

# Das NAC-Protokoll

S. Peribsen, M. MacLir\*

Eine natürliche Pilzbekämpfung und immunmodulierendes Protokoll

## Einführung

*Pilzinfektionen und ihre Toxine (Mykotoxine genannt) können maßgeblich zu Entzündungen im Körper beitragen. Als Folge dieser Entzündungen können sie verschiedene Erkrankungen, darunter auch Autoimmunerkrankungen, verursachen oder verschlimmern.*

*Relevante Links zu wissenschaftlichen Artikeln werden im Laufe der Zeit angezeigt und aufgelistet, sodass Sie für weitere Informationen auf den Link klicken können.*

*Darüber hinaus steht am Ende des Dokuments sowohl für Forscher als auch für Kliniker eine detailliertere wissenschaftliche Übersicht der Protokollverbindungen zur Verfügung.*

*Pilzinfektionen und ihre Mykotoxine werden bei der Symptombehandlung und der Behandlung von Krankheiten stark unterbewertet. Dieses natürliche Protokoll konzentriert sich auf die wirksame Beseitigung von Pilzinfektionen und die Modulation der Immunantwort, um die Ergebnisse zu verbessern.*

## Häufige Pilzinfektionen

Häufige Pilzinfektionen sind *Candida*, *Aspergillus* und *Kryptococcus* Arten. Bis vor kurzem wurden diese Pilze als Kommensalen oder als gewöhnlicher Bestandteil des Bioms betrachtet und allgemein als harmlos angesehen.

Neuere Forschungen zeigen, dass ihre Nebenprodukte (oder Metabolite) krebserregend, entzündungsfördernd und sogar DNA-mutagen sein können [1].

Diese Nebenprodukte oder Mykotoxine werden häufig im Körper gemessen und eine regelmäßige Exposition erfolgt sowohl durch Nahrungsmittelkontamination [2] als auch durch das Einatmen von Sporen [3] zu Hause und im Freien.

Durch die Reduzierung des Ausmaßes von Pilzinfektionen und ihrer Mykotoxine können wir die entsprechende Entzündungsreaktion im Körper verringern und die Homöostase für eine verbesserte Immunität fördern.

## Ein natürliches Anti-Pilz-Protokoll

Dieses natürliche Protokoll besteht aus drei Komponenten: N-Acetylcystein (NAC), Oreganoöl (OO) und Schwarzkümmelöl (BSO).

Alle 3 Komponenten wirken sicher und effektiv bei der Reduzierung von Pilzinfektionen und unterstützen den Entgiftungsprozess des Körpers. Ein Teil des Prozesses zur Beseitigung von Pilzinfektionen im Körper befasst sich mit dem Zelltod von Krankheitserregern, die Giftstoffe und Nebenprodukte freisetzen, die der Körper durch Entgiftung beseitigen muss. Dieser Prozess findet in Leber und Nieren statt. Während dieses Reinigungsprozesses wird ein **Jarisch-Herxheimer-Reaktion** ist üblich [4].

Diese Reaktion kann verschiedene Symptome wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Magen-Darm-Beschwerden oder

sogar erkältungsähnliche Symptome. Diese notwendige Linderung ist erforderlich, um schädliche Pilzinfektionen zu beseitigen.

Insgesamt kann es 2 bis 4 Monate dauern, bis eine deutliche Verbesserung von Gesundheit und Wohlbefinden eintritt. Im Laufe der Zeit werden Entgiftungserscheinungen auftreten und wieder verschwinden. Normalerweise bemerkt man im Laufe der Zeit kleine Verbesserungen, und das kann ein Ansporn sein, den Prozess abzuschließen.

Der Vorgang dauert länger, da es, je nach Pilz, zu einer Infektion der Lunge, des Magen-Darm-Trakts, der oberen Atemwege, der Rückenmarksflüssigkeit, der Synovialflüssigkeit in den Gelenken, verschiedener Gewebe und Organe und sogar des Gehirns selbst kommen kann.

Ein weiterer Faktor, der diesen Prozess verzögert, sind Biofilme. Was man normalerweise als Plaque auf den Zähnen bezeichnet, ist ein Beispiel für Biofilme. 80 % der Krankheitserreger, die Sie bekämpfen, leben in diesen Biofilmen. Dadurch werden sie vor dem Immunsystem geschützt.

Es kann einige Zeit dauern, bis Biofilme abgebaut werden, aber alle drei Komponenten des Protokolls dienen diesem Zweck. Die Krankheitserreger, auf die sich dieses Protokoll konzentriert, sind sowohl pathogene Pilze als auch Bakterien. Beide können die Ursache für eine Dysbiose oder ein Ungleichgewicht in Ihrem Darmbiom sein, was zu verschiedenen Problemen führen kann [5].

## Das NAC-Protokoll

### Morgen

- 600 mg NAC
- Oreganoöl (40 mg Carvacrol)
- Schwarzkümmelöl (1 Teelöffel)

### Nacht

- 600 mg NAC
- Oreganoöl (40 mg Carvacrol)
- Schwarzkümmelöl (1 Teelöffel)

\*mit Beiträgen von SC

## Das NAC-Protokoll

Nehmen Sie die Einnahme mindestens zwei Monate lang täglich vor und warten Sie drei Wochen, in denen keine Abklingsymptome auftreten, bevor Sie die Einnahme beenden.

