

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Fachbereich Ökotoxikologie

- Diplomarbeit -

Knoblauch und Arteriosklerose

vorgelegt am: 10.04.2007

von:

Susanne Kahl

████████████████████

████████████████

██

Referent:

Herr Prof. Dr. M. Hamm

Korreferentin:

Frau Prof. Dr. C. Behr-Völtzer

Gliederung

1	TABELLENVERZEICHNIS	IV
2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	V
3	EINLEITUNG	1
4	KNOBLAUCH	4
4.1	VERWENDUNG ALS HEILPFLANZE – EIN HISTORISCHER RÜCKBLICK	4
4.2	DIE KNOBLAUCHPFLANZE	7
4.3	INHALTSSTOFFE DES KNOBLAUCHS	7
4.3.1	SCHWEFELFREIE INHALTSSTOFFE.....	8
4.3.2	SCHWEFELHALTIGE INHALTSSTOFFE	12
4.4	ANWENDUNGSFORMEN	14
4.4.1	KNOBLAUCH FRISCH UND GEGART.....	15
4.4.2	KNOBLAUCHPRÄPARATE.....	15
4.4.3	PROBLEM DER STANDARDISIERUNG	18
4.5	UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN	19
4.6	BIOVERFÜGBARKEIT	22
5	KNOBLAUCH UND ARTERIOSKLEROSE	24
5.1.1	PATHOPHYSIOLOGIE DER ARTERIOSKLEROSE	25
5.1.2	ABFOLGE DER ATHEROGENESE	25
5.1.3	KARDIOVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN	26
5.2	FOLGEERKRANKUNGEN	27
5.2.1	EINFLUSS VON KNOBLAUCH AUF DIE ARTERIOSKLEROSE	28
5.2.2	CHOLESTERINSENKENDE WIRKUNG	28
5.2.3	ANTITHROMBOTISCHE WIRKUNG.....	31
5.2.4	ANTIOXIDATIVE WIRKUNG.....	32
5.2.5	BLUTDRUCKREGULIERENDE WIRKUNG	33
6	EVIDENZ-BASIERTE MEDIZIN	35
6.1	LEITLINIEN DER EVIDENZ-BASIERTEN MEDIZIN	35
6.2	EVIDENZKLASSEN UND HÄRTEGRADE	36
6.3	DAS VERFAHREN DER EVIDENZ-BASIERTEN MEDIZIN	38
7	STUDIEN ZUR KNOBLAUCHWIRKUNG	40

7.1	STUDIEN ZUR CHOLESTERINSENKENDEN WIRKUNG.....	41
7.1.1	GARLIC FOR TREATING HYPERCHOLESTERINEMIA – A META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CLINICAL TRIALS	41
7.1.2	EFFECT OF GARLIC (ALLIUM SATIVUM) POWDER TABLETS ON SERUM LIPIDS, BLOOD PRESSURE AND ARTERIAL STIFFNESS IN NORMO-LIPIKAEMIC VOLUNTEERS: A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL	46
7.1.3	EFFECT OF DIETARY GARLIC AND ONION ON SERUM LIPID PROFILE IN JAIN COMMUNITY	51
7.2	STUDIEN ZUR ANTITHROMBOTISCHE WIRKUNG.....	54
7.2.1	EFFECT OF A DRIED GARLIC PREPARATION ON FIBRINOLYSIS AND PLATELET AGGREGATION IN HEALTHY SUBJECTS	54
7.2.2	AGED GARLIC EXTRACT, A MODULATOR OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS: A DOSE FINDING STUDY ON THE EFFECT OF AGE ON PLATELET FUNCTIONS	60
7.2.3	EFFECT OF INGESTION OF RAW GARLIC ON SERUM CHOLESTERIN, CLOTTING TIME AND FIBRINOLYTIC ACTIVITY IN NORMAL SUBJECTS	65
8	SCHLUSSFOLGERUNG.....	68
8.1	DISKUSSION DER STUDIEN	68
8.2	EINNAHMEEMPFEHLUNGEN	71
9	ZUSAMMENFASSUNG.....	73
10	LITERATUR.....	75

1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hauptkomponenten im Knoblauch, roh (Koch et al., 1988, S.42)	8
Tabelle 2: Vitamine in Knoblauch, roh (modifiziert nach EBISpro für Windows, Version 7.0, 2005).....	9
Tabelle 3: Mineralstoffe in Knoblauch, roh (modifiziert nach EBISpro für Windows, Version 7.0, 2005).....	9
Tabelle 4: Spurenelemente in Knoblauch, roh (modifiziert nach EBISpro für Windows, Version 7.0, 2005)	10
Tabelle 5: Bewertung von Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinkonzentration im Serum (Kasper, 2004, S.300).....	29
Tabelle 6: Risikoabschätzung und Zielwerte für die Reduktion des LDL-Cholesterins (Biesalski et al., S. 382).....	30
Tabelle 7: Evidenzklassen (modifiziert nach http://www.leitlinien.de/leitlinienqualitaet/manual/kap05recherche/view , 11.02.07).....	37
Tabelle 8: Härtegrade der Evidenz-basierten Medizin (modifiziert nach http://www.leitlinien.de/leitlinienqualitaet/manual/kap05recherche/view , 11.02.07)	37
Tabelle 9: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials of the Effect of Garlic on Total Cholesterin (Stevinson et al., 2000, S.424)	43
Tabelle 10: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials of the Effect of Garlic on Total Cholesterin (Stevinson et al., 2000, S.425)	44
Tabelle 11: Baseline demographics and clinical characteristics (Turner et al., 2004, S. 703)	49
Tabelle 12: Effect of garlic (<i>Allium sativum</i>) powder tablets (10.8mg alliin/d) v. placebo tablettes für 12 weejks on serum lipids, blodd pressure and pulse wave velocity (Turner et al., 2004, S. 704).....	50
Tabelle 13: Age, sex and body weight distribution in the three groups (Sainani et al., 1979, S.778).....	52
Tabelle 14: Comparison of serum levels of Cholesterin, triglycerides, beta lipoproteins and phospholipids in the 3 groups of Jain community (Sainani et al., 1979, S.778).....	54
Tabelle 15: Results (mean \pm SEM) of TEFA, t-PA:Act and t-PA:Ag before (T0) and 2 (Tsh), 4 (T4h) and 6 (T6h) h after garlic (G) and placebo (P) ingestion on the frist day of the treatment.(Legnani et al., 1993, S.121)	57
Tabelle 16: Results (mean \pm SEM) of platelet aggregation induced by different concentrations of ADP and collagen before (T0) and 2 (T2h), 4 (T4h) and 6 (T6h) h after garlic (G) and placebo (P) ingestion on the frist day of the treatment. (Legnani et al., 1993, S.121).....	57
Tabelle 17: Results (mean \pm SEM) of TEFA, t-PA:Act and t-PA:Ag before (T0) and after 7 (T7d) and 14 (T14d) days of garlic (G) and placebo (P) treatment. (Legnani et al., 1993, S.121).....	58
Tabelle 18: Results (mean \pm SEM) of platelet aggregation induced by different concentrations of ADP and collagen before (T0) and after 7 (T7d) and 14 (T14d) days of garlic (G) and placebo (P) treatment. (Legnani et al., 1993, S.121)	59
Tabelle 19: Effect of raw garlic on serum Cholesterin, fibrinolytic activity and clotting time	66

2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: In Allium-Gemüse vorkommende Sulfide (<i>Watzl, 2002, S. 493</i>).....	13
Abbildung 2: Bildung von Sulfiden aus Alliin (modifiziert nach Amagase, 2006, S. 717, Watzl, 2002, S.494).....	14
Abbildung 3: Mean differences and 95% CIs of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of the effect of garlic on total Cholesterin.....	45
Abbildung 4: Evaluation of threshold concentrations for three different platelet agonists, (A) epinephrine, (B) ADP and (C) collagen. Means \pm 1SEM are presented for baseline period (BL), three different aged garlic extract (AGE) supplementation periods, i.e., 3 (2.4 g), 6 (4.8 g) and 9 capsules/d (7.2 g), washout period (WP) and three placebo periods of 3, 6 and 9 capsules/d. (<i>Steiner et al., 2001, S.981</i>).....	63
Abbildung 5: Platelet adhesion to (A, C) collagen-, (B) von Willebrand factor- and (D) fibrinogen-coated surfaces. Adhesion to collagen-coated surfaces was conducted at shear rates of (A) 30 s^{-1} and (C) 1200 s^{-1} . Means \pm 1SEM of baseline, placebo, washout, and aged garlic extract (AGE) supplementation periods with 3, 6 and 9 capsules/d are shown. (<i>Steiner et al., 2001, S.982</i>) .	64
Abbildung 6: Evaluation of serum S-allylcysteine (SAC) levels of 27 study participants. Means \pm 1SEM of baseline, three different supplementation levels of aged garlic extract (AGE) (3, 6 and 9 capsules/d), washout period and placebo administration period are shown. (<i>Steiner et al., 2001, S.982</i>)...	65

3 Einleitung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen, zu denen auch arteriosklerotische Veränderungen zählen, stehen seit Jahren auf Platz eins in der Todesursachenstatistik Deutschlands. Die Inzidenz dieser häufig ernährungsbedingten chronischen Erkrankungen könnte erheblich eingedämmt werden, da ihr Auftreten von modifizierbaren Risikofaktoren beeinflusst wird. „Die Rolle der Ernährung als Determinante für das Auftreten chronischer Erkrankungen ist gut belegt. Unter den modifizierbaren Risikofaktoren hat die Ernährungsweise neben dem Rauchen eine herausragende Bedeutung, weshalb ihr auch im Rahmen der Primärprävention eine wichtige Rolle zukommt“ (*Ernährungsbericht, 2004, S.94*).

Die Nahrung setzt sich neben Wasser, Kohlenhydraten, Proteinen, Fetten, Mineralstoffen und Vitaminen auch aus gesundheitsfördernden Bestandteilen ohne Nährstoffcharakter zusammen. Für letztgenannte Gruppe hat sich der Begriff „Bioaktive Substanzen“ etabliert. Ihre Bedeutung ist besonders in der Prävention von Krankheiten zu sehen. Neben Ballaststoffen und Substanzen aus fermentierten Lebensmitteln zählt auch die Gruppe der Sekundären Pflanzenstoffe (SPS) dazu (*Watzl et al., 2005, S.9*). Sie werden von der Pflanze unter anderem als Abwehrstoffe gegen Schädlinge und Krankheiten, als Wachstumsregulatoren und als Farbstoffe synthetisiert. Als Duft- und Geschmacksstoffe beeinflussen SPS die Nahrungsauswahl des Menschen und in der pharmazeutischen Industrie dienen sie als Basis für zahlreiche Arzneimittel. Einzelne Wirkungen der SPS sind in der Bevölkerung seit langem bekannt und geschätzt. Nahrungsmittel, die SPS enthalten werden unter anderem aus diesem Grund verzehrt (*Watzl et al., 2005, S.15f*).

Eine Gruppe der SPS sind die Sulfide, die reichlich in schwefelhaltigem Gemüse, beispielsweise Knoblauch, vorkommen. Obwohl weitere Liliengewächse wie Zwiebeln und Lauch ebenfalls bedeutende Quellen für Sulfide sind, wurde der überwiegende Anteil wissenschaftlicher Studien mit Sulfiden des Knoblauchs durchgeführt (*Watzl, 2002, S.494*). Diese Tatsache sowie ferner die enorme Bedeutung von Knoblauch als Nahrungssupplement und alternatives Heilmittel in der Bevölkerung, sind Anlass für eine nähere Betrachtung von Knoblauch.

„*Allium sativum*“, so der lateinische Name der Pflanze, wird nicht nur seit jeher als Gewürz genutzt, sondern ist aufgrund seiner vielfältigen physiologischen

Wirkungen seit Jahrtausenden Bestandteil der Volksmedizin. Im berühmten Papyrus Ebers (1559 v. Chr.), einer altägyptischen Schrift, sind zur Behandlung von Gesundheitsstörungen allein 22 Rezepturen zur Zubereitung von Knoblauch aufgeführt. „Bis heute gilt Knoblauch als Prophylaktikum und Heilmittel für viele Erkrankungen [...]. Seit langem wird ihm ein positiver Effekt auf das Gefäßsystem, insbesondere eine antiarteriosklerotische Wirkung, nachgesagt. Nachdem die Wirkung, wie die vieler pflanzlicher Heilmittel, nie exakt belegt wurde, und die Anwendung ausschließlich auf Erfahrung und Spekulation beruhte, wurden in neuerer Zeit zunehmend exakte Therapiestudien durchgeführt“ (Kasper, 2004, S.322). Allein im letzten Jahrzehnt sind über 1000 Publikationen über die Heilwirkungen von Knoblauch erschienen und er wird als eines der am besten untersuchten krankheitsvorbeugenden Nahrungsmittel angesehen. Auch in der Allgemeinbevölkerung hat Knoblauch als Nahrungssupplement und alternatives Heilmittel eine hohe Bedeutung. Einer jüngeren repräsentativen Studie in Deutschland zufolge nehmen mehr als 9% der deutschen Allgemeinbevölkerung regelmäßig kommerziell erhältliche Knoblauchzubereitungen ein, vor allem zur Vorbeugung der Arteriosklerose, die zu den weltweit häufigsten Todesursachen gehört (Klipstein-Grobusch et al., 1998, S.39; http://www.medicalforum.ch//set_archiv.html, 02.01.07).

Themeneingrenzung

Ziel dieser Arbeit ist es, aufgrund von ausgewählten Studien eine Aussage darüber zu treffen, welchen Stellenwert Knoblauch und Knoblauchzubereitungen in der Arterioskleroseprävention einnehmen. Hierfür werden unter Berücksichtigung der Evidenz-basierten Medizin folgende zwei Parameter näher betrachtet, zum Einem Störungen des Lipidstoffwechsels und zum Anderem thrombotische Veränderungen.

Vorab erfolgt eine detaillierte Darstellung des Knoblauchs. Dabei wird auf die Inhaltsstoffe und die möglichen Darreichungsformen eingegangen und es folgen Ausführungen über unerwünschte Wirkungen und Bioverfügbarkeit. Anschließend werden die Mechanismen der Arteriosklerose und der Einfluss des Knoblauchs auf selbige beleuchtet.

4 Knoblauch

Knoblauch wird wegen der ihm nachgesagten Heilwirkungen von vielen Menschen geschätzt. Darüber hinaus erfreut er sich wegen seines besonderen Aromas vor allem bei Feinschmeckern einer großen Beliebtheit. Die Knolle gibt Gerichten einen unverwechselbaren, schwer definierbaren Geschmack. So ist die mediterrane Küche beispielsweise ohne Knoblauch undenkbar. Einziges „Handicap“ ist das Knoblaucharoma, das von vielen Menschen als überaus unangenehm empfunden wird (*Konvicka, 2001, S.15*). Neben diesen Charakteristika werden dem Knoblauch weitere vielzählige Eigenschaften nachgesagt. Diese Tatsache hat zur Entstehung zahlreicher Mythen geführt.

4.1 Verwendung als Heilpflanze – ein historischer Rückblick

Eine der frühesten Überlieferungen über diese Pflanze stammt von Tontafeln der Sumerer, einem Volk, das 2600 – 2100 v. Chr. in Zentralasien beheimatet war. Es wird vermutet, dass dort der Ursprung des Knoblauchs liegt.

Im antiken China (um 200 v. Chr.) war Knoblauch Bestandteil der täglichen Nahrung. Man nimmt an, dass er sowohl in der Krankheitsprävention eingesetzt wurde als auch zur Behandlung akuter Beschwerden, beispielsweise bei Verdauungsbeschwerden und Atemwegserkrankungen.

Im Ayurveda, einer indischen Glaubenslehre, nimmt Knoblauch wegen seiner heilenden Kraft einen hohen Stellenwert ein. „Charaka-Samhita“, eine ca. 2000 Jahre alte medizinische Textsammlung, empfiehlt Knoblauch zur Behandlung von Herzerkrankungen und Arthritis.

Knoblauch galt im antiken Ägypten ebenfalls als eine wichtige Medizin. Er wird schon in dem ägyptischen „Codex Ebers“, einem um 1550 v. Chr. datiertem Dokument erwähnt. Dort finden sich Knoblauchrezepturen für die Behandlung von Herzproblemen, Tumoren, Würmern, Bissen und anderen Erkrankungen. Es ist weiterhin bekannt, dass die Arbeiter die zum Pyramidenbau eingesetzt wurden, regelmäßig Knoblauch zur Stärkung verzehrten.

Auch die Bibel erwähnt Knoblauch als Nahrung der Israeliten während ihres Aufenthaltes in Ägypten. Er sollte ihre Kraft und Leistungsfähigkeit steigern. Daher erscheint das Klagen des Volkes durchaus verständlich, als ihnen nach dem Auszug aus Ägypten das wertvolle Nahrungs-, Gewürz- und Heilmittel fehlte. „Wir gedenken der Fische, die wir in Ägypten umsonst aßen, und der Kürbisse, Melonen, des Lauches, der Zwiebeln und des Knoblauchs“ (*Bibel, 4. Mose 11,5, 1984*).

„Der Talmud, der Elemente aus sehr verschiedenen Zeiten enthält, unterscheidet zwischen diätetischen und arzneilich verwendeten Pflanzen. Zu beiden zählte auch „*Allium sativum*“ (*Koch et al., 1988, S.9*). Medizinisch verwendete man Knoblauch damals bei Verdauungsstörungen, als Diuretikum, als Spasmolytikum und bei vielen weiteren Beschwerden.

In antiken griechischen Tempeln wurde während Ausgrabungen unter anderem Knoblauch gefunden, zum Beispiel auf Kreta im Knossos-Tempel, der auf ca. 1800 – 1400 v. Chr. datiert wird. „Analog zu Ägypten wurde die Knolle mit Kraft und Ausdauer assoziiert. Knoblauch gestaltete sich als wichtigen Bestandteil der Heeres-Kost, besonders wenn die Soldaten in den Kampf ziehen mussten“ (*Rivlin, 2001, S.952*). Es gibt Hinweise, dass während der ersten olympischen Spiele Knoblauch als Leistungssteigerer von den Athleten verzehrt wurde.

Hippokrates (um 460 – 370 v. Chr.), weithin bekannt als der Vater der Medizin, benutzte Knoblauch zur Behandlung diverser Leiden, unter anderem bei Lungenbeschwerden, zur äußeren Anwendung bei eitrigen Entzündungen und als reinigende und abführende Ingredienz. Der berühmte Pythagoras (580 – 500 v. Chr.) hielt den Knoblauch für den „König der Gewürze“.

Die Römer lernten den Knoblauch von den Griechen kennen. Er wurde zur Steigerung der Kräfte und Ausdauer von Soldaten und Seefahrern verwendet.

Dioscorides, der führende Arzt in Nero's Armee, empfahl Knoblauch zur „Reinigung der Arterien“.

In Europa wurde während des Mittelalters das Wissen um den therapeutischen Nutzen von Pflanzen, insbesondere von Knoblauch, durch die Mönche erhalten

und weitergegeben. In den Klostergärten wurde Knoblauch angebaut. Neben vielen anderen ihm zugeschriebenen Heilwirkungen glaubte man, in ihm ein wertvolles Mittel gegen Pest und andere Seuchen zu besitzen.

In den nord-amerikanischen Wäldern war Knoblauch als Wildform zu finden. Er wurde von den Eingeborenen in Tee zur Behandlung von grippeähnlichen Symptomen verwendet. Seefahrer aus Portugal und Frankreich brachten die Knolle in die neue Welt. Im 19. Jahrhundert gewann er als Stimulanz, Schleimlöser und Stärkungsmittel an Bedeutung.

Mit Beginn der Renaissance zeigte sich in Europa ein wachsendes Interesse am medizinischen Nutzen von Pflanzen. So genannte Heilgärten etablierten sich an großen Universitäten, um Pflanzen mit potentieller Heilwirkung anzubauen. Knoblauch war eines der bedeutendsten Gewächse das zu diesem Zweck angepflanzt wurde.

In der jüngeren Vergangenheit, im ersten Weltkrieg, wurde Knoblauch aufgrund eines Mangels an Alternativen zur Desinfektion bei medizinischen Eingriffen sowie zur Bekämpfung von Ansteckungskrankheiten verwendet. Auch im zweiten Weltkrieg hatte Knoblauch einen hohen Stellenwert. Man verwendete ihn als „mildes Antibiotika“ und als Antiseptikum gegen den Wundbrand.

Louis Pasteur begann im 19. Jahrhundert intensiv mit der Erforschung der antibakteriellen Eigenschaften von Knoblauch. Die Wirkung von 1mg Allicin (nähere Erläuterung unter 2.3) entspricht etwa der Konzentration von 0,01mg Penicillin. Laboruntersuchungen zufolge hemmt Knoblauchsaff noch in einer Verdünnung von 1:125000 das Wachstum von verschiedenen Bakterien.

Dieser kurze Überblick über die Historie des Knoblauchs zeigt den besonderen Stellenwert, den er in der Volkskunde vieler Kulturen besitzt. Es ist faszinierend festzustellen, wie Kulturen, die niemals miteinander in Kontakt kamen, Knoblauch sowohl bei der Prävention als auch bei der Behandlung von Erkrankungen in gleicher Weise einsetzten (*Rahman et al., 2006, S.737; Koch et al., 1988, S.9; Banerjee et al., 2002, S.2; Rivlin, 2001, S.952*).

4.2 Die Knoblauchpflanze

Der Knoblauch „*Allium sativum* L.“ gilt als eine der ältesten Kulturpflanzen. Die 30-100 cm große Pflanze gehört zu der etwa 400 Arten umfassenden Gattung *Allium* (Lauchgewächse) aus der Familie der Alliaceen. Sie hat ihren Ursprung vermutlich in Zentralasien und ist nur noch als Kulturform, nicht jedoch als Wildform, bekannt. Erste Aufzeichnungen über den Anbau gehen auf die Sumerer und die Zeit zwischen 2600 bis 2100 v. Chr. zurück. Hauptanbaugebiete sind heutzutage China, Indien, Korea, Spanien, Thailand, Ägypten, Südfrankreich, die Balkanländer und Kalifornien (*Gassmann, 1992, S.415*). Weltweit werden knapp 10 Millionen Tonnen Knoblauch produziert, davon rund 275 000 Tonnen in der EU. Die wichtigsten europäischen Lieferländer sind Spanien, Italien und Frankreich. Unter den Drittländern nimmt China den ersten Platz ein (http://www.lfl.bayern.de/iem/obst_gemuese/06755/linkurl_0_9.pdf, 02.01.07).

4.3 Inhaltsstoffe des Knoblauchs

Die Nährstoffzusammensetzung hängt von der Sorte, Herkunft und Erntefrische des Knoblauchs ab. Entsprechende Richtwerte sind in Tabelle 1 angegeben. Der Energiegehalt in rohem Knoblauch wird mit 139kcal/100g verzehrbaren Anteil angegeben (*Elmadfa, 2001, S.24*).

Für die heilende Wirkung von Knoblauch ist eine Vielzahl von Inhaltsstoffen verantwortlich. Im nächsten Kapitel wird auf einzelne Wirkstoffgruppen und auf andere Bestandteile im Detail eingegangen. Die Suche nach den Wirkstoffen ist jedoch bis heute noch nicht abgeschlossen (*Teutloff, 2005, S.21*).

