductase in broiler chickens. *J Anim Sci Technol* 2009;51:307-14.
- Youssef Nasr A, Al Shahat Ibrahim A. Aged garlic extract ameliorates the oxidative stress, histomorphological, and ultrastructural changes of cisplatin-induced nephrotoxicity in adult male rats. *Microsc Res Tech* 2015;78:452-61.
- Yu CS, Huang AC, Lai KC, Huang YP, Lin MW, Yang JS, et al. Diallyl trisulfide induces apoptosis in human primary colorectal cancer cells. *Oncol Rep* 2012; 28:949-954.
- Yüncü M, Eralp A, Celik A. Effect of aged garlic extract against methotrexate-induced damage to the small intestine in rats. *Phytother Res* 2006;20:504-10.
- Zabel J, Pawełczyk K, Liburska-Lugowska D. [Treatment of leg ulcer with ointment containing lyophilized garlic]. *Przegl Dermatol* 1979;66:567-70.
- Zaleska-Fiolka J, Kasperczyk A, Kasperczyk S, Błaszczak U, Birkner E. Effect of garlic supplementation on erythrocytes antioxidant parameters, lipid peroxidation, and atherosclerotic plaque formation process in oxidized oil-fed rabbits. *Biol Trace Elem Res* 2007;120:195-204.
- Zare A, Farzaneh P, Pourpak Z, Zahedi F, Moin M, Shahabi S, Hassan ZM. Purified aged garlic extract modulates allergic airway inflammation in BALB/c mice. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2008;7:133-41.
- Zeb I, Ahmadi N, Nasir K, Kadakia J, Larjani VN, Flores F, Li D, Budoff MJ. Aged garlic extract and coenzyme Q10 have favorable effect on inflammatory markers and coronary atherosclerosis progression: A randomized clinical trial. *J Cardiovasc Dis Res* 2012;3:185-90.
- Zeng T, Guo FF, Zhang CL, Song FY, Zhao XL, Xie KQ. A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials for the effects of garlic on serum lipid profiles. *J Sci Food Agric* 2012;92:1892-902.
- Zhang YS, Chen XR, Yu YN. Antimutagenic effect of garlic (*Allium sativum*) on 4NQO-induced mutagenesis in *Escherichia coli* WPC2. *Mutation Res* 1989; 227:215-219.
- Zhang X, Li N, Lu X, Liu P, Qiao X. Effects of temperature on the quality of black garlic. *J Sci Food Agric* 2016;96:2366-72.
- Zhao X, Zhang L-K, Zhang C-Y, et al. Regulatory effect of hydrogen sulfide on vascular collagen content in spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res* 2008;31:1619-1630.
- Zhou Y, Zhuang W, Hu W, Liu GJ, Wu TX, Wu XT. Consumption of large amounts of *Allium* vegetables reduces risk for gastric cancer in a meta-analysis. *Gastroenterology* 2011;141:80-9.
- Zhou XF, Ding ZS, Liu NB. *Allium* vegetables and risk of prostate cancer: evidence from 132,192 subjects. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:4131-4.
- Zhou H, Qu Z, Mossine VV, Nkholise DL, Li J, Chen Z, Cheng J, Greenleaf CM, Mawhinney TP, Brown PN, Fritsche KL, Hannink M, Lubahn DB, Sun GY, Gu Z. Proteomic analysis of the effects of aged garlic extract and its FruArg component on lipopolysaccharide-induced neuroinflammatory response in microglial cells. *PLoS One* 2014;9:e113531.
- Zhu B, Zou L, Qi L, Zhong R, Miao X. *Allium* vegetables and garlic supplements do not reduce risk of colorectal cancer, based on meta-analysis of prospective studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1991-2001.
- Capasso A. Antioxidant action and therapeutic efficacy of *Allium sativum* L. *Molecules* 2013 4;18:690-700.