**Zu den Symptomen des Pilzsterbens können gehören:** Müdigkeit, Erschöpfung, Muskelkater, vermehrter Ausfluss aus der Brust oder Nase, Erkältungs- oder grippeähnliche Symptome, Fieberblasen, Kopfschmerzen, Ausschlag, Akne, Reizbarkeit, Veränderung der Stuhlfrequenz, des Stuhlvolumens oder der Stuhlfarbe, vermehrter Harndrang, aufgeblähter Bauch, Krämpfe, vermehrte Blähungen.

### Auswahl Ihrer Nahrungsergänzungsmittel

Der bioaktive Inhaltsstoff des Oreganoöls heißt **Carvacrol**. Sie möchten Ihr OO in Kapselform kaufen und ein Produkt erwerben, das etwa 40 mg Carvacrol pro Dosis enthält. Lesen Sie die Anweisungen auf der Flasche, um festzustellen, ob 1 oder 2 Kapseln die erforderliche Carvacrol-Menge liefern.

NAC ist in Dosierungen von 600 mg pro Kapsel problemlos bei verschiedenen Einzelhändlern und Online-Shops erhältlich.

Schwarzkümmelöl sollte in kaltgepresster, ungefilterter Ölform gekauft werden. Eine große 16-Unzen-Flasche ist erhältlich bei **Horbach** und **SVA Organics**. Die Wirksamkeit dieser Produkte wurde von Anwendern getestet.

Die Morgen- und Abenddosis kann mit oder ohne Essen eingenommen werden, sollte aber bei empfindlichem Magen mit Essen eingenommen werden. Erhöhen Sie während der Einnahme die Wasser- und Ballaststoffaufnahme, um die Entgiftung zu erleichtern.

### Regel Nr. 1: Hören Sie auf Ihren Körper

Jeder Mensch ist anders und verschiedene Faktoren können beeinflussen, wie stark Ihre Herxheimer-Reaktionen sind, darunter Infektionsgrad, Alter und allgemeiner Gesundheitszustand. Konsultieren Sie vor Beginn Ihren Arzt.

Wenn Sie mit diesem natürlichen Protokoll beginnen, können die Abklingsymptome sofort auftreten oder es kann bis zu einem Monat dauern, bis sie einsetzen. Wenn diese Entgiftung beginnt, hören Sie auf Ihren Körper. Wenn die Symptome zu irgendeinem Zeitpunkt zu überwältigend werden, nehmen Sie sich ein paar Tage frei, ruhen Sie sich aus und trinken Sie mehr Wasser.

Sie können dann mit niedrigeren Dosierungen fortfahren, indem Sie die Menge an Oreganoöl reduzieren oder es einmal täglich einnehmen, die Menge an NAC auf einmal täglich reduzieren und die Menge bei Besserung der Symptome schrittweise erhöhen, um die Protokollmenge zu erreichen.

Mit zunehmendem Fortschreiten Ihrer Erkrankung kann es sinnvoll sein, die Dosierung langsam zu erhöhen, um weiterhin Fortschritte zu erzielen.

Wenn Sie die Menge erhöhen möchten, gilt als allgemeine Richtlinie für die maximale Tagesdosis, die auf Studien basiert, eine Menge von 400 mg Carvacrol und 1800 mg NAC täglich. Die tägliche Dosis von Schwarzkümmelöl kann bei 2 bis 4 Teelöffeln gehalten werden.

Sobald Sie einen Zeitraum erreicht haben, in dem das Absterben für 3 bis 4 Wochen aufhört und Sie sich gut fühlen, können Sie einen Monat lang pausieren und sehen, wie Sie reagieren. Wenn die Symptome schnell wiederkehren, müssen Sie möglicherweise

## eine langfristige Lösung.

Manche Menschen benötigen aufgrund genomischer Defekte regelmäßige Antimykotika, um gesund zu bleiben [6]. Wenn Sie feststellen, dass Sie die Einnahme von Antimykotika fortsetzen müssen, finden Sie auf der folgenden Seite ein zusätzliches Erhaltungsprotokoll für die regelmäßige Langzeitanwendung.

Wenn nach einem Monat Pause keine Rückkehr der Symptome auftritt, verwenden Sie bei Bedarf das NAC-Protokoll, um die Erregerwerte zu senken und Ihr Wohlbefinden aufrechtzuerhalten.

## Das Wartungsprotokoll

Wenn Sie nach der Durchführung des NAC-Protokolls und einer einmonatigen Pause feststellen, dass die vorherigen Symptome wieder auftreten, benötigen Sie möglicherweise eine langfristige Lösung, um Ihre Gesundheit und Vitalität aufrechtzuerhalten.

Das Erhaltungsprotokoll konzentriert sich auf einen sanfteren antimykotischen Ansatz in Kombination mit einer Immunmodulation, um eine überaktive Reaktion (Autoimmunreaktion) zu verhindern.