Tabelle 1: Hauptkomponenten im Knoblauch, roh (Koch et al., 1988, S.42)

Hauptkomponenten im Knoblauch, roh	
Stoffklasse	g/100g
Wasser	61,3
Kohlenhydrate	30,8
Cellulose	0,8
Proteine	6,2
Lipide	0,2
Asche	1,5
schwefelhaltige und schwefelfreie Stoffe	0,4

4.3.1 Schwefelfreie Inhaltsstoffe

Die Forschung beschäftigt sich überwiegend mit den schwefelhaltigen Inhaltsstoffen, da in ihnen vornehmlich das wirksame Prinzip des Knoblauchs vermutet wird. Die schwefelfreien Inhaltsstoffe sind noch nicht besonders gut erforscht und die Datenlage ist eher dürftig, obwohl in einigen neueren Studien die Vermutung geäußert wird, dass nicht nur den schwefelhaltigen Inhaltsstoffen eine gesundheitsfördernde Wirkung zuzuschreiben ist, sondern der Gesamtheit der Knoblauchinhaltsstoffe (Koch et al., 1988, S.57; Koch et al., 1996, S.187).

Die folgenden Abschnitte geben eine Auswahl der schwefelfreien Inhaltsstoffe wieder.

4.3.1.1 Vitamine

Frischer Knoblauch ist ein guter Lieferant einiger wichtiger Vitamine, wenngleich er als Vitaminquelle wegen der geringen Mengen, die davon als Zusatz zu Speisen oder als Heilmittel eingenommen werden, in der Praxis nur beschränkte Bedeutung hat (Koch et al., 1988, S.58). Der Vitamingehalt der Knoblauchzwiebel ist in nachfolgender Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 2: Vitamine in Knoblauch, roh (modifiziert nach EBISpro für Windows, Version 7.0, 2005)

Vitamine in Knoblauch, roh	
Vitamine	mg/100 g
Ascorbinsäure (Vitamin C)	14,00
Thiamin (Vitamin B1)	0,20
Riboflavin (Vitamin B2)	0,10
Pyridoxin (Vitamin B6)	0,40
Folsäure	0,02
Retinol (Vitamin A)	0,00
Tocopherole (Vitamin E)	0,00

Mineralstoffe und Spurenelemente

Die Knoblauchzwiebel ist verhältnismäßig reich an lebenswichtigen Mineralstoffen und Spurenelementen, wie bereits aus dem hohen Ascheanteil erkennbar ist (vgl. Tabelle 1). Unter den üblichen Verzehrbedingungen ist die Mineralstoff- und Spurenelemente-Zufuhr jedoch von eher geringer Bedeutung. Über den entsprechenden Gehalt wichtiger Elemente im Knoblauch geben Tabellen 3 und 4 Auskunft.

Tabelle 3: Mineralstoffe in Knoblauch, roh (modifiziert nach EBISpro für Windows, Version 7.0, 2005)

Mineralstoffe in Knoblauch, roh	
Elemente	mg/100g
Natrium	19,00
Kalium	530,00
Calcium	38,00
Magnesium	35,00
Phosphor	134,00

Tabelle 4: Spurenelemente in Knoblauch, roh (modifiziert nach EBISpro für Windows, Version 7.0, 2005)

Spurenelemente in Knoblauch, roh	
Elemente	mg/100g
Eisen	1,400
Zink	1,000
Kupfer	0,260
Mangan	0,460
Fluor	0,050
Jod	0,003

Lipide

Im Knoblauch wurden geringe Mengen an Fett und fettartigen Substanzen nachgewiesen. Sie sind im Sinne eines ernährungsphysiologischen Wertes (in Bezug auf die Fettmenge und –art) als vernachlässigbar anzusehen (Koch et al., 1996, S.82).

Aminosäuren und Proteine

Außer den Kohlehydraten und Lipiden stellen die Aminosäuren (AS) die Baustoffe dar, die für die Lebensprozesse der Pflanzen unentbehrlich sind. Knoblauch enthält alle essentiellen AS. Arginin weist den höchsten Gehalt auf und zählt zu den semi-essentiellen AS (Konvicka, 2001, S.88). Arginin ist an zahlreichen Funktionen im Körper beteiligt. Aus L-Arginin wird Stickstoffmonoxid (NO) gebildet, welches für die Gefäßerweiterung und damit zur Regulation des Blutflusses benötigt wird. Die Verminderung von NO beeinträchtigt die wesentlichen Endothelfunktionen und begünstigt Gefäßschäden. Über die Bildung von NO kann L-Arginin zudem die Regulierung des Zucker- und Blutfettspiegels unterstützen. Im Hormonstoffwechsel spielt L-Arginin ebenfalls eine wichtige Rolle. So ist L-Arginin für die Freisetzung von Wachstumshormonen und Insulin erforderlich. Darüber hinaus trägt diese Aminosäure zu einem gut funktionierenden Immunsystem bei. Der Mensch kann innerhalb des Harnstoffzyklus Arginin selbst synthetisieren, allerdings sind die entstehenden

Mengen vor allem bei heranwachsenden Menschen nicht ausreichend. Aber auch bei Erwachsenen wird der Bedarf an L-Arginin durch die körpereigene Produktion oft nicht hinreichend abgedeckt. Insbesondere bei unausgewogener Ernährung und diversen Erkrankungen wie z.B. Arteriosklerose, besteht bei Erwachsenen in der Regel ein zusätzlicher Bedarf an L-Arginin (*Biesalski et al., 2004, S.328, Kelm et al., 1999; <http://www.arginin.forschungsinitiative-gesundheit.de/>, 09.03.07*).

Adenosin

Knoblauch ist neben der Küchenzwiebel eine jener Arzneipflanzen, die besonders reich an Adenosin sind, einem in der belebten Natur ubiquitär vorkommenden Nucleosid. Adenosin ist einer der vier Bausteine der Nucleinsäuren und beispielsweise Bestandteil der energiereichen Verbindung Adenosintriphosphat (ATP), das die allgemeine Speicherform für die chemische Energie der Zelle darstellt. Adenosin blockiert die Ausschüttung von allen belebenden und aktivierenden Botenstoffen wie zum Beispiel Dopamin, Acetylcholin oder Noradrenalin. Dies bewirkt eine Gefäßerweiterung, wodurch der Blutdruck sinkt (*Koch et al., 1988, S.59; Konvicka, 2005, S.105*).

„Unter den gebräuchlichen Arzneipflanzen stehen die Allium-Arten hinsichtlich des Adenosin-Gehaltes mit Abstand an der Spitze „ (*Koch et al., 1988, S.59*). Knoblauch enthält etwa 0,3% Adenosin (*Teutloff, 2005, S.22*).

Polysaccharide, Oligosaccharide und Monosaccharide

Während bei der Küchenzwiebel zahlreiche Untersuchungen über den Gehalt an Zuckern vorgenommen worden sind, sind über den Knoblauch nur wenige Angaben dieser Art zu finden. Der Hauptteil der Knoblauchknolle besteht neben Wasser aus Kohlenhydraten. Bei den Oligo- und Monosacchariden handelt es sich um Glucose, gefolgt von Fructose und Saccharose (*Teuscher, 2003, S.185; Koch et al., 1996, S.187*).

„Die Pflanzen der Gattung Allium bilden und speichern jedoch keine Stärke, wie etwa Kartoffeln oder die Getreidearten, sondern sie bilden Polymere aus Fructose [...]“ (*Koch et al., 1996, S.187*). Die so genannten Fructooligosaccharide werden entsprechend ihrer Kettenlänge in Oligofructose und das längerkettige Inulin eingeteilt. Fructooligosaccharide finden sich in unterschiedlichen Konzentrationen

in vielen pflanzlichen Lebensmitteln. Der nicht unbeträchtliche Gehalt in Knoblauch wird mit 6-10% Inulin und 6-16% Oligofruktose angegeben. Inulin zählt zu den Präbiotika; d.h. es handelt sich um unverdauliche Bestandteile die das Wachstum positiv wirkender Mikroorganismen wie Milchsäure- und Bifidobakterien im Darm fördern (Kasper, 2004, S.117).

Flavonoide

„Flavonoide sind im Pflanzenreich weit verbreitet. Derzeit sind etwa 4.000 – 5.000 verschiedene Strukturen von Flavonoiden bekannt“ (Watzl et al., 2005, S.35). Die Flavonole, eine Gruppe der Flavonoide, sind unter anderem im Knoblauch vorhanden.

Die zur Verbindungsklasse der Flavonole zählenden Stoffe Quercentin und Kampferöl sind mit 0,4mg/100g und 0,6mg/100g Frischgewicht im Knoblauch angegeben (Elmadfa, 2001, S.99). Den Flavonoiden wird neben einer Vielzahl weiteren gesundheitsfördernden Wirkungen ein antioxidatives, antikanzerogenes sowie ein gerinnungs- und entzündungshemmendes Potential zugesprochen. In epidemiologischen Untersuchungen korrelierte die Flavonoidaufnahme negativ mit dem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Watzl et al., 2005, S.38, S. 124).

4.3.2 Schwefelhaltige Inhaltsstoffe

Nachfolgend wird ein kurzer Überblick über die Entstehung einzelner schwefelhaltiger Substanzen gegeben. Auf die möglichen Wirkungen dieser Stoffe wird in Kapitel 5.2.1 näher eingegangen.

In Allium-Arten wurden viele schwefelhaltige Verbindungen nachgewiesen. Dabei enthält Knoblauch die höchste Konzentration (fast viermal mehr als Zwiebeln) (<http://www.herbalchem.net/GarlicIntroductory.htm>, 04.12.06).

„Der Chemiker Theodor Wertheim isolierte 1844 als erster schwefelhaltige Inhaltsstoffe aus Knoblauch. Durch Wasserdampfdestillation erhielt er aus zerriebenen Knoblauchzehen geringe Mengen an Knoblauchöl. Ausgehend von der lateinischen Bezeichnung von Knoblauch (Allium) nannte er das Kohlenstoffgerüst dieser Schwefelverbindungen „Allyl-“ (Watzl, 2002, S.493). Diese

als „Sulfide“ bezeichneten sekundären Pflanzenstoffe können in wasserlösliche und fettlösliche Verbindungen eingeteilt werden, und sind in Abbildung 1 dargestellt.

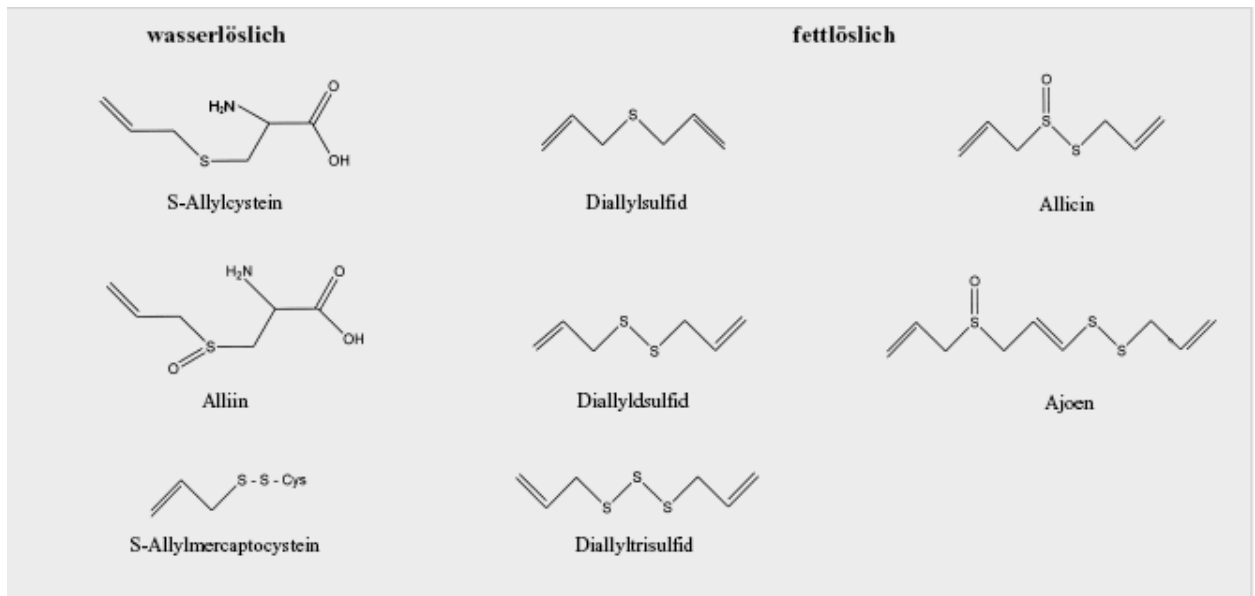


Abbildung 1: In Allium-Gemüse vorkommende Sulfide (Watzl, 2002, S. 493)

Bildung von Sulfiden aus Alliin

Alliin ((+)-(S)-Allyl-L-cysteinsulfoxid) ist die wichtigste und am reichhaltigsten vorhandene schwefelhaltige Verbindung des Knoblauchs. Sie liegt im Knoblauch in einer Konzentration von bis zu 1,8% vor. Diese Verbindung ist zunächst geruchlos, farblos und unwirksam. Ferner ist sie außerordentlich instabil. „Durch mechanische Schädigung der Knoblauchzehe kommt das in den Vakuolen lokalisierte Enzym **Alliinase** in Kontakt mit dem zytosolischen Alliin, wobei Sulfide wie **Allicin** gebildet werden“ (Watzl, 2002, S.494). Das Enzym Alliinase und das Substrat Alliin befinden sich in der unverletzten Zwiebel in verschiedenen Komponenten. **Allicin** selbst ist in der Knoblauchzehe nur in Spuren vorhanden.

Zu den fettlöslichen Verbindungen zählen **Diallyldisulfid**, und **Diallyltrisulfid**, zusätzlich finden sich **Diallylsulfid**, **Allylmercaptan** und weitere. Sie sind für den typischen Knoblauchgeruch verantwortlich, der nach Knoblauchaufnahme über

die Atemwege und die Haut ausgeschieden wird. Weitere, durch Ab- und Umbaureaktionen mehr oder weniger stabile, nach Art und Menge von der angewandten Verfahrensweise abhängige Schwefelverbindungen sind vor allem **Ajoene** und **Vinyldithiine**. Ajoene können z.B. beim Kochen von Knoblauch entstehen.

S-Allylcystein (SAC) ist eine der wasserlöslichen Sulfidverbindungen (siehe Abbildung 1). Der Gehalt beträgt bis zu 30 µg/g Frischgewicht. SAC wird aus Alliin umgewandelt, wenn Knoblauch mit einer wasserhaltigen Lösung extrahiert wird. SAC sind farblose Kristalle, die geruchlos und stabil im festen Zustand oder in wässriger Lösung unter neutralen oder leicht säurehaltigen Bedingungen sind (Watzl, 2002, S.494; Koch et al., 1996, S.189; Amagase et al., 2001, S.956).

Eine vereinfachte Darstellung über die Bildung von Sulfiden aus Alliin gibt Abbildung 2:

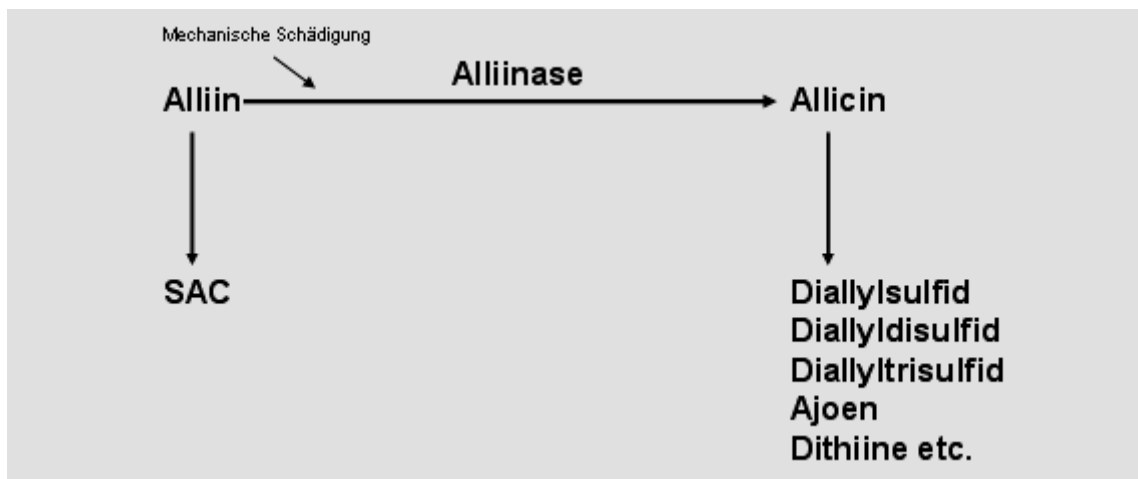


Abbildung 2: Bildung von Sulfiden aus Alliin (modifiziert nach Amagase, 2006, S. 717, Watzl, 2002, S.494)

4.4 Anwendungsformen

Vom einst belächelten Volksarzneimittel ist Knoblauch in den letzten Jahren zum Spitzenreiter unter den Phytopharmaka geworden. Neben dem Gebrauch vom rohen und gegarten Knoblauch nehmen diverse Knoblauchpräparate einen immer größeren Stellenwert ein (Koch, 1992, S.2103).

4.4.1 Knoblauch frisch und gegart

Roher Knoblauch ist ein ausgezeichneter Lieferant für Knoblauch-Inhaltsstoffe, wie beispielsweise Allicin und seinen Folgeprodukten, denen man gesundheitsfördernde Wirkungen unterstellt. Alliin und das zugehörige Enzym Alliinase ist in frischem Knoblauch in der höchsten Konzentration vorhanden. Unverletzter Knoblauch beinhaltet 6 – 14 mg Alliin pro Gramm. Sobald Knoblauch geschnitten oder verletzt wird, wandelt sich Alliin mit Hilfe des pflanzeigenen Enzyms Alliinase in Allicin um. Aus zwei Molekülen entsteht so ein Molekül Allicin. Um den höchsten Allicingehalt zu erreichen, sollte der Knoblauch möglichst erntefrisch verwendet werden, bzw. erst kurz vor dem Verzehr zubereitet werden. Gefrieren oder die Aufbewahrung in Wasser verlängert die „Haltbarkeit“ von Alliin um ein paar Tage.

Das Enzym Alliinase wird durch Hitze inaktiviert, so dass gekochter Knoblauch kaum Allicin enthält und man ihm teilweise deswegen eine geringere Wirkungskraft als rohem Knoblauch zuspricht (*Tattelman, 2005, S 103; <http://www.herbalchem.net/GarlicIntroductory.htm>, 04.12.06*).

Die Zubereitungsmöglichkeiten von rohem oder gegartem Knoblauch sind sehr vielfältig. Die enorme Fülle an Kochbüchern zu diesem Thema ist ein deutlicher Beleg. Doch nicht nur wegen seiner gustatorischen Eigenschaften erfreut er sich großer Beliebtheit, sondern er ist darüber hinaus gegenüber industriell gefertigten Knoblauchpräparaten auch bei weitem die kostengünstigere Variante.

4.4.2 Knoblauchpräparate

Neben dem Genuss von rohem Knoblauch spielen speziell hergestellte Präparate eine immer größere Rolle. Die Nachfrage nach diesen frei verkäuflichen Knoblauchprodukten ist immens. Einer jüngeren, repräsentativen Studie in Deutschland zufolge nehmen mehr als 9% der deutschen Allgemeinbevölkerung regelmäßig kommerziell erhältliche Knoblauchzubereitungen ein, vor allem zur Vorbeugung gegen Arteriosklerose (*Klipstein-Grobusch et al., 1998, S.39*).

Ihr therapeutischer und prophylaktischer Wert wird sehr unterschiedlich beurteilt. Dies rührt teilweise daher, dass Knoblauchpräparate in unterschiedlichen

Zubereitungsarten und damit auch Zusammensetzungen angeboten werden. Wie oben beschrieben, ist die Chemie des Knoblauchs ziemlich komplex und verschiedene Arten von Verarbeitungen führen zu Produkten, die mehr als nur Präparate in verschiedenen Formen sind. Durch unterschiedliche Bearbeitung des Knoblauchs entstehen mannigfache schwefelhaltige Komponenten. Beispielsweise verschwinden hochinstabile Thiosulfinate wie Allicin während der Verarbeitung und werden schnell in eine Reihe von schwefelorganischen Bestandteilen umgewandelt. Die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Präparate bei der Zubereitung von diätetischen Ergänzungen, die auf Knoblauch basieren, hängt auch von den eingesetzten Verarbeitungsverfahren ab.

Obgleich viele Knoblauchsupplemente kommerziell verfügbar sind, fallen sie in eine der vier folgenden Kategorien. Dies sind getrocknetes Knoblauchpulver, Knoblauchöl, Knoblauchmazerat oder „Aged Garlic Extract“ (*Amagase et al., 2001, S.955; Gassmann b)1992, S.446*).

Knoblauchöl

Bei der Herstellung von Knoblauchöl wird die ganze Knoblauchzehe zerrieben und mit Dampf-Destillation extrahiert oder mit einem organischen Lösemittel versetzt, um so den Ölanteil herauszulösen. Aus 100g Frischknoblauch lassen sich so bis zu 0,4 – 0,6 % wasserfreies Öl gewinnen. Das entstandene, penetrant riechende, gelbe Knoblauchöl wird bis zu 200fach verdünnt, um den starken Geruch der flüchtigen Öl-löslichen Sulfide zu verringern. Knoblauchöl enthält nur einen geringen Teil der original Öl-löslichen Sulfide und keinerlei wasserlösliche schwefelhaltige Komponenten. Aufgrund der Erwärmung während des Destillationsvorganges werden teilweise nichtflüchtige Inhaltsstoffe zerstört

Die entstandenen Verbindungen enthalten bis zu 60% Diallyldisulfid. Daneben liegt Diallyltrisulfid mengenmäßig am meisten vor. Da aus dem Diallylsulfid beim Erwärmen leicht Vinyl-dithiine entstehen, können diese gleichfalls auftreten (*Gassmann a), 1992, S.418; Amagase et al., 2001, S.958; http://www.chiro.org/nutrition/FULL/Garlic_4_Varieties.shtml, 20.02.07*).

Knoblauchpulver

Hierbei werden die Knoblauchzehen geschnitten oder gehackt, getrocknet und anschließend pulverisiert. Durch das mechanische Bearbeiten der Knoblauchzehe wandelt sich Alliin mit Hilfe des Enzyms Alliinase in Allicin um. Der Allicin-Gehalt im Knoblauchpulver hängt von der Alliinase-Aktivität ab. Wenn das Präparat bei der Verarbeitung über 70°C erhitzt wird, wird das Enzym inaktiviert und das verbleibende Alliin in unverletzten Teilen der Knoblauchzehen wird nicht umgewandelt. Es ist daher wichtig den Trocknungsvorgang möglichst schonend unter niedrigen Temperaturen ablaufen zu lassen. „Gefriertrocknung garantiert mit den höchsten Gehalt dieser sekundären Pflanzenstoffe als andere Arten der Trocknung“ ([http://www.herbalchem.net/Garlic Introductory.htm](http://www.herbalchem.net/Garlic%20Introductory.htm), 04.01.07).

Selbst wenn das Supplement genügend Alliin und aktives Enzym besitzt, muss es noch magensaftresistent gemacht werden, weil Alliinase durch den niedrigen pH-Werte im Magen inaktiviert wird. Um dem entgegen zu wirken, sollte Knoblauchpulver in Kapselform mit Cellulose-Estern umhüllt werden. Analysen von Tabletten aus Knoblauchpulver haben ein breites Spektrum an Alliin-Konzentrationen aufgedeckt. Es reicht von 4 bis zu 24 mg pro Gramm Tablette. Zusätzlich sind noch geringe Mengen an Öl-löslichen Komponenten enthalten (*Amagase et al., 2001, S.958;* http://www.chiro.org/nutrition/FULL/Garlic_4_Varieties.shtml, 20.02.07).

