



universität
wien

MASTERARBEIT / MASTER'S THESIS

Titel der Masterarbeit / Title of the Master's Thesis

„Chemische Zusammensetzung und biologische
Wirkungen von ätherischem Knoblauchöl“

verfasst von / submitted by

Thorsten Hofbauer, BSc

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Magister pharmaciae (Mag.pharm.)

Wien, 2023 / Vienna, 2023

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

UA 066 605

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Masterstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

Ass.-Prof. Mag. Dr. Iris Stappen

Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle Frau Ass.-Prof. Mag. Dr. Iris Stappen für Bereitstellung und Begutachtung dieses faszinierenden Themas und die jederzeitige Unterstützung mit konstruktiven Anregungen während der Erarbeitung danken.

Vielen herzlichen Dank!

„Nichts ist unmöglich“

Zusammenfassung

Ziel dieser vorliegenden Masterarbeit ist es, einen Einblick in das chemische und biologische Profil des ätherischen Knoblauchöls zu geben. Aktivitäten gegen Alzheimer bis hin zu SARS-CoV-2 zeichnen es als ein äußerst potentes ätherisches Öl aus, mit vielseitiger medizinischer Wirkung dieser bekannten Arzneipflanze. Leider findet das Öl aufgrund des etwas unangenehmen Geruchs im Alltag nicht den nötigen Stellenwert, den andere ätherischen Öle haben.

In der Arbeit werden die unterschiedlichen Organoschwefelverbindungen mit ihren Wirkungen, alphabetisch geordnet nach Anwendung und Indikation, beschrieben. Die Ergebnisse sind insofern beeindruckend, als die Eigenschaften weitaus größer sind wie erwartet. Diallyl Disulfid und Diallyl Trisulfid, die zwei Hauptsustanzen, weisen ein sehr großes biologisches Arsenal auf.

Zur Datengewinnung wurden Lehr- und Fachbücher, akademische Arbeiten, Zeitschriften, Skripten und vorallem elektronische Datenbanken wie PubChem, PubMed und Google Scholar verwendet. Aber auch elektronsiche Lexika wie DocCheck Flexikon, Spektrum.de und andere wurden herangezogen.

Anzumerken ist, dass weitere Forschung sowie in vitro und in vivo Studien notwendig sind, um den Wirkmechanismus genau zu verstehen und so das komplette biologische Potenzial dieses faszinierenden ätherischen Öls zu erforschen.

Abstract

The aim of this master thesis was to give an insight into the chemical and biological profile of garlic essential oil. Activities against Alzheimer's disease to SARS-CoV-2, it is an extremely potent essential oil with a multifunctional medical use from the well known medicinal plant. However, the oil is not given the necessary importance in everyday life, due to the unpleasant smell. In this work the different organosulfur compounds with their effects, listed alphabetically by application and indication, are described. The results show that the activities are much larger than expected. Diallyl disulfide and diallyl trisulfide, the two main-substances, have an incredibly large biological arsenal.

Books, academic papers, journals, lecture notes and, above all, electronic databases such as PubChem, PubMed and Google Scholar were used to receive the data. Additionally, internet encyclopedias such as DocCheck Flexikon and Spektrum.de and others were used.

It should be noted that further research and studies to in-vitro and in-vivo are necessary to understand the mechanism of action in some cases and to elucidate the complete biological potential of this fascinating essential oil.

Inhaltsverzeichnis

1. Der Knoblauch	7
1.1 Beschreibung/ Botanische Merkmale der Pflanze	7
1.2 Vorkommen/ Anbau	9
1.3 Inhaltsstoffe und chemische Zusammensetzung der Knoblauchpflanze	9
2. Chemische Zusammensetzung des ätherischen Knoblauchöls	10
2.1 Eigenschaften des ätherischen Öls	12
2.2 Beschreibung der Organoschwefelverbindungen	13
2.2.1 Diallyl Disulfid (DADS)	13
2.2.2 Diallyl Trisulfid (DATS)	13
2.2.3 Allyl Methyl Sulfid (AMS)	14
2.2.4 2-Vinyl-4H-1,3-dithiin	15
2.2.5 Diallyl Tetrasulfid	15
2.3 Inhaltsstoffe des ÄÖ anhand von Beispielstudien aus verschiedenen Ländern	16
3. Biologische Wirkungen des ätherischen Knoblauchöls	20
3.1 Wirkung gegen Alzheimer	20
3.2 Antiadipöse Wirkung	21
3.3 Antibakterielle Wirkung	22
3.4 Antidepressive Wirkung	26
3.5 Antihypertensive Wirkung	27
3.6 Antiinflammatorische Wirkung	28
3.7 Antinozizeptive Wirkung	30
3.8 Antikoagulative Wirkung	31
3.9 Antimykotische Wirkung	32
3.10 Antineoplastische Wirkung	34
3.11 Antioxidative Wirkung	38
3.12 Antivirale Wirkung	39
3.13 Wirkung auf das Immunsystem	41
3.14 Nebenwirkung von Knoblauchöl	42
3.15 Wechselwirkung durch Rauchen	44
3.16 Wirkung gegen SARS-CoV-2	45
4. Conclusio	48
5. Literaturverzeichnis	49
6. Abbildungsverzeichnis	54
7. Tabellenverzeichnis	55

1. Der Knoblauch

1.1 Beschreibung/ Botanische Merkmale der Pflanze

Der Name „Knoblauch“ (Abb. 1 und 2) geht auf den mittelhochdeutschen Begriff „knobelouch“ zurück, bezogen auf das gespaltene Aussehen seiner Zehen und bedeutet eigentlich gespaltener Lauch bzw Zehenlauch, nach der in den Zehen gespaltenen Zwiebel, der Wurzelform. (Abb. 2) [4] [5] Der wissenschaftliche Name der Gattung „*Allium*“ wiederum leitet sich vom keltischen Wort „al“ ab, das stechend, scharf oder brennend bedeutet, wohingegen die Art „*sativum*“ auf gepflanzt beziehungsweise kultiviert hindeutet. [2]

Der 1989 zur deutschen Arzneipflanze des Jahres gewählte gewöhnliche Knoblauch *Allium varietas sativum* Linnaeus (*Allium var. sativum* L.) ist neben dem Schlangenknohlauch (*A. var. ophioscorodon*) und dem Peking-Knoblauch (*A. var. pekinese*) die bekannteste Varietät in unseren mitteleuropäischen Breiten. [3] [4] Die 25 cm bis über 90 cm hohe, ausdauernde, mehrjährige und krautige Pflanze aus der Gattung des Lauchs (Tab. 1) beschreibt sich durch graugrüne oder bläulich- grüne, spitze, breite- lineale, ganzrandige kahle Laubblätter mit einer Blattscheide von 15 - 30 mm Breite und 50 - 80 cm Länge. Der stielrunde lange Stängel ist bis zur Mitte beblättert und trägt einen markanten aufrechten kugeligen Blütenstand. Dieser wiederum schließt mit einem Hochblatt und einer wenig- blütigen (5 - 7 Blüten) Scheindolde ab, die oft im Knospenstadium verbleibt. (Abb. 1) [1] [3] [4] [6]

Die Ganzdroge, die im Erdreich als Überdauerungsorgan verborgen liegt, hat eine 3 - 5 cm große, eiförmig- breite, kugelig, grob längswulstig, glatte, weiß- glänzenden, ausdauernde, sich vegetativ vermehrende Knolle bzw Zwiebel. Diese setzt sich aus mehreren dünnen, weißen bis rötlichen, papierigen dünnen, trockenen Schalen, der Zwiebelschuppe, zusammen. Die in der Knolle enthaltenen 12 Zehen bzw. Tochterzwiebeln, auch Zinken oder Klauen genannt, stehen sehr dicht beieinander, sodass sie sich durch den gegenseitigen Druck kantig formen (Abb. 2). Jede einzelne 1 - 3 cm lange, seitlich flach zusammengedrückte und an der Rückseite konvexe Zehe ist wiederum von einer papierartigen weißen oder rötlichen Haut umgeben. [1] [4] [7] Jeweils drei bis fünf der scharf- aromatisch würzig und klebrig brennend schmeckenden Zehen sind von einem trockenen- auch fleischigem röhrenförmigen Zwiebelblatt umgeben, welches alles zusammen die Hüllschicht bildet. Die Blattscheiden formen einen langen Pseudostängel, der kurze echte Stängel ist nur an der Zwiebelbasis. Der

abgeflachte Grund ist mit den Resten zahlreicher kurzer, dünner, graubrauner Adventivwurzeln besetzt. [1] [3] [7]



Abbildung 1 Die Knoblauchpflanze [1]

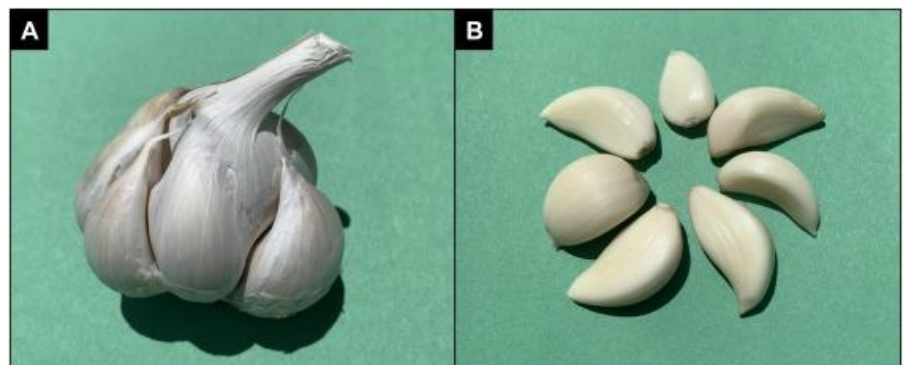


Abbildung 2 Die Knoblauchknolle / die Knoblauchzehe [2]

Tabelle 1 Systematik von Knoblauch [3] [4]

Stammpflanze (Latein)	Allium sativum L. var. sativum
Stammpflanze (Deutsch)	Echter Knoblauch
Arzneidroge (Latein)	Allii sativi bulbi pulvis
Arzneidroge (Deutsch)	Knoblauchpulver
Familie	Amaryllisgewächse (Amaryllidaceae)
Unterfamilie	Lauchgewächse (Allioideae)
Ordnung	Spargelartige (Asparagales)
Tribus	Allieae
Gattung	Lauch (Allium)
Art	Knoblauch

1.2 Vorkommen/ Anbau

Die genaue Herkunft ist nicht vollständig bekannt, der Ursprung liegt wahrscheinlich in den warmen und gemäßigten Zonen Südwestasien, in den Steppen Innerasiens und in Indien. Vom bedeutenden griechischen Mathematiker Pythagoras als „König der Gewürze“ bezeichnet, wurde der Knoblauch schon in der ägyptischen Hochkultur in großen Mengen angebaut und exportiert. Von Vorderasien und Ägypten gelangte der Knoblauch, den bereits die hippokratischen Ärzte 400 v. Chr. verwendeten, vor ungefähr 5000 Jahren nach Europa. Schlussendlich verbreiteten ihn die Römer als wichtiges Gewürz und bedeutende, winterharte Heilpflanze weiter. Heute ist er in den warmen und gemäßigten Zonen, in den Mittelmeerländern sowie fernöstlich, in China, stark kultiviert. [1] [3] [8]

1.3 Inhaltsstoffe und chemische Zusammensetzung der Knoblauchpflanze

Phytochemische Untersuchungen ergaben, dass die Knoblauchknolle reich an den verschiedensten Substanzen ist. Sie besteht zu 65 % aus Wasser, 28 % Kohlenhydrate, aus 2.3% der äußerst wichtigen Organoschwefelverbindungen (über 30 Verbindungen), 2% Proteine, 1.2 % freie Aminosäuren (Alanin, Glycin, Valin, Leucin, Isoleucin, Threonin, Serin, Prolin, Asparagin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Phenylalanin, Glutamin, Lysin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan, Arginin, Methionin und Cystein) und 1.5 % Ballaststoffen, sowie Fettsäuren, Phenolen und Spurenelementen. Knoblauch enthält auch mehrere nicht-schwefelhaltige bioaktive Verbindungen, wie Saponine, Sapogenine, Steroidsaponine, phenolische Verbindungen, Polysaccharidverbindungen (85 % Fructose, 14 % Glucose und 1% Galactose), Alkaloide, essenzielle Aminosäuren, Flavonoide, Glykoside, Adenosin, Allixin, steroidale Glykoside, Lektine, Anthocyane, ätherisches Öl, Prostaglandine, Fruktan, Pektin, Vitamine B1, B2, B6, C und E, Biotin, Nikotinsäure, Fettsäuren, Glykolipide und Phospholipide. [2]

Die Elementaranalyse im Review von De Greef et al. ergab, dass Knoblauch 56 % Calcium, 40 % Kalium, 1 % Schwefel, 1 % Silicium, 0.65 % Mangan, 0.43 % Eisen, 0.13 % Kupfer, 0.13 % Zink und 0.1 % Rubidium enthält. Weiteres ist der Knoblauch eine reichhaltige Quelle für viele Nährstoffe und Mineralien, einschließlich Selen, die für eine optimale Gesundheit essenziell ist. Es wurde geschätzt, dass 100 g roher Knoblauch 146 kcal Energie liefert und 6.4 g Eiweiß, 0.5 g Gesamtfett, 33.1 g Kohlenhydrate, 2.1 g Ballaststoffe, 1 g Zucker, 181 mg Calcium, 1.7 mg Eisen, 25 mg Magnesium, 153 mg Phosphor, 401 mg Kalium, 14.2 µg Selen, 31.2 mg Vitamin C und 3 µg Folsäure enthält. [2]

2. Chemische Zusammensetzung des ätherischen Knoblauchöls

Frischer Knoblauch enthält 0.5 – 1.3 % Alliine (S- Alkyl-L- Cysteinsulfoxid), vorallem den pharmakologisch wenig aktiven Präkursor Alliin [(+)-S-Allyl-L-Cysteinsulfoxid], eine nur in Wasser, aber nicht in organischen Lösungsmitteln lösliche, nicht flüchtige, vollkommen geruchslose Organoschwefelverbindung. Daneben noch Isoalliin (1- Propenylalliin) und Methiin (Methylalliin). In ruhenden Pflanzen liegt Alliin als γ -Glutamyl- S- Allyl- L- Cystein bzw in deren Derivate vor. [2] [3]

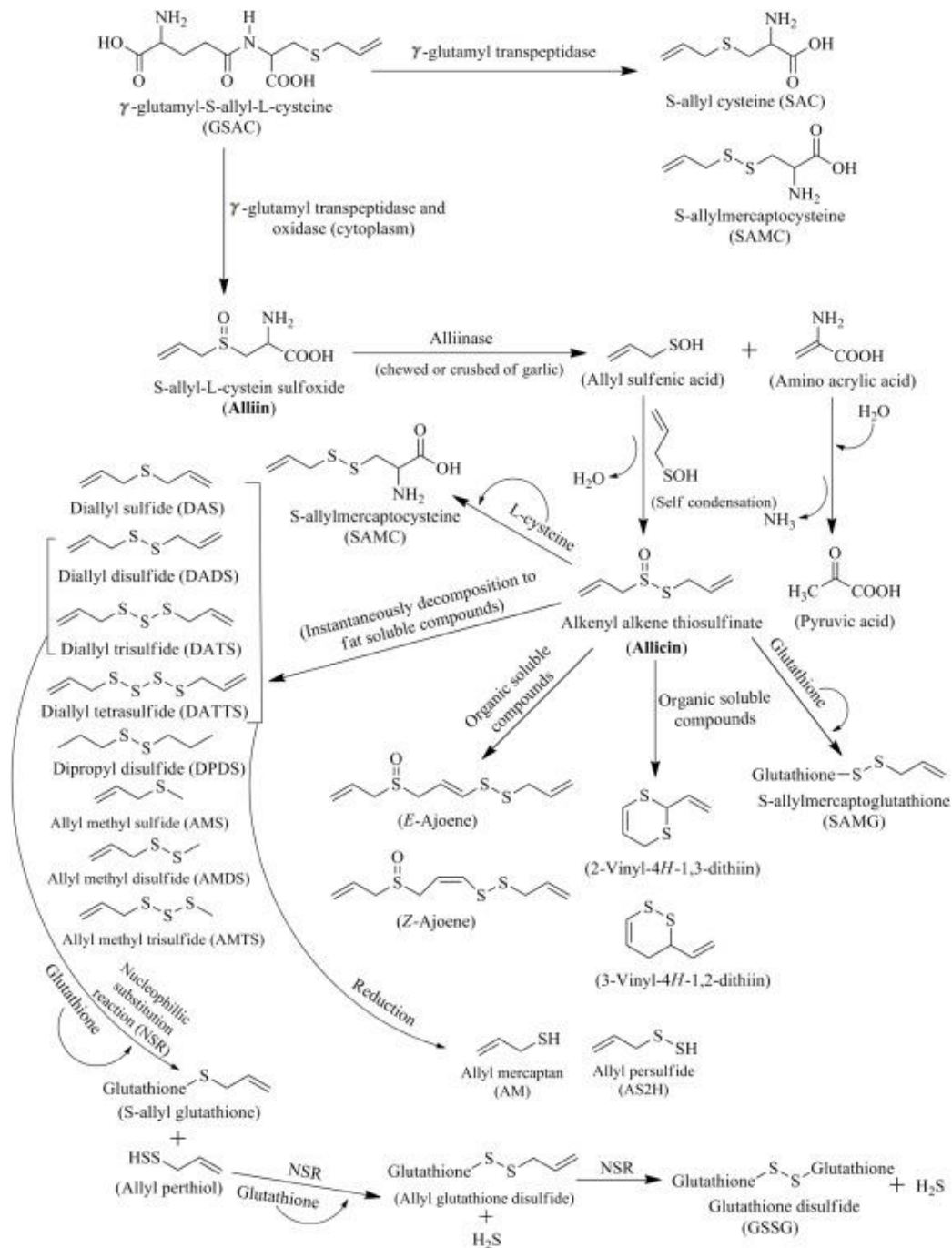


Abbildung 3 Reaktionen des Alliins und die Bildung der Organischen Schwefelverbindungen [2]

Alliin trägt verschiedene Reste am Schwefelatom (Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Allyl- und Prop-1-enylreste). Alliine werden von C-S-Lyasen, den Alliinasen (Alliin-Alkylsulfenat-Lyasen), begleitet. Diese liegen im pflanzlichen Organismus getrennt voneinander gespeichert vor. [9] Alliin ist im Blattmesophyll lokalisiert, die entsprechende Lyase, die Alliinase, in den Parenchymzellen der Bündelscheide. [8] Beim Zerschneiden kommen die Alliinasen mit den Alliinen in Kontakt und durch die säureempfindliche Allin-Lyase wird innerhalb von wenigen Sekunden das charakteristische wasserdampfflüchtige Allicin (Allyl-2-propenthiosulfat) gebildet. (Abb. 3) Diese gelbliche, in Wasser kaum lösliche aber mit Ethanol mischbare Alk(en)ylsulfensäure, ist die Quelle des intensiven Knoblauchgeruchs. Als Nebenprodukte entstehen Benztraubensäure, Allylsulfensäure, verschiedene Sulfide, Ajoen und Begleitstoffe wie Steroidsaponine und inulinähnliche Fructane. [9]

Allicin ist sehr instabil und spontane Sekundärreaktionen verändern diese reaktionsfreudigen Verbindungen, abhängig vom pH-Wert des Milieus. Dialkyl-mono-, -di-, -tri-, bis zu -polysulfide sowie deren Mono- oder Dioxo-Derivate und Zyklisierungsprodukte sind Folge des Zersetzungsprozesses und Quelle der Verbindungen des ätherischen Knoblauchöls. [9] Die Zersetzungsprodukte des Allicins sind die später näher beschriebenen so wichtigen Organoschwefelverbindungen, die Inhaltsstoffe des ätherischen Öls. [2]