Um es kurz technisch auszudrücken: Niacin sorgt für die notwendige Steigerung des NAD+-Pools [7], der zusammen mit Pterostilben als SIRT1-Aktivator [8] wirkt und die Homöostase fördert, indem es oxidativem Stress, Entzündungen und mitochondrialen Dysfunktionen entgegenwirkt.

Granatapfelextrakt dient zur zusätzlichen antimykotischen, entzündungshemmenden und antioxidativen Unterstützung.

### Morgen

- 600 mg NAC
- 500 mg Slo Niacin (Nikotinsäure)
- 100 mg Pterostilben
- 250 mg Granatapfelextrakt (40 % Ellagsäure)
- Schwarzkümmelöl (1 Teelöffel)

### Nacht

- 500 mg Slo-Niacin
- 100 mg Pterostilben
- 250 mg Granatapfelextrakt
- Schwarzkümmelöl (1 Teelöffel)

Machen Sie nach jeweils 3 Wochen des Erhaltungsprotokolls eine Pause von einer Woche. Verwenden Sie während dieser Pause weiterhin Schwarzkümmelöl.

## Sicherheit und Nebenwirkungen

Konsultieren Sie vor Beginn dieses Protokolls immer Ihren Arzt und holen Sie sich vorab die Zustimmung ein. Sie können Wechselwirkungen mit Medikamenten oder etwaige aktuelle Gesundheitsprobleme, die bei Ihnen vorliegen, angemessen berücksichtigen.

Darüber hinaus kann das Protokoll bestimmte Vitamine und Mineralien wie Zink, Eisen und Kalzium senken.

**Multivitamin** wird empfohlen, dieses Problem zu beheben.

Das Protokoll senkt nachweislich den Blutzucker und den Blutdruck und kann eine blutverdünnende Wirkung haben.

Darüber hinaus sollten Asthmatiker, die Kortikosteroide einnehmen, bei der Einnahme von NAC aufgrund der möglichen krampfartigen Wirkung besonders vorsichtig sein. Weitere Informationen finden Sie im Abschnitt „Wissenschaft“.

Schwarzkümmelöl enthält Thujon-Derivate, die bestimmte Erkrankungen, die zu Anfällen führen, verschlimmern können.

### Protokoll-Benutzerfeedback

Wir haben dieses Protokoll über anderthalb Jahre lang online geteilt und dabei Einzelberichte von Benutzern über ihre Erfahrungen gesammelt.

In dieser Zeit haben wir Hunderte positive Erfahrungsberichte von Anwendern jeden Alters und jeder Herkunft erhalten. Verschiedene Entzündungsprobleme besserten sich, Schmerzen, Beweglichkeitsprobleme, Stimmung und Wohlbefinden verbesserten sich, verschiedene Formen von Dysbiose wurden korrigiert (einschließlich Reizdarmsyndrom) und allgemeine Verbesserungen von Gesundheit und Wohlbefinden wurden berichtet.

Wir hoffen, dass auch Sie die wunderbaren Verbesserungen in Gesundheit und Vitalität erleben, von denen viele berichtet haben. Wenn es Ihnen hilft, Ihre Lebensqualität zu verbessern, denken Sie bitte darüber nach, diese wichtigen Informationen mit den Menschen zu teilen, die Ihnen am Herzen liegen.

**Wir wünschen Ihnen viel Gesundheit und Vitalität.**

## Ratschläge für Kliniker

Häufige Pilzinfektionen wie Vaginitis (Hefe-Infektion), Autoimmunerkrankungen der Haut einschließlich seborrhoischer Dermatitis, Mundsoor auf der Zunge, chronische Nebenhöhlenentzündungen, Karies und Zahnfleischentzündungen oder wiederkehrende Infektionen der Haut, Nägel oder Schleimhäute sollten Anlass für weitere diagnostische Tests sein, um Folgendes auszuschließen: *Candidose*, Schimmel- und Mykotoxinbelastung und genetische Veranlagung zu Pilzinfektionen.

*Candidose* äußert sich im Allgemeinen in häufigen Hefeinfektionen, Nagelpilzinfektionen, weißer oder gelber Zungensoor, fortgeschrittener Karies, Autoimmunerkrankungen der Haut und Infektionen der Schleimhäute.

*Candida* Infektionen können in ihrer Schwere variieren, die meisten Tests werden durchgeführt für *Invasive Candidiasis*, eine schwerwiegendere Infektion im Spätstadium. *Candida* versucht aktiv, die Epithelbarriere des Darms zu durchdringen und kann, wenn dies gelingt, mithilfe von Blutkulturtests nachgewiesen werden. Allerdings hat sich gezeigt, dass Kulturtests meist unzuverlässig sind.

Um auszuschließen *Invasive Candidiasis* Unter Verwendung von nicht-kulturellen Tests können der Fungitell-Test (Associates of Cape Cod, East Falmouth, MA), Multiplex-PCR-Tests und das T2Candida-Nanodiagnostik-Panel mit einer Sensitivität von 75 % bis 98 % verwendet werden. Der Fungitell-Test sollte

durch zwei aufeinanderfolgende Tests bestätigt (80% Sensitivität) und erkennt nicht *Kryptokokken* Infektion [9].