Ölmazerat

Ölmazerate werden durch kalte Extraktion („Mazeration“) mit fetten Ölen gewonnen. Hierzu werden die zerkleinerten Knoblauchzehen mit Pflanzenölen angesetzt. Dabei gehen die lipophilen Wirkstoffe der zerkleinerten Zehen in das Pflanzenöl über. Anschließend wird das Öl durch Abpressen von den festen Rückständen befreit. In derartigen Ölmazeraten sind keine wasserlöslichen Inhaltsstoffe enthalten, sondern aus dem Ab- und Umbau von Alliin und Allicin hervorgegangene Schwefelverbindungen. „Zu 70% sind dies Vinyl-dithiine, zu etwa 18% Oligosulfide und zu 12% Ajoene. Das Ausmaß der Oligosulfidbildung hängt von der Verfahrensführung ab. Enthalten Handelspräparate große Anteile, ist allerdings auch der Zusatz von Knoblauchöl nicht auszuschließen. Reines

Allicin wird in fetten Ölen ebenfalls stark abgebaut. Vinyl-dithiine sind die Hauptabbauprodukte.“ (*Gassmann a*), 1992, S. 418, *Amagase et al.*, 2001, S.958)

Aged Garlic Extract (AGE)

Diese Zubereitungsart ist aus der Tradition fernöstlicher Volksmedizin hervorgegangen. Neben „Aged Garlic Extract“ werden für diese Zubereitungsart auch noch synonym die Begriffe „Gealterter Knoblauch“ und „Fermentierter Knoblauch“ verwendet. Ganze oder geschnittene Knoblauchzehen werden in 15-20%igen Alkohol eingelegt und 20 Monate bei Raumtemperatur gereift. Nach Filtration wird der Extrakt mit Hilfe niedriger Temperaturen und Unterdruck konzentriert. Der so genannte Alterungsprozess, durch den ein geruchsloses Präparat entsteht, formt instabiles Allicin in positive stabile Komponenten um und erzeugt dabei hauptsächlich wasserlösliche Inhaltsstoffe wie S-Allylcysteine (SAC) und kleinere Mengen fettlösliche Inhaltsstoffe. AGE wird in einem langwierigen Prozess gewonnen, der letztendlich durch mikrobielle Zersetzung der empfindlichen Schwefelverbindungen Knoblauch gewissermaßen geruchlos macht (*Banerjee*, 2002, S.1, *Amagase et al.*, 2001, S. 958; *Koch et al.*, 1988, S.73-80; *Koch et al.*, 1996, S.188).

4.4.3 Problem der Standardisierung

Der Gehalt an Knoblauchinhaltsstoffen schwankt aufgrund verschiedener Parameter, z.B. Frische des Knoblauchs, stark. Deshalb ist eine Standardisierung bei Knoblauch-Extrakten sinnvoll, nicht nur für den Verbraucher, sondern auch im Hinblick auf reproduzierbare Studien.

Man nimmt an, dass es sich bei den bioaktiven Verbindungen um Ab- und Umbauprodukte aus dem Alliin handeln könnte und davon das anfänglich vornehmlichste, das Allicin, trotz enzymhemmender Eigenschaften nicht die eigentliche Wirksubstanz ist. Da Alliin in Anwesenheit von Alliinase in Allicin umgewandelt wird, ist Allicin als Präcursor der verschiedenen Umwandlungsprodukte einschließlich der Ajoene, Vinyl-dithiine, Oligo- und Polysulfide anzusehen. Welches Produkt schließlich aus Allicin entsteht, hängt von den Bedingungen der Verarbeitung ab. Knoblauchpräparate werden daher meist auf einen bestimmten Gehalt an Alliin bzw. der Fähigkeit zur

Allicingehalte eingestellt, um so eine gleich bleibende hohe Dosierung zu ermöglichen. Bei Knoblauchtrockenpulvern erscheint dies aufgrund des Allicingehaltes in den Präparaten durchaus zweckmäßig. Bei Ölmazeraten und Knoblauchölen hingegen gibt es keine allgemein akzeptierten Standardisierungsvorschläge. Eine Rückrechnung auf Alliin oder frischen Knoblauch erscheint nicht sinnvoll, da diese Zubereitungsart weder Alliin noch Allicin enthält, sondern deren Umwandlungsprodukte wie Dithiine, Di- und Trisulfide und Ajoene. Dies ist aber bei vielen Präparaten anzutreffen. Eine Möglichkeit bei Ölmazeraten wäre beispielsweise, diese auf ihren Gehalt an Ajoenen und Vinylidithiine zu standardisieren. Für „Aged Garlic Extract“-Produkte wird hauptsächlich S-Allylcystein als Standardisierung verwendet (*www.pta-forum.de/pflanzen/portalsa.htm*, 05.02.07; Gassmann a), 1992, S.416; Amagase et al., 2001, S. 958).

Weil und solange eine differenzierte Zuordnung nicht möglich ist, können die bei der Be- und Verarbeitung des Knoblauchs, sowie beim Verzehr, Verdauen und Stoffwechsel entstehenden verschiedenen Schwefelverbindungen nur in ihrer Gesamtheit und nicht als Einzelkomponenten für die Knoblauchwirkung verantwortlich gemacht werden (Weitere Ausführungen über die Wirkung von Knoblauch auf die Arteriosklerose sind unter Kapitel 6.2 dargestellt). Somit wird man derzeit zumindest jenen Knoblauchpräparaten, die sorgfältig hergestellt werden, eine Wirkung zugestehen müssen, wenngleich dabei die Dosierung eine Rolle spielt (Gassmann b), 1992, S.448).

4.5 Unerwünschte Wirkungen

Geruch

Die bekanntesten Nebeneffekte bei der Knoblaucheinnahme sind Atemgeruch und Körperausdünstungen, die von vielen Menschen als unangenehm empfunden werden. Haben zwei Menschen Knoblauch gegessen werden sie sich an dem Geruch des anderen nicht stören, da sie ihn nicht wahrnehmen. Hat jedoch nur einer der beiden Knoblauch konsumiert, nimmt der andere die Ausdünstungen wahr. „Aged Garlic Extract“-Produkte hingegen gelten im Gegensatz zu allen

anderen Zubereitungsformen derzeit als die Einzigen, die nahezu geruchsneutral sind (*Koch et al., 1996, S.186*).

Lokale Reizwirkung

Auf nüchternen Magen eingenommen, kann Knoblauch eine Reizung der Magenschleimhaut hervorrufen, eventuell verbunden mit Sodbrennen, Übelkeit und länger anhaltenden Schmerzen. Personen mit empfindlichem Magen oder Magengeschwüren in der Vorgeschichte sollten Knoblauch daher auf andere Art und Weise zu sich nehmen. Werden größere Mengen rohen Knoblauchs eingenommen, kann dies auch zu Erbrechen oder Diarrhö führen. Allicin wird als Hauptauslöser dieser körperlichen Reaktionen vermutet. Im Gegensatz dazu kann gegarter Knoblauch und einige Präparate in höheren Dosen toleriert werden, da hier kein Allicin mehr enthalten ist. Bei der Einnahmemenge, in der der Knoblauch vertragen wird, handelt es sich um eine individuelle Größe.

Da die schwefelhaltigen öllöslichen Komponenten in die Muttermilch übergehen und beim Säugling Blähungen auslösen können, sollten stillende Mütter weitgehend auf Knoblauch verzichten.

Bei lokaler Applikation größerer Mengen oder langer Einwirkungsdauer kann es vereinzelt zu Entzündungen kommen.

Durch Einatmen von Knoblauchpulver oder -staub können an den Atmungsorganen lokale Reizwirkungen auftreten, die bei entsprechender Veranlagung eventuell Asthmaanfälle auslösen (*Koch, 1992, S.1419; Teuscher, 2003, S.188*).

Einfluss auf Blutbestandteile und ihre Funktionen

Bei Personen die blutverdünnende Medikamente einnehmen, können Knoblauch und Knoblauchzubereitungen die Blutgerinnungszeit signifikant verzögern. Aus diesem Grunde sollte vor chirurgischen Eingriffen sowie generell bei Personen mit Blutungsneigung auf die Einnahme von Knoblauch verzichtet werden (*Koch, 1992, S.1419*).

Toxizität

Frischer oder getrockneter Knoblauch, in mäßigen (therapeutischen) Dosen eingenommen, ist praktisch ohne akuttoxische Wirkung. Alle daraus hergestellten Präparationen, in denen die Wirkstoffe angereichert sind, bis hin zu den Reinsubstanzen, zeigen in Versuchen eine dosisabhängige Toxizität. „Ob bei einem Präparat akute Giftwirkungen zu erwarten sind, ist allein eine Frage der (Über-)dosierung“ (Koch, 1992, S.1424).

Allergische Reaktionen

Durch einige Inhaltsstoffe des Knoblauchs können bei häufiger und intensiver Berührung mit dieser Pflanze Kontaktekzeme auftreten. Betroffen sind vor allem Berufsgruppen wie Köche, Hausfrauen, Arbeiter in der Lebensmittel-Industrie, Gemüsehändler und Gärtner.

Die Reaktionen einer Knoblauch-Allergie manifestieren sich nicht an einem Organ, sondern können theoretisch den gesamten Körper betreffen. In der Literatur sind milde Reaktionen über den Magen-Darm-Trakt bis hin zu anaphylaktischen Reaktionen beschrieben. Die Knoblauchallergie kann isoliert oder als Kreuzreaktion zu Zwiebeln, Schnittlauch und Spargel auftreten. Als auslösender Faktor wird neben weiteren maßgeblich das Allicin verantwortlich gemacht. In der Regel werden Allergien eher bei Anwendung von rohem Knoblauch beobachtet. Grundsätzlich sind entsprechende Reaktionen auf bei gegartem Knoblauch möglich. Eine sinnvolle Therapie ist das Vermeiden von Kontakt mit den auslösenden Noxen. In Extremsituationen kann auf so genannte antiallergisches Medikamente zurückgegriffen werden.

Knoblauch enthält neben Allicin eine Reihe weiterer Schwefelverbindungen, die in Einzelfällen zu Unverträglichkeiten führen können. Hier kann die Verarbeitung des Knoblauchs, beispielsweise durch Erhitzen, oder eine kleinere Verzehrsmenge die Verträglichkeit steigern (http://www.was-wir-essen.de/forum/index.php/forum/show_Exp_Message/id/14671_page1/2/searchstring, 30.01.07; Koch et al., S.1988, S. 165).

Beurteilung

Unerwünschte Effekte, die bei der Anwendung wirksamer Pharmaka auftreten können, sind bei pflanzlichen Wirkstoffen ebenso zu erwarten wie bei den Synthetika. Knoblauch stellt hier keine Ausnahme dar. Es ist deshalb nicht auszuschließen, dass durch die verschiedenen Wirkstoffe des Knoblauchs gelegentlich die vorstehend beschriebenen Nebenwirkungen ausgelöst werden.

Knoblauch hat allerdings gegenwärtig in den USA den so genannten GRAS-Status (generally recognized as safe). Bei Einnahme von Knoblauch und Knoblauchpräparaten in mäßigen (therapeutischen) Dosen sind kaum ernsthafte Nebenwirkungen oder toxische Effekte zu erwarten. Vorsicht kann jedoch bei höheren Dosen angebracht sein (*Koch, 1992, S.1419; Koch et al., 1988, S.160*).

4.6 Bioverfügbarkeit

Es wird heute ein kausaler Zusammenhang zwischen Intensität und Dauer einer Arzneimittelwirkung zu der im Körper des Patienten vorhandenen Wirkstoffmenge (der verabreichten Dosis) angenommen. Der vom Medikament hervorgerufene pharmakologische Effekt hängt ferner davon ab, wie viel von dem verabreichten Wirkstoff in welcher Zeitspanne am eigentlichen Wirkort verfügbar ist.

Die Bioverfügbarkeit eines Stoffes wird von einer Reihe von hintereinander bzw. nebeneinander ablaufenden Vorgängen bestimmt. Zunächst wird der in der Arzneiform (Tablette, Dragee, Kapsel, usw.) eingearbeitete Wirkstoff in der im Magen bzw. Dünndarm enthaltenen Flüssigkeit freigesetzt (Liberation), um dann von der Schleimhaut aufgenommen und ins Blut übergeführt zu werden (Resorption). Anschließend wird der Stoff im Organismus verteilt (Distribution), wobei ein mehr oder minder großer Teil der Moleküle die spezifischen Rezeptoren erreicht, an denen diese dann die charakteristische Wirkung hervorrufen. Währenddessen kann es vorkommen, dass der Arzneistoff von den körpereigenen Enzymen angegriffen und biochemisch verändert wird. Dabei werden neue, wirksame oder unwirksame Metabolite gebildet (Metabolismus). Zuletzt werden dann die Reste des Arzneistoffes und seine Metabolite durch die Funktion der Ausscheidungsorgane wieder aus dem Körper entfernt (Elimination). Die Geschwindigkeit, mit der diese Prozesse ablaufen, gilt für die Intensität und die Dauer der Arzneimittelwirkung als maßgeblich.

Aus diesem Grunde wird heute generell von einem wirksamen Arzneimittel erwartet, dass es den oben geschilderten Prinzipien in optimaler Weise entspricht. Ein Stoff, der z.B. nicht resorbiert wird, kann im Organismus auch keine Wirkung entfalten. Ein Stoff, der zu schnell abgebaut oder eliminiert wird, kann, wenn überhaupt, nur eine sehr kurze Wirkung auslösen. Die Bioverfügbarkeit spielt eine entscheidende Rolle beim Zustandekommen eines therapeutischen Effekts.

Jedoch gibt es bisher wenig Datenmaterial über Studien, die sich mit der Absorption, dem Metabolismus und der Verteilung von Knoblauchinhaltsstoffen beschäftigen (*Amagase, 2006, S.718; Koch et al., 1988, S. 155; Pschyrembel, 1994, S.187*).

Nach dem Verzehr von frischem Knoblauch wird die Aktivität der Alliinase im Magen durch die Magensäure irreversibel gehemmt, so dass es dort je nach pH-Wert des Mageninhaltes nur zu einer geringen Bildung von Allicin kommen kann. „Allicin zerfällt in der Magensäure und setzt dabei flüchtige Sulfide wie DAS [Diallylsulfid] und DADS [Diallyldisulfid] frei. Die Bedeutung von bakteriellen Alliinasen des Intestinaltrakts für die Sulfidsynthese und damit für die Sulfidbioverfügbarkeit ist nicht eindeutig geklärt. Nach dem Verzehr von frischem Knoblauch (25g entspricht etwa 90mg Allicin) konnten fettlösliche Sulfide wie Allicin und das daraus gebildete Ajoen weder im Blut noch im Urin nachgewiesen werden [...]. Allylmercaptane und DAS wurden in der Ausatemluft gemessen“ (*Watzl, 2002, S.494*).

„S-Allylcystein (SAC) ist eine der wasserlöslichen Sulfidverbindungen in Knoblauch (Gehalt bis zu 30 µg/g Frischgewicht). Nach oraler Aufnahme (670-820 µg/Person) konnte beim Menschen eine maximale SAC-Plasmakonzentration von 23 ng/ml nachgewiesen werden. Die Gesamtmenge im Blut wurde mit 450 µg berechnet, was einer SAC-Bioverfügbarkeit von 55-67% entspricht. Die Halbwertszeit lag bei 10 Stunden und die Ausscheidungszeit wurde mit über 30 Stunden angegeben. Es liegen keine Daten zur Plasmakonzentration anderer wasserlöslicher sowie fettlöslicher Sulfide beim Menschen vor. Gegenwärtig ist es zudem schwierig, die in In-vitro-Versuchen verwendeten Sulfidkonzentrationen und die damit erzielten Effekte auf die Situation beim Menschen zu übertragen“ (*Watzl, 2002, S.494*).

5 Knoblauch und Arteriosklerose

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Arteriosklerose als eine variable Kombination von Veränderungen der Arterienintima, die mit einer herdförmigen Anhäufung von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, von Blut und Blutbestandteilen, ferner mit der Bildung eines fibrösen Gewebes und mit Kalkablagerungen einhergeht sowie mit Veränderungen der Media verbunden sein kann (<http://wwwcs.uni-paderborn.de/fachbereich/AG/agdomik/visualisierung/vis-vl-ss98/anmerkungen/arteriosklerose/arteriosklerose.htm>; 25.03.07).

Arteriosklerose ist die häufigste Arterienkrankung, deren wesentliche Folgekomplikationen Herzinfarkt, Schlaganfall und periphere arterielle Durchblutungsstörungen sind. Sie beschreibt einen chronisch-progredienten, inflammatorischen Prozess, dessen häufigste klinische Manifestation die koronare Herzkrankheit (KHK) darstellt. Die KHK hat sich global zur Haupttodesursache mit steigender Tendenz in Gesamtmortalität und –morbidity entwickelt (*Diehm et al., 1999, S.7; Robert Koch Institut, 2006, S.7*). „Zahllose Untersuchungen haben nachgewiesen, dass die Ernährung der wichtigste exogene Faktor bei der KHK-Entstehung ist. Die in den meisten westlichen Industrieländern übliche hyperkalorische und fettreiche Kost mit einem hohen Anteil an gesättigten Fettsäuren trägt entscheidend zur Entstehung der Risikofaktoren Übergewicht und Fettstoffwechselstörungen, aber auch Bluthochdruck und Diabetes mellitus und damit zu den hohen Herzinfarktraten der Industrieländer bei. Neben diesen direkt über eine Beeinflussung der Risikofaktoren wirkenden Ernährungsfaktoren werden auch indirekte Ernährungseinflüsse auf arteriosklerotische und thrombotische Prozesse vermutet“ (*Biesalski et al., 2004, S.391*). Dem Knoblauch werden schon lange positive Effekte auf das Gefäßsystem nachgesagt. Besonders die Wirkungen auf Serumlipide, Blutgerinnung und Blutdruck wurden in den letzten Jahren näher untersucht (*Biesalski et al., 2004, S.391*).

5.1.1 Pathophysiologie der Arteriosklerose

Die Atherogenese beginnt im Kindes- und Jugendalter und führt meist im mittleren Lebensalter zu einer deutlichen Gefäßwandverdickung. „Thrombotische Auflagerungen auf den atherosklerotischen Läsionen und deren Einbau in die Läsion können zu Verengungen des Gefäßlumens führen, die klinische Symptome auslösen. Akute klinische Ereignisse werden vor allem durch rupturierte Läsionen und Endothelerosionen ausgelöst“ (Kreuzer et al., 2003, S.32). Trotz intensiver Forschungsaktivitäten auf diesem Gebiet sind die genauen Mechanismen der Arteriosklerose bis heute noch nicht im Detail geklärt (Diehm et al., 1999, S. 7).

5.1.2 Abfolge der Atherogenese

Die Arterienwand besteht aus drei konzentrischen Schichten:

- die Intima als innerste Schicht, wird vom Endothel und dem angrenzenden subendothelialen Raum gebildet,
- die Media als mittlere Schicht, und
- die Adventitia, die äußere Gefäßwandschicht.

Die Arteriosklerose ist vor allem eine Erkrankung der Intima. Von zentraler Bedeutung für die Entstehung arteriosklerotischer Plaques ist die so genannte „Endotheliale Dysfunktion“. Nach derzeitiger Vorstellung kommt der Funktion des Endothels – einer Einzellschicht, welche die Oberfläche der Gefäße bedeckt – während der Initialphase der Arterioskleroseentstehung eine zentrale Bedeutung zu. Das Endothel hat physiologische Funktionen in verschiedenen Bereichen. Als endokrines und parakrines Organ ist es wesentlich für die vaskuläre Homöostase verantwortlich. Bedeutsam ist die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO). Durch NO wird der Tonus der Gefäße reguliert. NO diffundiert aus dem Endothel in die glatte Muskelzelle und bewirkt hier als Antagonist von vasokonstriktiven Faktoren wie Angiotensin II und Endothelin durch Relaxation eine Vasodilation. NO wird durch das Enzym NO-Synthase aus der Aminosäure L-Arginin synthetisiert.

Eine Reihe kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Hypertonie oder Zigarettenrauch verringert die biologische Aktivität von NO und führt zu einer Abschwächung der endothelabhängigen Vasodilation. NO hemmt weiterhin die Leukozytenadhäsion und die Thrombozytenaktivierung. Durch Schädigung des

Endothels werden weitere Mediatoren freigesetzt, die eine Adhäsion von Thrombozyten, Monozyten, Lymphozyten etc. und ein Einsprossen von glatten Muskelzellen aus der Media in die Intima zur Folge haben.

Im weiteren Verlauf wandern Monozyten aus der Blutbahn in den subendothelialen Raum, wo sie sich in Makrophagen umwandeln. Oxidiertes LDL wird im Vergleich zu LDL vermehrt über Rezeptoren in die Makrophagen aufgenommen. Während die Aufnahme von LDL über die Rezeptoren einer Feedbackkontrolle unterliegt, ist dies beim oxidierten LDL nicht der Fall. In Makrophagen lagert sich folglich unkontrolliert Cholesterin ein, so dass sie sich in Schaumzellen umwandeln. Sie sind die charakteristischen Zellen der arteriosklerotischen Plaque. Eine Anreicherung der Gefäßwand mit Schaumzellen führt zu so genannten Fettstreifen (fatty streaks), dem ersten Stadium der Arteriosklerose. Aus ihr kann sich eine fortgeschrittene Läsion entwickeln, die durch fibröse Plaques und Durchsetzung der Fettablagerungen mit Bindegewebe gekennzeichnet ist. Schließlich entsteht eine komplizierte Läsion mit Ulzerationen, Blutungen, Mikrothromben und Verkalkungen. Das Lumen der betroffenen Gefäßabschnitte engt sich zunehmend bis zum völligen Verschluss ein, häufig unter zusätzlicher Thrombenbildung (*Biesalski et al., 2004, S.391, Kasper, Kreuzer et al., 2003, S.20*).

5.1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

„Ein Risikofaktor ist ein angeborenes oder erworbenes körperliches Merkmal, ein Verhaltensmuster (Lebensstil) oder eine durch die Umwelt vermittelte Exposition, die auf der Basis aussagefähiger epidemiologischer Untersuchungen mit dem Auftreten bestimmter Erkrankungen assoziiert ist“ (*Kreuzer et al., 2003, S.6*).

Die Ursachen der Arteriosklerose sind multifaktoriell. Zu den beeinflussbaren Hauptrisikofaktoren zählen:

- Hyperlipidämie (Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride)
- Hypertonie
- Noxen (Nikotinabusus)
- Abdominale Adipositas
- Diabetes mellitus
- Fibrinogen

- körperliche Inaktivität
- Stress (Katecholaminausschüttung usw.)
- Infektionen (Chlamydia pneumoniae)
- Thrombogene Risikofaktoren
- Erhöhter Homocysteinspiegel im Plasma

Zu den unveränderbaren Faktoren zählen das Alter, Geschlecht (vorwiegend Männer), bestehende arteriosklerotische Erkrankungen und eine positive Familienanamnese (*Wahrburg, 1999, S.24, 85, 94*).