Bei Organoschwefelverbindungen (OSC) handelt es sich um organische Verbindungen, die mindestens ein Schwefelatom enthalten. Sie schauen Alkoholen sehr ähnlich, bei denen das Sauerstoffatom durch Schwefel ersetzt wurde. Thiole sind Ausgangsstoffe zur Herstellung weiterer Verbindungen wie Sulfide, Disulfide und Sulfonsäuren, die sich je nach Art der Substituenten am Schwefelatom in weitere Unterklassen unterteilen. [10] Der Schwefel kann im Gegensatz zum Sauerstoff vier oder sechs Bindungen, neben den zwei übereinstimmenden, ausbilden, wodurch eine viel größere Variabilität der möglichen schwefelhaltigen Strukturen im Vergleich zum Sauerstoff gegeben ist. [11]

Die Hauptverbindungen des ätherischen Knoblauchöls sind vorwiegend gesättigte und ungesättigte OSC. Diallyl Disulfid (Abb. 4) und Diallyl Trisulfid (Abb. 5), beides ungesättigte Verbindungen, machen dabei den Löwenanteil aus. [6] Die unterschiedliche biologische Wirkung des ätherischen Öls kommt durch die Anzahl der Schwefelverbindungen zustande. [12] Diese haben nachgewiesen ein antioxidatives, chemopräventives, antiinflammatorisches, antimikrobielles und redox- modulierendes, sowie auch ein antikanzerogenes Potenzial. Für den Menschen können die OSC schädlich oder auch toxisch sein, jedoch gibt es überwiegend nutzbringende Verbindungen, die in zahlreichen Pflanzen als Inhaltsstoffe vorkommen. [13]

Im Vergleich zu anderen ätherischen Ölen enthält das ätherische Knoblauchöl für gewöhnlich keine Terpene. Die Schwefelverbindungen und deren Oxidationsprodukte sind für den typischen Knoblauchgeruch verantwortlich. [6] Besonders Diallyl Trisulfid und Diallyl Tetrasulfid sind beachtenswert, da sie durch die Polysulfane eine selektive Wirkung gegen Bakterien, Pilze und bestimmte Krebszellen aufweisen. Normale Zellen bleiben dagegen größtenteils unbeeinflusst. [13] Zum Schutz vor Sonnenlicht wird das ätherische Öl in Braunglasflaschen gelagert. [14]

2.1 Eigenschaften des ätherischen Öls

Das ätherische Knoblauchöl ist eine leicht flüchtige, hellgelbe bis rötliche Flüssigkeit, mit einem charakteristisch-würzigen und scharfen Geruch. Es ist in Ethanol löslich, sowie auch in anderen pflanzlichen und ätherischen Ölen, aber nahezu unlöslich in Wasser. (Tab. 2) Als eines der wenigen ÄÖ zählt es mit seiner Dichte $>1.13 \text{ g/cm}^3$ bei $20 \text{ }^\circ\text{C}$ zu den besonderen, die schwerer sind als Wasser. (Dichte $>1.00 \text{ g/mL}$). [15] Das ÄÖ wird durch mehrstündiges Mazerieren von frisch zerkleinertem Knoblauch mit Wasser und anschließender Wasserdampfdestillation hergestellt. Der heiße Wasserdampf dient hierbei für die leicht flüchtigen OSC als Trägerstoff. [3] Da sich die organischen Bestandteile des ätherischen Öls und Wasser nicht mischen lassen, kommt es beim Abkühlen zu einer spontanen Phasentrennung, bei dem das reine ätherische Öl abgeschieden wird. Als Ausbeute wird etwa 0.2 % angegeben. [6] So ergeben schließlich 100 g frischer Knoblauch etwa 0.02 – 0.4 g ätherisches Knoblauchöl. [2]

Tabelle 2 Physikalisch-chemische Eigenschaften des ätherischen Knoblauchöls [15]

Aggregatzustand	flüssig
Flammpunkt	30 – 54 °C
Dichte	1.13 g/cm ³ bei 20 °C
Brechungsindex	1.57 – 1.59
Oxidierende Eigenschaften	keine

2.2 Beschreibung der Organoschwefelverbindungen

Die Vielfalt der chemischen Zusammensetzung des ätherischen Öls (ÄÖ), besonders der Gehalt an OSC, hängt mit der geografischen Region, der Temperatur des Anbaus, Lagerung, Verarbeitung, Bodenzusammensetzung, Klimabedingungen, Umweltstress, Ökosystem und Höhenlage zusammen. So ist es möglich, ein phytochemisches sehr unterschiedliches Profil zu erzeugen. [2] [16]

2.2.1 Diallyl Disulfid (DADS)

DADS ist eine zweifach ungesättigte Allyl-Schwefelverbindung, bei der die zwei S-Atome mittig angeordnet sind. Die Doppelbindungen sind an den Enden des Moleküls angelegt. (Abb. 4) Die chemischen Größen sind in Tabelle 3 aufgelistet. Die übelriechende gelbliche Flüssigkeit, die in Wasser unlöslich ist, entsteht bei der Zersetzung von Allicin. Der Aggregatzustand ist flüssig. [18] DADS ist die mengenmäßig am häufigsten vorkommende Substanz im ätherischen Knoblauchöl. (Tab. 8) [19]

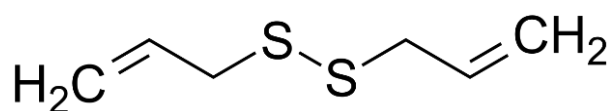


Abbildung 4 Strukturformel von Diallyl Disulfid [17]

Tabelle 3 Chemische Eigenschaften von Diallyl Disulfid [18]

IUPAC Name	3-(prop-2-enylthio)prop-1-en
Summenformel	C ₆ H ₁₀ S ₂
Molekulargewicht	146.27 g mol ⁻¹
Siedepunkt	79 °C bei 16 mm Hg
Dichte	0.998 - 1.015 g/cm ³

2.2.2 Diallyl Trisulfid (DATS)

DATS ist eine zweifach ungesättigte Allyl-Schwefelverbindung. Die drei S-Atome sind mittig angeordnet, die Doppelbindungen sind an den Enden des Moleküls angelegt. (Abb. 5) Die übelriechende gelbliche Flüssigkeit, die in Wasser unlöslich ist, entsteht bei der Zersetzung von Allicin. Der Aggregatzustand ist flüssig. Weitere chemische Größen finden sich in

Tabelle 4. [21] DATS hat ein Schwefelatom mehr als DADS, was für zB für eine bessere antimykotische Aktivität verantwortlich sein kann. [12]

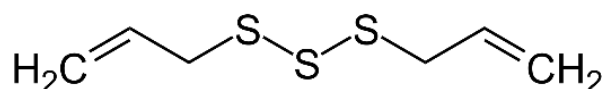


Abbildung 5 Strukturformel von Diallyl Trisulfid [20]

Tabelle 4 Chemische Eigenschaften von Diallyl Trisulfid [21]

IUPAC Name	3-(prop-2-enyltrisulfanyl)prop-1-en
Summenformel	C ₆ H ₁₀ S ₃
Molekulargewicht	178.33 g mol ⁻¹
Siedepunkt	112 - 120 °C bei 16 mm Hg
Dichte	1.135 – 1.170 g/cm ³

2.2.3 Allyl Methyl Sulfid (AMS)

AMS ist eine einfach ungesättigte Allyl-Schwefelverbindung. (Abb. 6) Die chemischen Größen sind in Tabelle 5 aufgelistet. Die leicht entzündbare, farblose Flüssigkeit hat einen ebenfalls charakteristischen, intensiven Geruch. [22] AMS zeigt eine antimykotische Aktivität (siehe Kapitel 3.1 Wirkung gegen Alzheimer, Tab. 12)

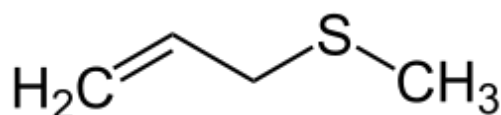


Abbildung 6 Strukturformel von Allyl Methyl Sulfid [22]

Tabelle 5 Chemische Eigenschaften von Allyl Methyl Sulfid [23]

IUPAC Name	3-(Methylsulfanyl)-1-propen
Summenformel	C ₄ H ₈ S
Molekulargewicht	88.17 g mol ⁻¹
Siedepunkt	92 – 93 °C bei 760 mm Hg
Dichte	0.803 g/cm ³

2.2.4 2-Vinyl-4H-1,3-dithiin

2-Vinyl-4H-1,3-dithiin, ist eine organisch-chemische Verbindung aus der Gruppe der Vinylthiine. (Abb. 7) [26] Der Hetero-Ringzyklus im Vergleich zu den Allyl-Verbindungen chemisch gesehen beachtenswert. Die chemischen Größen sind in Tabelle 6 aufgelistet.

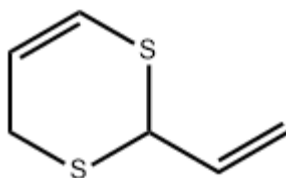


Abbildung 7 Strukturformel von 2-Vinyl-4H-1,3-dithiin [24]

Tabelle 6 Chemische Eigenschaften von 2-Vinyl-4H-1,3-dithiin [25]

IUPAC Name	2-ethenyl-4H-1,3-dithiine
Summenformel	C ₆ H ₈ S ₂
Molekulargewicht	144.3 g mol ⁻¹
Siedepunkt	242.5 ± 40 °C bei 760 mm Hg
Dichte	1.2 ± 0.1 g/cm ³

2.2.5 Diallyl Tetrasulfid

Diallyl Tetrasulfid ist eine zweifach ungesättigte Allyl-Schwefelverbindung. (Abb. 8) Die vier S-Atome sind mittig angeordnet, die Doppelbindungen sind an den Enden des Moleküls angelegt. Dieses Molekül, welches häufig im ätherischen Knoblauchöl vorkommt (Tab. 8) hat eine erwiesene kanzerogene Wirkung. [13] Die chemischen Größen sind in Tabelle 7 aufgelistet.

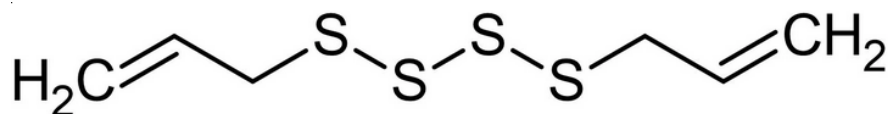


Abbildung 8 Strukturformel von Diallyl Tetrasulfid [27]

Tabelle 7 Chemische Eigenschaften von Diallyl Tetrasulfid [28]

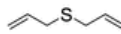
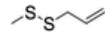
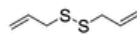
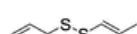
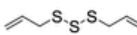
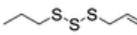
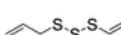
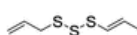
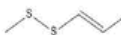
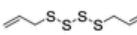
IUPAC Name	3-(prop-2-enyltetrasulfanyl)prop-1-ene
Summenformel	C ₆ H ₁₀ S ₄
Molekulargewicht	210.4 g mol ⁻¹
Siedepunkt	279 – 280 °C bei 760 mm Hg
Dichte	1.2 ± 0.1 g/cm ³

2.3 Inhaltsstoffe des ÄÖ anhand von Beispielstudien aus verschiedenen Ländern

Folgend sind einige Studien über die Zusammensetzung von ätherischem Knoblauchöl aus unterschiedlichen geographischen Regionen mit unterschiedlicher chemischer Zusammensetzung aufgelistet.

Thuy et al. untersuchten ein ätherisches Knoblauchöl aus Hue, Vietnam. (Tab. 8) Mittels GC-MS Analyse wurde festgestellt, dass DADS und DATS mit 28.44 % und 22.81 % die Hauptinhaltsstoffe waren. Diallyl Tetrasulfid (6.51 %) und Allyl Methyl Trisulfid (1.14 %) kamen auch in Spuren vor sowie der Hetero-Ringzyklus 2-Vinyl-4H-1,3-dithiin (3.11 %). Hervorzuheben ist hier insbesondere das monocyclische Monoterpen Carvon (2.1 %), welches als einziges Terpen neben den OSC vorkommt.

Tabelle 8 Die Organoschwefelverbindungen aus Vietnam der Studie nach Thuy et al. [19]

No.	Compound	Formula	Structure	Symbol	Percentage (%)
1	Diacetonolcohol	C ₆ H ₁₂ O ₂		T13	0.99
2	Allyl sulfide	C ₆ H ₁₀ S		T15	0.97
3	Methyl allyl disulfide	C ₄ H ₈ S ₂		T12	1.14
4	1,2-Dithiole	C ₃ H ₄ S ₂		T6	5.21
5	Allyl disulfide	C ₆ H ₁₀ S ₂		T1	28.44
6	Allyl (Z)-1-propenyl disulfide	C ₆ H ₁₀ S ₂		T7	3.19
7	Allyl (E)-1-propenyl disulfide	C ₆ H ₁₀ S ₂		T3	8.18
8	Allyl methyl trisulfide	C ₄ H ₈ S ₃		T4	6.74
9	3-Vinyl-1,2-dithiacyclohex-4-ene	C ₆ H ₈ S ₂		T9	2.93
10	2-Vinyl-4H-1,3-dithiine	C ₆ H ₈ S ₂		T8	3.11
11	Carvone	C ₁₀ H ₁₄ O		T10	2.10
12	Allyl trisulfide	C ₆ H ₁₀ S ₃		T2	22.81
13	Trisulfide, 2-propenyl propyl	C ₆ H ₁₂ S ₂		T11	1.33
14	Trisulfide, (1Z)-1-propenyl 2-propenyl	C ₆ H ₁₀ S ₃		T17	0.64
15	Trisulfide, (1E)-1-propenyl 2-propenyl	C ₆ H ₁₀ S ₃		T14	0.99
16	1-propenyl methyl disulfide	C ₄ H ₈ S ₂		T16	0.68
17	Diallyl tetrasulfide	C ₆ H ₁₀ S ₃		T5	6.51
18	Cyclic octaatomic sulfur	S ₈		T18	0.60

Herrera-Calderon et al. untersuchten das von über 2335 m Seehöhe gewonnene ätherische Öl aus der Region um Arequipa, Peru. (Tab. 9) Man kann deutlich erkennen, dass die Inhaltsstoffe wie auch die prozentuelle Verteilung im Vergleich zu Tabelle 8 sehr unterschiedlich sind. Hauptinhaltsstoff ist das DATS ($44.21 \pm 0.08 \%$) gefolgt von DADS ($22.08 \pm 0.11 \%$). Auch in diesem Öl wurde ein Terpen identifiziert: α -Bisabolol, ein monocyclischer Sesquiterpen-Alkohol (3.32%).

Tabelle 9 Inhaltsstoffe des peruanischen Knoblauchöls [29] n.d. = nicht ermittelt

N ^o	Compound Name (NIST08.L)	Rt (min)	Molecular Formula/ Molecular Mass	% In Sample (Relative Areas)	Chemical Structure
1	Allyl methyl disulfide	12.75	C ₄ H ₈ S ₂ (120.36)	0.47 ± 0.01	
2	3H-1,2-Dithiole	14.18	C ₃ H ₄ S ₂ (104.19)	2.41 ± 0.02	
3	Diallyl disulfide	18.11	C ₆ H ₁₀ S ₂ (146.3)	22.08 ± 0.11	
4	1-Propenyl 2-propenyl-(E)-disulfide	18.69	C ₆ H ₁₀ S ₂ (146.27)	0.92 ± 0.01	
5	Allyl methyl trisulfide	20.06	C ₄ H ₈ S ₃ (152.29)	9.72 ± 0.05	
6	Unknown	20.92	C ₆ H ₁₀ S ₂ (146.27)	1.08 ± 0.01	n.d.
7	3-Vinyl-1,2- dithiacyclohex-4-ene	21.71	C ₆ H ₈ S ₂ (144.25)	2.56 ± 0.01	
8	4H-1,2,3-Trithiine	22.18	C ₃ H ₄ S ₃ (136.25)	3.07 ± 0.01	
9	2-Vinyl-4H-1,3-dithiine	22.46	C ₆ H ₈ S ₂ (144.25)	4.78 ± 0.01	
10	Unknown	24.66	C ₉ H ₁₆ O ₂ S (188.29)	0.50 ± 0.01	n.d.
11	Diallyl trisulfide	24.97	C ₆ H ₁₀ S ₃ (178.33)	44.21 ± 0.08	
12	1-Allyl-3-propyltrisulfane	25.22	C ₆ H ₁₂ S ₃ (180.34)	1.37 ± 0.01	
13	5-Methyl-1,2,3,4- tetraethiane	27.20	C ₃ H ₆ S ₄ (170.32)	1.55 ± 0.01	
14	Unknown	31.50	C ₉ H ₁₆ S ₃ (220.42)	0.85 ± 0.01	n.d.
15	Diallyl tetrasulfide	31.55	C ₆ H ₁₀ S ₄ (210.39)	0.68 ± 0.01	
16	α -Bisabolol	35.42	C ₁₅ H ₂₆ O (222.37)	3.32 ± 0.03	
17	Unknown	45.26	C ₂₂ H ₄₂ O ₄ (370.57)	0.43 ± 0.01	n.d.

In einer weiteren Studie wurde ätherisches Knoblauchöl aus Tunesien untersucht. (Tab. 10) Das Öl wurde mittels Wasserdampfdestillation aus etwa 500 g frischer Knoblauchzehen gewonnen. DADS war der Hauptbestandteil mit 28 %, allerdings wurde hier in einem Anteil von 15.37 % das Phenylpropanoid Eugenol als zweitmeister Inhaltsstoff festgestellt. Weitere Terpenoide waren Eugenolacetat (2.29 %) und in Spuren das monocyclische Monoterpen Carvacrol (0.27 %). DATS und Diallyl Tetrasulfid wurde nur in geringen Mengen (3.06 % und 1.07 %) gemessen.

Tabelle 10 Verbindungen aus einer tunesischen Studie [30]

No	KRI	Compound	Composition (%)	RT
1	1080	Diallyl sulfide	2.24	6.24
2	919	Disulfide, methyl 2-propenyl	4.80	7.78
3	936	Methyl-trans-propenyl-disulfide	0.47	8.43
4	970	Trisulfide, diméthyl	2.00	9.28
5	1080	Allyl disulfide	28.00	12.93
5	1180	Terpinene-4-ol	0.13	15.49
7	1214	3-vinyl-1,2-dithiocyclohex-4-ene	3.40	15.81
8	1185	3-vinyl-1,2-dithiocyclohex-5-ene	1.33	16.47
9	1275	Cis-cinnamaldehyde	0.27	18.32
10	1300	Diallyl trisulfide	3.06	18.96
11	1307	Carvacrol	0.27	19.11
12	1520	Eugenol	15.37	20.75
13	1508	Butylated hydroxytoluene	0.30	24.29
14	1526	Eugenol acetate	2.29	24.73
15	1540	Diallyl tetrasulphide	1.07	24.99
Identified components (%)			65.00%	
Monosulfides			2.24	
Disulfides			38.00	
Trisulfides			5.06	
Tetrasulfides			1.07	
Other compounds			18.63	

Li et al. kauften von einer Firma aus Guangzhou, China das ätherische Öl an und untersuchten es. (Tab. 11) DATS (29.55 %) gefolgt von DADS (23.06 %) waren die Hauptvertreter, AMS (2.36 %) und Diallyl Tetrasulfid (1.44 %) konnten nur in geringen Mengen nachgewiesen werden.