Wenn es keine positive Einstellung für *Invasive Candidiasis* und der Patient nicht immunsupprimiert oder geschwächt ist, sollte ein Muster wiederkehrender Infektionen weitere Untersuchungen veranlassen. Häufige Vaginitis, die nicht auf eine Fluconazol-Behandlung anspricht, positive Sputumkulturen für *Candida* oder anhaltender oraler *Candidiasis*, die nicht auf orale Fluconazol- oder Nystatin-Suspension reagiert, sollte eine genetische Untersuchung nach sich ziehen, wenn eine Dysbiose ausgeschlossen werden kann.

*Candida* spp. sind mit einer Reihe spezifischer Genmutationen verbunden, die Pilzinfektionen begünstigen, die Immunantwort beeinträchtigen und die Wahrscheinlichkeit sowohl einer chronischen Infektion als auch einer disseminierten *Candidose* [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18].

Diese autosomal dominanten Merkmale werden klassifiziert unter *Familiäre Candidose* [6]. Zur Bestätigung stehen molekulargenetische Untersuchungen zur Verfügung [19].

Es ist wichtig zu betonen, dass, wenn ein Patient positiv ist für *Familiäre Candidose*, benötigen sie zusätzlich zu einer immunmodulierenden Lösung eine langfristige antimykotische Lösung, um eine Autoimmunreaktion zu verhindern. Das NAC-Protokoll erfüllt diese Anforderungen ohne die bekannte Lebertoxizität von Amphotericin B oder Fluconazol.

Das NAC-Protokoll kann als natürliche Behandlungsoption in Betracht gezogen werden, wenn Anzeichen wiederkehrender Pilzinfektionen vorliegen. Die Übersicht am Ende dieses Dokuments behandelt die antimykotischen, entzündungshemmenden, leberschützenden und stärkenden Vorteile des Protokolls.

Darüber hinaus sollte eine Schimmelbelastung zu Hause oder am Arbeitsplatz zusätzlich abgefragt werden. *Aspergillus* spp. und ihre Mykotoxine (Gliotoxin, Aflatoxin, Ochratoxin) sollten bei chronischen Entzündungen, häufigen Kopfschmerzen, Engegefühl in der Brust oder Asthma, Hämoptyse, Augensymptomen oder Lungenknötchen, die bei Röntgen- oder CT-Untersuchungen festgestellt wurden, ausgeschlossen werden. Beide *Kryptococcus* und *Aspergillus* werden häufig fälschlicherweise als Lungenkarzinom diagnostiziert [20, 21].

Antikörpertest mit *Aspergillus*-spezifisches IgG kann verwendet werden, wenn *Pulmonale Aspergillose* vermutet wird. Kommerziell erhältliche Tests zum Nachweis von Serum-Galaktomannan (Früherkennung) und 1, 3 $\beta$ -D-Glucan kann als nicht-kulturbasiertes Diagnostikum verwendet werden.

Eine Urinanalyse zum Nachweis der primären Mykotoxine (Aflatoxin, Gliotoxin, Ochratoxin) kann einen guten Ausgangswert für die Exposition liefern [22], insbesondere wenn keine bekannte Umweltexposition vorliegt, und kann auf eine aktive Infektion hinweisen. Bei einer Kontamination mit Lebensmitteln wären die Ausgangswerte niedriger [23].

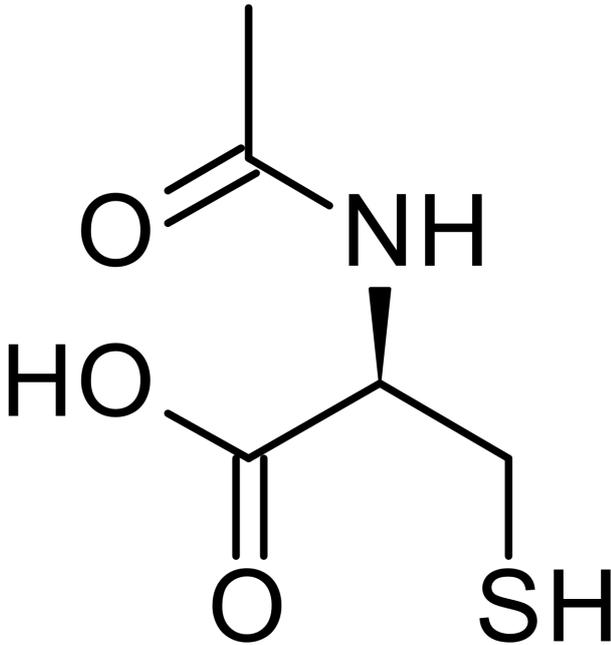


Abbildung 1: N-Acetylcystein

## Die Wissenschaft hinter dem NAC-Protokoll

### N-Acetylcystein

N-Acetylcystein (NAC) ist ein Derivat der Aminosäure L-Cystein, das klinisch zur Behandlung von Paracetamol-Überdosierungen und damit verbundenen Leberschäden eingesetzt wird. Es wird häufig außerhalb der Zulassung zur Behandlung von Lungenerkrankungen wie COPD und Mukoviszidose eingesetzt [24]. Die Sulfhydrylgruppe verleiht eine antioxidative Wirkung und NAC fungiert als Vorläufer der Glutathionproduktion (GSH) [25].