5.2 Folgeerkrankungen

Die von der Arteriosklerose am stärksten betroffenen bzw. gefährdeten Organe und Körperabschnitte sind:

- Herz: koronare Herzkrankheit
- Gehirn: Schlaganfall
- Niere: Arteriosklerose, Schrumpfniere
- Periphere Gefäße: arterielle Verschlusskrankheit
- Auge: Netzhautschädigung
- Darm: Darminfarkte durch Verschlüsse der Mesenterialarterien (*Geisler, 2002, S.142*).

Ausmaß und Zeitpunkt der Entwicklung klinischer Symptome arteriosklerotischer Veränderungen sind abhängig von Anzahl und Ausprägung der Risikofaktoren. Diese wiederum stehen in enger Beziehung zur Ernährungs- und Lebensweise. Die in den meisten westlichen Industrieländern übliche hyperkalorische und fettreiche Kost mit einem hohen Anteil an gesättigten Fettsäuren trägt entscheidend zur Entstehung der oben genannten Risikofaktoren bei (*Biesalski et al., 2004, S.391*).

5.2.1 Einfluss von Knoblauch auf die Arteriosklerose

Im Folgenden werden jene Risikofaktoren der Arteriosklerose näher betrachtet, bei denen positive Wirkungen durch Knoblauch-Anwendung vermutet werden. Ferner werden mögliche Wirkmechanismen der Knoblauchinhaltsstoffe dargestellt.

Bis heute kann man das tatsächlich wirksame Prinzip des Knoblauchs bei den angeführten Effekten nicht eindeutig festlegen. Es bestehen lediglich Indizien dafür, dass die angeführten Inhaltsstoffe die geschilderten Mechanismen auslösen können.

5.2.2 Cholesterinsenkende Wirkung

Eine hohe Serumcholesterinkonzentration durch Erhöhung des LDL-Cholesterinspiegels gilt als wichtiger Risikofaktor der Arteriosklerose. Ein eindeutiger Grenzwert für ein erhöhtes Risiko lässt sich jedoch nicht festlegen. Vielmehr sind Cholesterinerhöhungen im Rahmen des Gesamtrisikos des Patienten unter Berücksichtigung aller übrigen Risikofaktoren zu beurteilen. Bei der Bewertung erhöhter Lipidspiegel ist auch das HDL-Cholesterin mit einzubeziehen. Niedrige Werte stellen einen unabhängigen Risikofaktor dar. Von einem hohen Risiko ist auszugehen, wenn der Quotient aus Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin über 4-5 liegt. Auch hohe Serumtriglyzeride erhöhen das Arteriosklerose-Risiko, vor allem in Verbindung mit niedrigeren HDL-Cholesterinwerten (*Biesalski et al., S.381*).

In Tabelle 5 sind Laborparameter zusammengefasst, die im Rahmen von Routineuntersuchungen die Diagnose einer Fettstoffwechselstörung ermöglichen.

Tabelle 5 Bewertung von Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinkonzentration im Serum (*Kasper, 2004, S.300*)

Höhe in mg/dl (mmol/l)	Bewertung der Cholesterinkonzentration
200 mg/dl (<5,2mmol/l)	wünschenswertes Cholesterin
200-240mg/dl (5,2-,2mmol/l)	grenzwertig hohes Cholesterin
>240mg/dl (>6,2mmol/l)	erhöhtes Serumcholesterin
130mg/dl (>3,4mmol/l)	wünschenswertes LDL-Cholesterin
130-160mg/dl (3,4-4,1mmol/l)	grenzwertig hohes LDL-Cholesterin
>160mg/dl (4,1mmol/l)	erhöhtes LDL-Cholesterin
>45mg/dl (>1,2mmol/l)	wünschenswertes HDL-Cholesterin
150-200mg/dl (1,7-2,3mmol/l)	wünschenswerte Triglyceride

Ist nur das LDL-Cholesterin erhöht und sind keine weiteren Risikofaktoren vorhanden, besteht nur ein gering erhöhtes Risiko, dass sich klinische Symptome manifestieren. Ist das LDL-Cholesterin erhöht und ein weiterer Risikofaktor vorhanden, existiert ein mäßiges Risiko. Ein hohes Risiko besteht bei einem weiteren zusätzlichen Risikofaktor oder bei einer bereits manifestierten Gefäßerkrankung oder wenn eine familiäre Hypercholesterinämie vorliegt.

„Empfehlungen für wünschenswerte Lipidkonzentrationen müssen immer in Relation zur Höhe des Risikos einer arteriosklerotischen Gefäßerkrankung gemacht werden, wobei das Zusammenwirken aller Risikofaktoren berücksichtigt werden muss“ (*Kasper, 2004, S. 299*).

In Tabelle 6 sind die Zielwerte für die therapeutische Reduktion des LDL-Cholesterins in Abhängigkeit vom Gesamtrisiko des Patienten dargestellt. Für Triglyceride gilt ein Richtwert von 150mg/dl (1,7 mmol/l) (*Biesalski, S.381f.*)

Tabelle 6: Risikoabschätzung und Zielwerte für die Reduktion des LDL-Cholesterins (*Biesalski et al., S. 382*)

Gesamtrisiko (Cholesterinwerte in mg/dl und (mmol/l))	Zielwert LDL-Cholesterin in mg/dl (mmol/l)
Leicht erhöhtes Risiko z.B. Cholesterin vor Behandlung 200-300 (5,2-7,8)* Plasmacholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient 4- 5 keine weiteren Risikofaktoren	155-175 mg/dl (4,0-4,5 mmol/l)
Mäßig erhöhtes Risiko z.B. Cholesterin vor Behandlung 200-300 (5,2-7,8) <i>plus</i> HDL-Cholesterin <40 (<1) <i>plus</i> ein weiterer Risikofaktor	134-155 mg/dl (3,5-4,0 mmol/l)
Hohes Risiko z.B. koronare oder periphere vaskuläre Erkrankung oder familiäre Hypercholesterinämie oder zwei ausgeprägte Risikofaktoren (z.B. Cholesterin >300 (>7,8) <i>plus</i> 20 Zigaretten/Tag oder drei oder mehr Risikofaktoren	<100 mg/dl (<3 mmol/l)

Mögliche Mechanismen der Knoblauchinhaltsstoffe

Die Wirkung des Knoblauchs beruht möglicherweise auf der Verminderung der Blutlipid- und im speziellen der Cholesterinbiosynthese. So werden möglicherweise Schlüsselenzyme wie z.B. die Fettsäuresynthetase gehemmt. Als wirksame Inhibitoren haben sich verschiedenen Schwefelverbindungen des Knoblauchs erwiesen. Für eine Hemmung der Cholesterinbiosynthese in der Leber wird neben anderen schwefelhaltigen Inhaltsstoffen maßgeblich dem Allicin eine zentrale Rolle zugesprochen. In einigen Untersuchungen werden auch den Ajoen hemmende Effekte auf Schlüsselenzyme zugeschrieben (*Gassmann b), 1992, S. 445; Koch, 1999, S.2735; Watzl et al., 2005, S.138*).

5.2.3 Antithrombotische Wirkung

„Der Thrombozytenaggregation kommt in der Frühphase der Arterioskleroseentstehung eine zentrale Bedeutung zu, da der Prozess der Gefäßwandschädigung wahrscheinlich mit Verletzungen des Endothels beginnt. Hier kommt es zu Anlagerungen von Thrombozyten, die ihrerseits durch Freisetzung bestimmter Substanzen subendotheliale Zellschichten zur Proliferation anregen. Erst daran anschließend kommt es nach der Hypothese des verletzten Endothels, zur Einlagerung von Lipiden“ (*Kasper, 2004, S.310*).

Eine Thrombose tritt ein, wenn es innerhalb des Blutgefäßes zur Blutgerinnung und Bildung eines Blutgerinnsels kommt. Thrombotische Ereignisse sind eine häufige Komplikation bei fortgeschrittener Arteriosklerose. Erhöhte Plasmagehalte an bestimmten Gerinnungsfaktoren z.B. an Fibrinogen (notwendiger Faktor bei der Blutgerinnung) gelten daher als weitere Risikofaktoren (*Wahrburg et al., 1999, S.94*).

Mögliche Mechanismen der Knoblauchinhaltsstoffe

Knoblauch soll eine stark hemmende Wirkung auf die Thrombozytenaggregation und eine aktivierende Wirkung auf die Fibrinolyse haben. Zu diesem Ergebnis kamen zahlreiche Studien.

Verantwortlich gemacht werden hierfür vor allem die Ajoen. Sie blockieren die Thrombozytenaggregation unter anderem vermutlich dadurch, dass sie Fibrinogenrezeptoren auf Thrombozyten besetzen. Zusätzlich sollen weitere Abbauprodukte des Ajoens direkt verlängernd auf die Gerinnungszeit des Blutes wirken und darüber hinaus auch noch einen durchblutungsfördernden Effekt haben. Als weitere „antithrombotische Faktoren“ gelten das Allicin und die Flavonoide im Knoblauch. Knoblauchinhaltsstoffe sollen sich auch auf die Fibrinolyse auswirken. In Untersuchungen erhöhte sich nach Knoblauch- und Knoblauchpräparateinnahme die fibrinolytische Aktivität. Um welche Inhaltsstoffe es sich dabei handelt und wie sie wirken, ist bis jetzt noch ungeklärt (*Gassmann, 1992, S. 444; Watzl et al, 2005, S. 123*).

5.2.4 Antioxidative Wirkung

Zunehmend wird erkannt, dass oxidative Stoffwechselprozesse bei der Atherogenese eine wichtige Rolle spielen. Im oxidativen Stoffwechsel entstehen, sowohl endogen reaktive Formen des Sauerstoffs, als auch durch exogene Faktoren wie Bestrahlung und verschiedene Umweltgifte. Diese so genannten freien Radikale schädigen eine Vielzahl zellulärer Verbindungen. Besonders bedeutsam ist die Oxidation von Lipiden, vor allem von Membranlipiden und Lipoproteinen, die zu Lipidperoxiden umgewandelt werden. Hierdurch kommt es zu Veränderungen der Oberflächenstruktur, zu funktionellen Störungen und zu morphologischen Veränderungen.

„Entgegen früherer Ansicht ist nicht die Konzentration von Gesamtcholesterin oder HDL-Cholesterin, sondern das oxidierte LDL-Cholesterin wesentlicher Risikofaktor für die Arteriosklerose“ (Kasper, 2004, S.319). Aufgrund zytotoxischer Eigenschaften schädigt es Endothelien, stimuliert die Freisetzung chemotaktischer Faktoren, die eine Anlagerung von Monozyten und deren Umwandlung in Makrophagen begünstigt. LDL hemmt weiterhin die positiven Wirkungen des von den Endothelzellen gebildete NO. Über LDL-Rezeptoren der Makrophagen in der Gefäßwand werden in erster Linie oxidierte LDL-Partikel aufgenommen. Sie wandeln Makrophagen in die für die Arteriosklerose typischen Schaumzellen um. Diese wiederum sind wie bereits erläutert, charakteristisch für die frühe Phase der Arteriosklerose.

Antioxidantien hingegen sind Schutzstoffe, die eine Oxidation von im Körper vorhandenen Molekülen verhindern indem sie Elektronen abgeben oder Wasserstoffionen aufnehmen, ohne selbst in reaktionsfähige Moleküle umgewandelt zu werden. Antioxidantien, die LDL vor einer Oxidation durch freie Radikale schützen, kommt eine zentrale Bedeutung zu. Aufgrund ihrer Funktion als Radikalfänger schützen sie die mehrfach ungesättigten Fettsäuren in den LDL-Partikeln vor Oxidation und verhindern damit die Entstehung von oxidiertem LDL. Sie blockieren auf einer entscheidenden, sehr frühen Stufe den sehr komplexen Prozess der Arterioskleroseentwicklung (Kasper, 2004, S.319; Watzl et al., 2005 S.109)).

Mögliche Mechanismen der Knoblauchinhaltsstoffe

Einige schwefelhaltige Stoffe, besonders die Diallyldisulfide und Diallyltrisulfide, aus dem Knoblauch sollen den Antioxidationsmechanismus fördern, indem sie die Synthese des Glutathion-Enzymsystems induzieren. Sie wirken daher in diesem Zusammenhang nicht primär als Antioxidantien, sondern stimulieren den Antioxidationsmechanismus. Darüber hinaus vermutet man auch eine direkte antioxidative Aktivität der schwefelhaltigen biologisch aktiven Inhaltsstoffe des Knoblauchs. „Die im Tierversuch an Rattenlebermikrosomen beobachtete Membranschutzwirkung der Knoblauchextrakte wurde auf eine Hemmung der Lipidperoxidation durch antioxidative Bestandteile dieser Knoblauchextrakte zurückgeführt“ (Watzl *et al.*, 2005, S. 119). Um welche schwefelhaltigen Inhaltsstoffe es sich hierbei handelt, bleibt unbekannt.

Auch Alliin hat in einigen Studien, jedoch nicht in allen, antioxidante Aktivitäten gezeigt. Dagegen gelten S-Allylcysteine als relativ gesicherte Antioxidantien. (Gassmann, 1992 b), S. 446; Watzl *et al.*, 2005, S.119).

5.2.5 Blutdruckregulierende Wirkung

Hypertonie ist definiert als eine Erhöhung des arteriellen Blutdrucks durch eine zunächst funktionelle, später organische Engstellung der Blutgefäße. Die „Deutsche Hypertonie Gesellschaft“ definiert Bluthochdruck bei einem systolischen Wert über 140 mmHg und einem diastolischen Wert über 90 mmHg. Bei einem diastolischen Wert von 90-99 mmHg handelt es sich nach der „Deutschen Hypertonie Gesellschaft“ um einen milden, von 100- 109 mmHg um einen mittelschweren und über 110 mmHg um einen schweren Bluthochdruck (http://www.akdae.de/35/74_Hypertonie_2004_2.Auflage.pdf, 25.03.07). Der Bluthochdruck ist meistens beschwerdefrei, kann sich aber durch Kopfschmerzen, Schwindel, Ohrensausen, Sehstörungen, Nasenbluten, Schlafstörungen, leichte Ermüdbarkeit und Herzklopfen äußern. Folgende Faktoren erhöhen neben einer erblichen Veranlagung das Risiko für den so genannten primären oder essenziellen Bluthochdruck: salz- und fettreiche Ernährung, Übergewicht, Stress, Bewegungsmangel, Alkohol und Rauchen. Wenn der Blutdruck längere Zeit erhöht ist, steigt durch die dauerhafte Überbelastung der kleinen Blutgefäße (Arteriolen) das Risiko für Herz- und Nierenerkrankungen, Schlaganfall, Augen-

und Gefäßschäden. Hypertonie zählt zu den häufigsten und bedeutendsten Risikofaktoren für die Arteriosklerose und koronare Herzkrankheit (KHK). Die Prävalenz steigt mit dem Alter an (<http://www.gbe-bund.de/glossar/Hypertonie>, 10.01.07; Schwandt, 2000, S.635).

Mögliche Mechanismen der Knoblauchinhaltsstoffe

Durch Untersuchungen an Tieren mit normalem und experimentell erzeugtem Bluthochdruck, konnte bei Zufuhr von Knoblauchpräparaten ein Blutdrucksenkender Effekt nachgewiesen werden. „Klinische Beobachtungen bei Menschen belegen, daß frischer Knoblauch sowie bestimmte Knoblauchpräparate Blutdrucksenkend wirken. Generell ist dieser Effekt nur gering und läßt sich bestenfalls bei der Behandlung einer Grenzwerthypertonie anwenden“ (Watzl et al., 2005, S.130). Über die zugrunde liegenden Mechanismen bestehen noch Unklarheiten. „ Als wirksame Stoffe im Knoblauch wurden u.a. Adenosin sowie Allicin identifiziert, die möglicherweise über einen Einfluß auf den Prostaglandinstoffwechsel sowie das Angiotensin-I-konvertierende Enzym wirksam sind“ (Watzl et al., 2005, S. 131).

6 Evidenz-basierte Medizin

Folgendes Zitat von D.L. Sackett et al. gibt Aufschluss über die Evidenz-basierte Medizin: „Evidenz-basierte Medizin ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der Evidenz-basierten Medizin bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der best verfügbaren externen Evidenz aus systematischer Forschung“ (<http://www.cochrane.de/de/ebhc.htm>, 09.02.07).

Evidenz-basierte Medizin steht demnach auf drei Säulen:

1. Der individuellen klinischen Erfahrung des Arztes (interne Evidenz)
2. Den Werten und Wünschen des Patienten
3. Dem aktuellen Stand der wissenschaftlich fundierten klinischen Medizin auf der Grundlage klinischer Studien, die einen Sachverhalt erhärten oder widerlegen (externe Evidenz)

Unter der Praxis der Evidenz-basierten Medizin im engeren Sinne versteht man eine Vorgehensweise des medizinischen Handelns auf der Basis der besten zur Verfügung stehenden Daten, um individuell den Patienten zu versorgen.

Bei der Fülle des be- und entstehenden Wissens in der Medizin ist der Einzelne zunehmend überfordert, das für ihn Bedeutende zu bestimmen. Evidenz-basierte Medizin setzt sich das Ziel, die Qualität der veröffentlichten medizinischen Daten zu bewerten und damit auch zu verbessern.

6.1 Leitlinien der Evidenz-basierten Medizin

„Evidenz-basierte Leitlinien sind eng mit dem Begriff *Evidenz-based Medicine* verknüpft. Dieser heute gängige methodische Ansatz in der Medizin meint die gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Anwendung der zurzeit verfügbaren Forschungsergebnisse, die als wissenschaftlich-empirische Grundlage ärztlichen Handelns dienen“ (*DGE-Info*, 9/2002, S.134). Unter Zuhilfenahme der Methoden der Evidenz-basierten Medizin werden Handlungsempfehlungen, die so genannten Evidenz-basierten Leitlinien, erstellt. Sie sollen eine Hilfestellung für

Entscheidungsprozesse im Rahmen einer leistungsfähigen Versorgung der Patienten liefern und wesentliche Bestandteile von Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement sein. Ferner stellen sie Instrumente zur Verbesserung der Versorgungsergebnisse, zur Minimierung von Behandlungsrisiken und zur Erhöhung der Wirtschaftlichkeit sowie Hilfen für die Aus-, Fort- und Weiterbildung dar (*DGE-info, 9/2002, S.134*).

Evidenz-basierte Leitlinien sind systematisch entwickelte Standardvorgehen bei bestimmten Krankheitsbildern. An der Erstellung sollten möglichst alle betroffenen Fach-, Interessens- und Patientengruppen mitwirken. Nach einem definierten Gesundheitsproblem erfolgt die Literaturrecherche nach vorher abgegrenzten Suchstrategien. Die gefundene Literatur wird hinsichtlich ihrer Methodik und Aussagekraft bewertet und die jeweiligen Ergebnisse werden vorgestellt. Ein oft verwendetes Schema wird in Kapitel 4.4 erläutert.

Nach Auswertung der Literatur werden die Empfehlungen auf der Basis der verfügbaren Erkenntnisse und ihrer jeweiligen wissenschaftlichen Gewichtung entwickelt und mit einer Evaluation abgeschlossen.

Da fortlaufend mit der Veröffentlichung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gerechnet werden muss, sollte das Thema der Leitlinie in regelmäßigen Abständen neu bearbeitet bzw. die Leitlinie auf ihre Gültigkeit hin überprüft werden (*DGEInfo 9/2002, S.134*).

6.2 Evidenzklassen und Härtegrade

Die Evidenzklasse gibt an, ob und welche Studien vorliegen und wie diese aufgebaut sind. In der Bewertung (Validierung) der externen Evidenz ergibt sich somit unter Berücksichtigung medizinischer, technischer und statistischer Methoden folgende Rangfolge der erkenntnistheoretischen Qualität von Informationen in absteigender Reihenfolge.

Level „Ia“ bedeutet, dass dieser Studientyp die größte Aussagekraft bezüglich der methodischen Qualität besitzt. Mit sinkendem Level nimmt jeweils die wissenschaftliche Begründbarkeit ab. Zusätzlich gibt es Empfehlungen, die die klinische Relevanz ausdrücken. Empfehlungen und Evidenzklassen müssen nicht immer übereinstimmen.

Empfehlungen, für die die verfügbare externe Evidenz nicht ausreichen, die aber erfahrungsgemäß für den klinischen Ablauf unabdingbar sind, können den höchsten Empfehlungsgrad A erhalten. Interventionen, für die „Ia“ und „Ib“ vorliegen, können dagegen wegen ihrer geringfügigen Bedeutung den niedrigsten Empfehlungsgrad erhalten. Die notwendige Transparenz wird dadurch erzielt, dass den jeweiligen Empfehlungen sowohl die zugrunde liegende externe Evidenz als auch der Empfehlungsgrad zugeordnet wird (http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels; 11.01.07).

Tabelle 7: Evidenzklassen (modifiziert nach <http://www.leitlinien.de/leitlinienqualitaet/manual/kap05recherche/view>, 11.02.07)

Evidenzklasse		Anforderungen an die Studien
I	Ia	Evidenz aufgrund von Metaanalysen von randomisierter, kontrollierter Studien
	Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer hochqualifizierten, randomisierten, kontrollierten Studie
II	IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten kontrollierten Studie ohne Randomisierung
	IIb	Evidenz aufgrund einer gut angelegten quasiexperimentellen Studie
III		Evidenz aufgrund gut angelegter nicht experimenteller deskriptiver Studien
IV		Evidenz aufgrund von Berichten/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und/oder klinischer Erfahrungen anerkannter Autoritäten

Tabelle 8: Härtegrade der Evidenz-basierten Medizin (modifiziert nach <http://www.leitlinien.de/leitlinienqualitaet/manual/kap05recherche/view>, 11.02.07)

Härtegrad	zugrunde liegende Evidenz
A	Evidenzlevel I oder aus klinischer Sicht erstrangig
B	Evidenzlevel II oder III oder aus klinischer Sicht zweitrangig
C	Evidenzlevel IV oder aus klinischer Sicht drittrangig

6.3 Das Verfahren der evidenz-basierten Medizin

Wesentlich für die evidenz-basierten Medizin ist der strukturierte und systematische Zugang, mit dem eine möglichst transparente, zeitnahe und unverzerrte Berücksichtigung von Studienergebnissen erreicht werden soll.

Nachfolgend wird eine vereinfachte Vorgehensweise, die Grundlage der vorliegenden Arbeit ist, dargestellt. (<http://www.cochrane.de/de/ebhc.htm>, 15.01.07):

1. Fragestellung: Übersetzung des klinischen Problems in eine beantwortbare Frage

Hat ein regelmäßiger Verzehr von Knoblauch (roh oder gegart) und Knoblauchpräparaten für die Prävention und Therapie der Arteriosklerose eine Bedeutung? Dies soll insbesondere hinsichtlich zweier Risikofaktoren untersucht werden. Dies sind Störungen des Lipidstoffwechsels und thrombotische Veränderungen.

2. Literaturrecherche: Suche nach relevanter und zuverlässiger Evidenz

Es gibt keinen festgelegten Suchzeitraum. Die Recherche erfolgt in den Datenbanken Cochrane Library, Medline, Science direct (Elsevier) und Wiley InterScience. Zusätzlich wird die Suchmaschine „google scholar“ verwendet. Die Auswahl wird auf deutschsprachige und englischsprachige Publikationen eingegrenzt. Bei Durchsicht der gefundenen „Abstracts“ werden außerdem tierexperimentelle Studien, die Suchanfrage nicht treffende und nichtwissenschaftliche Publikationen ausgeschlossen.