Tabelle 11 OSC-Verbindungen aus der chinesischen Studie von Li et al. [31]

No.	RT/min	Area%	Name	Chemical formula
1	2.31	2.36	Allyl methyl sulfide	
2	4.15	13.92	Diallyl monosulfide	
3	4.97	2.97	Disulfide, methyl 2-propenyl	
4	5.84	0.28	Dimethyl trisulfide	
5	7.77	23.06	Diallyl disulphide	
6	8.65	10.91	1-Propene, 1-(methylthio)-, (E)-	
7	8.88	0.83	cis-3,5-Diethyl-1,2,4-trithiolane isomer	
8	9.71	0.74	3-Vinyl-1,2-dithiacyclohex-5-ene	
9	11.21	29.55	Diallyl trisulfide	
10	12.01	1.05	cis-3,5-Diethyl-1,2,4-trithiolane	
11	12.16	0.94	Disulfide, methyl 2-propenyl isomer	
12	14.29	7.79	Diallyl disulphide isomer	
13	14.77	0.89	Diallyl disulphide isomer	
14	16.65	1.49	5-Thiatricyclo[4.1.0.0(2,4)]heptanes	
15	16.91	0.55	Diallyl monosulfide isomer	
16	17.28	1.44	Diallyl tetrasulfide	
17		1.23	others	

3. Biologische Wirkungen des ätherischen Knoblauchöls

3.1 Wirkung gegen Alzheimer

In einer Studie untersuchten die Autoren die hemmende Wirkung von ätherischem Knoblauchöl (GEO) auf die Enzyme, die mit der neurodegenerativen Alzheimer Erkrankung (AD) zusammenhängen. Zudem wurde die Verteilung der aktiven GEO-Substanzen im Gehirn von Mäusen erhoben. Im Tiermodell hemmten mehrere Schwefelverbindungen die wichtigen BACE (β -Sekretase), AChE (Acetylcholinesterase) und BChE (Butyrylcholinesterase) Enzyme. [32]

DADS zeigte mit 22.8 % gegen BACE bei 250 μ M eine gute inhibitorische Fähigkeit. Mit 37.7 % zeigte DATS gegen AChE bei 500 μ M (Tab. 12) eine signifikante Hemmaktivität und Allyl Methyl Sulfid (AMS) wies mit 82.1 % bei 500 μ M eine Inhibition gegen BChE auf. Diese Werte sollen die unterschiedlichen Organoschwefelverbindungen (OSC), die sechs Stunden nach der Verabreichung im Serum und im Gehirn nachgewiesen wurden, in unterschiedlicher Konzentration veranschaulichen. Außerdem war die inhibitorische Wirkung vom gesamten Öl höher als die der einzelnen Verbindungen, was auf eine additive oder synergistische Wirkung der verschiedenen Inhaltsstoffe zurückzuführen ist. [32]

Tabelle 12 OSC-Verbindungen zeigen Hemmung der AChE [32]

samples	concentration (μ M)	absorbance $\pm$ SD	inhibition (%)
control		0.680 $\pm$ 0.017	
AChE inhibitor	10	0.201 $\pm$ 0.005**	70.4
	20	0.113 $\pm$ 0.004**	83.4
AM	100	0.624 $\pm$ 0.020	8.2
	500	0.223 $\pm$ 0.052**	67.2
AMS	100	0.667 $\pm$ 0.004	2.0
	500	0.514 $\pm$ 0.095**	24.5
DAS	100	0.664 $\pm$ 0.018	2.3
	500	0.660 $\pm$ 0.017	3.0
AMDS	100	0.660 $\pm$ 0.011	2.9
	500	0.624 $\pm$ 0.043	8.3
DMTS	100	0.681 $\pm$ 0.036	-0.2
	500	0.654 $\pm$ 0.015	3.9
DADS	100	0.668 $\pm$ 0.014	1.8
	500	0.628 $\pm$ 0.029	7.6
AMTS	100	0.671 $\pm$ 0.010	1.3
	500	0.623 $\pm$ 0.016	8.4
DATS	100	0.685 $\pm$ 0.008	-0.7
	500	0.424 $\pm$ 0.067**	37.7

3.2 Antiadipöse Wirkung

Übergewicht und dessen Folgen wie Diabetes Typ 2 und kardiovaskuläre Krankheiten sind in der westlichen Hemisphäre ein sehr großes gesundheitliches Problem. Das Risiko einer koronaren Herzerkrankung ist positiv mit dem Gesamt-Cholesterin (TC), Triglyceriden (TG) und dem Low-density Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) assoziiert. Hohe TC-, TG- und LDL-C Werte führen zu einem hohen Risiko für die Entwicklung von koronarer Herzkrankheit und Atherosklerose bei Erwachsenen schon im mittleren Alter. [33]

In einem Tiermodell wurden die Grundlagen von Adipositas und einer hypolipidämischen Wirkung von Knoblauchöl auf Hyperlipidämie experimentell durch die Fütterung einer fettreichen- hochkalorischen Diät an Ratten untersucht. Die Daten dieser Studie zeigten deutlich, dass die Gewichtszunahme der Ratten in den Hyperlipidämie-Gruppen signifikant höher war als in der Kontrollgruppe. Im Gegensatz dazu war die Gewichtszunahme in der Knoblauchölgruppe normal oder niedriger als in der Kontrollgruppe. Das lässt darauf schließen, dass GEO das Lipidprofil positiv durch die Senkung der TC-, TG- und LDL-C Konzentrationen sowie auch die Steigerung des High-density Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C) Werts beeinflussen kann. Diese Studie zeigte bei Nagetieren, dass die fettabbauende und hypolipidämische Wirkung von Knoblauchöl vermutlich auch für die menschliche Gesundheit von Vorteil sein könnte. Knoblauch ist eine nachhaltige Ressource und viele Bestandteile des ätherischen Öls haben einen hohen Anwendungswert. [33]

Wie in Abbildung 9 dargestellt, zeigt die histologische Leberanalyse, dass die mit HFD gefütterten Ratten starke Infiltrationen von Entzündungszellen aufwiesen. Die mit gewöhnlicher Nahrung und Knoblauchöl gefütterten Ratten wiesen normale gesunde histochemische Strukturen auf und deutlich weniger Infiltrationen von Entzündungszellen. [33]

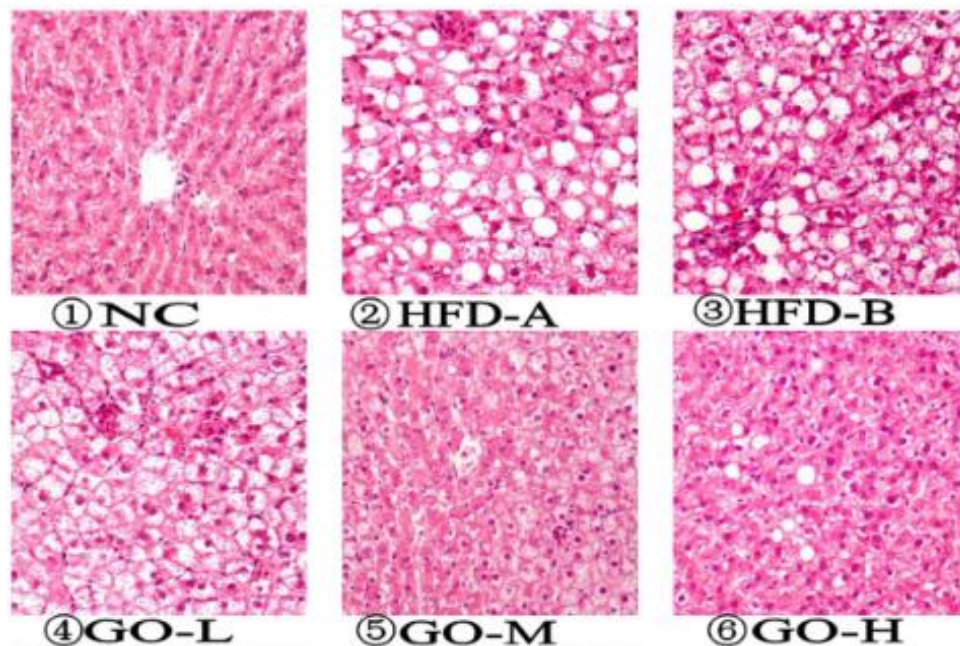


Abbildung 9 Histologischer Leberschnitt [33]

NC: normale Kontrollgruppe; HFD-A: Hyperlipidämie-Modellgruppe, der Wasser verabreicht wurde; HFD-B: Hyperlipidämie-Modellgruppe, der Tween 80 verabreicht wurde; GO-L, GO-M, und GO-H, Gruppen mit 11.6 mg/kg KG/d (niedriger), 46.3 mg/kg KG/d (mittlerer) und 92.6 mg/kg KG/d (hoher) Knoblauchöl Dosis.

3.3 Antibakterielle Wirkung

Ätherische Öle haben eine starke antibakterielle Wirkung. (Abb. 10) Aufgrund seiner Vielkomponentenzusammensetzung verhindert das ÄÖ Untersuchungen zufolge die Entstehung von Bakterienresistenzen im Vergleich zu herkömmlichen Antibiotika. Als potenzielle natürliche antibakterielle Option in der Lebensmittelindustrie wurde GEO durch die Anti-Biofilm Wirkung bereits getestet und kann als vielversprechende natürliche Option in der Lebensmittel- und pharmazeutischen Industrie zur Anwendung genutzt werden. Biofilme sind dünne, flächige Bakterienkolonien, die einige Mikroorganismen bilden und eine hohe therapeutische Relevanz hat, da sie den Erregern hilft sich vor dem Angriff des menschlichen Immunsystems sowie Antibiotika zu schützen. [36] Die Anti-Biofilm Wirkung von GEO wurde unter Verwendung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) Methode gegen *Salmonella typhimurium*, einem Bakterium mit der am weitesten verbreiteten Ursache der menschlichen Gastroenteritis, untersucht, wobei man dieses aus verschiedensten

Schlachthofproben gewann. Die Ergebnisse zeigten, dass GEO ein großes Potenzial hat den Biofilm von *S. typhimurium* bei verschiedenen subminimalen Hemmkonzentrationen zu hemmen. [35]

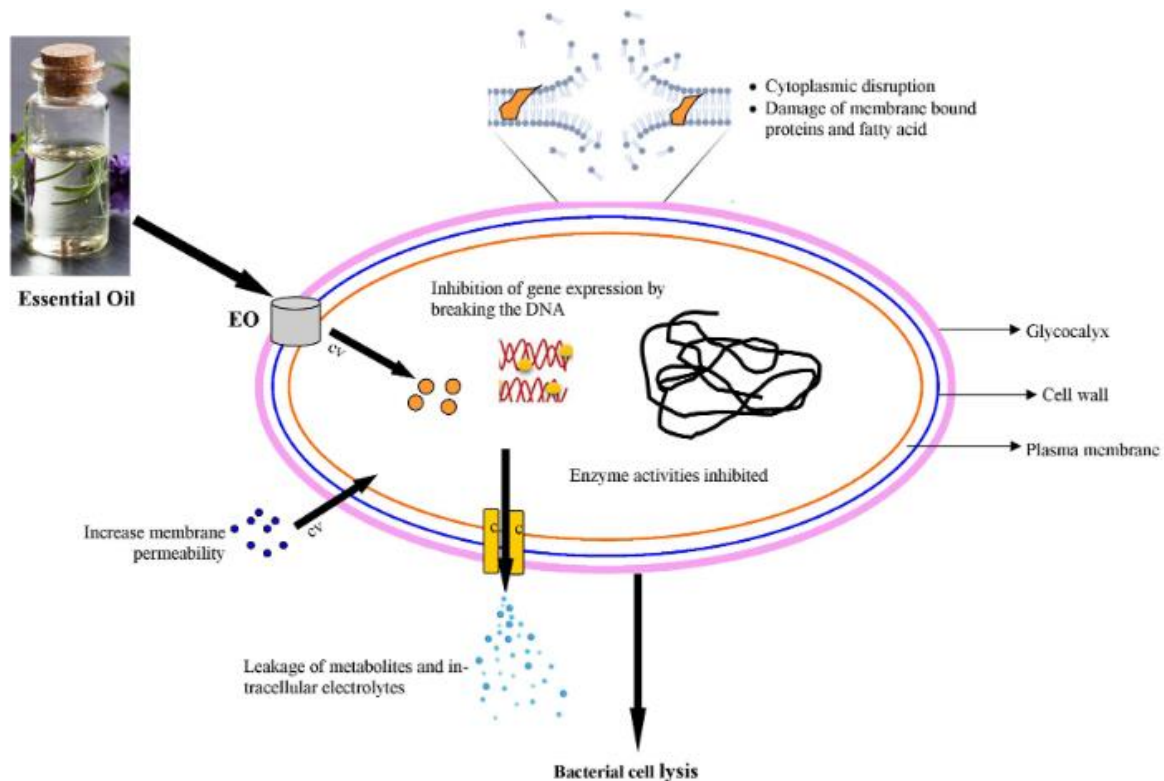


Abbildung 10 Allgemeines Schema der möglichen Mechanismen der antibakteriellen Wirkung [34]

Mit ätherischem Knoblauchöl versetzte Kunststoffverpackungen, die für die Haltbarkeit von Lebensmitteln sehr wichtig sind, wurden auf die Wirkung gegen die Bakterien *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* und *Brochothrix thermosphacta* untersucht. Die Autoren haben die Verpackungen mit 0 (Kontrolle), 2, 4, 6 und 8 % Knoblauchöl versetzt. (Abb.11) Die mechanischen und thermischen Eigenschaften sowie die Mikrostruktur der Biofilme wurden auf physikalisch-mechanische Funktionalität beobachtet. Das Ergebnis der Retraktionszone der Agarscheibendiffusion zeigte, dass Polyethylen/Ethylen-Vinylacetat-Copolymer-Folien (LDPE/EVA) mit einer 8 %igen GEO-Konzentration die Bakterien mit der Hemmstärke *L. monocytogenes* > *B. thermosphacta* und > *E. coli* signifikant reduziert. [37]

Somit kann diese aktuelle Innovation eine Relevanz in der industriellen Fleischindustrie haben, wo eine längere Haltbarkeit der Produkte erforderlich ist. GEO stellt bei Kontakt mit Lebensmitteln, wenn es in der Verpackung verwendet wird, kein Gesundheitsrisiko dar. Allerdings sind die hohen Materialkosten immer eine Einschränkung für die Nachhaltigkeit dieser Technologie. Der Preis für GEO ist etwa dreimal so hoch wie die der verwendeten Lebensmittelverpackungen. [35] [37]

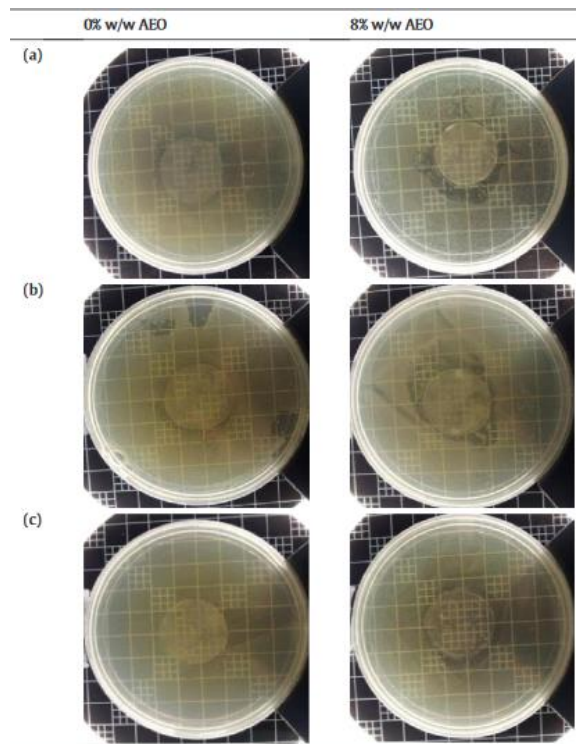


Abbildung 11 Großes Potenzial in verschiedenen sub-minimalen Hemmkonzentrationen [37]
(a) *L. monocytogenes*, (b) *B. thermosphacta*, und (c) *E. coli*

In anderen Studien wurde die hochwirksame antibakterielle Fähigkeit gegen die Gram-positive Bakterien *Staphylococcus aureus* und *Listeria monocytogenes* wie auch gegen die Gram-negative Bakterien *Salmonella typhimurium*, *E. coli* und *Campylobacter jejuni* untersucht. Letzteres ist wegen des steigenden Fleischkonsums in vielen Ländern hervorzuheben. Die antibakterielle in vitro-Aktivität gegen die getesteten Mikroorganismen wurde mit der Scheibendiffusionsmethode auf 20 mL Muller-Hinton Agar durch Messung der Hemmzonen ermittelt. Nach den in Tabelle 13 dargestellten Ergebnissen wurde nach Zugabe von 15 µl ätherischem Knoblauchöl Hemmzonen verschiedenster Durchmesser festgestellt. Die Positivkontrolle mit 30 µg Amoxicillin/Clavulansäure war bei allen getesteten Bakterien äußerst wirksam, dabei wurden Hemmzonen von 25 bis 30 mm beobachtet. [38]

Die vorliegenden Ergebnisse (Tab. 13) und auch die Positivkontrolle zeigt nach 48 Stunden, dass das ÄÖ gegen Gram-positive Bakterien eine bessere Aktivität hatte als gegen Gram-negative Mikroorganismen. Demnach war GEO am wirksamsten gegen *S. aureus*, *L. monocytogenes* und *C. jejuni* mit Hemm-Zonen von 20.0, 23.0 und 12.6 mm². Dies ist auf die unterschiedliche Zusammensetzung der Zellwände zurückzuführen. Basierend auf den antimikrobiellen Tests können ätherische Öle als natürliche Alternative zu synthetischen Konservierungsmitteln in Lebensmitteln eingesetzt werden. [38]

Tabelle 13 Antibakterielle Wirkung von GEO und Positiv Kontrolle nach 48 h [38]

Inhibition Diameter (mm) ² Including Disk Diameter of 6.0 mm		
Pathogens	Garlic	Positive Control
<i>Staphylococcus aureus</i>	20.0 ± 0.0 ^a	30.6 ± 0.6 ^a
<i>Salmonella Typhimurium</i>	9.0 ± 1.0 ^c	25.6 ± 1.3 ^b
<i>Listeria monocytogenes</i>	23.0 ± 1.4 ^a	28.0 ± 0.5 ^{a b}
<i>Escherichia coli</i>	9.3 ± 0.9 ^c	25.5 ± 1.1 ^b
<i>Campylobacter jejuni</i>	12.6 ± 2.1 ^b	25.3 ± 1.2 ^b

In einer in vivo Untersuchung wurden Mäuse mit Interleukin-10 Mangel mit dem Bakterium *C. jejuni* infiziert. Die Behandlung mit GEO wurde am 2. Tag nach der Infektion über das Trinkwasser eingeleitet. Mäuse aus der GEO-Gruppe zeigten weniger schwere klinische Anzeichen der akuten Campylobacteriose im Vergleich zu den Tieren der Placebogruppe. Darüber hinaus führte die Behandlung mit GEO im Vergleich zur Placebogabe zu einer geringeren Apoptose der Kolonepithelzellen, zu weniger ausgeprägten *C. jejuni* induzierten Immunzellreaktionen im Dickdarm, zu einer gedämpften Sekretion proinflammatorischer Mediatoren in intestinalen und extra-intestinalen Kompartimenten und schließlich zu einer weniger häufigen Translokation von lebensfähigen Erregern aus dem Darm in andere Organe. [39]

Angesichts dieser starken immunmodulatorischen und krankheitslindernden Wirkungen zeigte das Knoblauchöl, dass es als vielversprechende ergänzende Behandlungsoption für akute Campylobacteriose beim Menschen in Betracht kommen kann. Es zeigte sich auch, dass eine größere Anzahl von Schwefelatomen zu einer stärkeren antimikrobiellen Aktivität führte.