### Hauptvorteile und Methodik

N-Acetylcystein (NAC) spielt im NAC-Protokoll eine wiederherstellende und schützende Rolle, indem es sowohl den durch Pilzgifte verursachten Genomschaden lindert als auch die Exzision und chemische Reparatur von DNA wiederherstellt.

Die untersuchten spezifischen Metaboliten waren Aflatoxin, Gliotoxin, Ochratoxin und Acetaldehyd.

Aflatoxin ist ein sekundärer Metabolit von *Aspergillus*, und zwar *A. flavus* und *A. parasiticus* [26]. Aflatoxin B1 (AFB1) gilt beim Menschen als hepatotoxisch, teratogen und immunotoxisch [27].

Studien an einer menschlichen epidermalen Zelllinie zeigten, dass Konzentrationen von AFB1  $>10\mu\text{M}$  sind toxisch für Ha-CaT-Zellen und induzieren oxidativen Stress über ROS<sup>1</sup> und nein2-Generation [27].

Es wurden auch erhebliche Schäden an neuronalen IMR32-Zelllinien beobachtet, die NOX2 hochregulierten und DNA-Schäden durch Herunterregulierung von PARP1 auslösten.

<sup>1</sup>Reaktive Sauerstoffspezies

<sup>2</sup>Stickstoffmonoxid

BRCA2 und RAD51 [28].

Gliotoxin ist auch ein toxischer Metabolit von *Aspergillus*, Spezies *A. fumigatus*, und wirkt über die Aufnahme der Disulfidbrücke, die zwischen oxidiertem und reduziertem Zustand wechselt, wodurch wiederum ROS erzeugt und Plasmid-DNA zerstört wird [22]. Gliotoxin ist auch für die Aktivierung der ROS-vermittelten Apoptose und die Störung der Integrität der Epithel- und Endothelbarrieren verantwortlich, um die systemische Pilzinvasion zu verstärken [22].

Ochratoxin (OTA) wird von mehreren Arten produziert *Aspergillus* [29]. Es kann oxidative DNA-Schäden und Apoptose auslösen, beginnend mit Glutathionmangel. Tierstudien legen nahe, dass OTA-abhängiger oxidativer Stress der Vorläufer der Zelllyse ist [30]. OTA-Konzentrationen wurden an einer menschlichen renalen proximalen Tubulus-Epithelzelllinie (HK-2) getestet, was die Rolle von oxidativem Stress bei der Genotoxizität weiter bestätigte [31]. Eine Studie zur OTA-Genotoxizität an porcinen Ovarialgranulosazellen zeigte eine ähnliche Reaktion auf Aflatoxin und schädigte die reparaturbezogenen Gene PARP1 und RAD51 [32].

Acetaldehyd ist ein Metabolit von *Candida albicans* resultierend aus Glykolyse [32]. Sowohl ROS- als auch Ca<sup>2+</sup>-Pfade sind an der Drp1-Phosphorylierung und der mitochondrialen Fragmentierung beteiligt. Die Erhöhung der Drp1-Phosphorylierung war teilweise abhängig von der ROS-vermittelten Aktivierung der c-Jun-N-terminalen Kinase (JNK) und der p38-mitogenaktivierten Proteinkinase (MAPK) [33]. Chemisch induzierte Acetaldehyd-DNA-Addukte folgen einer Dosis-Wirkungs-Beziehung, wobei Mutagenität häufig auftritt, wenn die Reduktion der Aldehyddehydrogenase überwunden wird [34, 35].

Guanin ist die am häufigsten oxidierte DNA-Base, die Transversionen bei der DNA-Replikation verursacht [36]. O6-Methylguanin (O6mG) ist eine häufige Fehlpaarung, die eine Transversion von GC zu AT verursacht. Die Reparatur von O6mG zu Guanin erfolgt durch O6-Alkylguanin-DNA-Alkyltransferase (AGT), die Cystein benötigt [37]. 8-Oxo-7,8-Dihydroguanin (8-OxoG) wird ebenfalls häufig oxidiert, was zu Transversionen von GC zu TA führt [36].

Eine Studie an Mäusen mit *Ataxie teleangiektasie*, die kontinuierlichen oxidativen Stress aufweisen, zeigte, dass Thiol-haltiges NAC 8-OH-Desoxyguanosin, einem Marker für DNA-Deletionen und Genominstabilität, entgegenwirkt [38]. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass NAC O6mG wiederherstellt, wahrscheinlich durch Verhinderung der Modifikation essentieller Thiolgruppen [39].