Folgende Suchbegriffe werden verwendet:

- garlic AND atherosclerosis
- Allium AND sativum AND atherosclerosis
- Garlic AND fibrinolysis
- Garlic AND Hyperlipidaemie

3. Evidenzbewertung Kritische Beurteilung der relevanten Literatur

Die gefundenen Studien werden unter Kapitel 5.1 hinsichtlich Material, Probanden und Methodik kurz vorgestellt. Anschließend werden die Ergebnisse dargestellt

und es folgt eine kurze Bewertung der Studien und Einteilung in eine Evidenzklasse und Bestimmung des Härtegrades.

4. Umsetzung und Evaluation: Umsetzung der gewonnenen Einsichten in Abwägung der konkreten klinischen Situation

Es wird überprüft, ob eine mögliche positive Wirkung die Prävention und Behandlung der Arteriosklerose betreffend in eine Empfehlung umgesetzt werden kann. Diese muss für die praktische Umsetzung kritisch evaluiert werden.

Eine kritische Bewertung der durchgeführten Maßnahme und ggf. Anpassung der bisherigen Vorgehensweise entfällt, da dies den Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit sprengen würde.

7 Studien zur Knoblauchwirkung

Seit langem wird Knoblauch ein positiver Effekt bei der Entstehung und Therapie arteriosklerotischer Veränderungen nachgesagt. Eine Fülle von Studien sind bereits zu diesem Thema verfasst worden. Ein Großteil dieser Studien erfolgte anhand von in vitro Versuchen oder an Tieren. Aufgrund der Ergebnisse aus diesen Versuchen wurden oft Rückschlüsse auf entsprechende Auswirkungen beim Menschen gezogen. Diese Studien wurden in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht berücksichtigt, da ihre wissenschaftliche Aussagekraft aufgrund der Übertragbarkeit auf den menschlichen Organismus ohne entsprechende weitergehende Untersuchungen fraglich ist.

Verwendung in dieser Arbeit finden hingegen jene Studien die mit Versuchspersonen arbeiteten. Dabei besteht allerdings das Problem, dass diese nicht in der notwendigen Anzahl und Aktualität vorliegen (Studien am Menschen, Monopräparate und Knoblauch roh oder gegart, Wirkung auf den Cholesterinspiegel, Wirkung auf Thrombozytenaggregation). Daher werden auch ältere Studien herangezogen. Eine weitere Schwierigkeit bei der Studienausswahl besteht darin, Arbeiten zu finden, die nicht mit Präparaten sondern mit Knoblauch in rohem oder gegartem Zustand durchgeführt wurden, zu finden.

Studien zur Cholesterinsenkenenden Wirkung

Von 1993 bis 2006 wurden 25 klinische Versuche, mit einer Mindestversuchsdauer von zwei Wochen publiziert, die die hypolipidämischen Wirkungen von Knoblauch untersuchen. 14 dieser Studien zeigen, dass Knoblauch keine Wirkung auf die Verringerung des Cholesterins hat, wohingegen 11 Studien eine Verringerung des Serumcholesterins aufzeigen. Von den 14 Studien, die keinen Effekt nachweisen, wurden fünf bei Personen mit normalem Blutfettspiegel durchgeführt, acht bei leicht erhöhtem Cholesterinspiegel und eine Studie wurde bei Teenagern mit familiärer Hypercholesterinämie durchgeführt. Eine weitere Aufschlüsselung dieser Untersuchungen zeigt, dass bei neun von ihnen Knoblauchpulver, bei vier Studien AGE und bei einer dampfdestilliertes Knoblauchöl verwendet wird.

11 Studien, die einen positiven Effekt auf das Cholesterin aufzeigen, wurden bei Personen mit Hypercholesterinämie durchgeführt, fünf Untersuchungen verwenden AGE und sechs Knoblauchpulver (*Rahman et al., 2006, S737*).

Studien zur antithrombotischen Wirkung

Im Zeitraum von 1993 bis 2006 wurden sieben klinische Versuche mit einer Mindestdauer von zwei Wochen durchgeführt. Sie zeigen alle, dass Knoblauchgenuss zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation führt. Von diesen sieben Untersuchungen wurden vier bei gesunden Personen und drei bei Personen mit milder Hypercholesterinämie durchgeführt. Zwei Studien betrafen Knoblauchpulver, eine Ölextrakt, eine Ethylacetatextrakt und drei Studien betrafen „Aged Garlic Extract“ (AGE) (*Rahman et al., 2006, S738*).

Nachfolgend werden sechs Studien vorgestellt, drei Untersuchungen befassen sich mit der cholesterinsenkenden Wirkung und drei mit der antithrombotischen Wirkung des Knoblauchs. Hierbei werden jeweils zwei Studien mit Knoblauchpräparaten und eine Studie mit rohem Knoblauch näher betrachtet.

7.1 Studien zur Cholesterinsenkenden Wirkung

7.1.1 Garlic for Treating HyperCholesterinemia – A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

Der Zweck der Studie von Stevinson C., Pittler M. H. und Ernst E. aus dem Jahr 2000 war es, die Auswirkungen von Knoblauch auf den Gesamtcholesterinspiegel bei Personen mit erhöhtem Spiegel, anhand einer Meta-Analyse von randomisierten, doppelblinden und placebo-kontrollierten Studien, zu untersuchen.

7.1.1.1 Material, Probanden und Methodik

Bei der Literatursuche wurde eine systematische Suche bei den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, AMED, Cochrane Library, und CISCOM ohne

sprachliche Einschränkungen durchgeführt. Die verwendeten Suchbegriffe waren „garlic“, „Allium sativum“ und „Knoblauch“. Jede Datenbank wurde von Anbeginn bis 1998 durchsucht. Zusätzlich wurden Hersteller von Knoblauchmonopräparaten und einschlägige Fachleute auf publizierte und unpublizierte Studien befragt. Die ausgewählten Studien mussten randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert sein. Zudem sollten dabei Knoblauchmonopräparate verwendet werden. Die Untersuchung von Patienten mit einem mittleren Gesamtcholesterinspiegel von wenigstens 5,17 mmol/l sowie die Angabe eines Gesamtcholesterinspiegels als Endpunkt war Voraussetzung. Die Daten wurden in systematischer Form erhoben. Wenn die Daten für eine statistische Poolbildung nicht ausreichten, wurde versucht, von Herstellern und Studienautoren mehr Einzelheiten zu erfahren. Die methodische Qualität wurde durch die Jadad-Skala beurteilt, die die Wahrscheinlichkeit von systematischen Fehlern quantifiziert. Zwei Personen prüften unabhängig voneinander die in Frage kommenden Studien.

Zur Datenanalyse wurden das Poolmodell, das random-effect-Modell und die Sensitivitätsanalyse verwendet.

Die durchschnittliche Veränderung des Gesamtcholesterinspiegels verglichen mit der *baseline* (Befund vor der Behandlung) wurde als der gemeinsame *endpoint* (Befund nach der Behandlung) definiert und verwendet, um Unterschiede zwischen der Knoblauch-Gruppe und der Placebo-Gruppe einzuschätzen.

Neben dem Mittelwert wurden die Standardabweichung und ein 95%-Konfidenzintervall (Streumaß) ermittelt. Summarische Schätzungen des Behandlungseffektes wurden anhand des random-effect-Modells berechnet.

Der Chi-Quadrat-Test zur Homogenität sollte feststellen, ob die Verteilung der Ergebnisse mit der Annahme kompatibel war und ob die Unterschiede zwischen den Versuchen allein einer zufälligen Abweichung zuzuschreiben waren.

7.1.1.2 Ergebnis:

Es wurden 39 Studien gefunden, von denen 13 die Aufnahmekriterien erfüllten und für ein statistisches Pooling geeignet waren. 21 Studien wurden ausgeschlossen, da sie nicht alle Einschlusskriterien beinhalteten. Fünf Studien

erfüllten zwar die Aufnahmekriterien, allerdings waren die, für das statistische Pooling, erforderlichen Daten nicht verfügbar. Obgleich diese Studien nicht in der Meta-Analyse mit aufgeführt waren, sind sie tabellarisch dargestellt.

Die Schlüsseldaten der 13 aufgenommenen Versuche mit einer Gesamtpersonenzahl von 796 sind in Tabelle 9 und Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 9: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials of the Effect of Garlic on Total Cholesterol (*Stevinson et al., 2000, S.424*)

Study (Reference)	Year	Design	Diagnosis	Lipid Criteria	Randomly Assigned Patients/Analyzed Patients	Type of Extract †	Daily Dose	Duration	Jadad Score
Bordia (13)	1981	Parallel	Coronary heart disease	TCL 6.5–9.1 mmol/L (250–350 mg/dL)	n/n 68/62	Essential oil	0.25 mg/kg body mass	20 wk	3
Plengvidhya et al. (14)	1988	Parallel‡	Hyperlipoproteinemia	Not specified	30/30	Spray-dried powder	700 mg	8	2
Vorberg and Schneider (15)	1990	Parallel	Hypercholesterolemia	TCL 6.0–9.1 mmol/L (230–350 mg/dL)	40/40	Standardized powder (Kwai)	900 mg	16	3
Auer et al. (16)	1990	Parallel	Hypertension	Not specified	47/47	Standardized powder (Kwai)	600 mg	12	3
Mader (17)	1990	Parallel	Hyperlipoproteinemia	TCL 5.2–7.8 mmol/L (200–300 mg/dL)	261/221	Standardized powder (Kwai)	800 mg	16	5
De A Santos and Grünwald (18)	1993	Parallel	Hypercholesterolemia	TCL > 6.5 mmol/L (250 mg/dL)	60/52	Standardized powder (Kwai)	900 mg	24	3
Jain et al. (19)	1993	Parallel	Hypercholesterolemia	TCL ≥ 6.0 mmol/L (230 mg/dL)	42/42	Standardized powder (Kwai)	900 mg	12	3
Saradeth et al. (20)	1994	Parallel	Normal	Not specified	68/52	Standardized powder (Kwai)	600 mg	15	5
Neil et al. (9)	1996	Parallel	Hypercholesterolemia	TCL 6.0–8.5 mmol/L (230–330 mg/dL)	115/115	Standardized powder (Kwai)	900 mg	24	5
Adler and Holub (21)	1997	Parallel	Hypercholesterolemia	TCL > 5.2 mmol/L (200 mg/dL)	25/23	Standardized powder (Kwai)	900 mg	12	4
McCordle et al. (22)	1998	Parallel	Familial hyperlipidemia in children	TCL > 4.8 mmol/L (185 mg/dL)	30/30	Standardized powder (Kwai)	900 mg	8	5
Isaacsohn et al. (23)	1998	Parallel	Hypercholesterolemia	LDL ≤ 4.1 mmol/L (160 mg/dL) and triglyceride level ≤ 4.0 mmol/L (350 mg/dL)	50/42	Standardized powder (Kwai)	900 mg	12	5
Berthold et al. (24)	1998	Crossover	Hypercholesterolemia	TCL 6.2–9.0 mmol/L (240–348 mg/dL) and triglyceride level < 3.0 mmol/L (265 mg/dL)	25/25	Steam-distilled oil	10 mg	12	5

Tabelle 10: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials of the Effect of Garlic on Total Cholesterin (Stevinson et al., 2000, S.425)

Control of Lifestyle Factors	Mean ± SD Change in TCL from Baseline with Garlic	Mean ± SD Change in TCL from Baseline with Placebo	Mean Difference between Groups [95% CI]	Adverse Events Reported for Garlic	Adverse Events Reported for Placebo
	← mmol/L (mg/dL) →				
Maintenance of usual diet/ work	-1.82 ± 3.16 (-70.4 ± 122.2)	0.06 ± 3.40 (2.3 ± 131.1)	-1.88 [-3.52 to -0.24] (-72.7 [-136.1 to -9.3])	Diarrhea (n = 1), epigastric distress (n = 3)§	
Dietary advice	-0.83 ± 1.56 (-32.0 ± 60.4)	-0.67 ± 1.65 (-26.0 ± 63.6)	-0.16 [-1.31 to 0.99] (-6.0 [-50.4 to 38.4])	Not stated	Not stated
None	-1.59 ± 0.69 (-61.5 ± 26.7)	-0.28 ± 0.66 (-10.9 ± 25.5)	-1.31 [-1.73 to -0.89] (-50.6 [-66.8 to -34.4])	Not stated	Not stated
None	-0.98 ± 1.00 (-38.0 ± 38.8)	-0.54 ± 1.18 (-21.0 ± 45.7)	-0.44 [-1.07 to 0.19] (-17.0 [-41.3 to 7.3])	Odor (n = 3)§	
None	-0.81 ± 1.00 (-31.2 ± 38.8)	-0.18 ± 1.18 (-7.0 ± 45.7)	-0.63 [-0.92 to -0.34] (-24.2 [35.4 to -13.1])	Gastrointestinal symptoms (n = 1), odor (n = 30)	Gastrointestinal symptoms (n = 2), allergy (n = 1), odor (n = 12)
Dietary advice	-0.61 ± 0.64 (-23.6 ± 24.7)	-0.31 ± 0.68 (-12.0 ± 26.1)	-0.30 [-0.66 to 0.06] (-11.6 [-25.4 to 2.2])	Flatulence and aftertaste (n = 1)	None
Maintenance of usual diet/ activity	-0.39 ± 1.07 (-15.0 ± 41.3)	-0.05 ± 0.90 (-2.0 ± 34.8)	-0.34 [-0.94 to 0.26] (-13.0 [-36.2 to 10.2])	Odor and belching (n = 1)	Abdominal symptoms (n = 2), minor rash (n = 1), increased bleeding (n = 1)
Maintenance of usual diet/ lifestyle	-0.22 ± 1.14 (-8.4 ± 44.1)	0.03 ± 0.77 (1.3 ± 29.6)	-0.25 [-0.78 to 0.28] (-9.7 [-30.3 to 10.9])	Not stated	Not stated
Dietary advice	-0.05 ± 0.68 (-1.9 ± 26.4)	0.05 ± 0.74 (1.9 ± 28.6)	-0.10 [-0.36 to 0.16] (-3.8 [-13.9 to 6.3])	Abdominal symptoms (n = 4), odor (n = 19)	Abdominal symptoms (n = 2), odor (n = 5), myocardial infarction (n = 1)
Maintenance of usual diet	-0.75 ± 0.91 (-29.0 ± 35.3)	0.03 ± 1.05 (1.1 ± 40.4)	-0.78 [-1.59 to 0.03] (-30.1 [-61.2 to 1.0])	Odor (20% of participants)	None
Dietary advice	0.08 ± 1.77 (3.0 ± 68.5)	0.08 ± 1.50 (3.0 ± 57.8)	0.00 [-1.18 to 1.18] (0.0 [-45.4 to 45.4])	Headache and upset stomach (31% of participants)	Headache and upset stomach (36% of participants)
Dietary advice	0.13 ± 1.09 (5.0 ± 42.2)	0.00 ± 0.76 (0.0 ± 29.4)	0.13 [-0.43 to 0.69] (5.0 [-16.7 to 26.7])	Abdominal symptoms (n = 2), odor (n = 5), intestinal obstruction (n = 1)	Epigastric burning (n = 1), myocardial infarction (n = 1), chest pain (n = 1)
Maintenance of usual diet	-0.04 ± 0.89 (-1.5 ± 34.5)	-0.05 ± 0.97 (-2.1 ± 37.6)	0.02 [-0.5 to 0.53] (0.6 [-19.4 to 20.6])	Abdominal symptoms, odor (a few participants)	Abdominal symptoms, odor (a few participants)

* LDL = low-density lipoprotein cholesterol level; TCL = total cholesterol level.

† Kwai is manufactured by Lichtwer Pharma GmbH, Berlin, Germany.

‡ Trial was conducted with crossover design, but groups were analyzed separately; therefore, only data from the first part of the trial were used in the calculation.

§ Did not specify the intervention group in which symptoms occurred.

Die Ergebnisse der Metaanalyse sind in Abbildung 3 dargestellt. In zehn dieser Versuche übt Knoblauch eine positive Wirkung aus. Hingegen bei der Placeboeinnahme blieb eine Wirkung aus. Drei Versuche überschreiten in der Graphik die Nulllinie zugunsten des Knoblauchs nicht. Die Metaanalyse aller Versuche zeigt einen signifikanten Unterschied bei der Reduktion des Gesamtcholesterinspiegels mit Knoblaucheinnahme im Vergleich zu den Placebos.

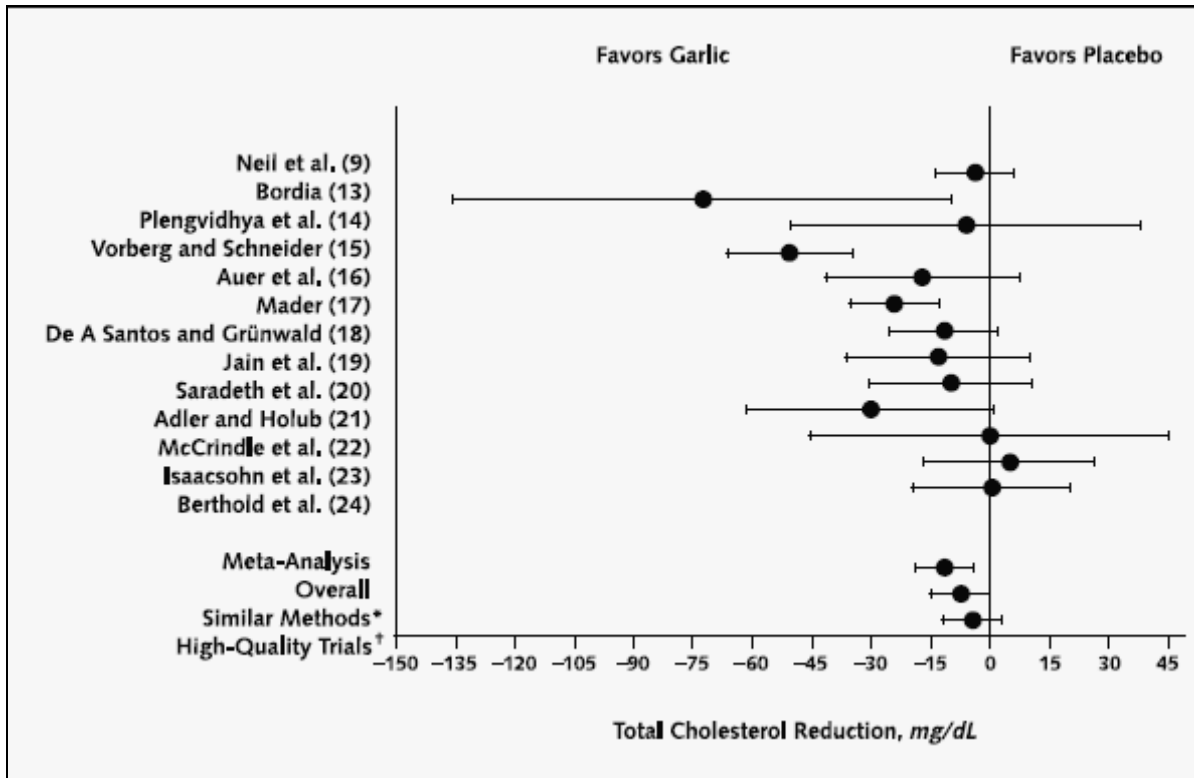


Abbildung 3: Mean differences and 95% CIs of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of the effect of garlic on total Cholesterin

Der Chi-Quadrat Test für Homogenität enthält einen Grad von Heterogenität. Die graphische Darstellung zeigte einen Ausreißer. Wenn dieser Ausreißer außer Betracht bleibt, kann eine Homogenität bei den restlichen Versuchen gezeigt werden. Das Pooling der Daten für die 12 homogenen Versuche führte zu einer geringfügig kleineren Reduktion beim Cholesterinspiegel.

Zwei Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um die Stabilität der Ergebnisse in der Gesamtanalyse zu testen. Die erste Sensitivitätsanalyse bezog fünf Versuche mit ähnlichen methodischen Eigenschaften mit ein. Alle fünf verwendeten dieselben Knoblauchpräparate die auf 1,3% Alliin standardisiert waren, bei derselben Dosis von 900mg über eine Behandlungszeit von 3-6 Monaten (verwendete Versuche in Tabelle 9: 9, 18, 19, 21, 23). Die Metaanalyse dieser Daten zeigte keinen signifikanten Unterschied bei der Reduktion des Gesamtcholesterinspiegels bei Personen die Knoblauch erhielten, im Vergleich zu den Probanden mit einem Placebo (Abb.4).

Die zweite Sensitivitätsanalyse betraf nur die sechs Versuche mit den höchsten Werten (4-5 Punkte auf der Jadad-Skala) für methodische Qualität (verwendete

Versuche Tabelle 9: 9, 20-24). Die Metaanalyse zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen Knoblauch und Placebo (Abb.4).

Die Metaanalyse konzentriert sich auf die Wirkung von Knoblauch auf den Gesamtcholesterinspiegel. Da jedoch fünf der Versuche auch andere Lipiddaten präsentieren, wurden sie analysiert um eine Anzeige der Wirkung von Knoblauch auf den HDL- und den LDL-Cholesterinwert zu geben. Die Ergebnisse zeigten eine nichtsignifikante Differenz bei der Reduktion des LDL-Spiegels zwischen Knoblauch und Placebo und eine nichtsignifikante Differenz beim Anstieg von HDL von Knoblauch und Placebo.

Zehn der 13 Versuche gaben zusätzlich Informationen über Nebenwirkungen. Dabei wurden gastrointestinale Symptome und Knoblauchausdünstungen am häufigsten genannt.

7.1.1.3 Bewertung

Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass Knoblauch gegenüber Placebos bei der Verringerung eines Gesamtcholesterinspiegels überlegen ist. Jedoch ist die Größe dieser Wirkung gering und die Dauerhaftigkeit der Wirkung ist fraglich. Gegenüber konventionellen Methoden zur Lipidsenkung ist die mutmaßliche Reduktion durch Knoblauch wenig überzeugend. Die Verwendung von Knoblauch bei erhöhtem Cholesterinspiegel ist deshalb von fragwürdigem Wert.

Die Vorgehensweise und die statistische Analyse werden ausführlich dargestellt.

Die Evidenzklasse ist mit Ia und der Härtegrad mit A anzugeben.

7.1.2 Effect of garlic (*Allium sativum*) powder tablets on serum lipids, blood pressure and arterial stiffness in normo-lipikaemic volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Turner B., Mølgaard C. und Marckmann P. untersuchten 2004 die Auswirkungen von Knoblauchpulvertabletten auf Blutlipide, Blutdruck und arterielle Elastizität in einer Studie mit Laufzeit von drei Monaten.

7.1.2.1 Material, Probanden und Methodik

Die vorliegende Studie ist randomisiert, doppel-blind und placebokontrolliert. Die Studiendauer betrug 12 Wochen. Bei den 75 Teilnehmern handelte es sich neben Kopenhagener Bürgern hauptsächlich um Angestellte von Universitäten in Kopenhagen. Von allen Teilnehmern lagen zu Beginn der Studie Einverständniserklärungen vor.

In die Studie aufgenommen wurden Nicht-Raucher und Raucher mit normalen Blutfettwerten. Das Alter der Männer und Frauen betrug 40 – 60 Jahre. Ausschlusskriterien waren die Einnahme von Medikamenten zur Behandlung von Hypertonie und Hyperlipidämie, die Einnahme von Antikoagulationsmedikamenten und Kontrazeptiva, sportliche Betätigung von mehr als vier Stunden pro Woche und das Vorliegen infektiöser Erkrankungen. Den Probanden war es ferner nicht erlaubt, Nahrungssupplemente, außer einer täglichen Multivitamin-tablette, einzunehmen. Darüber hinaus durften sie nicht mehr als 2 Knoblauchzehen in der Woche verzehren. Sie wurden angewiesen, ihr tägliches Ernährungsverhalten, Rauchgewohnheiten und sportliche Betätigung während der Studiendauer unverändert beizubehalten.