Somit könnte der Reichtum dieser Atome zur Wirksamkeitssteigerung der ÄÖ-Aktivität beigetragen. [38] [39]

Eine weitere Studie befasste sich mit subinhibitorischen Konzentrationen von Schwefelverbindungen gegen das lebensmitteltoxische *Bacillus cereus* Bakterium, welches häufig im Reis auftritt. [40] Nach der Behandlung mit DADS ging die Produktion der Enterotoxine, die gesamte Biofilmbildung und die Schwarmfähigkeit der Bakterien konzentrationsabhängig zurück. DADS regulierte die Transkription der Phospholipase C sowie von pleiotropen Regulatorgenen und dadurch auch die Expression der Gene, die mit Enterotoxinen, Biofilmen und Motilität zusammenstehen. Somit hemmte DADS die Virulenzfaktoren von *B. cereus* in einer subinhibitorischen Konzentration durch Inaktivierung der Transkription von Schlüsselgenen wichtiger pleiotroper Regulatorgene. Dieser Inhaltsstoff von GEO scheint daher ein großes Potenzial für die Prävention und Bekämpfung von *B. cereus* zu haben. [40]

3.4 Antidepressive Wirkung

Depression und chronischer Stress sind in der schnelllebigen westlichen Welt ein nicht unbedeutendes gesundheitliches Problem. In einer Studie untersuchten die Autoren die durch chronischen Stress induzierte Depression bei Ratten. Nach oraler Verabreichung an 28 aufeinanderfolgenden Tagen reduzierte GEO (25 und 50 mg/ kg Körpergewicht (KG)) signifikant die Immobilitätszeit im Forced Swimming Test. [41] Dabei handelt es sich um einen erzwungenen Schwimmlabortest, bei dem die Gefahr des Ertrinkens mit Hilfe einer engen Röhre untersucht wird. [42] GEO (25 mg/ kg KG) verringerte wirksam das Umsatzverhältnis von Serotonin (5-HT) und Dopamin (DA) im frontalen Kortex, wodurch die 5-HT- und DA-Spiegel erhöht wurden, ohne dass dies Auswirkungen auf den Hippocampus hatte. (Abb. 12) Die GEO-Behandlung erhöhte auch den wichtigen neuroprotektiven Marker brain-derived neurotrophic factor (BDNF), denn die negativen und langanhaltenden Auswirkungen von Stress werden mit Veränderungen der Expression dieses Markers in Verbindung gebracht. [41]

Die Studie zeigte, dass GEO die Regulierung des Monoamin-Neurotransmittersystems-Systems und des BDNF-Signalwegs im Unpredictable chronic mild stress (UCMS)-Modell vermitteln konnte [41], bei dem das Tier mehrere Wochen lang zu unterschiedlichen Zeiten einer Reihe von Stressfaktoren mit geringer Intensität ausgesetzt wird. [43] Insgesamt deuten

die Ergebnisse darauf hin, dass GEO das Potenzial hat, als Therapeutikum gegen Depressionen eingesetzt zu werden. Weitere Untersuchungen als ergänzendes Antidepressivum sollten jedoch noch durchgeführt werden. [41]

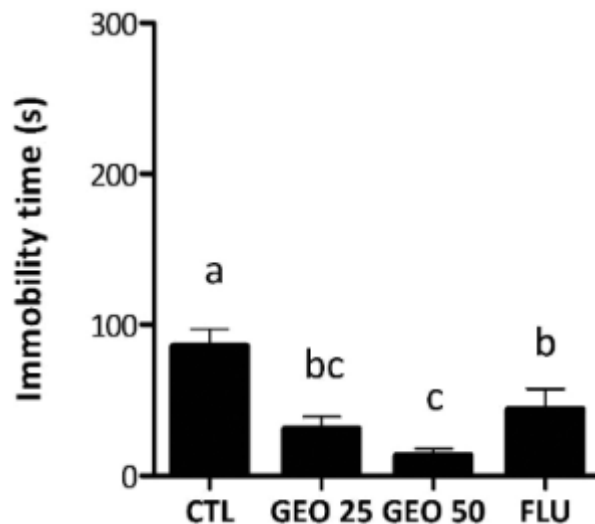


Abbildung 12 Bewegungszeit im Schwimmtest gegenüber Fluoxetin [41]
CTL: Kontrolle, GEO: Garlic Essential Oil, FLU: Fluoxetin 10 mg/kg KG

3.5 Antihypertensive Wirkung

Eine perinatale fettreiche (HF) Ernährung führte laut Studien bei den Nachkommen von Ratten zu Bluthochdruck. In einer Studie wurde präklinisch untersucht, ob eine mütterliche GEO-Supplementierung eine durch HF-Diät induzierte Hypertonie verhindert und die schützende Wirkung somit aufgeklärt werden kann. Dazu wurden trächtige Ratten in Gruppen aufgeteilt und erhielten eine normale oder eine HF-Diät. Den Muttertieren wurde während der Trächtigkeit und anschließender Laktation täglich 100 mg GEO verabreicht. Die männlichen Nachkommen wurden in der 16. Lebenswoche getötet. Die positiven Wirkungen von GEO stehen im Zusammenhang mit einer erhöhten renalen mRNA-Expression und der Aktivität von Schwefelwasserstoff (H₂S) bildenden Enzymen in den Nieren der Nachkommen, erhöhter Stickstoffmonoxid (NO) Bioverfügbarkeit, erhöhter Plasmakonzentrationen kurzkettiger Fettsäuren und einer veränderten Zusammensetzung des Darmmikrobioms (Abb. 13). GEO erhöhte die Häufigkeit von *Lactobacillus* und verringerte gleichzeitig Bakterien der Gattungen *Turicibacter* und *Staphylococcus*. Diese positiven Daten geben einen Einblick, dass die Verabreichung von GEO während der Trächtigkeit und Laktation die erwachsenen männlichen Nachkommen vor einer durch HF-Diät induzierten Hypertonie schützte. [44]

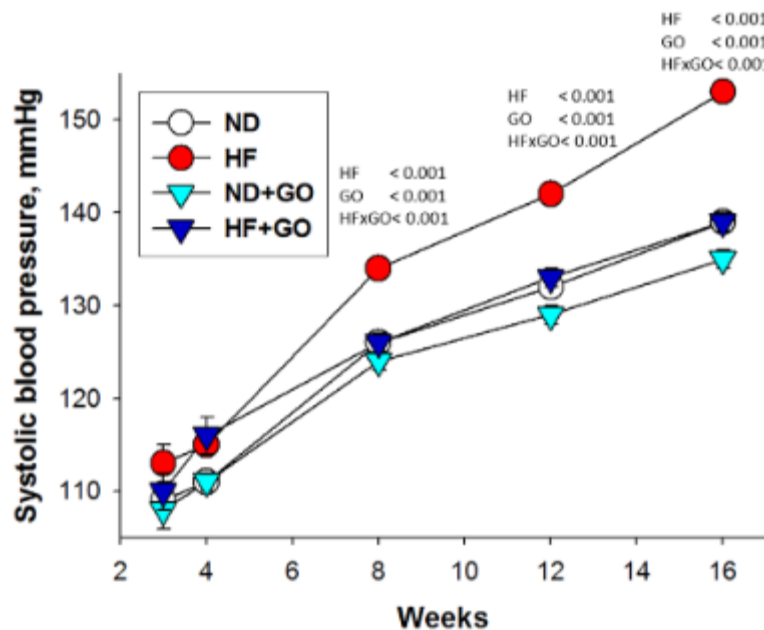


Abbildung 13 Blutdrucksenkende Wirkung von GEO-Kombinationen gegenüber der Zeit [44]

ND: Kontrollratten erhielten normale Nahrung,

HF: Ratten erhielten mütterliche und nach der Entwöhnung fettreiche Nahrung,

ND+GO: Kontrollratten, erhielten Knoblauchöl und nach der Entwöhnung normale Diät,

HF+GO: Ratten, die eine fettreiche Diät und Knoblauchöl nach der Entwöhnung erhielten.

HF x GO: Wechselwirkung von HF und GO

3.6 Antiinflammatorische Wirkung

Die Haut, das größte Organ des Menschen, ist der Umwelt direkt ausgesetzt und daher anfällig für Verletzungen und mikrobielle Infektionen. Die Wundheilung ist einer der komplexesten physiologischen Prozesse, an denen mehrere Zellen beteiligt sind.

Erholungszeiten sind je nach Altersgruppe, Infektionsgrad und Komorbiditäten sehr verschieden. Im Laufe der Zeit haben Mikroben eine Resistenz gegen Antibiotika entwickelt, sodass diese, vor allem in niedrigeren Dosen, unwirksam sind und daher höhere Dosierungen oder gänzlich neue Arzneistoffe erforderlich sind. Eine Untersuchung befasste sich mit der Entwicklung von Nanoemulsionsformulierungen (NE), die aus GEO (0.05 und 0.1 %) mit Neomycinsulfat (NS) in verschiedenen Verhältnissen (0.001, 0.005 und 0.01 %) hergestellt wurden. Die resultierenden NEs wurden hinsichtlich der Tröpfchengröße, Zetapotenzials, Brechungsindex, Viskosität, Durchlässigkeit, FT-IR und HPLC charakterisiert und erwiesen sich über einen Zeitraum von drei Monaten als stabil. Alle NEs zeigten sich wirksam gegen die in der Studie verwendeten Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien im Vergleich zu reinem NS, welches als Kontrolle verwendet wurde. Die höchste Aktivität wurde für NE-2 und NE-4 gegen alle Stämme festgestellt, die eine Hemmzone von 22 - 30 mm bzw 21 - 19 mm aufwiesen. NE wurden auf Kaninchenwunden getestet, wobei sich herausstellte, dass alle

NE zu einer frühen Heilung führten. Die Wunde heilte innerhalb von neun Tagen zu 86 – 100% zu, verglichen mit einer Standard NS-Salbe (Kontrolle), die in der gleichen Zeit zu 71% verheilte. (Abb. 14 und 15) Die Studie bestätigte, dass GEO in Kombination mit einem bewährten Antibiotikum zu einer viel höheren Wirkung führte als das Antiinfektivum allein. [45]

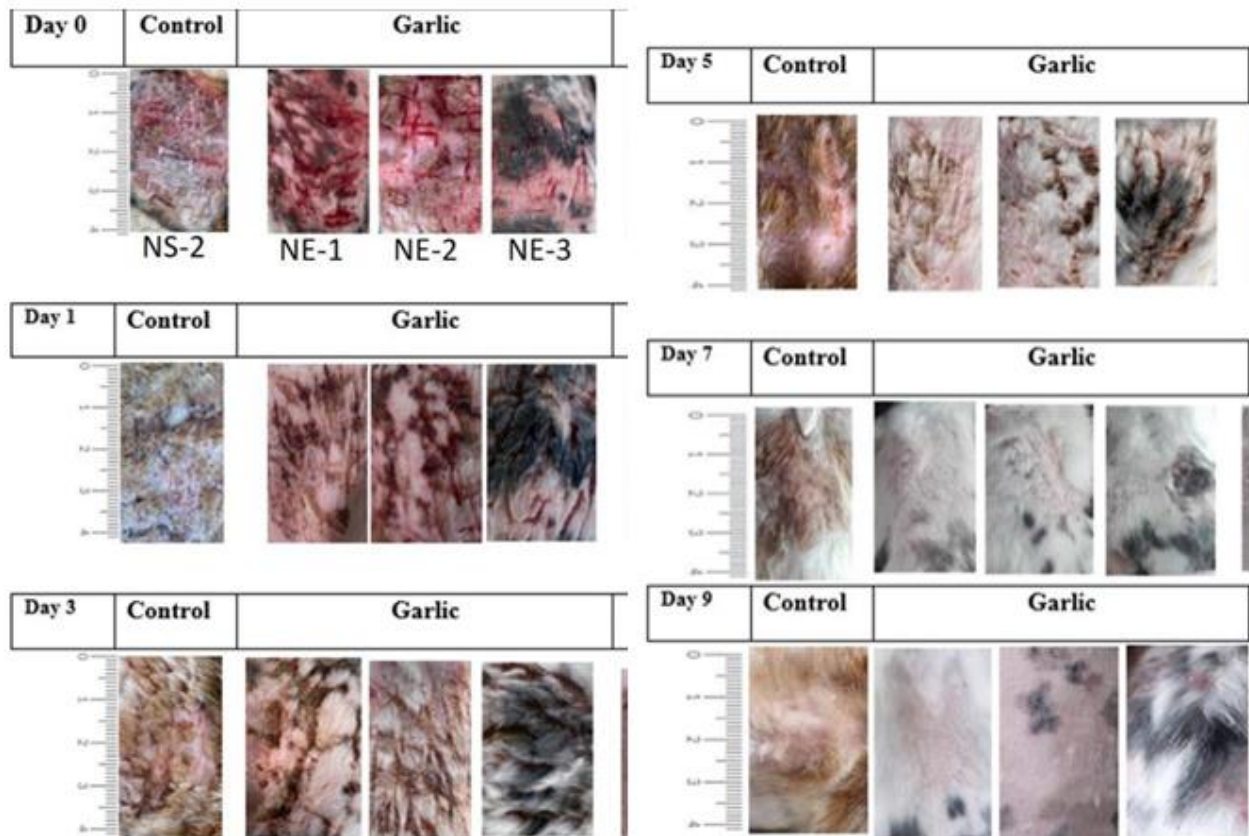


Abbildung 14 Wundheilung von GEO-Kombinationen bei Kaninchen gegenüber der Zeit [45]

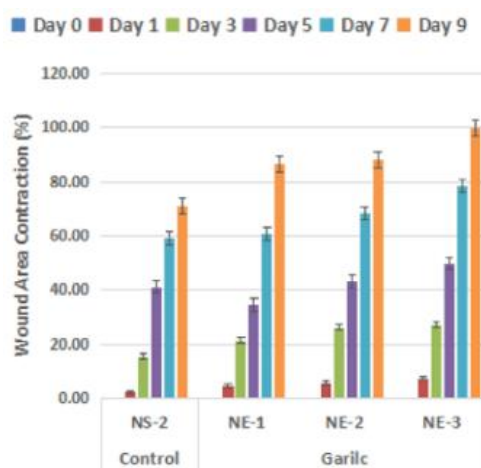


Abbildung 15 Grafische Darstellung von Abb. 14 [45]

3.7 Antinozizeptive Wirkung

DADS und DATS setzen unter physiologischen Bedingungen H_2S frei und beeinflussen die Pathophysiologie vieler Krankheiten wie auch die Besserung neuropathischer Schmerzen. Abbildung 16 zeigt deutlich, welche molekularen Wege von DADS und DATS ausgehen. DADS und DATS hemmen Prostaglandine, indem sie die Expression von Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), ein Leucine zipper Protein, das eine Schlüsselrolle bei der Reaktion von oxidativem Stress spielt [46], erhöhen. So wird die reaktive Sauerstoffspezies (ROS) verringert und damit auch die Cyclooxygenase (COX)-2 Aktivierung. Außerdem wird auch die Expression des äußerst wichtigen Transkriptionsfaktors „nuclear factor k-light-chain-enhancer of activated B cells“ (NF- κ B) gehemmt, der für die Entstehung von Entzündungen verantwortlich ist. Diese Substanzen setzen dann H_2S frei, das dann neben einer zusätzlichen NF- κ B Inhibierung BDNF erhöht, sodass die ROS-Produktion gehemmt und ein Anstieg von Ca^{2+} in den Nozizeptoren verhindert wird. Darüber hinaus wurde kürzlich beobachtet, dass die Wahrnehmung neuropathischer Schmerzen reduziert werden konnte. Diese entstehen aufgrund von Nervenverletzungen und neigen dazu, trotz der Heilung der ursprünglichen Verletzung zu persistieren. Neuropathische Schmerzen sind gekennzeichnet durch abnorme unangenehme Empfindungen (Dysästhesie), erhöhte Schmerzreaktion auf Reize (Hyperalgesie) und die Schmerzentwicklung als Reaktion auf einen nicht- schmerzhaften Reiz. [16]

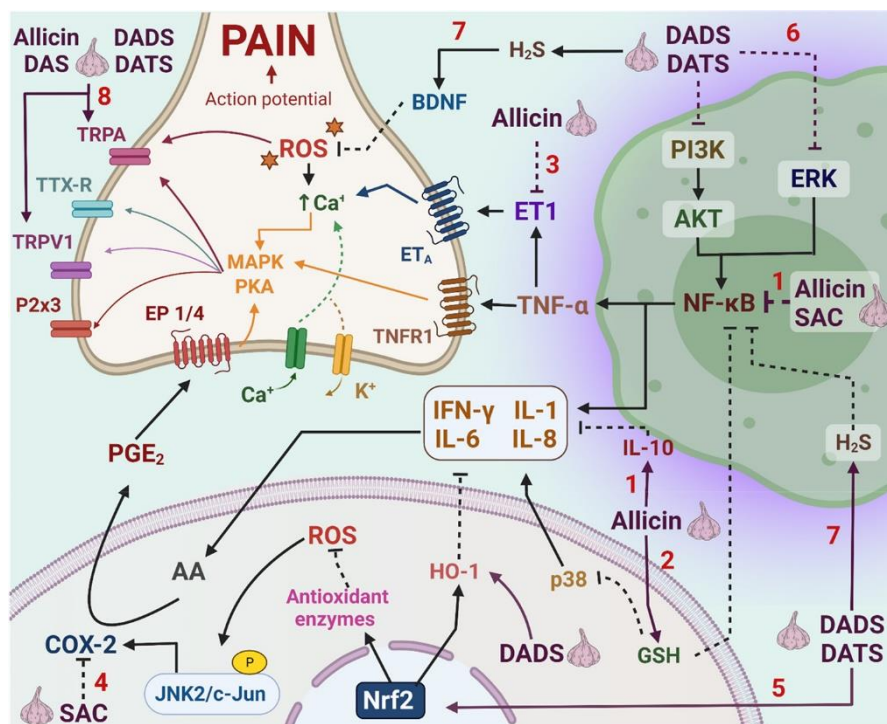


Abbildung 16 Molekulare Signalwege der Antinozizeptiven Wirkung [16]

Dazu wurde Ratten oral 25 bzw 50 mg/kg DADS und 20 bzw 40 mg/kg DATS über 14 Tage verabreicht und reduzierte so Hyperalgesie und Allodynie, die einer chronischer Konstriktionsverletzung (CCI) unterliegen. Diese antinozizeptive Wirkung von DADS und DATS war mit einer erhöhten Konzentration von H₂S, BDNF und Nrf2 in den Dorsalwurzelganglien des Ischiasnervs verbunden. BDNF gehört zur Familie der Neurotrophine und ist bekannt dafür, dass es Nrf2 aktiviert. Daher ist es möglich, dass der Mechanismus von DADS und DATS zur Dämpfung neuropathische Schmerzen darin besteht, den H₂S-Spiegel zu erhöhen, was schließlich die Expression von BDNF und Nrf2 erhöht. [16]

Die antinozizeptive Wirkung von DADS wurde auch in einer anderen Studie bestätigt. Dabei wurde durch die intraperitoneale zweimal tägliche Verabreichung von 150 µmol/kg bei Mäusen neuropathischen Schmerzen, die durch eine Verletzung des Ischiasnervs ausgelöst wurden, vermindert. [16]

3.8 Antikoagulative Wirkung

Zhang et al. verglichen den Wirkeffekt des ätherischen Öls aus Knoblauchkeimlingen (EOGS) und blanchierten Knoblauchkeimlingen (EOBGS) miteinander. 16 bzw 14 flüchtige Verbindungen wurden mittels der GC-MS Analyse identifiziert, dabei waren beide reich an DADS. EOGS entfaltete seine antikoagulative Wirkung hauptsächlich durch die Aktivierung der intrinsischen und extrinsischen Gerinnungswege, während das EOBGS seine antikoagulative Wirkung über die Aktivierung des gemeinsamen Gerinnungswegs ausübte. Letzteres übertraf sogar Heparin in der gleichen Dosis in seiner Wirkung und wurde daher von den Autoren als das „bessere“ ätherische Öl von den beiden angesehen. (Tab. 14) [47]