Durch Modulation des intrazellulären Redoxzustands kann NAC oxidativ vermittelte Apoptose und DNA-Schäden direkt reduzieren, indem es als Radikalfänger für ROS fungiert und die Glutathionproduktion (GSH) in der Leber reduziert [40]. Erhöhte GSH-Werte durch eine zusätzliche NAC-Einnahme wirken als Katalysator mit Glutathion-S-Transferasen (GSTs), um AFB1 durch Metabolisierung und Ausscheidung zu reduzieren [41].

NAC hemmt die Glutathion-induzierte Apoptose, indem es die Aktivierung von Caspase-3-ähnlichen Proteasen blockiert und intrazelluläre ROS abfängt [42]. Zusammen mit OTA hemmt es die Apoptose, indem es den Glutathionmangel verhindert [30].

Schließlich bindet NAC an Acetaldehyd und wirkt als Radikalfänger, wodurch ROS und weitere karzinogene oder genotoxische Wirkungen abgeschwächt werden [43].

### Anti-Biofilm-Aktivität

Aufgrund der Antibiotikaresistenz und der Persistenz der Infektion muss die extrazelluläre Matrix von Biofilmen bei der Eliminierung von Pilzinfektionen als Ziel betrachtet werden.

Die Bildung von Biofilmen durch Pilze und Bakterien trägt zu verschiedenen pathogenen Prozessen bei, darunter gastrointestinale Erkrankungen, systemische Autoimmunerkrankungen und neurodegenerative Erkrankungen [44]. Bis vor kurzem ging man davon aus, dass Biofilme ausschließlich von Bakterien gebildet werden. Verschiedene pathogene Pilze können ebenfalls Biofilme bilden, darunter *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gatti*, *Aspergillus fumigatus* und *Saccharomyces cerevisiae*. Die Persistenz von Pilzinfektionen wird durch die Fähigkeit zur Bildung von Biofilmen erheblich begünstigt [45, 46].

NAC ist ein starkes schleimlösendes Antioxidans, das Biofilme wirksam hemmt und zerstört. *Pseudomonas aeruginosa* ist ein bekapseltes Bakterium, das beim Menschen häufig schwer behandelbare Infektionen aufgrund der schnellen Biofilmbildung verursacht.

Bei einer Konzentration von 0,5 mg/ml kann NAC reife *P. aeruginosa* Biofilme, und bei 10 mg/ml wurden Biofilme vollständig zerstört [47]. Eine Studie zur Behandlung endodontischer Multispezies-Biofilme mit NAC zeigte eine minimale Hemmkonzentration (MIC) von 0,78–3,13 mg/ml. Die Multispezies-Kultur bestand aus *Actinomyces naeslundii*, *Lactobacillus salivarius*, *Streptococcus mutans*, und *Enterococcus faecalis* [48].

Eine Studie über NAC am *Candida albicans* Die Adhäsion und Zerstörung von Biofilmen zeigte, dass NAC bei reifen Biofilmen wirksam ist (50-95 % Zerstörung), jedoch weniger wirksam bei der Adhäsion ( $\geq 32,8$  %). Die Studie zeigte auch eine erhöhte Wirksamkeit in Kombination mit Ketoconazol, einem Antimykotikum [49].

*Cryptococcus Neoformans* erfordert für die Biofilmbildung Kapselpolysaccharide, die hauptsächlich aus Glucuronyloxylomannan (GXM) bestehen und auch Bestandteil des Kryptokokken-Biofilms sind. Diese Biofilme bestehen zu 80 % aus GXM, was eine besondere Herausforderung darstellt [50]. Das transzelluläre vesikuläre Transportsystem von *Kryptococcus* ist abhängig von Laccase [51], das durch eine Superoxidreaktion mit Kupfer empfindlich auf NAC reagiert und dieses in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> umwandelt [52]. Diese Reaktion in der Laccase enthaltenden Vesikel und die damit verbundene Membranzerstörung scheinen zu verhindern

weitere Virulenz und Gewebeadhäsion.

Eine Studie zur Bildung von Wundbiofilmen unter NAC-Behandlung zeigte Störungen des zellulären Redoxzustands (NADH) von Bakterien sowie Störungen der ECM. Die Zerstörung von Biofilmen war in erster Linie auf die Molekülstruktur von NAC mit Acetyl- und Carboxylgruppen zurückzuführen [53].

### Protokollsynergie

NAC hat eine synergistische Wirkung mit vielen Antimykotika gezeigt und senkt die MIC-Werte signifikant [54]. Es wird angenommen, dass dies auf eine bessere Penetration durch Membranen und Biofilme aufgrund seiner mukolytischen Wirkung, der Hydrolyse von Glykoproteinen und Lipiden über Disulfidbindungen und der Verringerung der Viskosität zurückzuführen ist [55].

Ein zusätzlicher Nutzen entsteht durch die Korrektur des Ungleichgewichts zwischen reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und Glutathionmangel, was in Kombination mit Antimykotika eine schützende Wirkung bietet. Als Inhibitor der c-Jun N-terminalen Kinase (JNK) kann es auch endotheliale Dysfunktion, Entzündungen und Invasionen reduzieren [56].