Bei den verwendeten Supplementen handelte es sich um Knoblauchpulvertabletten (230mg pro Tablette, Futura Hvidløg Forte ®; Dansk Droge, Ishøj, Denmark) und Placebotabletten aus Mikrokristalliner Cellulose und Calciumphosphat bestehend. Zweimal täglich, zum Frühstück und zum Abendessen, wurden je zwei Tabletten von den Probanden selbstständig eingenommen. Bei Einnahme von Knoblauchpulvertabletten wurde eine tägliche Alliinmenge von 10,8 mg angegeben. Die Placebo-Tabletten waren in Aussehen und Gewicht mit den Knoblauchpulver-Tabletten identisch. Es erfolgte eine Verblindung der Probanden und des Studienpersonals für die gesamte Studiendauer. Die Verblindung der Probanden wurde überprüft, indem sie am Ende der Studie gefragt wurden, was sie nach ihrer Einschätzung eingenommen hatten (Placebo, Knoblauch, weiß nicht).

Eine Kontrolle der Einnahme erfolgte nach jeweils vier Wochen mittels Abzählen übrig gebliebener Tabletten.

Um eine mögliche Veränderung des Ernährungsverhaltens ermitteln zu können, wurde die Nahrungsaufnahme einmal am Studienbeginn und einmal während der Studie mittels eines „24h food recalls“ ermittelt. Mithilfe von Schautafeln mit diversen Gerichten, konnten die Teilnehmer aus vier verschiedenen Portionsgrößen die Passende auswählen. War ein Gericht in der Bildersammlung nicht vorhanden, wurde die Menge in Haushaltsgrößen geschätzt. Die Nährstoffaufnahme wurde anschließend mit einem Computerprogramm errechnet.

Folgende Messgrößen wurden bestimmt: Serumcholesterinspiegel, LDL-Cholesterinspiegel, HDL-Cholesterinspiegel, Triglyceridspiegel, systolischer und diastolischer Blutdruck, sowie die Arterienelastizität mithilfe der Pulswellengeschwindigkeit. Die Vorgehensweise zur Bestimmung dieser Parameter wurden in der Studie ausführlich dargestellt, werden hier aber nicht weiter erläutert.

Die Messungen erfolgten zu Beginn der Studie (baseline) und am Ende der Studie.

Zur statistischen Berechnung wurden die Daten mithilfe von SPSS für Windows analysiert. Die statistische Differenz zwischen den Anfangsdaten und den Endergebnissen wurden unter Verwendung von „Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test“ und „Mann-Whitney-U-Test“ ermittelt. Der „Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test“ ist ein statistischer Test für die Häufigkeitsverteilung. Bei dem „Mann-Whitney-U-Test“ handelt es sich um einen Homogenitätstest.

7.1.2.2 Ergebnisse

38 Probanden wurden für die Einnahme der Knoblauchpulver-Tabletten und 37 für die Einnahme der Placebo-Tabletten zufällig (randomisiert) ausgewählt.

13 Teilnehmer brachen die Studie ab. Die Gründe hierfür lauteten: veränderte Arbeitszeiten, Einnahme von Medikamenten, Krankheit, Angst vor den medizinischen Gerätschaften, Tablettenunverträglichkeiten oder ohne Angaben von Gründen.

Die Kenndaten der Anfangswertbestimmungen sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Baseline demographics and clinical characteristics (Mean values and standard deviation) (Turner et al., 2004, S. 703)

	Garlic (n30)		Placebo (n32)	
	Mean or no.	SD	Mean or no.	SD
Gender (M/F)	12/18		12(20	
AGE (years)	49,6	5,5	50,9	4,6
BMI (kg/m ²)	24,2	3,9	24,7	2,8
Waist:hip ratio (M/F)	0,98/0,82	0,07/0,10	0,97/0,81	0,04/0,06
Smokers (n)	6		8	
No. female subjects (pre-/menopausal/post-)	10/2/6		7/6/7	
Hormone replacement therapy or hormone loop (n)	2		1	
Systolic blood pressure (mmHg)	113*	13*	116†	15†
Diastolic blood pressure (mmHg)	74*	8*	76†	10†

M, male; F, female; Pre-, premenopausal; post-, postmenopausal.

*29; †n30

Die Anfangswerte, die absoluten Werte und die jeweilige Änderung nach 12 Wochen für alle Ergebnisvariablen sind in Tabelle 12 angegeben.

Knoblauch und Arteriosklerose

Tabelle 12: Effect of garlic (*Allium sativum*) powder tablets (10.8mg alliin/d) v. placebo tablettes für 12 weeiks on serum lipids, blodd pressure and pulse wave velocity (Median values and interquartile ranges) (Turner *et al.*, 2004, S. 704)

		Garlic (n39)		Placebo (n32)		Statistical significance of effect: P (garlic v. placebo)
		Median	Interquartile range	Median	Interquartile range	
Total cholesterol (mmol/l)	Before	4,91	4,43-5,95††	5,36	4,75-6,42	0,11
	After	5,18	4,22-6,01††	5,41	4,72-6,41	0,10
	Change*	0,05	-0,18-0,22††	-0,12	-0,29-0,22	0,38
HDL-cholesterol (mmol/l)	Before	1,27	1,02-1,56††	1,24	1,10-1,47	0,93
	After	1,29	1,09-1,63††	1,26	1,12-1,53	0,79
	Change*	0,05	-0,04-0,12††	0,03	-0,02-0,08	0,41
LDL-cholesterol (mmol/l)	Before	3,29	2,68-4,11††	3,64	3,04-4,46	0,08
	After	3,33	2,76-4,09††	3,68	2,87-4,39	0,15
	Change*	0,01	-0,17-0,21††	-0,15	-0,34-0,17	0,21
Total triacylglycerol (mmol/l)	Before	0,94	0,73-1,34††	0,93	0,78-1,26	0,08
	After	0,80	0,67-0,28††	0,87	0,75-1,43	0,15
	Change*	-0,08	-0,37-0,11††	0,03	-0,13-0,16	0,21
Systolic blood pressure (mmHg)	Before	111,0	106,0-121,8††	115,0	104,9-128,5§§	0,90
	After	114,0	106,5-123,3††	119,0	109,0-131,0§§	0,17
	Change*	2,0	-0,1-7,5††	3,0	-4,4-5,5§§	0,07
Diastolic blood pressure (mmHg)	Before	73,5	68,3-78,5††	74,5	69,9-80,6§§	0,56
	After	72,5	69,5-81,8††	77,0	71,9-82,9§§	0,27
	Change*	0,0	-2,3-3,3††	0,5	-1,6-3,6§§	0,73
PWV (m/s)	Before	3,77	3,54-4,01	3,81	3,39-4,13¶¶	0,70
	After	3,80	3,61-4,21	3,89	3,64-4,17¶¶	0,71
	Change*	0,11	-0,11-0,52	0,15	-0,27-0,42¶¶	0,88

PWV, pulse wave velocity

*P=0,41 and P=0,41 for garlic and placebo, respectively.

†=0,03 and P=0,10 for garlic and placebo, respectively.

‡=0,61 and P=0,22 for garlic and placebo, respectively.

§=0,07 and P=0,60 for garlic and placebo, respectively.

||=0,09 and P=0,21 for garlic and placebo, respectively.

¶=0,49 and P=0,30 for garlic and placebo, respectively.

**=0,08 and P=0,17 for garlic and placebo, respectively.

††=n29

§§=n30

|||=n27

¶¶=n29

Bei den Probanden die Knoblauchpulver-Tabletten einnahmen und jenen die Placebos einnahmen gab es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Parameter Gesamtcholesterinspiegel, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, systolischer und diastolischer Blutdruck und Pulswellengeschwindigkeit. Jedoch gab es eine grenzwertig signifikante Senkung der Triglyceridwerte bei den Probanden die Knoblauchpulver-Tabletten einnahmen.

Berichtete Nebeneffekte in der Knoblauchgruppe waren: Aufstoßen ca. 15 min. nach Tabletteneinnahme (n12), Knoblauchatem (n5) und Blähungen (n3).

7.1.2.3 Bewertung

Patienten, die mit Knoblauchpräparaten behandelt wurden, zeigten eine nahezu signifikante 12%ige Abnahme in der Triglyceridkonzentration im Vergleich zu jenen, die ein Placebo erhielten. Eine mäßige Abnahme des Triglyceridspiegels bei einer Behandlung mit Knoblauchpulver-Tabletten ist somit nicht auszuschließen. Bei den anderen Parametern (Gesamtcholesterinspiegel, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck, Pulswellengeschwindigkeit) konnte kein signifikanter Effekt festgestellt werden.

Eine Schwachstelle der Studie war die fehlgeschlagene Verblindung der Probanden. 70 % der Probanden die Knoblauchpulver-Tabletten einnahmen vermuteten eine solche aufgrund des Knoblauchgeruchs. Von der Placebogruppe vermutete keiner der Probanden eine Knoblauchpulver-Einnahme.

Aufgrund des Studiendesigns lässt sich die Studie in die Evidenzklasse Ib und den Härtegrad A einordnen.

7.1.3 Effect of dietary garlic and onion on serum lipid profile in Jain community

Im Jahre 1979 veröffentlichten G.S. Sainani et al. vom B.J. Medical College der indischen Universität Poona die Ergebnisse einer epidemiologischen Studie über die Wirkung von Knoblauch auf den Serumlipidspiegel. Die Studie wurde mit Mitgliedern der Glaubensgemeinschaft der Jains durchgeführt.

7.1.3.1 Material, Probanden und Methodik

Die Studie wurde mit Familien der Jains (Anhänger einer indischen Glaubensgemeinschaft die sich vegetarisch ernähren) durchgeführt. Drei vergleichbare Gruppen von gesunden Personen wurden nach Alter, Geschlecht, Gewicht, sozialer Stellung und Essgewohnheiten, aber mit unterschiedlichen Essgewohnheiten in Bezug auf den Knoblauch- und Zwiebelverzehr, zusammengestellt (Tabelle 13).

Tabelle 13: Age, sex and body weight distribution in the three groups (*Sainani et al., 1979, S.778*)

Parameter	Group I	Group II	Group III
Total number of subjects	70	64	72
Age range (years)			
11-20	5	4	6
21-30	11	10	12
31-40	28	24	26
41-50	18	19	20
51-60	8	7	8
Mean age (years)	37	39	38
Body weight range (kg)	40-68	38-70	42-67
Sex distribution	♂ 50 : ♀ 20	♂ 46 : ♀ 18	♂ 52 : ♀ 20

Zunächst wurden die Familien mit unterschiedlichen Essgewohnheiten hinsichtlich Knoblauch und Zwiebel registriert. Anschließend analysierte man ihre tägliche Ernährung. In die Studie wurden all jene Personen aufgenommen deren täglicher Konsum vegetarischer Nahrung dem kcal-Verbrauch von 2000 – 2800kcal pro Tag, dem Gesamtfett-Verbrauch von 40-50g pro Tag, davon Öl (30-40g pro Tag), Butter/ Ghee (geklärte Butter)/Vanaspati (gehärtetes Pflanzenöl) (10-20g pro Tag) und der Menge von 40-50g raffiniertem Zucker pro Tag entsprachen. Der näherungsweise Verbrauch dieser Lebensmittel wurde anhand des wöchentlichen bzw. monatlichen Einkaufs unter Berücksichtigung der Anzahl der Familienmitglieder berechnet. Es wurde sorgfältig darauf geachtet, dass nur solche Personen ausgewählt wurden, die ähnliche Essgewohnheiten hatten, auch

im Bezug auf die täglich gängigen Nahrungsmittel. Vor der endgültigen Aufnahme in die Studie fand eine medizinische Untersuchung aller Personen hinsichtlich Diabetes mellitus, Hypertonie und ischämischer Herzkrankheiten statt.

Eine Gesamtzahl von 206 Personen aus 78 Familien konnte die obigen Kriterien erfüllen. Im Durchschnitt wurden zwei bis vier Personen aus jeder Familie aufgenommen. Diese 206 Personen konnten entsprechend ihres Knoblauch- und Zwiebelverzehr in drei Gruppen eingeteilt werden.

Gruppe I: 70 Personen; Vegetarier, die >50g Knoblauch und 600g Zwiebeln wöchentlich einnahmen

Gruppe II: 64 Personen; Vegetarier, die ≤10g Knoblauch und 200g Zwiebeln wöchentlich einnahmen

Gruppe III: 72 Personen; Vegetarier, orthodoxe Jains, die Knoblauch und Zwiebeln noch nie verzehrt hatten.

Bei allen Teilnehmern erfolgte eine Nüchtern-Blutabnahme zur Bestimmung von Serumcholesterin, Serumtriglyceride, α - und β -Lipoproteine (HDL und LDL) und Serumphospholipide .

7.1.3.2 Ergebnisse

Die durchschnittlichen Werte von Serumcholesterin, Triglyceriden, β -Lipoproteinen und Phospholipiden sind jeweils in Gruppe III im Vergleich zu Gruppe I und Gruppe II signifikant höher. Die Personen in Gruppe I haben einen signifikant niedrigeren Serumspiegel bei Cholesterin, Triglyceriden und Phospholipide im Vergleich zu Gruppe II. Jedoch zeigt der Spiegel bei β -Lipoproteinen keinen signifikanten Unterschied zwischen Gruppe I und Gruppe II. Die Ergebnisse sind in nachfolgender Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Comparison of serum levels of Cholesterin, triglycerides, beta lipoproteins and phospholipids in the 3 groups of Jain community (*Sainani et al., 1979, S.778*)

Groups	Cholesterol (mg%) (Mean ±SE)	Triglycerides (mg%) (Mean ±SE)	β-lipotroteins (mg%) (Mean ±SE)	Phospholipids (mg%) (Mean ±SE)
Group I	159,4±2,2	52,7±2,2	60,4±2,7	5,95±0,14
Group II	172,3±3,5	75,0±2,7	63,1±0,9	6,35±0,16
Group III	207,8±3,5	108,5±4,9	70,5±0,7	8,25±0,15
Group I vs. Group II	p<0,01	p<0,001	p<0,05	p<0,002
Group I vs. Group III	p<0,001	p<0,001	p<0,01	p<0,001
Group II vs. Group III	p<0,01	p<0,001	p<0,001	p<0,001

7.1.3.3 Bewertung

Die Studie zeigt, dass eine regelmäßige Einnahme von Zwiebeln und Knoblauch bei den Studienteilnehmern eine günstige Auswirkung auf die Beibehaltung eines niedrigen oder normalen Serumlipidspiegel hat. Die Gruppe die durchschnittlich am meisten Knoblauch und Zwiebel verzehrt, hat signifikant niedrigere Werte in Bezug auf Serumcholesterin, Triglyceriden, β-Lipoproteinen und Phospholipiden als die Gruppe, die nie Knoblauch und Zwiebel verzehren.

Entsprechend der Kriterien der Evidenz-basierten Medizin lässt sich diese Studie in den Evidenzklasse IIa und Härtegrad B einteilen.

7.2 Studien zur antithrombotische Wirkung

7.2.1 Effect of a dried garlic preparation on fibrinolysis and platelet aggregation in healthy subjects

Das Anliegen der vorliegenden Studie aus dem Jahr 1993 der Arbeitsgruppe um C.Legnani von der Universität in Bologna war es, den Effekt eines Knoblauchpulverpräparates auf die Plättchenaggregation und Fibrinolyse zu evaluieren. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte „cross-over“-Studie, die an gesunden Probanden durchgeführt wurde.

7.2.1.1 Material, Probanden und Methodik

Das Knoblauchpräparat, das für diese Studie verwendet wurde, wird unter dem Namen Sapec vertrieben. Es handelt sich um ein Präparat aus getrocknetem Knoblauch, in Form von 300g Kapseln, mit einem standardisierten Alliingehalt von 1,3%; das entspricht laut Hersteller einer Allicinfreisetzung von 0,6%. Knoblauchpräparat und Placebo wurden von der Firma Gazoni zur Verfügung gestellt.

Die Studie wurde an zehn, gesunden, Personen (davon sieben Männer) durchgeführt. Ihr Alter lag zwischen 20-26 Jahren (Durchschnittsalter $25,5 \pm 1,2$ Jahren), der „Body Mass Index“ (BMI) lag bei $20,4 \pm 0,7 \text{ kg/m}^2$, der systolische Blutdruck betrug durchschnittlich $113,3 \pm 1,8 \text{ mmHg}$ und der diastolische Blutdruck $68,6 \pm 1,1 \text{ mmHg}$. Keiner der Probanden hatte Übergewicht und sie zeigten keinerlei akute oder chronische Krankheiten. In den zwei Wochen vor und während der Dauer der Studie hatten sie keine Acetylsalicylsäure oder andere Medikamente, die die Hämostase und/oder die Plättchenaggregation beeinflussen könnten, eingenommen. Die Frauen nahmen während der Studiendauer keine Kontrazeptiva ein.

Jeder Proband erhielt 3x täglich eine 300mg Tablette Knoblauchtrockenpulver oder Placebo über einen Zeitraum 14 Tagen. Nur am ersten Tag erhielten die Teilnehmer zwischen 8 und 9 Uhr morgens eine Einzeldosis von 900mg Knoblauchpulvertablette oder Placebo.

Blutproben wurden am ersten Tag, nach sieben Tagen und nach 14 Tagen jeweils unmittelbar vor (T0h), zwei Stunden (T2h), vier Stunden (T4h) und sechs Stunden (T6h) nach Tabletteneinnahme gemessen.

Die Blutproben für Blutgerinnungs- und Fibrinolysetests wurden in Eis aufbewahrt. Die Plasmaproben wurden eingefroren und bei -70 °C gelagert.

Alle Untersuchungen zur Gerinnung und Fibrinolyse wurden nach Auftauen der Proben am Ende der Studie durchgeführt. Die Plättchenaggregation wurde jeweils sofort gemessen.

Gerinnungs- und Fibrinolysetests

Es wurden Tests bezüglich „Plasminogen-Activator-Inhibitor Aktivität“ (PAI:Act) unter Verwendung von chromogenem Substrat und „tissue Plasminogen Activator Antigen“ (t-PA:Ag) unter Verwendung der ELISA-Methode durchgeführt. Bei „PAI“ handelt es sich um einen Inhibitor der Fibrinolyse. „t-PA“ ist ein im ganzen Körper vorkommendes Enzym, das einen hemmenden Effekt auf die Blutgerinnung hat.

„Specific t-PA activity“ (t-PA:Act) wurde durch eine chromogene Methode in der Euglobulin-Fraktion bestimmt. Jede Euglobulin-Fraktion wurde mit und ohne Kaninchen Immunglobulin G (IgG) gegen menschliches „t-PA“ getestet. Die Differenz zwischen diesen beiden Werten wurde berechnet, und als Maß für die spezifische t-PA Aktivität herangezogen. Der Wert ohne t-PA Antikörper wurde als Maß für die „total euglobulin fibrinolytic activity“ (TEFA) herangezogen.

Plättchenaggregation

Die Plättchenaggregation wurde in plättchenreichem Plasma durch die turbidimetrische Methode nach Born und Cross untersucht. Die Plättchenaggregation wurde sowohl durch 2µmol/l und 4µmol/l ADP, als auch durch 1µg/ml und 2µg/ml Kollagen induziert.

7.2.1.2 Ergebnis

In dieser Studie wurden sowohl die akuten als auch die chronischen Auswirkungen des Knoblauchtrockenpulvers auf die Fibrinolyse und die Plättchenaggregation überprüft.

Akute Auswirkungen

Wie Tabelle 15 zeigt, steigen „TEFA“ (total euglobulin fibrinolytic activity) und „t-PA“ (tissue plasminogen activator) nach vier Stunden und nach sechs Stunden signifikant an, sowohl nach Knoblauch als auch nach Placeboeinnahme. Die „t-PA:AG“-Level (tissue plasminogen activator antigen) waren nach sechs Stunden nach beiden Einnahmen im Vergleich mit der „baseline“ „TEFA“ signifikant niedriger; der Wert nach der Knoblaucheinnahme war höher als nach Placeboeinnahme, doch der Unterschied ist nicht signifikant. Es wurden keine

signifikanten Veränderungen bei „PAI:Act“-Level festgestellt, weder nach Knoblauch- noch nach Placeboeinnahme.

Die Kollagen-induzierte Plättchenaggregation wurde durch Knoblaucheinnahme geringfügig, doch signifikant beeinträchtigt, sowohl bei einem als auch bei zwei µg (siehe Tabelle 16).

Auch die ADP-induzierte Plättchenaggregation 2µmol/l war nach Knoblaucheinnahme signifikant geringer als der Ausgangswert, jedoch nur nach der Messung nach vier Stunden. Nach der Placeboeinnahme wurde keinerlei Veränderung auf die Plättchenaggregation festgestellt.

Tabelle 15: Results (mean ±SEM) of TEFA, t-PA:Act and t-PA:Ag before (T0) and 2 (T2h), 4 (T4h) and 6 (T6h) h after garlic (G) and placebo (P) ingestion on the first day of the treatment. (Legnani et al., 1993, S.121)

		T0	T2h	T4h	T6h
TEFA	G	321 ± 67	325 ± 121	551 ± 74*	487 ± 51*
	P	233 ± 54	279 ± 73	508 ± 90*	547 ± 115**
t-PA:Act	G	60 ± 21	99 ± 56	241 ± 60*	304 ± 65**
	P	39 ± 11	93 ± 30	247 ± 55*	260 ± 76**
t-PA :Ag	G	3,7 ± 0,4	3,3 ± 0,4	3,5 ± 0,4	3,1 ± 0,3*
	P	3,6 ± 0,3	3,3 ± 0,3	3,2 ± 0,4	2,3 ± 0,2**
Significance versus baseline values : *p≤0,05, **p≤0,01					

Tabelle 16: Results (mean ±SEM) of platelet aggregation induced by different concentrations of ADP and collagen before (T0) and 2 (T2h), 4 (T4h) and 6 (T6h) h after garlic (G) and placebo (P) ingestion on the first day of the treatment. (Legnani et al., 1993, S.121)

	T0	T2h	T4h	T6h
ADP 2µmol/l	85 ± 6	88 ± 9	75 ± 8**	85 ± 7
	84 ± 8	83 ± 9	83 ± 8	80 ± 7
ADP 4µmol/l	99 ± 4	101 ± 3	93 ± 5	93 ± 8
	96 ± 4	94 ± 5	98 ± 5	95 ± 5
Collagen 1µg/ml	92 ± 3	85 ± 2*	74 ± 8*	70 ± 12*
	87 ± 7	87 ± 6	85 ± 6	76 ± 7
Collagen 2µg/ml	97 ± 3	88 ± 2*	84 ± 6*	83 ± 7*
	96 ± 4	92 ± 3	91 ± 3	98 ± 3
Results are expressed as maximal percentage change of light transmission. Significance versus baseline values: *p≤0,05, **p≤0,01				

Chronische Wirkungen

Unter den fibrinolytischen Parametern war der durchschnittliche t-PA:Act Level nach 14 Tagen nach Knoblaucheinnahme verglichen mit der Placeboeinnahme signifikant höher (Tabelle 17).