Den molekularen Mechanismus erklären die Autoren dadurch: Die Diallylpolsulfide neigen dazu in Persulfid-Anionen umgewandelt zu werden, die wiederum zur Produktion von ROS über Redoxzyklen oder über Polysulfid Austauschreaktionen in H₂S transformiert werden. ROS ist ein wesentlicher Modulator von Integrinen und an der Regulierung der Gerinnungskaskade beteiligt. Gleichzeitig ist H₂S ein wichtiges Signalmolekül für die Modulation der Hämostase. Es kann die Thrombozytenaktivierung hemmen, die Adhäsion von Kollagen und Fibrinogen verändern und die S-Sulhydratisierung von Thrombozyten induzieren. Obwohl der genaue molekulare gerinnungshemmende Mechanismus noch weiter untersucht werden muss, wurde bereits nachgewiesen, dass der Konsum dieser pflanzlichen Antikoagulantien, mit den Inhaltsstoffen Diallyl Sulfid (DAS), Diallyl Disulfid und Diallyl

Trisulfid, protektive Effekte auf das kardiovaskuläre System hat und damit bei der Hemmung der Thrombozytenaggregation von Vorteil sein kann. [47]

Tabelle 14 Antikoagulative Effekte von EOGS und EOBGS auf PT, TT, APTT und FIB in vitro [47]

Sample	Concentration (mg mL ⁻¹)	PT (s)	TT (s)	APTT (s)	FIB (mg dL ⁻¹)
EOGS	1.88	10.17 ± 2.65 ^a	16.83 ± 1.10 ^a	19.67 ± 3.04 ^a	344.6 ± 26.4 ^a
	3.75	34.57 ± 1.22 ^{bc}	59.01 ± 1.65 ^b	32.47 ± 1.82 ^b	65.72 ± 2.23 ^b
	7.50	39.87 ± 2.92 ^{bc}	65.07 ± 0.25 ^b	62.90 ± 4.46 ^{bc}	57.11 ± 6.89 ^b
	15.0	46.07 ± 2.31 ^{bed}	68.63 ± 7.75 ^b	70.57 ± 3.84 ^{bc}	29.45 ± 1.06 ^{bc}
	30.0	48.50 ± 3.06 ^{bed}	71.83 ± 1.65 ^b	87.77 ± 11.0 ^{bee}	23.15 ± 1.98 ^{bc}
EOBGS	1.88	8.800 ± 0.56 ^a	19.00 ± 1.61 ^a	11.93 ± 0.45 ^a	306.7 ± 3.68 ^{bed}
	3.75	9.400 ± 0.70 ^a	90.53 ± 1.00 ^{bed}	23.00 ± 0.66 ^b	80.32 ± 5.11 ^b
	7.50	11.51 ± 1.33 ^a	130.2 ± 0.80 ^{bee}	29.10 ± 2.76 ^b	46.49 ± 1.06 ^{bc}
	15.0	17.30 ± 0.40 ^{bee}	177.3 ± 11.9 ^{bef}	45.57 ± 10.1 ^{beg}	30.72 ± 1.15 ^{bc}
	30.0	38.98 ± 1.91 ^{bc}	216.9 ± 6.32 ^{bc}	49.63 ± 1.20 ^{beg}	24.95 ± 2.85 ^{bc}
Heparin	30.0	71.20 ± 2.11 ^{bef}	69.90 ± 3.12 ^b	132.5 ± 3.75 ^{bef}	25.34 ± 3.39 ^{bc}
NS	0.9%NaCl	11.13 ± 2.01 ^a	12.57 ± 1.10 ^a	32.50 ± 4.92 ^b	356.9 ± 2.36 ^a

PT: Prothrombinzeit; TT: Thrombinzeit; APTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; FIB: Fibrinogen; NS: normale Kochsalzlösung

3.9 Antimykotische Wirkung

Penicillium funiculosum, ein wichtiger Schimmelpilz, wurde in dieser Studie als Modellstamm auf die antimykotische Aktivität des GEO untersucht und getestet. Lebensmittelproben wurden mit *P. funiculosum* versetzt und anschließend für sieben Tage bebrütet. Die Ergebnisse lassen sich insofern sehen, als die Petrischalen der Kontrollgruppe (0% GEO) und der Gruppe mit 0.0156 % GEO voll mit Myzelien und graugrünen Konidien waren. Myzelien ohne Konidien wurden hingegen in der 0.0313 %igen Gruppe gefunden. Im Vergleich zur Kontrolle war das Pilzwachstum in den Gruppen mit 0.0156 und 0.0313 % um einen bzw mehrere Tage verzögert. Auf den Petrischalen mit 0.0625, 0.125 und 0.25 % Konzentration wurde nach sieben Tagen Inkubation kein Wachstum festgestellt. Bis zum Bebrütungsende nach 28 Tagen wurden einige *P. funiculosum*-Kolonien in den Petrischalen der 0.0625 % Gruppe beobachtet, allerdings wuchs kein Pilz in den 0.125 und 0.25 %igen Gruppe. Die MHK liegt nach den Ergebnissen bei 0.0625 % und die minimale fungizide Konzentration (MFC) bei 0.125 %. (Abb. 17 und 18) [31]

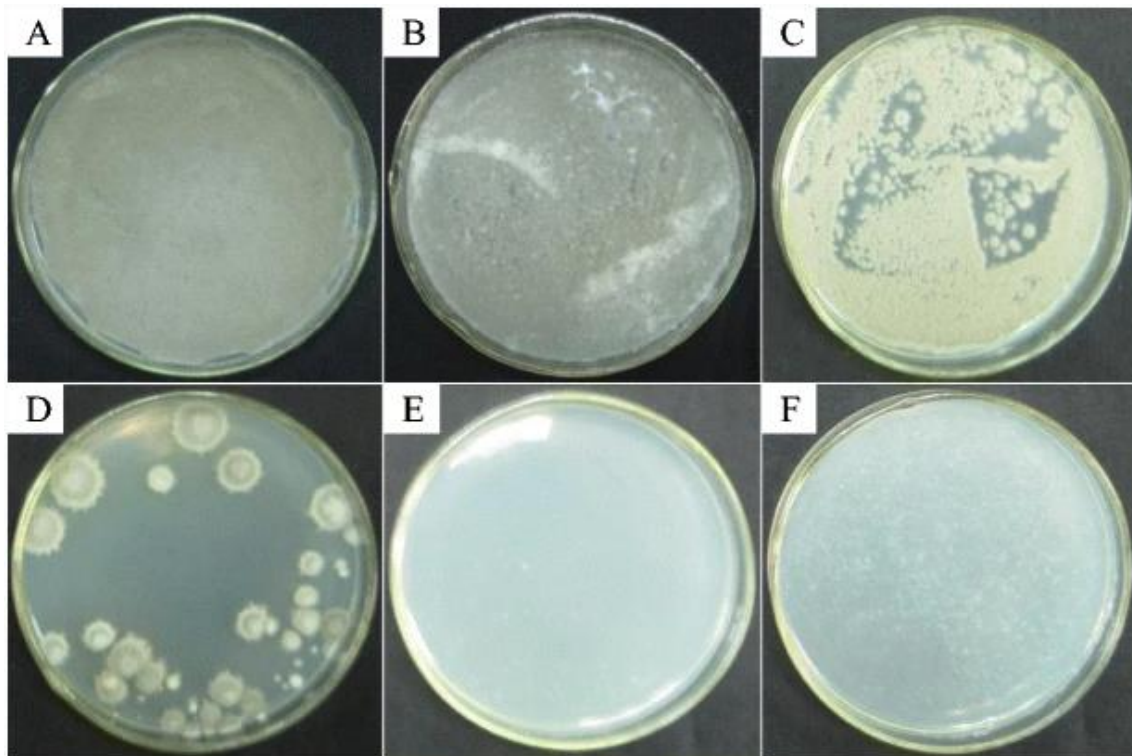


Abbildung 17 Unterschiedliche Konzentrationen von GEO auf *Penicillium funiculosum* [31]

A: Kontrolle, B: 0.0156 %, C: 0.0313 %, D: 0.0625 %, E: 0.125 %, F: 0.25 %

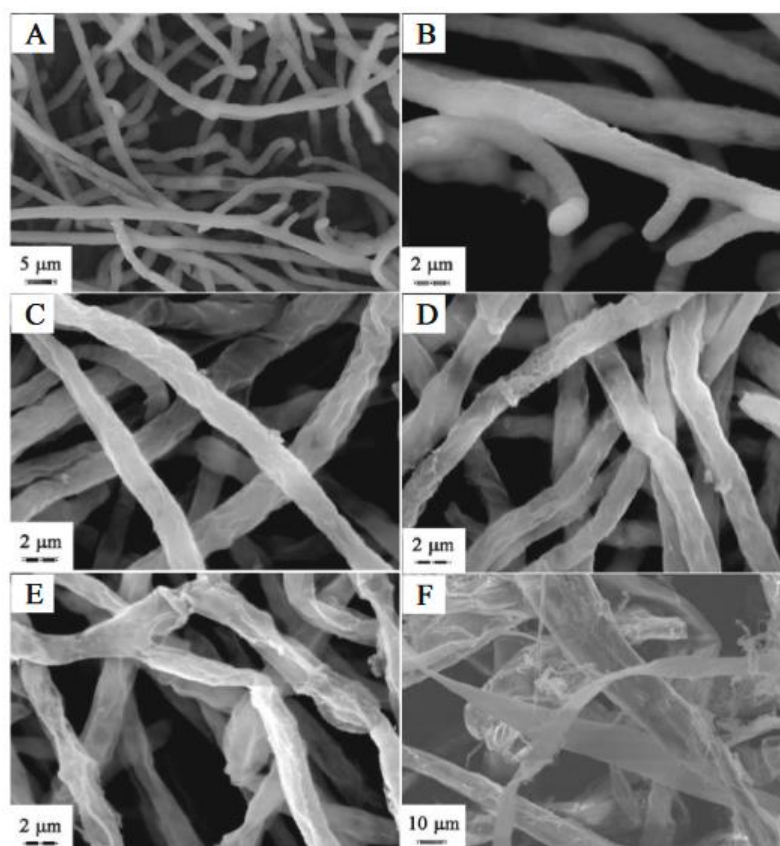


Abbildung 18 Beobachtung durch SEM [31]

A, B: Vor der Behandlung; C, D: Behandlung mit 0.125 und 0.5 % Knoblauchöl für jeweils fünf Stunden; E, F: Behandlung mit 0.125 und 0.5 % Knoblauchöl für 24 Stunden

Mit dem Raster- (SEM) und Transmissionselektronenmikroskop (TEM) wurde die morphologische Struktur der Hyphen von *P. funiculosum* ebenfalls beobachtet. Abbildung 18 zeigt eine SEM-Aufnahme von *P. funiculosum*-Hyphen, vor und nach der Behandlung, in unterschiedlicher GEO-Konzentration. [31]

Vor der Behandlung hatten die Hyphen eine normale und intakte röhrenförmige Form mit glatter Zellwand. Einige Beschädigungen und Löcher, die mit 0.125 und 0.5 % GEO für fünf und 24 Stunden behandelt wurden, sind in den Hyphen festgestellt worden. Alle Hyphen waren gefaltet sowie kollabiert und es konnte die Ablösung des Zytoplasmas von der Zellwand beobachtet werden. Außerdem war die Schädigung in der 0.5 %igen Gruppe schwerer als in der Konzentration von 0.125 %, ebenso die für 24 h behandelten Hyphen. Das Myzel, das 24 h lang mit 0.5 % GEO behandelt wurde, war vollständig zerstört, mit nur einigen gebrochenen faserähnlichen Strukturen im Rückstand. Die Beobachtungsergebnisse durch das TEM und das SEM zeigten, dass GEO zunächst in die Hyphenzellen und deren Organellen eindringt und schließlich die Zellstruktur zerstört, was letztlich zum Austritt von Zytoplasma und Makromolekülen führt. [31]

Ebenso wurde *Fusarium oxysporum*, ein wichtiger Erreger, der Wurzelfäule und die Störung des Daueranbaus von *Panax notoginseng* verursacht, zur antimykotischen Wirkung von GEO untersucht. Durch Beeinflussung biologischer Prozesse, Permeabilität der Zellmembran, Zellprozess und der Sterol-Biosynthese konnte belegt werden, dass GEO ein großes Potenzial hat, sich als natürliches Antimykotikum und Konservierungsmittel zu entwickeln. [12]

3.10 Antineoplastische Wirkung

Mehrere Studien belegen, dass die Organoschwefelverbindungen effektiv eine Reihe von Karzinomen, wie Prostata-, Brust-, Darm-, Magen-, Haut-, und Lungenkrebs, hemmten. Obwohl die Mechanismen, die diesen Wirkungen zugrunde liegen, noch nicht zur Gänze gesichert sind, meldeten sie positive Erfolge. Untersuchungen zeigten, dass DATS wirksamer war als die Mono- und Disulfide. Grundsätzlich hemmte DATS wie auch DADS das Zellwachstum, indem es den Gehalt an intrazellulären ROS erhöhte, somit die DNA-Fragmentierung auslöste und es weiters zu einer Störung des mitochondrialen Membranpotenzials kam. Die Western Blot Analyse zeigte eine übereinstimmende Expression von Molekülen, die an der mitochondrialen Apoptose beteiligt waren. Einschließlich des DATS-assoziierten Anstiegs von p53 und des proapoptotischen Bax-Gens,

welches mitochondriale Schäden induziert, sowie der Abnahme von dem antiapoptotischen Bcl-2 Protein. Darüber hinaus löste DATS die Freisetzung von Cytochrom c und Apoptose-induzierende- und aktivierende Faktoren aus, was schließlich dann zur Induktion des G₂/M-Phase-Zellzyklusarrest führte. Stress im endoplasmatischen Retikulum und der Apoptose war die weitere Folge. [48] [49] [50] [51] [52] [53] [54]

Der molekulare Mechanismus erklärt sich laut der Autoren folgendermaßen (Abb. 19): Die Bcl-2-Familie Proteine spielt bei der Regulierung der Apoptose eine entscheidende Rolle. Bcl-2 kann diese mitochondrialen Vorgänge blockieren, während Bax Veränderungen auslösen kann. Die Daten zeigen, dass die Behandlung von verschiedenen Krebszellen mit DATS, die Bcl-2 Proteine herunter- und Bax heraufreguliert, Erfolge aufwies. Ein anderer Weg zeigt sich mittels des c-Jun NH₂-terminale Kinase (JNK) Signalwegs, der für die Regulierung der Zelle und der Apoptose verantwortlich ist und ebenso an der DATS-induzierten ROS-Produktion eine Beteiligung hat. Der Endpunkt ist immer der G₂/M Phase Zellzyklusarrest. [48] [49] [50] [51] [52] [53] [54]

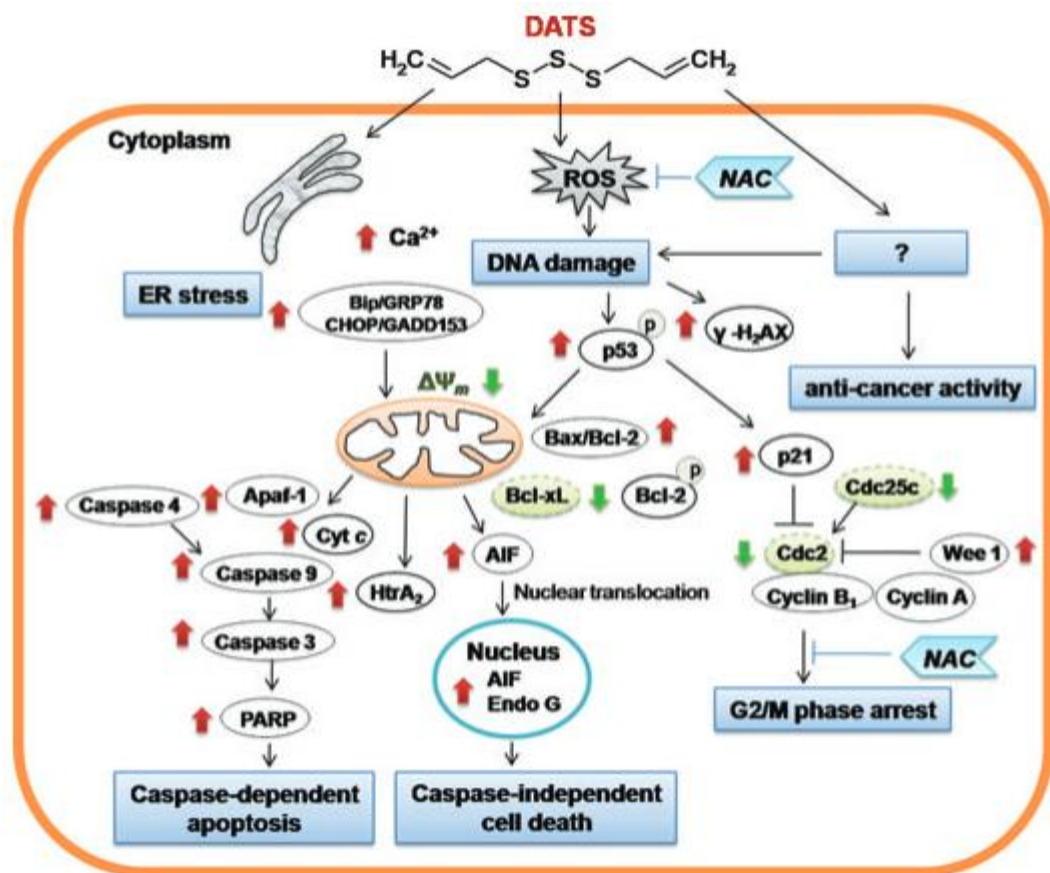


Abbildung 19 DATS induziertem Zellzyklusarrest und Induktion der Apoptose [48]

DATS hemmt dann im Falle von Hautkrebs die menschlichen Melanom- und Basalzellkarzinomzellen. Die gleichzeitige Verabreichung von kurzkettigen Fettsäuren/Polysacchariden, wie Butyrat, kann das Risiko von Dickdarmtumoren reduzieren. Auch gegen Blasenkrebszellen zeigte sich DATS sehr effektiv. Die Aktivität gegen Leukämie lieferte wiederum spannenden Ergebnisse. Nach Aktivierung von Caspase 3 und Spaltung der Poly (ADP-Ribose) Polymerase kommt es in den HL-60 Zellen, einer menschlichen promyelozytären Leukämie Zelllinie, zur Differenzierung. [48] [49] [50] [51] [52] [53] [54]

DADS zeigte sich ebenso sehr vielversprechend. Eine Studie beschäftigte sich mit der DADS-induzierten Expression von Apaf1, Cystatin B, Caspase 3 und FADD in Brust-, Prostata- und Lungenkrebszellen. RT-PCR und Western-Blot-Analyse lieferten übereinstimmende Daten. Der molekulare Weg ist ähnlich dem von DATS. Daher könnte der mitochondriale Signalweg das Ziel für die Prävention und/oder der Chemotherapie durch DADS sein. [53]

Auch DAS, im Verbund mit DADS und DATS, wurde eine kanzerogene Wirkung nachgewiesen. Eine interessante repräsentative Studie zu Tumoren im Xenotransplantat-Tiermodell bestätigte dies. (Abb. 20) 30 Mäusen wurden subcutan 1×10^7 Colo-205-Zellen für 10 Tage implantiert. Sie wurden anschließend nach dem Zufallsprinzip in fünf Gruppen aufgeteilt, die mit DMSO, 8 mg/kg Doxorubicin, 6 mg/kg DAS, 6 mg/kg DADS oder 6 mg/kg DATS behandelt wurden. Die Ergebnisse in C und D (Abb. 20) zeigten, dass DADS und DATS die Xenotransplantationstumore (Gewicht und Größe) signifikant im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe unterdrückten. [55]