Die antimykotische Wirkung von Carvacrol induziert ROS [57]. Dieses Problem wird durch NAC gemildert, da es im klinischen Umfeld häufig zur Identifizierung und Prüfung von ROS-Induktoren eingesetzt wird [58].

NAC spielt eine unterstützende Rolle, unter anderem bei der Beseitigung von ROS, der Reduzierung von Disulfidbindungen und der Glutathion-Auffüllung.

Eine aktuelle Studie zu NAC untersuchte die Wirkungsweise genauer und schlug eine alternative Funktion der antioxidativen Aktivität vor. Sie geht davon aus, dass die Aufnahme und Deacetylierung von NAC die Cys-Abgabe verlangsamen und verlängern und dabei Schwefelwasserstoff (H<sub>2</sub>S), ein Produkt des Cys-Katabolismus, freisetzen. Ein weiteres Produkt von H<sub>2</sub>S, Sulfat-Schwefelspezies, soll ebenfalls zu den positiven Wirkungen von NAC als Zytoprotektivum beitragen [25].

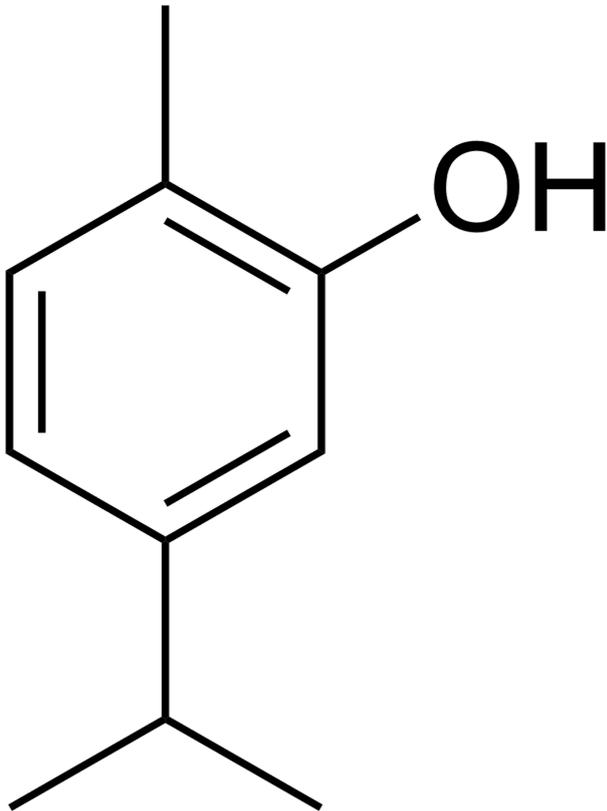
### Sicherheitsstudien

NAC weist ein gut etabliertes Sicherheitsprofil auf und seine Toxizität ist selten. Die Elimination von NAC erfolgt über die Nieren, wobei etwa 30 % über den Urin ausgeschieden werden. Bei oraler Verabreichung sind die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall [59].

Die intravenöse oder orale Inhalation kann schwerwiegendere Nebenwirkungen verursachen, darunter anaphylaktoide Reaktionen mit Hautrötung, Juckreiz und Angioödem sowie systemische Symptome wie Bronchospasmus und Hypotonie [60].

Bei oralen Dosierungen von 600 mg und 1200 mg täglich wurde kein signifikanter Anstieg der Nebenwirkungen beobachtet. Dosierungen von bis zu 3000 mg täglich führten zu geringfügigen gastrointestinalen Symptomen [61].

Es gab einen tödlichen Fall einer anaphylaktoiden Reaktion bei einer 40-jährigen Frau mit chronischem Asthma, die



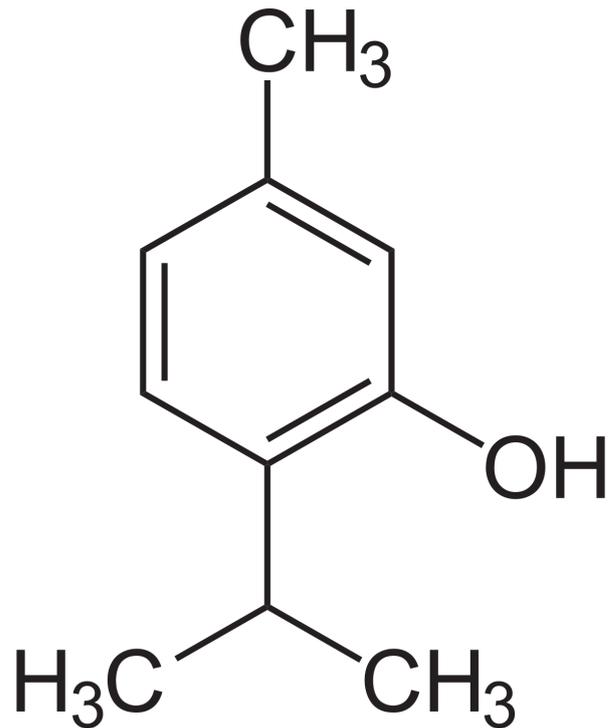
Figur 2: Carvacrol

erhielten eine intravenöse Behandlung [62]. Eine mögliche Histaminreaktion bei Asthmapatienten erhöht die Anfälligkeit für anaphylaktoide Reaktionen und kann möglicherweise bei oraler Verabreichung auftreten [63]. Darüber hinaus ergab die Überprüfung der gesamten verfügbaren Literatur keine Fälle von Sulfonamid- oder Sulfonamidallergien bei der Verabreichung von NAC.