Bei Messung der Plättchenaggregation (Tabelle 18) war die Knoblaucheinnahme mit einer signifikanten Abnahme der entsprechenden Werte verbunden, sowohl bei ADP 2µmol/l nach 14 Tagen gegenüber 7 Tagen, und bei ADP 4µmol/l nach 7 Tagen gegenüber dem Ausgangswert. Die Werte der Plättchenaggregation die durch Kollagen induziert wurden, waren ebenfalls nach 7 Tagen nach Knoblaucheinnahme im Vergleich zum Placebo signifikant niedriger.

Tabelle 17: Results (mean ±SEM) of TEFA, t-PA:Act and t-PA:Ag before (T0) and after 7 (T7d) and 14 (T14d) days of garlic (G) and placebo (P) treatment. (*Legnani et al., 1993, S.121*)

	T0	T7d	T14d
TEFA (mU/ml)	321 ± 67 233 ± 54	326 ± 87 424 ± 81	312 ± 42 266 ± 48
t-PA:Act (mU/ml)	60 ± 21 39 ± 11	128 ± 54 87 ± 23	141 ± 52# 25 ± 8
t-PA:Ag (ng/ml)	3,7 ± 0,4 3,6 ± 0,3	3,8 ± 0,3 3,0 ± 0,3	3,5 ± 0,5 3,6 ± 0,4
Significance garlic versus placebo: #p ≤0,05			

Tabelle 18: Results (mean \pm SEM) of platelet aggregation induced by different concentrations of ADP and collagen before (T0) and after 7 (T7d) and 14 (T14d) days of garlic (G) and placebo (P) treatment. (Legnani et al., 1993, S.121)

		T0	T7d	T14d
ADP 2 μ mol/l	G	85 \pm 6	85 \pm 9	74 \pm 9
	P	84 \pm 8	85 \pm 6	84 \pm 7
ADP 4 μ mol/l	G	99 \pm 4	93 \pm 6	89 \pm 6
	P	96 \pm 4	100 \pm 4	97 \pm 5
Collagen 1 μ g/ml	G	92 \pm 3	72 \pm 12	75 \pm 11
	P	87 \pm 7	92 \pm 4	89 \pm 6
Collagen 2 μ g/ml	G	97 \pm 3	76 \pm 13	85 \pm 10
	P	96 \pm 4	94 \pm 3	97 \pm 3

Results are expressed as maximal percentage change of light transmission. *Significance ($p \leq 0,05$) versus baseline values ; °significance ($p \leq 0,05$) T14d versus T7d; #significance ($p \leq 0,05$) garlic versus placebo at given time.

In der vorliegenden Studie steigen die gesamten fibrinolytischen Aktivitäten und die t-PA Aktivitäten signifikant an, sowohl nach Knoblauch- als auch nach Placeboeinnahme. Somit kann nicht davon ausgegangen werden, dass eine einzige Knoblaucheinnahme einige Stunden später zu einem Anstieg der fibrinolytischen Aktivität führt.

Andererseits war nach Knoblauchpulvereinnahme die t-PA Aktivität nach 14 Tagen im Vergleich zu einer Placeboeinnahme signifikant höher. Dieses Ergebnis lässt eine langfristige Wirkung vermuten.

Die durch ADP und Collagen induzierte Plättchenaggregation wurde gering, aber dennoch signifikant reduziert, sowohl nach unmittelbarer als auch nach wiederholter Knoblaucheinnahme.

7.2.1.3 Bewertung

In der vorliegenden Studie ist kein Effekt auf die Fibrinolyse und die Plättchenaggregation zugunsten des Knoblauchs nach einer einzigen Einnahme festzustellen. Es gibt jedoch Hinweise auf eine positive Wirkung bei längerfristiger Einnahme.

Die Dauer der Studie ist mit 14 Tagen äußerst kurz, um auf einen langfristigen Effekt bei Knoblaucheinnahme zu schließen. Zusätzlich ist die Teilnehmerzahl mit 10 Personen sehr gering. Ferner fehlt die Angabe, wie viele Personen eine Knoblauchpulvertablette bzw. Placebo erhielten.

Obwohl es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie handelt, scheint es aufgrund oben genannter Mängel sinnvoll, den Evidenzklasse mit IV und den Härtegrad mit C anzugeben.

7.2.2 Aged garlic extract, a Modulator of Cardiovascular risk factors: A dose finding study on the effect of AGE on platelet functions

In früheren Studien wurde die Wirkung von „Aged Garlic Extract“ (AGE) auf den Cholesterinspiegel und den Blutdruck untersucht. Steiner und Li hingegen untersuchten 2001, ob die Plättchenfunktion durch AGE-Aufnahme gehemmt werden kann.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie mit cross-over Design an gesunden Probanden.

7.2.2.1 Material, Probanden und Methodik

34 gesunde männliche und weibliche Probanden wurden 46 Wochen auf die Wirkung von AGE in Dosierungen zwischen 2,4 g pro Tag und 7,2 g pro Tag gegenüber einer gleichen Menge von Placebo untersucht.

Nach einer anfänglich sechs Wochen dauernden „baseline“ (Anfangswertperiode), während der keine Präparate verabreicht wurden, wählte man die Teilnehmer der Studie per Stichprobe aus, um ihnen entweder AGE oder ein Placebo in einer Dosis von drei Kapseln (zu je 800mg) pro Tag für eine Zeit von sechs Wochen zu verabreichen. Nach diesen sechs Wochen wurde die Dosis auf sechs Kapseln (4,8g) pro Tag für weitere sechs Wochen gesteigert. Anschließend folgten sechs Wochen mit einer Dosis von neun Kapseln (7,2g) pro Tag.

Nach diesem ersten Studienabschnitt erfolgte eine Auswaschperiode von zwei Wochen.

Die Probanden wurden anschließend auf das jeweils andere Ergänzungsmittel umgestellt, das sie während des ersten Teils der Studie nicht erhalten hatten und erhielten ebenfalls in Abschnitten von sechs Wochen jeweils drei Kapseln (2,4g), sechs Kapseln (4,8g) und neun Kapseln (7,2g) AGE oder Placebo pro Tag. Eine abschließende zweiwöchige Auswaschperiode schloss die Studie ab.

Alle zwei Wochen wurden den Probanden Blutproben entnommen und auf Plättchenaggregation und –adhäsion untersucht. Teilproben wurden für die Messung des SAC-Levels (S-Allylcystein) bei -18°C aufbewahrt und am Ende der Studie separat ausgewertet.

Die Thrombozytenaggregation wurde mit folgenden Agonisten untersucht:

- Arachidonsäure
- ADP
- Kollagen
- und Epinephrin.

Jede Plättchenstimulanz wurde in verschiedenen Konzentrationen verwendet um die Schwellenwerte für jeden Agonisten zu ermitteln, bei dem die vollständige Aggregation induziert werden würde. Die Schwellenkonzentration einzelner Agonisten diente als Vergleich für die statistische Analyse. Der Arachidonsäurewert wurde verwendet, um auszuschließen, dass die Probanden antientzündungshemmende Präparate eingenommen hatten.

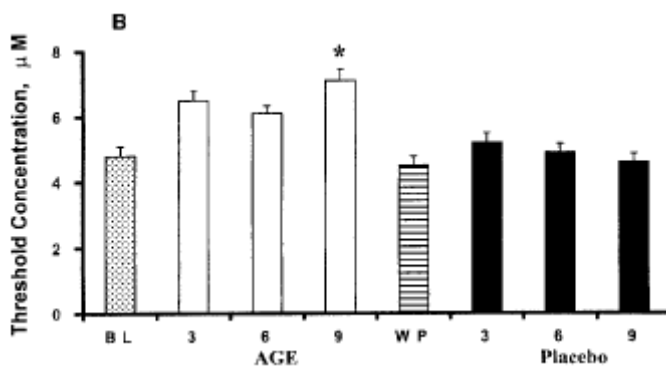
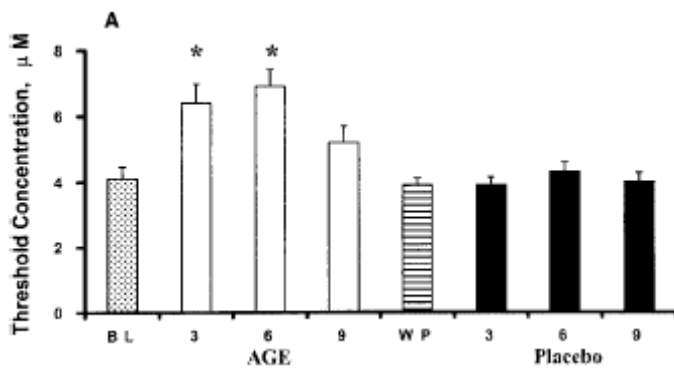
Die Evaluation der Thrombozytenadhäsion erfolgte mit Hilfe einer Durchströmungskammer, deren Oberfläche mit Kollagen, „von-Willebrand-Faktor“ oder Fibrinogen beschichtet war. Der „von-Willebrand-Faktor“ ist ein Protein, das als Trägerprotein des Blutgerinnungsfaktors VIII eine wichtige Rolle bei der Blutstillung spielt.

Die Studie wurde von 28 der 34 Probanden beendet. Die Gründe für das Abbrechen der Studie umfassten Klagen über Magen-Darm-Probleme wie Sodbrennen und Blähungen sowie Klagen über Körpergeruch und allergische Reaktionen. Bei einem Probanden wurde die Studie wegen Nichteinhaltens der Vorgaben abgebrochen. Ein Weiterer musste die Teilnahme wegen Wegzugs beenden.

7.2.2.2 Ergebnis

Die Plättchenaggregation und Adhäsion wurden in zweiwöchigen Intervallen im Verlauf der gesamten Studiendauer gemessen.

Die Schwellenkonzentrationen für Epinephrin (Abbildung 4A) und Kollagen (Abbildung 4B) stiegen während der AGE-Einnahme im Vergleich zur Placebogruppe und zum Ausgangswert mäßig an. Nur bei der höchsten Supplementierung zeigte AGE bei dem Schwellenlevel ADP-induzierter Aggregation einen geringen Anstieg (Abbildung 4B). Die „Kollagen-induzierte“ Aggregation zeigt bei allen drei Dosierungen eine signifikante Erhöhung (Abbildung 4C). Bei allen drei Ebenen (A, B, C) wies die Aggregationsreaktion deutliche Unterschiede im Vergleich zu der „baseline“ und der Placebo-Einnahmen auf.



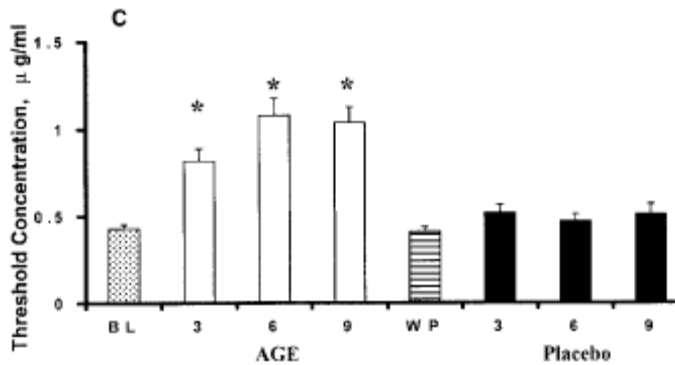


Abbildung 4: Evaluation of threshold concentrations for three different platelet agonists, (A) epinephrine, (B) ADP and (C) collagen. Means \pm 1SEM are presented for baseline period (BL), three different aged garlic extract (AGE) supplementation periods, i.e., 3 (2.4 g), 6 (4.8 g) and 9 capsules/d (7.2 g), washout period (WP) and three placebo periods of 3, 6 and 9 capsules/d. *Significantly different ($P < 0.05$) compared with baseline and placebo values (Steiner et al., 2001, S.981)

Die Plättchenadhäsion an Kollagen, Fibrinogen und der „von-Willebrand-Faktor“ wurde mittels durchschwemmen des gesamten Blutkreislaufs durch eine laminare Durchströmungskammer unter kontrollierten Strömungsverhältnissen untersucht.

Die Adhäsion an Kollagen beschichtete Oberflächen wurde bei allen Probanden bei zwei verschiedenen Schergeschwindigkeiten (shear rates) untersucht. Bei niedrigen Schergeschwindigkeiten ($\sim 30 \text{ s}^{-1}$) (Abbildung 5C) gab es bei einer Einnahme von 4,8 und 7,2 g AGE/d eine geringe, doch signifikante Reduktion der Plättchenadhäsion. Bei hohen Schergeschwindigkeiten (1200 s^{-1}) (Abbildung 5A) hemmte AGE auch die Plättchenanhaftung an Kollagen signifikant, aber nur bei der höchsten Einnahmedosis. Im Vergleich zu den niedrigen Schergeschwindigkeiten hafteten weniger Plättchen an der Kollagenbeschichteten Oberfläche an.

Die Adhäsion an Fibrinogen (Abbildung 5D) wurde bei allen Konzentrationen von AGE signifikant gehemmt. Die Adhäsion an den „von Willebrand-Faktor“ (Abbildung 5B) wurde nur in der höchsten Konzentration (7,2g/d AGE) signifikant gehemmt.

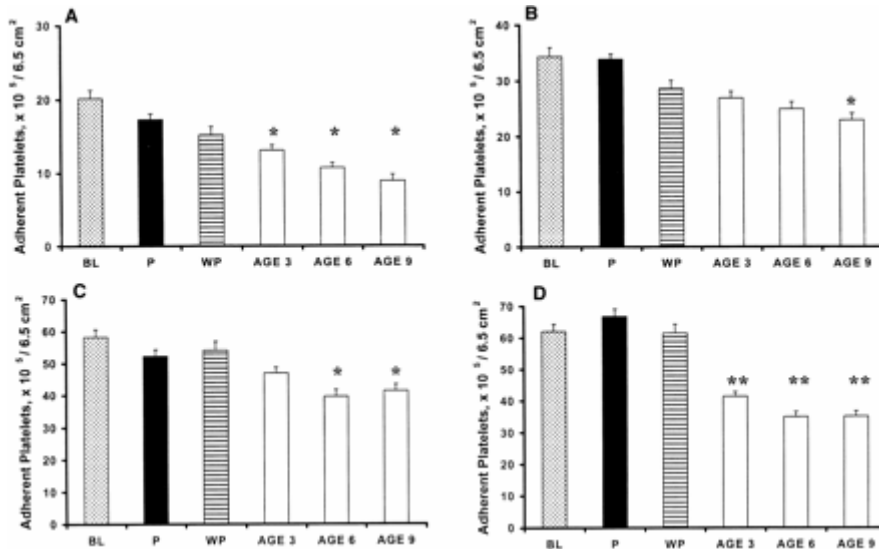


Abbildung 5: Platelet adhesion to (A, C) collagen-, (B) von Willebrand factor- and (D) fibrinogen-coated surfaces. Adhesion to collagen-coated surfaces was conducted at shear rates of (A) 30 s^{-1} and (C) 1200 s^{-1} . Means \pm 1SEM of baseline, placebo, washout, and aged garlic extract (AGE) supplementation periods with 3, 6 and 9 capsules/d are shown. *Significantly different ($P < 0.05$) compared with baseline and placebo period measurements; **significantly different, $P < 0.01$. For adhesion measurements to collagen, $n = 28$; $n = 11$ for von Willebrand factor and $n = 17$ for fibrinogen-coated surfaces. (Steiner et al., 2001, S.982)

Die Messung des SAC-Wertes im Serum wurde bei einer Mehrheit der Versuchspersonen durchgeführt. Bei AGE- Einnahme stieg der SAC-Wert an. Der Spitzenwert wurde bei 4,8g/d AGE ermittelt (Abbildung 6). Es ist interessant, dass die Placebo-Einnahme ebenfalls einen Anstieg des SAC-Wertes hervorrief, der mit Steigerung der Dosierung fortschritt. Die Unterschiede im Vergleich zur baseline waren jedoch nicht signifikant. Bei Abbruch der AGE-Einnahme, d.h. während der Ausschwemmperiode, fiel der SAC-Wert bei allen Personen stark ab.

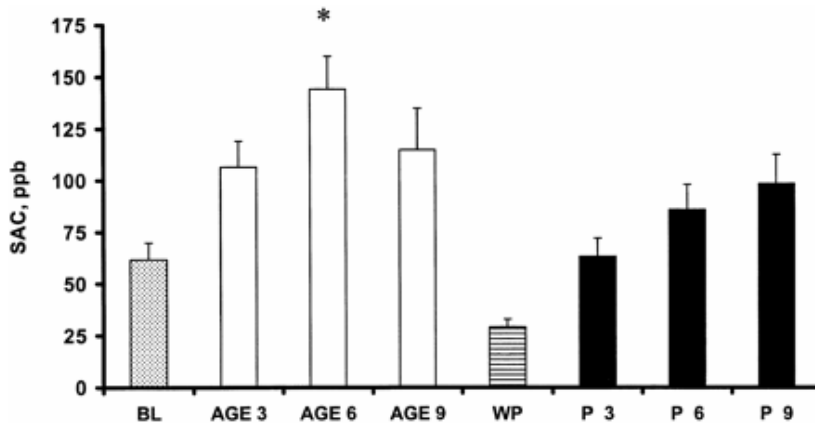


Abbildung 6: Evaluation of serum S-allylcysteine (SAC) levels of 27 study participants. Means \pm 1SEM of baseline, three different supplementation levels of aged garlic extract (AGE) (3, 6 and 9 capsules/d), washout period and placebo administration period are shown. *Significant difference between baseline and placebo periods, $P < 0.05$. (Steiner *et al.*, 2001, S.982)

7.2.2.3 Bewertung

Hauptergebnisse dieser Studie sind, dass eine Einnahme von AGE zu einer Reduzierung der Thrombozytenaggregation führt. Ebenfalls konnte eine Reduktion der Plättchenadhäsion an Collagen und Fibrinogen festgestellt werden. Dagegen konnten keine positiven Auswirkungen von AGE an den „von-Willebrand-Faktor“ diagnostiziert werden.

Die Messung von SAC im Blut gibt einen Hinweis, dass mindestens einer der Hauptbestandteile von AGE vom menschlichen Darm absorbiert wird. Aufgrund des Studiendesigns kann die Evidenzklasse mit Ib und der Härtegrad mit A angegeben werden.

7.2.3 Effect of ingestion of raw garlic on serum Cholesterin, clotting time and fibrinolytic activity in normal subjects

Gadkari J.V. und Joshi V.D. untersuchten 1993 die Auswirkungen von rohem Knoblauch auf den Serumcholesterin-Spiegel, die fibrinolytische Aktivität und die Gerinnungszeit an 50 gesunden Probanden.

7.2.3.1 Material, Probanden und Methoden

Die vorliegende Studie wurde an 50 gesunden Medizinstudenten (Altersgruppe 17-22 Jahre) durchgeführt, die laut eigener Aussage niemals zuvor Knoblauch eingenommen hatten. Die Teilnehmer wurden in zwei Gruppen eingeteilt: 30

Studenten bildeten die Versuchsgruppe, die restlichen 20 eine Kontrollgruppe. Allen Teilnehmern wurden in nüchternem Zustand Blutproben entnommen. Die Gerinnungszeit, der Serumcholesterinwert und die fibrinolytische Aktivität wurden bestimmt.

Anschließend erhielten die Personen der Versuchsgruppe zwei Monate lang täglich 10g rohen Knoblauch vor dem Frühstück. Am Ende dieses Zeitraums wurden von allen Teilnehmern im nüchternen Zustand erneut Blutproben entnommen und die obigen Parameter nochmals bewertet.

7.2.3.2 Ergebnisse

Nach Angabe der Autoren blieb das Körpergewicht der Probanden unverändert. Ferner wurden keine Nebenwirkungen des Knoblauchs festgestellt.

Die Ergebnisse der verschiedenen biochemischen Parameter sind in Tabelle 19 abgebildet. Bei der Kontrollgruppe gibt es keine signifikanten Veränderungen beim Serumcholesterin, der fibrinolytische Aktivität oder der Gerinnungszeit. Wohingegen bei der Versuchsgruppe während der zweimonatigen Einnahme von rohem Knoblauch eine signifikante Abnahme beim Serumcholesterin, einen signifikanten Anstieg bei der fibrinolytischen Aktivität und einen signifikanten Anstieg bei der Gerinnungszeit festzustellen war.

Tabelle 19: Effect of raw garlic on serum Cholesterin, fibrinolytic activity and clotting time.

All values represent Mean±SEM. ^{NS}: not significant. *p<0,001 (Gadkari et al., 1991, S.129)

Parameter	Controll Group (n=20)		Expermental group (n = 30)	
	Initial	After 2 Month	Initial	After 2 month
Cholesterol (mg%)	212,0 ± 17,3	212,0 ^{NS} ± 16,4	213,3 ± 18	180,0* ± 20
Euglobulin clot lysis time (hr)	4,03 ± 0,74	4,00 ^{NS} ± 0,70	4,17 ± 0,33	3,26* ± 0,31
Clotting time (min)	4,14 ^{NS} ± 0,88	4,15 ± 0,86	5,02* ± 0,98	4,13 ± 1,00

7.2.3.3 Bewertung

Die vorliegende Studie zeigt eine signifikante Abnahme des Serumcholesterins, einen signifikanten Anstieg bei der Gerinnungszeit und der fibrinolytischen Aktivität nach der Einnahme von rohem Knoblauch während der zwei

Versuchsmonate. Hieraus leiten die Autoren der Studie die Annahme ab, dass Knoblauch ein probates Mittel bei der Prävention der Arteriosklerose sein kann.

Die Durchführung der Studie wird nur sehr knapp beschrieben. Es bleibt fraglich, unter welchen Kriterien die Auswahl der Probanden erfolgte, ob Voruntersuchungen bezüglich des Gesundheitszustandes erfolgten und ob Medikamente eingenommen wurden. Ebenfalls unklar bleibt das Geschlecht der jeweiligen Teilnehmer und ob eine Kontrolle der Knoblaucheinnahme erfolgte. Unerwähnt bleiben auch die Frage nach der Art und Weise der Bestimmung der medizinischen Parameter sowie das etwaige Auftreten von Nebenwirkungen.

Aufgrund des mangelhaften Studiendesigns und der Studiendurchführung ist für die Studie die Evidenzklasse IV und der Härtegrad mit C anzugeben.

8 Schlussfolgerung

Kardiovaskuläre Krankheiten sind die häufigste Todesursache in den Industrienationen. Es wird in zunehmendem Maße erkannt, dass gewisse natürliche Substanzen eine Möglichkeit bieten, eine Reihe von kardiovaskulären Risikofaktoren zu reduzieren. Bioaktive Substanzen werden vorwiegend im Bereich der Prävention eingesetzt. Die Verwendung solcher Stoffe hat sich in den letzten Jahren weiter verbreitet, zweifellos durch den Glauben befördert, dass natürliche Substanzen geringere Nebeneffekte als Pharmazeutische Mittel haben könnten. Andererseits werden von der Pharmaindustrie eindeutige Wirksamkeitsnachweise erbracht. Die Versuche mit natürlichen Substanzen hingegen lassen eine entsprechende Eindeutigkeit häufig vermissen. Allerdings haben diese Produkte den Vorteil der Apotheken- und Rezeptfreiheit und zudem einer guten Verfügbarkeit im Handel. Knoblauch und daraus hergestellte Präparate stellen ein Beispiel für solche natürlichen Substanzen dar, von denen angenommen wird, dass sie günstige Wirkungen auf die Prävention der Arteriosklerose besitzen (*Tattelman, 2005, S.106; Amagase, 2006, S. 716*).