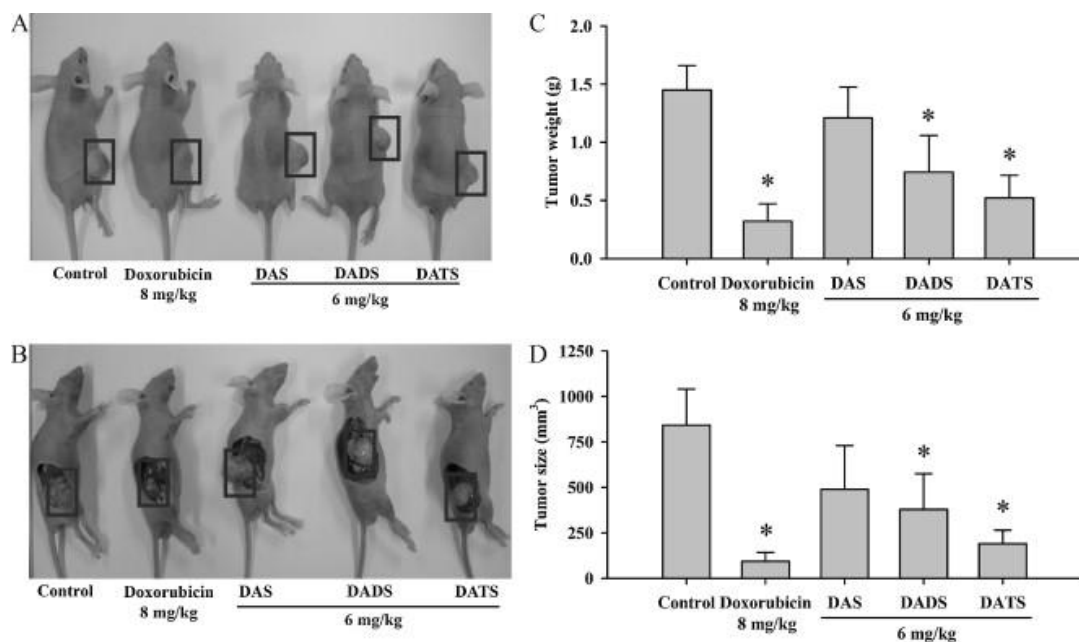


Abbildung 20 Repräsentativer Tumor im Xenotransplantat-Tiermodell [55]

Gegen kolorektalen Krebs zeigt GEO eine gute Prognose. Nach der DATS-Behandlung zeigten Darmkrebszellen eine DNA-Kondensation durch die DAPI-Färbung sowie eine erhöhte ROS-Produktion. (Abb. 21) Der mitochondriale Apoptosesignalweg war nachweislich auch daran beteiligt, wie die nachfolgenden Proteine Cytochrom c, Apaf-1, Caspase 9 und Caspase 3. Der Rückgang des mitochondrialen Membranpotenzials war mit einem Anstieg des Bax/Bcl-2 Verhältnisses verbunden, was wiederum zur Aktivierung der Effektorcaspasen führt und letztlich in der Apoptose endete. [56]

In einer 12-Well-Platte wurden 2×10^5 Zellen pro Vertiefung mit 0 μM (Kontrolle) und 20 μM DATS für 24 Stunden inkubiert und anschließend für die Apoptose mittels DAPI-Färbung isoliert. Beobachtet und ausgewertet mittels der Fluoreszenzmikroskopie. Man sieht im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich die vorher beschriebenen Effekte. [56]

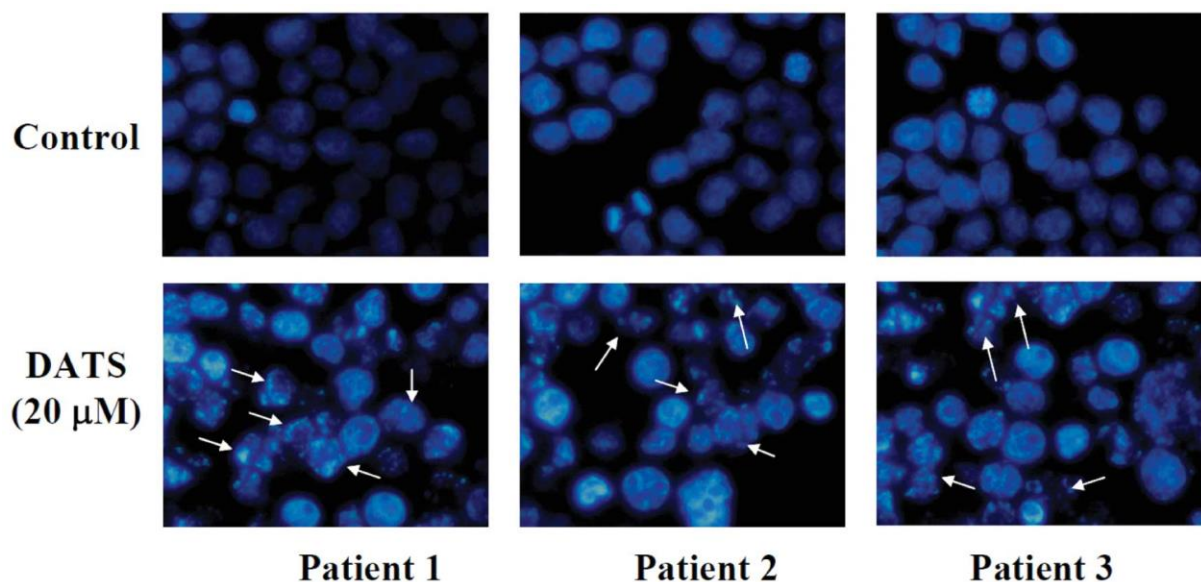


Abbildung 21 Darstellung DAPI-Färbung von Kolorektalen Krebszellen [56]

Brustkrebs ist wegen der sehr guten, vorallem in Österreich angebotenen, Vorsorgeuntersuchungen bereits in Frühstadien gut abzuklären. In einer Studie zeigte sich die starke proliferationshemmende Wirkung von DATS bei menschlichen MCF-7 Brustkrebszellen. Nach Auslösung des Zelltods kam es zu einem progressiven Anstieg der Sub-G₀/G₁-Zellpopulation und einem typischen Muster der Annexin V/Propidiumjodid-Färbung. Interessant ist zu erwähnen, dass DATS induzierte Apoptose sowie die Aktivierung von JNK durch N-Acetyl-L-Cystein (NAC) aufgehoben wurde. Mit DATS behandelte MCF-7 Zellen, zeigten eine erhöhte DNA-Bindungsaktivität von AP-1, die durch NAC und dem JNK-Inhibitor blockiert wurde. [57]

3.11 Antioxidative Wirkung

Oxidativer Stress spielt eine wichtige Rolle bei zerebralen, durch Schlaganfall hervorgerufenen Schäden. Verschiedene OSC-Verbindungen können Nrf2 aktivieren, um die Schäden, die durch den Sauerstoff-Glukose Entzug in neuronalen Zellen hervorgerufen werden, zu verhindern. Männliche Wistar Ratten wurden einer einstündigen Ischämie und einer siebentägigen Reperfusion unterzogen, um die schützende Wirkung von DATS aufzuklären. (Abb. 22) Die Verabreichung von DATS (Ischämie/Reperfusion (IR) + DATS) verringerte die Infarktfläche und den Hirnschaden im Striatum und Kortex, verbesserte außerdem die neurologische Funktion und erhöhte die Nrf2 Aktivierung im Kortex. Weiße Pfeile zeigen positive Zellen für Nissl-Körperchen an, diese sind eine Ansammlung von rauem endoplasmatischem Retikulum und freien Ribosomen. [59] [58]

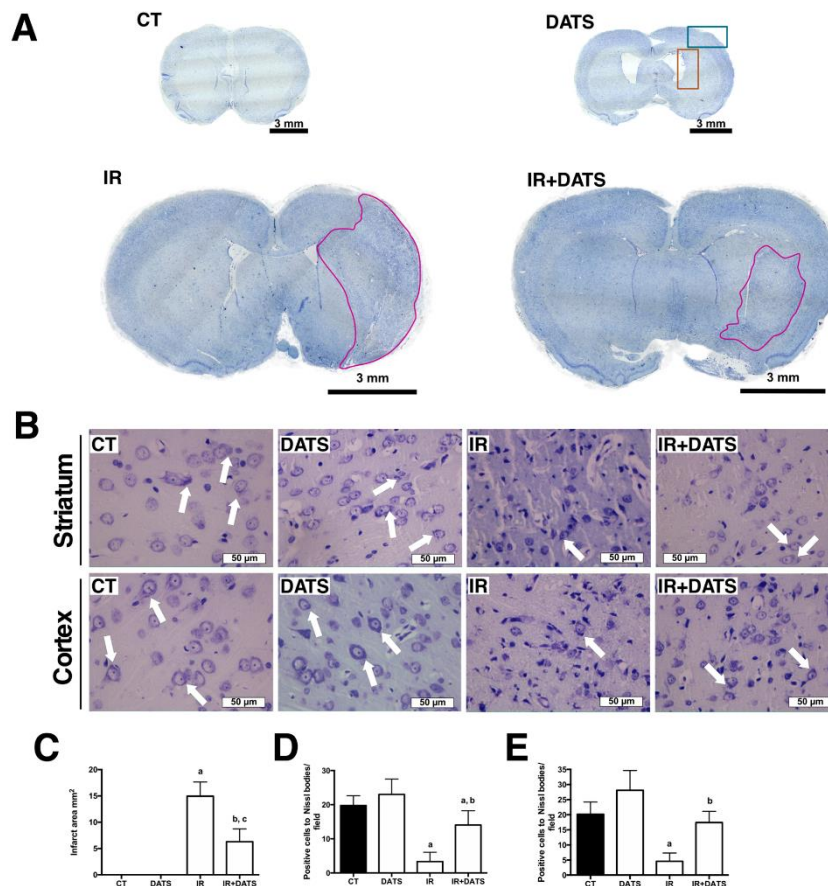


Abbildung 22 Mikroskopische Aufnahme: Wirkung von DATS auf die Infarktfläche [58]

Wirkung von DATS auf die Infarktfläche und die Anzahl der positiven Nissl Körperchen, die durch Ischämie/Reperfusion (IR) nach sieben Tagen induziert wurden. A: Gehirne bei 4-facher Vergrößerung. B: Striatum und die Hirnrinde bei 40-facher Vergrößerung. C: Analyse der Infarktfläche, die in (A) mit magentafarbener Farbe markiert ist. D: Analyse der Nissl-Körperchen: Hier als Anzahl der positiven Zellen zu Nissl-Körpern pro Feld im Striatum.

Auch DADS untersuchten die Autoren, als potenzielles Antioxidans gegen Tetrachlorkohlenstoff (CCl₄) induzierte oxidative Leberschäden und Entzündungsreaktionen in der Rattenleber. CCl₄ wird dabei häufig in Tiermodellen verwendet, um akute Leberschäden hervorzurufen und somit die schützende Wirkung von Arzneimitteln gegen diese Schädigung zu evaluieren. Es wird angenommen, dass es durch CCl₄ zu einer Aktivierung von NF-κB und anschließend zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Makrophagen kommt, wobei es dann in weiteren Schritt zu einer Leberschädigung führt. [60]

DADS in Dosen von 50 und 100 mg/kg/d wurde vor der Verabreichung von CCl₄ fünf Tage lang einmal täglich den Ratten oral verabreicht. Der Einsatz von DADS verringerte die CCl₄ induzierte erhöhte Serumtransaminase Aktivität und histopathologischen Veränderungen sowie die apoptotischen Induktion von Bax, Cytochrom c und Caspase 3. DADS hemmte die NF-κB-Translokation und die IκBα-Phosphorylierung und verringerte in der Folge das Auftreten von Entzündungsmediatoren. Darüber hinaus verhinderte DADS die CCl₄ induzierte Verarmung und Unterdrückung der nuklearen Translokation von Nrf2, was wiederum die Aktivitäten der Phase II/ antioxidative Enzymaktivitäten hochregulierte. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass DADS den antioxidativen Abwehrmechanismus, den Nrf2 Signalweg aktiviert und die Entzündungsreaktion durch Inhibierung der NF-κB-Aktivierung hemmt. [60]

3.12 Antivirale Wirkung

Infektionen des Vogelgrippevirus H9N2 konnte laut dieser Studie mittels DATS gelindert werden. Bei Geflügel ist das Virus weit verbreitet und hatte ein in der Vergangenheit beobachtetes pandemisches Potenzial. [61] A549-Epithelzellen der menschlichen Lunge wurden hierfür 24 Stunden vor und eine Stunde nach der H9N2 Infektion mit drei verschiedenen DATS-Konzentrationen behandelt. Die Kulturüberstände wurden 24 und 48 Stunden nach der Infektion entnommen und auf Virustiter sowie auf das Ausmaß der entzündlichen und antiviralen Immunreaktionen untersucht. Für in vivo Experimente wurde Mäusen täglich eine intraperitoneale Injektion von DATS (30 mg/kg) über zwei Wochen verabreicht, beginnend einen Tag nach der H9N2 Infektion. Klinische Symptome, Lungenpathologie sowie entzündliche und antivirale Immunreaktionen wurden am 2., 4. und 6. Tag nach der Infektion untersucht. Die Vor- und Nachbehandlung von A549-Zellen mit DATS führte zu einer Verringerung der Viruslast, einer erhöhten Expression von antiviralen

Genen und einer verringerten Expression von entzündlichen TNF- α und IL-6 Zytokinen. (Abb. 23) Diese positiven Effekte wurden auch unter den gleichen Verhältnissen bei Mäusen festgestellt. DATS reduzierte Lungenödeme und Entzündungen. Diesen Daten zufolge kann DATS bei Influenza Viruserkrankungen eingesetzt werden. [61]

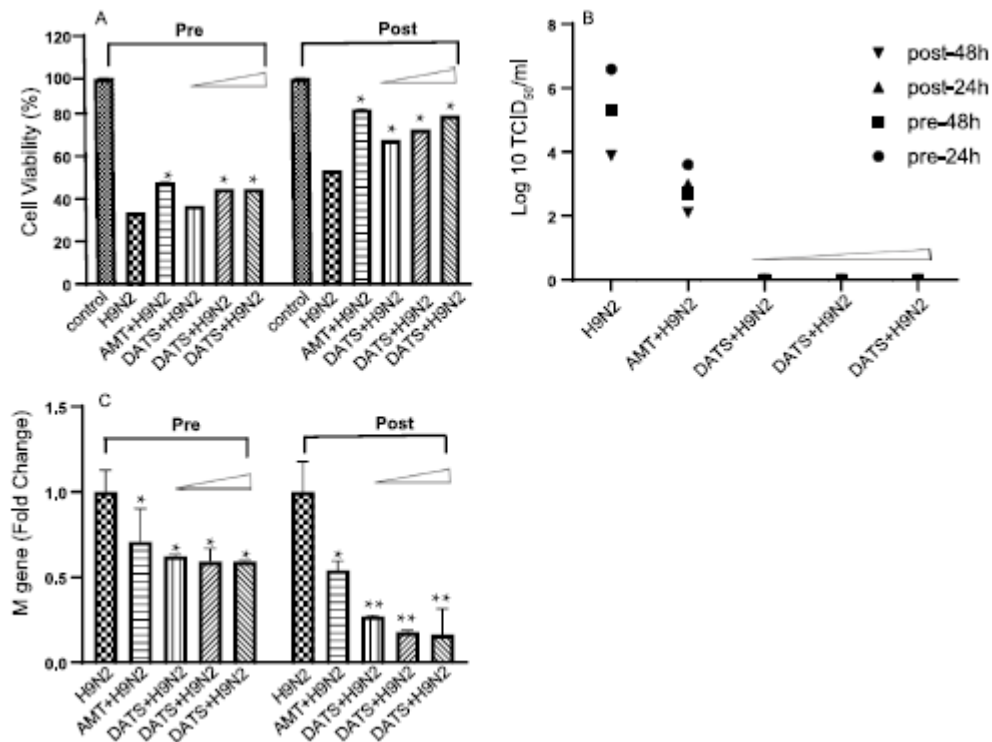


Abbildung 23 DATS Wirkung auf die Replikation von H9N2 in A549-Zellen [61]

A: Lebensfähigkeit der A549-Zellen, Messung im MTT-Assay

B: Kulturüberstände nach 24 und 48 Stunden der Infektion

C: RNA aus dem Zelllysate isoliert und mit RT-PCR auf die Expression des H9N2 Gens untersucht

3.13 Wirkung auf das Immunsystem

Die Autoren untersuchten die Reaktion menschlicher neutrophiler Granulozyten, die eine wichtige Rolle im Immunsystem spielen, wie die Beseitigung von extrazellulären Krankheitserregern. Sie können direkt mit Makrophagen, dendritischen Zellen, natürlichen Killerzellen, T- und B- Lymphozyten interagieren, um angeborene und erworbene Immunreaktionen zu verstärken oder zu beenden. [62] In der Studie aktivierten verschiedene OSC direkt den Ca^{2+} Fluss in den neutrophilen Granulozyten, wobei DATS die stärkste gemessene Verbindung war. Eine, durch GC-MS Messung identifizierte, nicht oft vorkommende OSC von GEO, 1,3-Dithian, stimulierte die Produktion von ROS in den neutrophilen Granulozyten, obwohl es den Ca^{2+} Fluss der neutrophilen Granulozyten nicht aktivierte. Darüber hinaus verstärkte es auch die Phosphorylierung von wichtigen Kinasen in differenzierten neutrophilen Zellen. Die Ergebnisse zeigen, dass bestimmte Schwefelorganische Verbindungen die funktionelle Aktivität von neutrophilen Granulozyten aktivieren und als biologische Reaktionsmodifikatoren dienen können, indem sie die Phagozytenfunktionen stimulieren. (Abb. 24) [62]

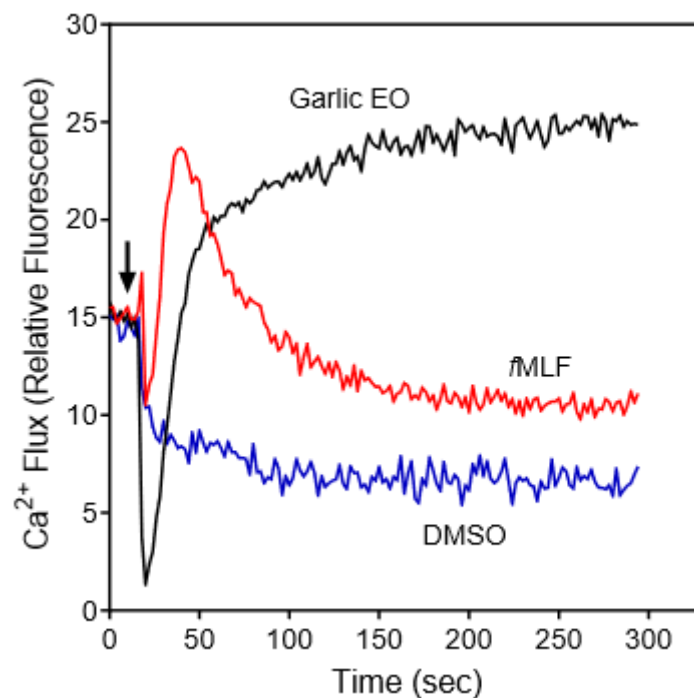


Abbildung 24 Effekt von GEO auf neutrophile Granulozyten [62]

Der Pfeil zeigt den Behandlungsbeginn an.

3.14 Nebenwirkung von Knoblauchöl

Eine Untersuchung beleuchtete eventuelle Nebenwirkungen, die von einem übermäßigen Verzehr von GEO ausgehen könnte. Um die subakute Toxizität zu ermitteln, wurde Mäusen 28 Tage lang eine Dosis von 15, 25 und 50 mg/kg KG oral verabreicht. Ein weiteres durchgeführtes Experiment zeigte, dass GEO nicht genotoxisch ist, basierend auf den Ergebnissen des bakteriellen Mutationstests, Chromosomenaberrationstests und Mikronukleustests. Der No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) Wert lag nach 28 Tagen bei mehr als 50 mg/kg KG/d. [63]

Im 28-tägigen Versuch zeigten die Versuchsmäuse normales Verhalten, Sterblichkeit, Körpergewicht, tägliche Nahrungsaufnahme, Hämatologie, klinische Biochemie und Organgewicht. (Abb. 25) Alle Tiere wurden anschließend eingeschläfert und auf Hämatologie, Blutchemie und Histopathologie untersucht. Die Behandlung mit GEO hat in jeder Dosis die hämatologischen Parameter nicht verändert. Allerdings wurde in der Blutchemie der männlichen Mäuse, denen 25 und 50 mg/kg KG GEO verabreicht wurde, eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt. Das kann auf die Glukosesensitivität des ICR-Mäuse Stamms zurückgeführt werden, aber auch auf den GEO-Geruch. Dieser aktiviert nämlich die Corticosteron Ausschüttung, die die Insulinwirkung antagonisiert. Als Ergebnis wurde keine offensichtliche orale Toxizität bei Mäusen festgestellt, die mit 15, 25 und 50 mg/kg Körpergewicht/Tag GEO über 28 Tage behandelt wurden. [63]

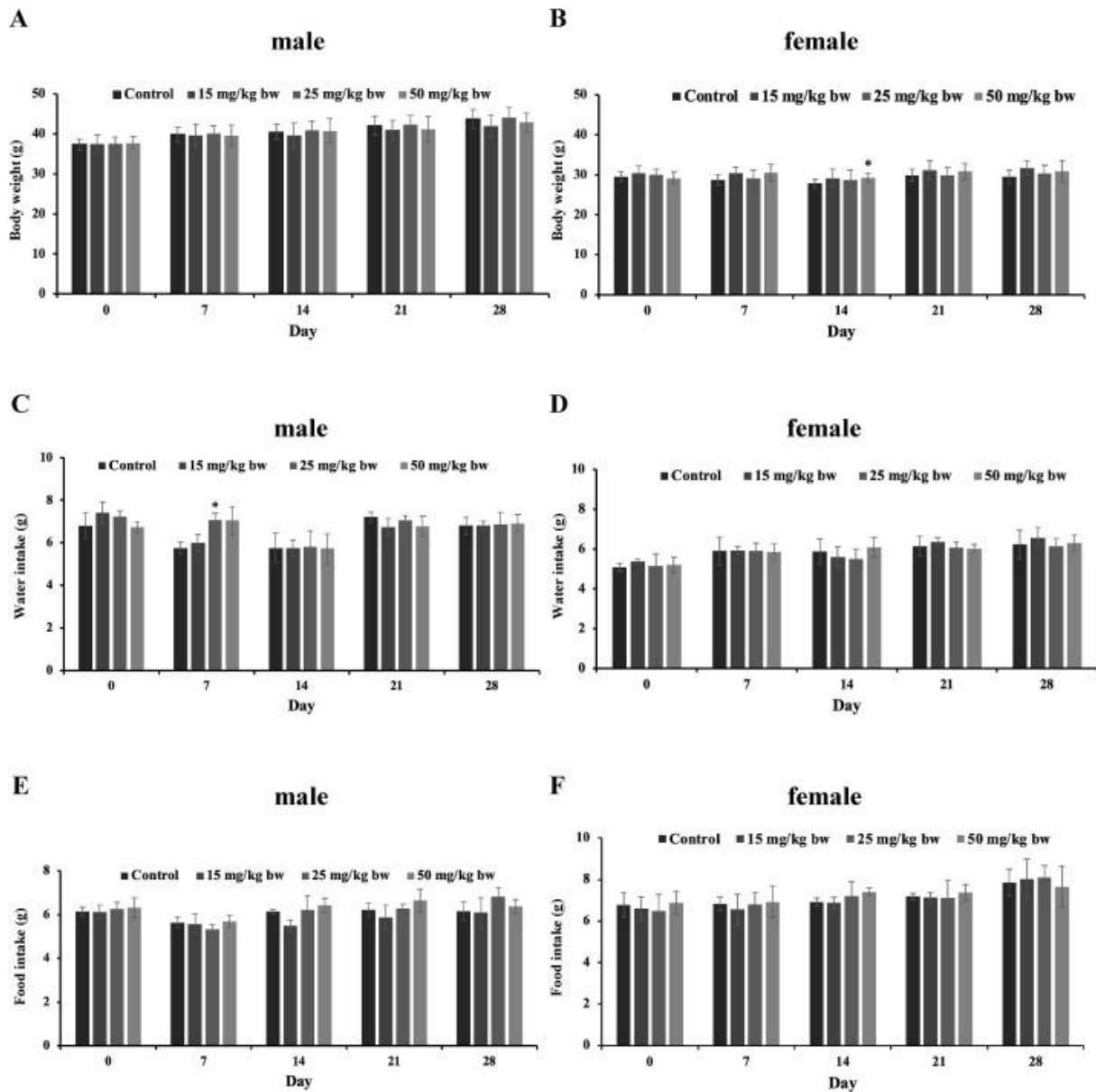


Abbildung 25 Auswirkungen zur möglichen GEO-Nebenwirkung [63]

Messung des Körpergewichts, tägliche Wasser- (g/Tag) und Nahrungsaufnahme (g/Tag) am letzten Tag jeder Woche bei männlichen (A, C, E) und weiblichen (B, D, F) Mäusen, denen täglich steriles destilliertes Wasser (Kontrolle) oder GEO (15, 25 und 50 mg/kg KG) über 28 Tage verabreicht wurde. [63]

Diese Resultate deuten darauf hin, dass GEO mit einer Dosis von 50 mg/kg KG/d bei Mäusen sicher war, was einer 200-fachen äquivalenten Dosis beim Menschen entspricht. [63]

3.15 Wechselwirkung durch Rauchen

Die Autoren untersuchten die präventive Wirkung von DADS auf die durch Zigarettenrauch (CS) bei Mäusen ausgelöste Atemwegsentzündung. Die Versuchsmäuse wurden im ersten Teil des Experiments zwei Wochen täglich eine Stunde lang CS ausgesetzt (entspricht acht Zigaretten pro Tag) und schließlich am 12. Tag nach Beginn der CS-Exposition, intranasal mit Lipopolysaccharid (LPS) infundiert. Anschließend wurde im zweiten Teil den Mäusen GEO und DADS über eine orale Schlundsonde verabreicht, jeweils in einer Dosierung von 20 und 40 mg/kg, eine Stunde täglich, für zwei Wochen. In der bronchoalveolären Lavage-Flüssigkeit führten GEO und DADS zu einer Hemmung von Interleukin (IL)-1 β , IL-6 und TNF α , des NF- κ B Signalwegs und reduziertem Zelleinstrom, insbesondere der neutrophilen Granulozyten, die durch die CS- und LPS-Exposition induziert wurden. (Abb. 26) [66] Die Zytokine tragen die Hauptverantwortung für das Entzündungsgeschehen im Körper. Darüber hinaus wurden die Werte der Marker für oxidativen Stress, Malondialdehyd (MDA) und Myeloperoxidase (MPO) reduziert, während die Aktivitäten von Glutathion (GSH), Glutathionperoxidase (GSH-PX), Superoxiddismutase (SOD) und der gesamten antioxidativen Kapazität (T-AOC) durch DADS deutlich erweitert wurden. Schließlich wurde in DADS auch eine immunregulierende Aktivität festgestellt, durch die Regulierung des Zustroms von CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen. [66] [67]

Histologisch gesehen hemmten GEO und DADS die CS- und LPS-induzierte Infiltration von Entzündungszellen in das Lungengewebe und sind somit ein potenzielles CS-Expositions Präventivmittel. Aufgrund dieser ermutigenden Ergebnisse könnte DADS in Zukunft auch ein vielversprechender Wirkstoff für die Behandlung von COPD werden. [66] [67]

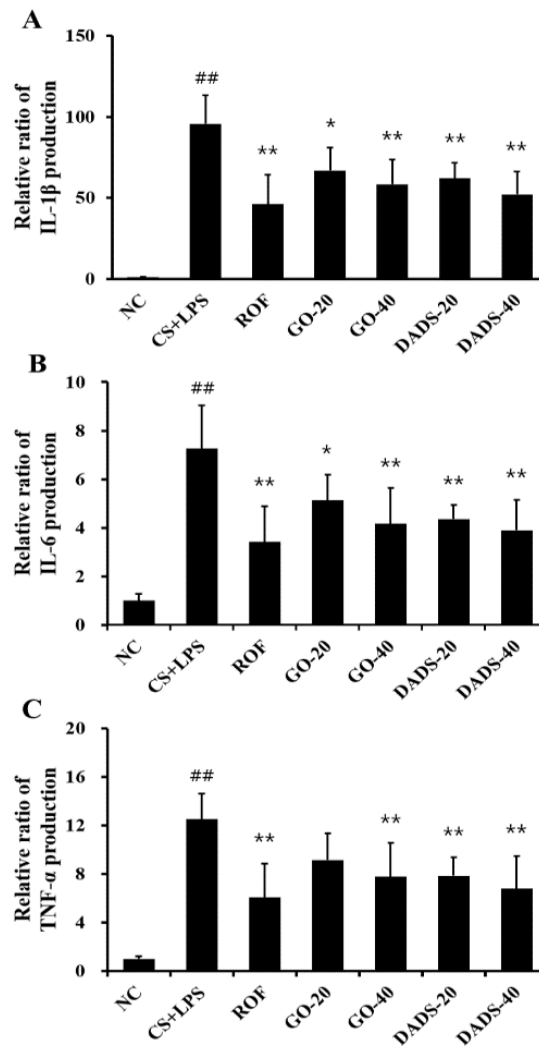


Abbildung 26 Reaktion der GEO-Einnahme nach CS- Exposition auf Zytokine [66]

A: Gehalt an IL-1 β ; B: Gehalt an IL-6; C: Gehalt an TNF- α ; NC: Kontrolle; CS + LPS: mit CS und LPS behandelt; ROF (Roflumilast, 10 mg/kg) und CS + LPS behandelt; GO-20 und GO-40: ätherisches Knoblauchöl zu 20 und 40 mg/kg

3.16 Wirkung gegen SARS-CoV-2

In dieser Studie wurde mittels der molekularen Docking-Technik die hemmende Wirkung der 17 schwefelorganischen Verbindungen auf den Wirtsrezeptor Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) und der Hauptprotease, das PDB6LU7-Protein, von SARS-CoV-2 im menschlichen Körper untersucht. Die Inhibierung des ACE2- Proteins ist absolut notwendig, um die Funktionsfähigkeit des Wirtsrezeptors von SARS-CoV-2 zu verringern. (Abb. 27) Wenn das ACE2 Protein gehemmt wird, deutet dies darauf hin, dass das Coronavirus unterdrückt und behandelt werden kann. [19]

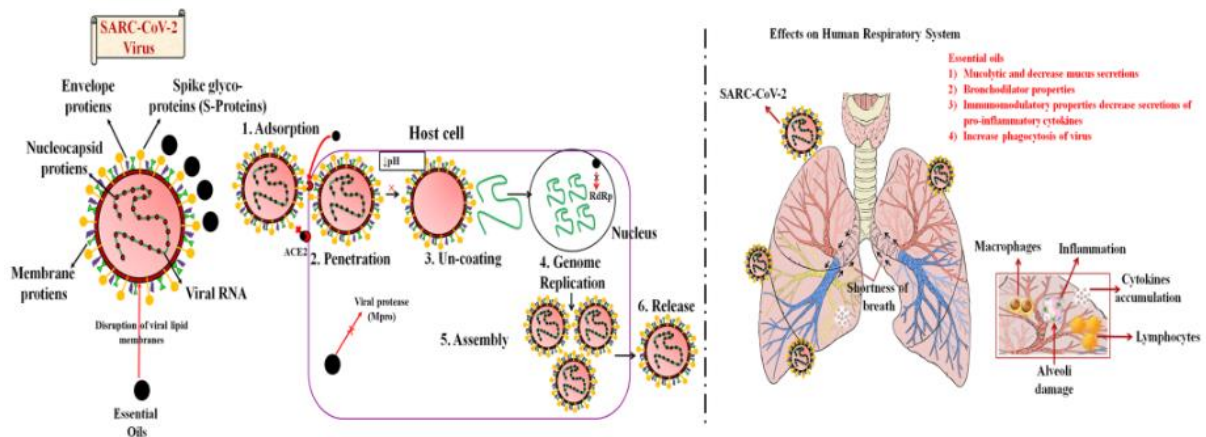


Abbildung 27 Die Anti-SARS-CoV-2 Wirkung von ÄÖ [68]
Ergänzenden Wirkungen auf die menschlichen Atemwege

Die stärkste Anti-SARS-CoV-2 Aktivität zeigt sich in DADS und DATS, die den höchsten Anteil, auch in dieser Studie durch GC-MS Messung nachgewiesen, in GEO ausmachen. Interessanterweise deuten die Docking Ergebnisse auf die synergistischen Wechselwirkungen der 17 Substanzen hin, sie hemmen scheinbar zusammen das ACE2 Protein und auch die Hauptprotease. Das Virus wird dann dazu gebracht, den Wirtsrezeptor zu verlieren und gleichzeitig die Hauptprotease von SARS-CoV-2 zu attackieren. Dies verhindert die Proteinreifung des Virus und die Ausbreitung der Infektion. [19]

Die Reihenfolge der aktiven Verbindungen, die im Docking Simulationsergebnisse mit Docking Score Energy (DS) und Root-Mean-Square Deviation (RMSD) das ACE2 Protein hemmten, war: T5 = T11 > T1 = T2 > T4 > T8 > T9 > T12 > T13 > T14 > T15 > T3 > T7 > T10 > T16 > T17 > T6. (Tab. 15) Die dazugehörigen Verbindungen sind in Tabelle 8 aufgelistet. [19]

Tabelle 15 Docking Ergebnisse gegen das ACE2 Protein [19]

T5 = T11 > T1 = T2 > T4 > T8 > T9 > T12 > T13 > T14 > T15 > T3 > T7 > T10 > T16 > T17 > T6				
compound	symbol (compound-protein)	DS (kcal·mol ⁻¹)	RMSD (Å)	interaction with amino acid
allyl disulfide	T1-ACE2	-12.84	1.46	Pro 565 (2.85 Å), Trp 566 (2.87 Å), Ala 396 (3.14 Å)
allyl trisulfide	T2-ACE2	-12.76	1.47	Gln 102 (2.89 Å; 3.11 Å), Asn 103 (3.45 Å)
allyl (<i>E</i>)-1-propenyl disulfide	T3-ACE2	-9.07	0.66	Glu 208 (3.06 Å), Gly 205 (3.70 Å)
allyl methyl trisulfide	T4-ACE2	-12.50	1.56	Asn 210 (3.13 Å; 3.05 Å), Lys 94 (3.22 Å)
diallyl tetrasulfide	T5-ACE2	-14.06	1.23	Gly 205 (3.43 Å), Asp 206 (2.95 Å), Lys 562 (2.92 Å), Ala 396 (3.82 Å)
1,2-dithiole	T6-ACE2	-7.89	3.09	Asn 210 (3.29 Å)
allyl (<i>Z</i>)-1-propenyl disulfide	T7-ACE2	-9.04	1.58	Gln 98 (4.14 Å), Glu 208 (3.24 Å)
2-vinyl-4 <i>H</i> -1,3-dithiine	T8-ACE2	-11.83	0.62	Gln 98 (3.10 Å), Val 209 (3.56 Å), Asn 210 (3.93 Å)
3-vinyl-1,2-dithiacyclohex-4-ene	T9-ACE2	-10.57	1.19	Trp 566 (2.78 Å), Pro 565 (3.95 Å), Glu 208 (3.12 Å)
carvone	T10-ACE2	-8.58	1.53	Lys 94 (2.13 Å), Gln 98 (1.72 Å)
trisulfide, 2-propenyl propyl	T11-ACE2	-14.01	1.85	Trp 566 (3.51 Å), Glu 208 (3.66 Å), (3.05 Å), Val 209 (3.25 Å), Gln 98 (3.52 Å)
methyl allyl disulfide	T12-ACE2	-10.32	1.16	Val 209 (2.31 Å), Gln 98 (3.45 Å), Lys 94 (3.15 Å)
diacetonolcohol	T13-ACE2	-9.71	0.85	Gln 101 (2.13 Å), Asn 210 (1.97 Å; 2.05 Å)
trisulfide, (1 <i>E</i>)-1-propenyl 2-propenyl	T14-ACE2	-9.57	0.68	Asn 210 (3.20 Å; 1.72 Å), Ser 563 (3.73 Å)
allyl sulfide	T15-ACE2	-9.38	1.48	Asn 210 (2.31 Å), Lys 94 (3.15 Å), Gln 98 (3.45 Å)
1-propenyl methyl disulfide	T16-ACE2	-8.06	0.88	Asp 206 (2.81 Å), Trp 566 (3.46 Å)
trisulfide, (1 <i>Z</i>)-1-propenyl 2-propenyl	T17-ACE2	-8.06	2.35	Glu 208 (3.29 Å), Gln 98 (3.64 Å)

Eine ebenfalls durchgeführte Messung zur Bestimmung der Anti-SARS-CoV-2 Aktivität auf die Hauptprotease, wurde von den Autoren in folgender Reihenfolge festgestellt: T2 = T1 > T5 > T4 > T11 > T15 > T8 > T16 > T9 > T12 > T13 > T3 > T6 > T7 > T10 > T14 > T17. Die dazugehörigen Strukturen sind in Tabelle 8 aufgelistet. [19]

Auch soll DAS die Induktion von Nrf2 in Lungenzellen aktivieren und somit die Intensität des Zytokinsturms bei COVID-19-Patienten verringern. Aktiviertes Nrf2 löste nach der Translokation Signalwege in die Zellkerne aus und verhinderte vermutlich durch oxidativen Stress induzierte Lungenschäden. [68]

Eine durchgeführte experimentelle Studie an COVID-19-Patienten mit leichten bis mittelschweren Symptomen bestätigte das. In der Versuchsgruppe erhielten 97 Patienten GEO in Kombination mit einer konventionellen Behandlung, in der Kontrollgruppe 100 Patienten nur die konventionelle Behandlung von COVID-19. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte die GEO-Gruppe eine kürzere Dauer der Symptome und eine kürzere Zeit zum negativen PCR-Test. Diese Ergebnisse zeigten als potenzieller Ansatz eindrucksvoll die Verwendung von GEO bei der Behandlung von SARS-CoV-2. Auch wegen seiner Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit COVID-19 scheint es als präventive Maßnahme oder unterstützende Therapie zur Verhinderung der Pandemie geeignet zu sein. [69]

4. Conclusio

Das ätherische Knoblauchöl mit seinen reichhaltigen Inhaltsstoffen wird schon seit Langem in vielen Kulturkreisen zur Behandlung von unterschiedlichen Erkrankungen eingesetzt. In den zahlreichen wissenschaftlichen Studien wird die chemische Zusammensetzung und die große biologische Wirkung des Öls auf die Steigerung der Lebensqualität unter vernachlässigbaren Nebenwirkungen und die vielfältigen Anwendungen, aber auch mögliche alternative Behandlungsmöglichkeiten untersucht und bestätigt.

Weitere Studien sollen hinsichtlich auf die Standardisierung des Anbaus der Knoblauchpflanze folgen, da das chemische Profil von geografisch unterschiedlichen Regionen stark variiert. Vor allem ist es aber schade, dass der unangenehme Geruch die Einsatzmöglichkeiten für viele Anwender einschränkt, da müssten aufgrund der potenten biologischen Aktivitäten diesbezüglich weitere Forschungen betrieben werden.