8.1 Diskussion der Studien

Knoblauch wurde intensiv in in-vitro- Tests, in Tierversuchen sowie Versuchen an Probanden auf seine möglichen vielfältigen medizinischen Wirkungen hin untersucht. Die Qualität und Methodik der Studien, die mit Personen durchgeführt wurden, ist unterschiedlich. Dies macht Vergleiche zwischen den Studien schwierig.

Teils sind sie nicht ausreichend verblindet, und von nur von kurzer Laufzeit. Einige haben nur eine kleine Anzahl von Patienten. Viele Studien werden nicht ausreichend kontrolliert. Des Weiteren werden verschiedene Knoblauchpräparate in unterschiedlichen Dosierungen mit unvorhersehbarer Freisetzung von aktiven Inhaltsstoffen verwendet. Diese Tatsachen, sowie zum Teil kontroverse Ergebnisse führen dazu, dass die Wirksamkeit des Knoblauchs seit Jahren in der Diskussion steht (*Tattelman, 2005, S.104; Kasper, 2004, S.323; Kik et al, 2001, S.60*).

Für die Bewertung der Qualität und Aussagekraft der vorliegenden Studien wurde das Evidenzklassenschema verwendet. Im Rahmen dieser Arbeit wurden sechs Studien untersucht, die zu zwei Risikofaktoren der Arteriosklerose (Hyperlipidämie und thrombogene Risikofaktoren) durchgeführt wurden. Die Einnahmeform des Knoblauchs entsprach Knoblauchsupplementen und Knoblauch frisch oder gegart. Im Zusammenhang mit der Fragestellung ergab sich allerdings bei der Recherche, dass nur wenig entsprechende Studien vorliegen. Aus den verfügbaren Studien wurden daher je drei Studien zur cholesterinsenkenden Wirkung und drei Studien zur antithrombotischen Wirkung vorgestellt, davon sind jeweils zwei mit Knoblauchpräparaten und eine mit Knoblauch frisch oder gegart durchgeführt worden. Methodisch besser wäre ein Vergleich von Studien zu einem Risikofaktor mit einer Darreichungsform (Knoblauch frisch, Knoblauch gegart, Knoblauchöl, Knoblauchpulver, Ölmazerat oder „Aged Garlic Extract“) gewesen. Dies war aufgrund der geringen Auswahl an adäquaten Studien jedoch nicht möglich.

Die vorgestellten Studien sind in die Evidenzklassen I bis IV einzuordnen. Bezüglich der präventiven Wirkung von Knoblauch zeigen sie ein mannigfaltiges Bild.

Die Metaanalyse, die Daten von vielen Versuchen zum Gesamtcholesterinspiegel zusammengefasst hat, versucht zu einem Ergebnis hinsichtlich der Wirksamkeit von Knoblauchzubereitungen zu gelangen. Aufgrund der unterschiedlichen Art der Ergänzungsmittel und der relativ kurzen Laufzeit der Studien ist es schwierig endgültige Schlussfolgerungen zu ziehen und eine Einnahmeempfehlung auszusprechen: Das Ergebnis der Analyse deutet allerdings darauf hin, dass Knoblauchpräparate gegenüber Placebo bei der Verringerung des Gesamtcholesterinspiegels überlegen sind.

Zu einem durchweg positiven Ergebnis gelangt die Studie 5.1.3. Hier wird aufgezeigt, dass eine regelmäßige Einnahme von Knoblauch und Zwiebeln eine günstige Auswirkung auf die Beibehaltung eines niedrigen oder normalen Gesamtcholesterinspiegels hat.

Dagegen lässt die Studie 5.1.2 darauf schließen, dass Knoblauchpulver-Tabletten keinen Einfluss auf den Gesamtcholesterinspiegel, ebenso auf den HDL- und LDL-Wert, den systolischen und diastolischen Blutdruck und die Pulswellen-

geschwindigkeit haben. Einzig eine nahezu signifikante Abnahme in der Triglyceridkonzentration ist erwähnt.

Die drei in Kapitel 5.1 dargestellten Studien zur antithrombotischen Wirkung zeigen eine mäßige aber signifikante Abnahme in der Thrombozytenaggregation bei Knoblauch (Präparate und frischer Knoblauch) im Vergleich mit einer Placeboeinnahme.

Zwei der Studien sind aufgrund zahlreicher Mängel in die Evidenzklasse IV einzustufen (5.1.2 und 5.2.3) und besitzen aufgrund dessen eine geringe Aussagekraft. Lediglich die Studie 5.2.2 ist in die Evidenzklasse Ib einzuordnen und kann hier für eine Aussage die Wirksamkeit betreffend, herangezogen werden.

Die Daten der vorliegenden Studien reichen nicht aus, um endgültige Schlüsse bezüglich des Knoblaucheffektes auf die Prävention der Arteriosklerose zu ziehen. Abgesehen von den teilweise kontroversen Ergebnissen, sind die Studien zusätzlich mit zahlreichen Mängeln behaftet. So ist in vier der sechs Studien die Teilnehmerzahl sehr gering (6.1.2, 5.2.1, 5.2.2, 5.2.3) und in nur einer Studie (5.1.2) wird das Problem einer ausreichenden Verblindung dargestellt. In dieser ist die Verblindung der Probanden aufgrund des Knoblauchgeruchs bei Einnahme des Präparates fehlgeschlagen. Es ist zu vermuten, dass dieses Problem auch bei den anderen Versuchen vorlag. In 5.2.2 wird „Aged Garlic Extract“ verwendet. In der Literatur wird dieses Präparat meistens als „beinahe geruchsneutral“ beschrieben. In vorliegendem Fall jedoch, wird darauf nicht näher eingegangen. Knoblauch und Knoblauchzubereitungen mögen teilweise geringe, positive, kurzfristige Effekte auf Blutlipide und Thrombozytenaggregation ausüben, ob diese Auswirkungen über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten werden können, bleibt bisher unklar.

Insgesamt kann festgestellt werden, dass die Wirkung von Knoblauch und Knoblauchzubereitungen auf die Arteriosklerose weiterer Untersuchungen bedarf. Große, längerfristige, vollkommen blinde, und gut kontrollierte Studien die standardisierte Knoblauchpräparate in einheitlichen Dosierungen mit bekannten aktiven Komponenten verwenden, sind erforderlich. Auch zu frischem Knoblauch,

die einfachste und kostengünstigste Variante fehlen neuere wissenschaftliche Publikationen mit oben genannten Kriterien.

Um dieses Ziel zu erreichen, ist es notwendig, dass die aktiven Bestandteile der einzelnen Präparate ermittelt werden und dass Placebos entwickelt werden, die in der Lage sind, den Knoblauchgeruch zu simulieren und eine adäquate Verblindung zu liefern. Um eine längerfristige Wirkung messen zu können, sind gut gestaltete Studien notwendig, die eine Laufzeit von mindestens 6 Monaten aufweisen.

Unter diesen Voraussetzungen wäre eine glaubwürdige Einschätzung von Knoblauch und Knoblauchpräparaten auf die Prävention der Arteriosklerose möglich, auch wenn hierbei zu bedenken ist, dass es sich bei der Arteriosklerose um eine Erkrankung multifaktoriellen Ursprungs handelt und eindimensionale Strategien zur Prävention unrealistisch sind.

8.2 Einnahmeempfehlungen

„Für viele sekundäre Pflanzenstoffe gibt es nur unzureichende Daten über deren Gehalt in Lebensmitteln, die Bioverfügbarkeit, den Transport und die Metabolisierung. Die Wirkmechanismen sind bestenfalls teilweise geklärt, und die Kriterien für eine optimale Zufuhr sind nicht bekannt. Des Weiteren sind für einige von ihnen konzentrationsabhängig auch toxische Wirkungen nachgewiesen worden“ (*D_A_CH, 2001, S.220*).

Eine zuverlässige wissenschaftliche Basis für Sulfide ist derzeit jedoch weder für Zufuhrempfehlungen noch für Zufuhrbeschränkungen vorhanden.

Obgleich es keine allgemein gültige Einnahmeempfehlungen für Knoblauch gibt, schlägt das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in der Monographie E von 1988 für *Alii sativi bulbus* vor, dass eine regelmäßige Einnahme von 3-4 Knoblauchzehen täglich bzw. ca. 4 g intakter Knoblauch zur Unterstützung diätetischer Maßnahmen bei erhöhten Blutfettwerten und zur Vorbeugung altersbedingter Gefäßerkrankungen eingesetzt werden kann.

Die europäische Expertenrunde änderte die Empfehlung 1997 leicht ab. Demnach ist Knoblauch sinnvoll zur Vorbeugung gegen Arteriosklerose, zur Behandlung von erhöhten Blutfettwerten und zur Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes.

Die empfohlene Dosierung bei ESCOP liegt bei 600-900 mg Knoblauchpulver pro Tag, das entspricht etwa 2,7g frischen Knoblauchs oder zwei bis drei Zehen. Die in der Monographie E vorgeschlagene Dosis wurde so geringfügig nach unten korrigiert (<http://www.pta-forum.de/index.php?id=21&type=0>, 23.03.07).

Gewöhnlich vorgeschlagene Dosierungen in der Literatur für Erwachsene sind 4 g (das entspricht drei bis vier Zehen) roher Knoblauch am Tag, alternativ täglich zwei bis drei Tabletten getrocknetes Knoblauchpulver a 300mg (Standardisiert mit 1,3% Alliin oder 0,6% Allicingehalt) oder 7,2g AGE pro Tag (Tattelman, 2005, S.105).

Fazit

Ungeachtet der dargelegten Mängel bezüglich der wissenschaftlichen Beweislage bei Knoblauch, kann die Rolle von Knoblauch in der Volksmedizin nicht außer Acht gelassen werden. Wie in Kapitel 2.1 beschrieben, kann Knoblauch hier auf eine lange Historie zurückblicken. So wird er seit Jahrtausenden zur Vorbeugung und Behandlung unterschiedlicher Leiden, wie auch zur Vorbeugung der Arteriosklerose verwendet.

Aufgrund der derzeitigen Datenlage kann zwar, wie bereits ausführlich erörtert, eine Empfehlung bezüglich der präventiven Wirkung von Knoblauch auf die Entstehung der Arteriosklerose nicht ausgesprochen werden. Gleichwohl lassen zahlreiche Indizien in den durchgeführten Studien eine gesundheitsfördernde Wirkung vermuten. So kann abschließend zumindest ein Verweis auf die Deutsche Gesellschaft für Ernährung gegeben werden. Sie geht davon aus, dass sekundäre Pflanzenstoffe an der präventiven Wirkung bei einer hohen Gemüse- und Obstzufuhr beteiligt sind. Eine vollwertige Ernährungsweise nach den Regeln der DGE, die reich an Obst, Gemüse und Kräutern – inklusive des Knoblauchs – ist, stellt eine gute Wahl dar, sich gesund zu ernähren, sowohl Leistung und Wohlbefinden zu fördern und das Risiko für die Entstehung arteriosklerotischer Erkrankungen zu senken, den guten Geschmack der Knolle als positiven „Nebeneffekt“ nicht zu vergessen (D_A_CH, 2001, S.221; Tattelman, 2005, S.106; http://www.dge.de/pdf/10_Regeln_der_DGE.pdf, 20.03.07).

9 Zusammenfassung

Knoblauch wird seit Jahrtausenden medizinisch genutzt. In nahezu jeder frühgeschichtlichen Zivilisation, wie beispielsweise im alten Indien, Ägypten, Rom, China und Japan galt Knoblauch als Teil therapeutischer Anwendungen für eine Reihe von Leiden. Aufgrund dieser alten medizinischen Überlieferungen zählt Knoblauch zu den volkstümlichen Heilmitteln. Aber kann Knoblauch einen festen Platz in der Prävention der Arteriosklerose einnehmen? Die Gültigkeit dieser historischen Heilkunde in Bezug auf die Arteriosklerose wird seit Jahren kritisch mit Hilfe von in-vitro-Versuchen, Tierversuchen und epidemiologischen Versuchen ausgewertet.

Wissenschaftler haben eine Reihe von bioaktiven Substanzen in Knoblauch entdeckt, die sich in wasserlösliche und fettlösliche schwefelhaltige Substanzen kategorisieren lassen. Doch auch andere Inhaltsstoffe des Knoblauchs stehen in der Diskussion heilbringende Eigenschaften zu besitzen. Die Bioverfügbarkeit einzelner Substanzen ist noch umstritten und bedarf noch weiterer Forschung.

Dass Knoblauch und Knoblauchpräparate präventive Effekte auf Risikofaktoren - in dieser Arbeit Cholesterinspiegel und thrombotische Faktoren – der Arteriosklerose ausüben, ist bis jetzt in wissenschaftlichen Studien noch nicht eindeutig belegt. Auch wenn in einigen Studien ein positiver Rückschluss gezogen wird, haben sie oft aufgrund methodischer und statistischer Mängel eine nur geringe Aussagekraft.

Bis weitere aussagekräftige Untersuchungen vorliegen, kann zu Knoblauch und Knoblauchzubereitungen keine Einnahmeempfehlung zur Prävention der Arteriosklerose ausgesprochen werden. Jedoch kann er ihm Rahmen einer vollwertigen Ernährungsweise nach den Regeln der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) unterstützend eingenommen werden.

Abstract

Garlic has been used medicinally since antiquity. In virtually every early civilisation known, such as ancient India, Egypt, Rome, China and Japan, garlic was part of the therapeutic regimen for a variety of maladies. Therefore, the ancient medicinal tradition of garlic use would qualify it as a folk medicine. But is garlic an alternative to established methods of disease prevention? The validity of ancient medicine is now being evaluated critically in in-vitro models, animal models, and human populations.

Scientists have identified a number of bioactive sulfuric-substances in garlic that are water soluble and fat soluble. If the other components of garlic possess values of medical use is being debated. The biological availability of single substances is not yet known and requires further investigation.

The garlic is effective in reducing risk factors – in this degree dissertation the cholesterol level and thrombotic factors – of arteriosclerosis has not yet been supported by scientific studies. Because of methodical and statistical deficiencies the positive results of some studies do not provide a strong basis.

Until further clinical studies are made no nutritional recommendation can be given for the prevention of arteriosclerosis.

However garlic can be taken as part of a well balanced diet as outlined by the DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung).

10 Literatur

- Amagase H.:** Clarifying the Real Bioactive Constituents of Garlic in: Journal of Nutrition 136 (2006) S.716-725
- Amagase H. et al.:** Intake of Garlic and Its Bioactive Components, in: Journal of Nutrition 131 (2001) S.955-962
- Banerjee S.K.; Maulik S.K.:** Effect of garlic on cardiovascular disorders: a review, in: Nutrition Journal 1(2002)4 S.1-4
- Biesalski H.-K., et.al.:** Ernährungsmedizin, Stuttgart (Verlag Thieme) 2004
- Block E.:** Die Chemie von Knoblauch und Zwiebel, in: Spektrum der Wissenschaft, 05 (1985) S. 66-72
- D_A_CH:** Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, Frankfurt (Verlag Umschau/Braus) 2000
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.:** Ernährungsbericht, Bonn (2004)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.– info:** Evidenz-basierte Leitlinien, Bonn 9 (2002) S. 134
- Die Bibel –** oder die heilige Schrift des Alten und Neuen Testaments nach der Übersetzung Martin Luthers, Stuttgart (Verlag Biblia-Druck) 1984
- Diehm C., Allenberg J.-R., Nimura-Eckert K.:** Farbatlas der Gefäßkrankheiten, Berlin (Verlag Springer) 2004
- Elmadfa I., et al.:** Die große GU Nährwert Kalorien Tabelle, München (Verlag Gräfe und Unzer) 2001
- Gadkari JV, Joshi VD.:** Effect of ingestion of raw garlic on serum Cholesterin, clotting time and fibrinolytic activity in normal subjects, in: Journal of postgraduate medicine 37 (1991) 3 S.128-131
- Gassmann B. a):** Knoblauch – Lebensmittel oder Modedroge? in: Ernährungs-Umschau 39 (1992) 10 ; S.415-S.418
- Gassmann B. b):** Knoblauch – Lebensmittel oder Modedroge? in: Ernährungs-Umschau 39 (1992) 11; S.444 – S.448
- Geisler L.:** Innere Medizin – Lehrbuch für Pflegeberufe, Stuttgart (Verlag W. Kohlhammer) 2002
- Kasper H.:** Ernährungsmedizin und Diätetik, München (Urban & Fischer) 2004

- Kelm M., Strauer B.E.:** Endotheliale Dysfunktion, in: Der Internist Volume 40, Nr. 12 (1999) S.1300-1307
- Kik C., Kahane R., Gebhardt R.:** Garlic and health, in: Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases, 11 (2001) 4, S.57-65
- Klipstein-Grobusch et al.:** Einfluss von Lebensstilfaktoren auf die Verwendung von Supplementen in der Brandenburger Ernährungs- und Krebsstudie, in: Zeitschrift für Ernährungswissenschaft 37 (1998) S.38-46
- Koch H.-P.:** Epidemiologie der Knoblauchforschung, in: Deutsche Apotheker Zeitung 132 (1992) 40, S. 2103-2106
- Koch, H. P.:** Der polare Trockenextrakt und das etwas andere Wirkprinzip in: Pharmazeutische Zeitung, 144 (1999), S. 2735 – 2738
- Koch H.-P., Hahn G.:** Knoblauch – Grundlagen der therapeutischen Anwendung von *Allium sativum* L., München (Verlag Urban & Schwarzenberg) 1988
- Koch H.-P., Lawson L. D.:** Garlic – The Science and Therapeutic Application of *Allium sativum* L. and Related Species, Baltimore (Verlag Williams & Wilkins) 1996
- Koch H.-P.:** Der lange Weg zum „geruchlosen Knoblauch“, in: Pharmazie in unserer Zeit 25(1996)4 (S.186-191)
- Konvička O.:** Knoblauch (*Allium sativum* L.), Buchholz (Verlag Konvička – Olomouc) 2001 (1998) 33, S.1780-1782
- Kreuzer J., Tiefenbacher C.:** Arteriosklerose, Stuttgart (Verlag Thieme) 2003
- Lasek R., Müller-Oerlinghausen B.:** Evidence Based Medicine: Ein neues Zeitalter der Medizin?, in: Deutsches Ärzteblatt 95 (1998) S.1780-1782
- Legnani et al:** Effects of a dried garlic preparation on fibrinolysis and platelet aggregation in healthy subjects, in: Arzneimittel-Forschung 43 (1993) S. 119-122
- Löwel H.:** Koronare Herzkrankheiten und akuter Myokardinfarkt, Berlin (Hrsg. Robert Koch Institut) 2006
- Pschyrembel:** Klinisches Wörterbuch, Berlin (Verlag de Gruyter) 1994
- Rahman K., Lowe G.:** Garlic and Cardiovascular Disease: A Critical Review in: Journal of nutrition 136 (2006) S.736-740

- Rivlin R.S.:** Historical Perspective on the Use of garlic, in: Journal of Nutrition 131 (2001) S.951-954
- Sainani G.S. et al.:** Effect of dietary garlic and onion on serum lipid profile in Jain community, in: Indian Journal of Medicine Research 69 (1979) S. 776-780
- Schwandt P., Richter W.O., Parhofer K.G.:** Handbuch der Fettstoffwechselstörungen, Stuttgart (Verlag Schattauer) 2000
- Steiner M., Li W.:** Aged garlic extract, a Modulator of Cardiovascular risk factors: A dose finding study on the effect of AGE on platelet functions, in: Journal of nutrition 131 (2001) S. 984-2001
- Stevinson C., et al.:** Garlic for Treating HyperCholesterinemia – A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials, in: Annals of Internal Medicine 133 (2000) S.420-429
- Tattelman E.:**Health Effects of Garlic, in: American Family Physician 72 (2005) 1 S.103-106
- Teuscher, E.:** Gewürzdrogen, Stuttgart (Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH) 2003
- Teutloff G.:** Knoblauch, eine Pflanze mit breitem Wirkspektrum, in: Unterricht Biologie 309 (2005) S. 21-27
- Turner B. Mølgaard C., Marckmann P.:** Effect of garlic (*Allium sativum*) powder tablets on serum lipids, blood pressure and arterial stiffness in normo-lipidaemic volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, in: British Journal of Nutrition 92 (2004) S.701-706
- Wächterhäuser A., Stein J.:** Ernährung bei Störungen des Lipidstoffwechsels, in: Ernährungs-Umschau 51 (2004) 4 S.144-148
- Wahrburg U., Assmann G.:** Cholesterin – Wozu wir es brauchen und wann es krank macht, , München (Verlag C.H. Beck) 1999
- Watzl B.:** Sulfide in: Ernährungs-Umschau 49 (2002)12 S.493-496
- Watzl B., Leitzmann C.:** Bioaktive Substanzen in Lebensmitteln, Stuttgart (Verlag Hippokrates) 2005

Internetquellen

Arginin, eine Aminosäure mit zentraler und vielfältiger Bedeutung:

<http://www.arginin.forschungsinitiative-gesundheit.de/>, 09.03.07

Bayerisches Landesanstalt für Landwirtschaft:

http://www.lfl.bayern.de/iem/obst_gemuese/06755/linkurl_0_9.pdf (02.01.07)

Centre of evidenz-based medicine:

http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp (09.01.07)

Definition Arteriosklerose:

<http://wwwcs.uni-paderborn.de/fachbereich/AG/agdomik/visualisierung/vis-vl-ss98/anmerkungen/arteriosklerose/arteriosklerose.htm> (25.03.07).

Einnahmeempfehlung Knoblauch

<http://www.pta-forum.de/index.php?id=21&type=0> (23.03.07)

Evidenzbasierte Medizin – Definition und Hintergrund:

<http://www.cochrane.de/de/ebhc.htm> (09.02.07)

Garlic

www.chiro.org/nutrition/garlic.shtml#Enlist_Garlic (20.02.07)

Garlic – 4 varieties for health:

http://www.chiro.org/nutrition/FULL/Garlic_4_Varieties.shtml (20.02.07)

Knoblauch – Drei Zehen täglich:

<http://www.pta-forum.de/index.php?id=21&type=1> (05.02.07)

Knoblauch – chemische Aspekte

www.uni-bayreuth.de/departments/ddchemie/umat/knoblauch/knoblauch.htm
(20.10.06)

Knoblauchallergie:

[http://www.was-wir-essen.de/forum/index.php/forum/showExpMessage/id/14671/page1/2/searchstring/\(30.12.06\)](http://www.was-wir-essen.de/forum/index.php/forum/showExpMessage/id/14671/page1/2/searchstring/(30.12.06))

Hypertonie

<http://www.gbe-bund.de/glossar/Hypertonie> (10.01.07)

Hypertonie Landesärztekammer Berlin

http://www.akdae.de/35/74_Hypertonie_2004_2.Auflage.pdf (25.03.07)

Leitlinien:

<http://www.leitlinien.de/leitlinienqualitaet/manual/kap05recherche/view> (11.02.07)

Nährwertangaben Knoblauch:

EBISpro für Windows, 2005 Dr. J. Erhardt, Version 7.0, Lizenziert für HAW
Hamburg

Oxford center of evidenz-based medicine 2001:

http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels

Schweizer Medizinisches Forum:

http://www.medicalforum.ch/d/set_archiv.html (02.01.07)

The phytochemistry of herbs:

<http://www.herbalchem.net/GarlicIntroductory.htm> (04.01.06)

10 Regeln der DGE:

http://www.dge.de/pdf/10_Regeln_der_DGE.pdf, 20.03.07).

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich vorliegende Diplomarbeit ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Reinbek, den 10.04.07

Susanne Kahl