5. Literaturverzeichnis

Ich habe mich bemüht, sämtliche Inhaberinnen und Inhaber der Rechte von Schrift und Bild ausfindig zu machen und ihre Zustimmung zur Verwendung in dieser Arbeit eingeholt. Sollte dennoch eine Urheberrechtsverletzung bekannt werden, ersuche ich höflichst um Meldung.

- [1] Duwe K, Pflanzen-Lexikon.com 2008-2023. <https://www.pflanzenlexikon.com/index.php?a=allium-sativum&l=de> [06.02.2023]
- [2] De Greef D, Barton EM, Sandberg EN, Croley CR, Pumarol J, Wong TL, Das N, Bishayee A. Anticancer potential of garlic and its bioactive constituents: A systematic and comprehensive review. *Semin Cancer Biol* 2021, 73: 219-264
- [3] Wichtl M, Blaschek W. (Hrsg.) Wichtl – Teedrogen und Phytopharmaka: Ein Handbuch für die Praxis. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. 6. Auflage. 2016. p. 58-60
- [4] Knoblauch-Wikipedia. <https://de.wikipedia.org/wiki/Knoblauch> [06.02.2023]
- [5] wissen.de. <https://www.wissen.de/wortherkunft/knoblauch> [06.02.2023]
- [6] Docplayer.org 2023. <https://docplayer.org/172936856-Produktspezifikation-knoblauchoel-product-data-sheet-of-garlic-oil.html> [07.03.2023]
- [7] NN. Europäisches Arzneibuch. Deutscher Apotheker Verlag. 10. Ausgabe Grundwerk. 2020. p. 2258-2259, 2560-2561
- [8] Hänsel R, Sticher O. Pharmakognosie Phytopharmazie. Springer. 9. Auflage. 2010 p. 368-373
- [9] Teuscher E, Melzig MF, Lindequist U. Biogene Arzneimittel: Ein Lehrbuch der Pharmazeutischen Biologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. 7. Auflage. 2012. p. 458-463
- [10] Federle S, Hergesell S, Schubert S. Die Stoffklassen der organischen Chemie: Praktisch und kompakt von Studenten erklärt. Springer Spektrum. 1. Auflage. 2017. p. 122
- [11] Internetchemie.info 1996-2023. <https://www.internetchemie.info/chemielexikon/stoffgruppen/o/organische%20schwefel-verbindungen.php> [06.02.2023]
- [12] Li TT, Yang J, Huo YY, Zeng ZY, Huang HY, Xu FR, Dong X. Control of pathogenic fungi on Panax notoginseng by volatile oils from the food ingredients *Allium sativum* and *Foeniculum vulgare*. *Lett Appl Microbiol* 2022, 75: 89-102
- [13] Czepukojc B. Organische Schwefelverbindungen und ihre vielseitigen, innovativen Anwendungsgebiete: Teil A: Derivate natürlich vorkommender Polysulfane für die Medizin und Landwirtschaft Teil B: Erforschung schwefelhaltiger polyfunktionaler Monomere für die optische Industrie. Dissertation Universität Saarbrücken. 2014. p. 1-2
- [14] Destillatio.eu 2004-2023. https://www.destillatio.eu/50-ml-apotheker-braunglas-flasche-mit-deckel_11472_3586 [09.02.2023]
- [15] Carlroth.com. <https://www.carlroth.com/medias/SDB-3540-AT-DE.pdf?context=bWFzdGVyfHNIY3VyaXR5RGF0YXNoZWV0c3wyOTUxMDJ8YXBwbGljYXRpb24vcGRmfHNIY3VyaXR5RGF0YXNoZWV0cy9oOWIvaDA0LzkwMzgxMzI1MT>

A3NTAucGRmfDE3MTM5NmJmODk2ZmU1N2NjYmM2OGY5YjYxZDgxZDM1NWU1NzllMzlkMGQ4MTgyODI1ODZkOTIwYzYzM2YTE5MDE [06.02.2023]

[16] Hernández-Cruz EY, Silva-Islas CA, Maldonado PD, Pedraza-Chaverri J, Carballo-Villalobos AI. Antinociceptive effect of garlic, garlic preparations and derivative compounds. *Eur J Pain* 2022, 26: 947-964

[17] Diallyldisulfid-Wikipedia. <https://de.wikipedia.org/wiki/Diallyldisulfid> [08.02.2023]

[18] Pubchem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diallyl-disulfide> [08.02.2023]

[19] Thuy BTP, My TTA, Hai NTT, Hieu LT, Hoa TT, Thi Phuong Loan H, Triet NT, Anh TTV, Quy PT, Tat PV, Hue NV, Quang DT, Trung NT, Tung VT, Huynh LK, Nhung NTA. Investigation into SARS-CoV-2 resistance of compounds in garlic essential oil. *ACS Omega* 2020, 5: 8312–8320

[20] Diallyl Trisulfide-Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/Diallyl_trisulfide [08.02.2023]

[21] Pubchem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diallyltrisulfide#section=Safety-and-Hazards> [08.02.2023]

[22] Allylmethylsulfid-Wikipedia. https://de.wikipedia.org/wiki/Allylmethylsulfid#cite_note-Sigma-1 [08.02.2023]

[23] Pubchem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/66282#section=3D-Conformer> [08.02.2023]

[24] Chemicalbook.com 2016.
https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB81341542.htm [08.02.2023]

[25] Chemspider.com 2023. <https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.117630.html> [08.02.2023]

[26] Internetchemie.info 1996-2023.
<https://www.internetchemie.info/stoffdaten/index.php?Datei=2-Vinyl-4H-1,3-dithiin> [08.02.2023]

[27] Abcam.com. <https://www.abcam.com/diallyl-tetrasulfide-ros-inducer-ab143603.html> [08.02.2023]

[28] Pubchem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diallyl-tetrasulfide> [08.02.2023]

[29] Herrera-Calderon O, Chacaltana-Ramos LJ, Huayanca-Gutiérrez IC, Algarni MA, Algarni M, Batiha GE. Chemical constituents, in vitro antioxidant activity and in silico study on NADPH oxidase of *Allium sativum* L. (garlic) essential oil. *Antioxidants (Basel)* 2021, 10: 1844

[30] Ncir, M, Ben Ali, M., Sellami, H. et al. Protective effects of *Allium sativum* essential oil rich in disulfides against deltamethrin induced oxidative stress and hepatotoxicity in rats. *Food Measure* 2020, 14: 2667–2675

[31] Li WR, Shi QS, Liang Q, Huang XM, Chen YB. Antifungal effect and mechanism of garlic oil on *Penicillium funiculosum*. *Appl Microbiol Biotechnol* 2014, 98: 8337-8346

[32] Yoshioka Y, Matsumura S, Morimoto M, Takemoto Y, Kishi C, Moriyama T, Zaima N. Inhibitory activities of sulfur compounds in garlic essential oil against Alzheimer's disease-

related enzymes and their distribution in the mouse brain. *J Agric Food Chem* 2021, 69: 10163-10173

[33] Yang C, Li L, Yang L, Lü H, Wang S, Sun G. Anti-obesity and hypolipidemic effects of garlic oil and onion oil in rats fed a high-fat diet. *Nutr Metab (Lond)* 2018, 15: 43

[34] Meenu M, Padhan B, Patel M, Patel R, Xu B. Antibacterial activity of essential oils from different parts of plants against *Salmonella* and *Listeria* spp. *Food Chem* 2023, 404: 134723

[35] Morshdy AEMA, El-Tahlawy AS, Qari SH, Qumsani AT, Bay DH, Sami R, Althubaiti EH, Mansour AMA, Aljahani AH, Hafez AEE, Mahmoud AFA, El Bayomi RM, Hussein MA. Anti-Biofilms' activity of garlic and thyme essential oils against *Salmonella typhimurium*. *Molecules* 2022, 27: 2182

[36] DocCheck Flexikon. <https://flexikon.doccheck.com/de/Biofilm> [08.02.2023]

[37] Sung SY, Sin LT, Tee TT, Bee ST, Rahmat AR. Effects of *Allium sativum* essence oil as antimicrobial agent for food packaging plastic film. *Innovative Food Science & Emerging Technologies* 2014, 26: 406-414

[38] Mnayer D, Fabiano-Tixier AS, Petitcolas E, Hamieh T, Nehme N, Ferrant C, Fernandez X, Chemat F. Chemical composition, antibacterial and antioxidant activities of six essentials oils from the Alliaceae family. *Molecules* 2014, 19: 20034-20053

[39] Heimesaat MM, Mousavi S, Weschka D, Bereswill S. Garlic essential oil as promising option for the treatment of acute campylobacteriosis-results from a preclinical placebo-controlled intervention study. *Microorganisms* 2021, 9: 1140

[40] Jin Z, Li L, Zheng Y, An P. Diallyl disulfide, the antibacterial component of garlic essential oil, inhibits the toxicity of *Bacillus cereus* ATCC 14579 at sub-inhibitory concentrations. *Food Control* 2021, 126: 108090

[41] Huang YJ, Lu KH, Lin YE, Panyod S, Wu HY, Chang WT, Sheen LY. Garlic essential oil mediates acute and chronic mild stress-induced depression in rats via modulation of monoaminergic neurotransmission and brain-derived neurotrophic factor levels. *Food Funct* 2019, 10: 8094-8105

[42] Sciencedirect.com. <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/forced-swim-test9> [08.02.2023]

[43] Currentprotocols.onlinelibrary.wiley.com. <https://currentprotocols.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/cpz1.208> [08.02.2023]

[44] Hsu CN, Hou CY, Chang-Chien GP, Lin S, Tain YL. Maternal garlic oil supplementation prevents high-fat diet-induced hypertension in adult rat offspring: Implications of H₂S-generating pathway in the gut and kidneys. *Mol Nutr Food Res* 2021, 65: 2001116

[45] Ibrar M, Ayub Y, Nazir R, Irshad M, Hussain N, Saleem Y, Ahmad M. Garlic and ginger essential oil-based neomycin nano-emulsions as effective and accelerated treatment for skin wounds' healing and inflammation: In-vivo and in-vitro studies. *Saudi Pharmaceutical Journal* 2022, 30: 1700-1709

[46] Pubchem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/protein/Q16236> [08.02.2023]

- [47] Zhang Y, Wang G, Kong Y, Xu H, Xiao B, Liu Y, Zhou H. A comparative analysis of the essential oils from two species of garlic seedlings cultivated in China: chemical profile and anticoagulant potential. *Food Funct* 2020, 11: 6020-6027
- [48] Wang HC, Pao J, Lin SY, Sheen LY. Molecular mechanisms of garlic-derived allyl sulfides in the inhibition of skin cancer progression. *Ann N Y Acad Sci* 2012, 1271: 44-52
- [49] Altonsy MO, Andrews SC. Diallyl disulphide, a beneficial component of garlic oil, causes a redistribution of cell-cycle growth phases, induces apoptosis, and enhances butyrate-induced apoptosis in colorectal adenocarcinoma cells (HT-29). *Nutr Cancer* 2011, 63: 1104-1113
- [50] Wang HC, Hsieh SC, Yang JH, Lin SY, Sheen LY. Diallyl trisulfide induces apoptosis of human basal cell carcinoma cells via endoplasmic reticulum stress and the mitochondrial pathway. *Nutr Cancer* 2012, 64: 770-780
- [51] Antosiewicz J, Herman-Antosiewicz A, Marynowski SW, Singh SV. c-Jun NH(2)-terminal kinase signaling axis regulates diallyl trisulfide-induced generation of reactive oxygen species and cell cycle arrest in human prostate cancer cells. *Cancer Res* 2006, 66: 5379-5386
- [52] Agassi SFT, Yeh TM, Chang CD, Hsu JL, Shih WL. Potentiation of differentiation and apoptosis in a human promyelocytic leukemia cell line by garlic essential oil and its organosulfur compounds. *Anticancer Res* 2020, 40: 6345-6354
- [53] Nagaraj NS, Anilakumar KR, Singh OV. Diallyl disulfide causes caspase-dependent apoptosis in human cancer cells through a Bax-triggered mitochondrial pathway. *J Nutr Biochem* 2010, 21: 405-412
- [54] Wang YB, Qin J, Zheng XY, Bai Y, Yang K, Xie LP. Diallyl trisulfide induces Bcl-2 and caspase-3-dependent apoptosis via downregulation of Akt phosphorylation in human T24 bladder cancer cells. *Phytomedicine* 2010, 17: 363-368
- [55] Lai KC, Kuo CL, Ho HC, Yang JS, Ma CY, Lu HF, Huang HY, Chueh FS, Yu CC, Chung JG. 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
- [56] Yu CS, Huang AC, Lai KC, Huang YP, Lin MW, Yang JS, Chung JG. Diallyl trisulfide induces apoptosis in human primary colorectal cancer cells. *Oncol Rep* 2012, 28: 949-954
- [57] Na HK, Kim EH, Choi MA, Park JM, Kim DH, Surh YJ. Diallyl trisulfide induces apoptosis in human breast cancer cells through ROS-mediated activation of JNK and AP-1. *Biochem Pharmacol* 2012, 84: 1241-1250
- [58] Silva-Islas CA, Cháñez-Cárdenas ME, Barrera-Oviedo D, Ortiz-Plata A, Pedraza-Chaverri J, Maldonado PD. Diallyl trisulfide protects rat brain tissue against the damage induced by ischemia-reperfusion through the Nrf2 pathway. *Antioxidants (Basel)* 2019, 8: 410
- [59] DocCheck Flexikon. <https://flexikon.doccheck.com/de/Nissl-Scholle> [08.02.2023]
- [60] Lee IC, Kim SH, Baek HS, Moon C, Kang SS, Kim SH, Kim YB, Shin IS, Kim JC. The involvement of Nrf2 in the protective effects of diallyl disulfide on carbon tetrachloride-induced hepatic oxidative damage and inflammatory response in rats. *Food Chem Toxicol* 2014, 63: 174-185

- [61] Ming L, Li Z, Li X, Tang L, He G. Antiviral activity of diallyl trisulfide against H9N2 avian influenza virus infection in vitro and in vivo. *Virol J* 2021, 18: 171
- [62] Schepetkin IA, Kirpotina LN, Khlebnikov AI, Balasubramanian N, Quinn MT. Neutrophil immunomodulatory activity of natural organosulfur compounds. *Molecules* 2019, 24: 1809
- [63] Lin YE, Lin MH, Yeh TY, Lai YS, Lu KH, Huang HS, Peng FC, Liu SH, Sheen LY. Genotoxicity and 28-day repeated dose oral toxicity study of garlic essential oil in mice. *J Tradit Complement Med* 2022, 12: 536-544
- [64] DocCheck Flexikon. <https://flexikon.doccheck.com/de/Ames-Test> [08.02.2023]
- [65] Keyence.de 2023. <https://www.keyence.de/ss/products/microscope/bz-casestudy/micronucleus.jsp> [08.02.2023]
- [66] Ko JW, Jeong SH, Kwon HJ, Shin NR, Seo YS, Kim JC, Shin IS, Kim JS. Preventive effect of garlic oil and its organosulfur component Diallyl-disulfide on cigarette smoke-induced airway inflammation in mice. *Nutrients* 2018, 10: 1659
- [67] Liu Y, Li A, Feng X, Sun X, Zhu X, Zhao Z. Pharmacological investigation of the anti-inflammation and anti-oxidation activities of Diallyl disulfide in a rat emphysema model induced by cigarette smoke extract. *Nutrients* 2018, 10: 79
- [68] Asif M, Saleem M, Saadullah M, Yaseen HS, Al Zarzour R. COVID-19 and therapy with essential oils having antiviral, anti-inflammatory, and immunomodulatory properties. *Inflammopharmacology* 2020, 28: 1153–1161
- [69] Wang Y, Wu Y, Fu P, Zhou H, Guo X, Zhu C, Tu Y, Wang J, Li H, Chen Z. Effect of garlic essential oil in 97 patients hospitalized with covid-19: A multi-center experience. *Pak J Pharm Sci* 2022, 35: 1077–1082

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Die Knoblauchpflanze [1]	8
Abbildung 2 Die Knoblauchknolle / die Knoblauchzehe [2]	8
Abbildung 3 Reaktionen des Alliins und die Bildung der Organischen Schwefelverbindungen [2]	10
Abbildung 4 Strukturformel von Diallyl Disulfid [17]	13
Abbildung 5 Strukturformel von Diallyl Trisulfid [20].....	14
Abbildung 6 Strukturformel von Allyl Methyl Sulfid [22]	14
Abbildung 7 Strukturformel von 2-Vinyl-4H-1,3-dithiin [24].....	15
Abbildung 8 Strukturformel von Diallyl Tetrasulfid [27]	15
Abbildung 9 Histologischer Leberschnitt [33]	22
Abbildung 10 Allgemeines Schema der möglichen Mechanismen der antibakteriellen Wirkung [34]	23
Abbildung 11 Großes Potenzial in verschiedenen sub-minimalen Hemmkonzentrationen [37].....	24
Abbildung 12 Bewegungszeit im Schwimmtest gegenüber Fluoxetin [41].....	27
Abbildung 13 Blutdrucksenkende Wirkung von GEO-Kombinationen gegenüber der Zeit [44].....	28
Abbildung 14 Wundheilung von GEO-Kombinationen bei Kaninchen gegenüber der Zeit [45].....	29
Abbildung 15 Grafische Darstellung von Abb. 14 [45]	29
Abbildung 16 Molekulare Signalwege der Antinozizeptiven Wirkung [16].....	30
Abbildung 17 Unterschiedliche Konzentrationen von GEO auf <i>Penicillium funiculosum</i> [31]	33
Abbildung 18 Beobachtung durch SEM [31]	33
Abbildung 19 DATS induziertem Zellzyklusarrest und Induktion der Apoptose [48]	35
Abbildung 20 Representativer Tumor im Xenotransplantat-Tiermodell [55]	36
Abbildung 21 Darstellung DAPI-Färbung von Kolorektalen Krebszellen [56].....	37
Abbildung 22 Mikroskopische Aufnahme: Wirkung von DATS auf die Infarktfläche [58]	38
Abbildung 23 DATS Wirkung auf die Replikation von H9N2 in A549-Zellen [61]	40
Abbildung 24 Effekt von GEO auf neutrophile Granulozyten [62]	41
Abbildung 25 Auswirkungen zur möglichen GEO-Nebenwirkung [63]	43
Abbildung 26 Reaktion der GEO-Einnahme nach CS- Exposition auf Zytokine [66].....	45
Abbildung 27 Die Anti-SARS-CoV-2 Wirkung von ÄÖ [68].....	46

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Systematik von Knoblauch [3] [4]	8
Tabelle 2 Physikalisch-chemische Eigenschaften des ätherischen Knoblauchöls [15].....	12
Tabelle 3 Chemische Eigenschaften von Diallyl Disulfid [18]	13
Tabelle 4 Chemische Eigenschaften von Diallyl Trisulfid [21]	14
Tabelle 5 Chemische Eigenschaften von Allyl Methyl Sulfid [23].....	14
Tabelle 6 Chemische Eigenschaften von 2-Vinyl-4H-1,3-dithiin [25]	15
Tabelle 7 Chemische Eigenschaften von Diallyl Tetrasulfid [28]	15
Tabelle 8 Die Organoschwefelverbindungen aus Vietnam der Studie nach Thuy et al. [19]	16
Tabelle 9 Inhaltsstoffe des peruanischen Knoblauchöls [29].....	17
Tabelle 10 Verbindungen aus einer tunesischen Studie [30]	18
Tabelle 11 OSC-Verbindungen aus der chinesischen Studie von Li et al. [31]	19
Tabelle 12 OSC-Verbindungen zeigen Hemmung der AChE [32]	20
Tabelle 13 Antibakterielle Wirkung von GEO und Positiv Kontrolle nach 48 h [38]	25
Tabelle 14 Antikoagulative Effekte von EOGS und EOBGS auf PT, TT, APTT und FIB in vitro [47]	32
Tabelle 15 Docking Ergebnisse gegen das ACE2 Protein [19]	47