Berichte über NAC, das Apoptose verhindert, waren Gegenstand zahlreicher Debatten. Beispielsweise kann NAC für neuronale Zellen von Vorteil sein, indem es Apoptose verhindert, die durch Mangel an trophischen Faktoren verursacht wird [64]. In anderen Fällen kann es jedoch das Tumorwachstum fördern, indem es das Tumorentigen P53 herunterreguliert [65]. Thymochinon wirkt dem mit p53-vermittelter Apoptose entgegen [66]. Wichtiger ist jedoch die Wirkung von *Origanum Vulgare* (Oregano), da es an Sterole auf der Pilzmembran, insbesondere Ergosterole, bindet und die Durchlässigkeit der Membran stört, was zur Apoptose führt. Die beiden primären Wirkstoffe Carvacrol [67] und Thymol [68] tragen beide zu diesem Prozess bei.

## Oreganoöl

*Origanum Vulgare* (Oregano) enthält reichlich zwei Wirkstoffe: Carvacrol und Thymol. Carvacrol ist der Hauptbestandteil, ein p-Menthan-Monoterpenoid, das aus Cymol gewonnen wird und dem menschlichen Körper viele Vorteile bietet [69].



Figur 3: Thymol

## Hauptvorteil und Methodik

Im Rahmen des NAC-Protokolls erfüllt Oregano mehrere Zwecke, unter anderem wirkt er antimykotisch, entzündungshemmend und immunmodulierend.

Die Verwendung von Oregano gegenüber anderen natürlichen Antimykotika bietet mehrere zusätzliche Vorteile. Ein Beispiel ist die Dysbiose, bei der Ungleichgewichte in der Mykobiota die Homöostase und den Krankheitsverlauf beeinflussen können [70]. Carvacrol wirkt wirksam gegen pathogene Bakterien und Pilze [67, 71, 72, 73] und lindert die Dysbiose. In einer Studie an Mäusen mit *C. difficile*-Infektion, veränderte Oreganoöl die Mikrobiomzusammensetzung positiv, was sich in einer erhöhten Häufigkeit nützlicher Bakterien und einer Verringerung des Anteils schädlicher Flora zeigte [74].

Eine ähnliche Studie an entwöhnten Ferkeln ergab, dass Oreganoöl, das dem Futter zugesetzt wurde (25 mg/kg), eine verringerte Population von *Escherichia coli* im Jejunum, Ileum und Dickdarm. Sie fanden heraus, dass Oreganoöl die Integrität der Darmbarriere fördert, indem es Dysbiose korrigiert und Entzündungen durch Messung der mitogenaktivierten Proteinkinase (MAPK), der Proteinkinase B (Akt) und des nukleären Faktors  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) Signalwege [75].

Eine Studie über die Wirkung von Oreganoöl auf die Integrität der Darmbarriere von Hyland-Kaninchen ergab, dass ätherisches Oreganoöl die Genexpression der Junction-Adhäsionsmoleküle 2 (JAM2) und JAM3 im Jejunum signifikant erhöhte ( $p < 0,05$ ), was auf eine direkte Verbesserung der Darmbarrierefunktion hindeutet [76].

Eine Studie an Masthühnern, denen Oregano in ihrem Futter gegeben wurde, zeigte eine Verringerung *Campylobacter* spp. und *E. coli* mit einem deutlichen Anstieg der *Lactobacillus* spp. [77]. Eine andere Studie an Broilern zeigte ähnliche Ergebnisse, mit *Laktobazillenerhöhung* ( $P < .001$ ) im Ileum und Caecum aller mit Oregano ergänzten Gruppen [78].

Diese zusätzlichen Vorteile für die Dysbiose und die Darmbarrierefunktion wurden bei der Wahl von Oregano als primäres Antimykotikum berücksichtigt. Eine veränderte mikrobielle Zusammensetzung, Dysbiose genannt, steht im Zusammenhang mit einer Dysfunktion der Schleimhautbarriere und entzündlichen Reaktionen. Die Wiederherstellung der Epithelbarriere kann möglicherweise Autoimmunreaktionen und systemische Infektionen verhindern [79].

### Antibiofilm-Aktivität

Die beiden Hauptbestandteile von *Origanum Vulgare*, Carvacrol und Thymol [69], zeigen sowohl eine starke hemmende als auch zerstörende Wirkung auf Biofilme. Pathogene Pilze können ihre eigenen Biofilme bilden [80] oder in bakteriellen Biofilmen mehrerer Arten kohabitieren, wo sie Mikrokolonien mit unterschiedlichen Merkmalen anordnen [81].

Daher ist es wichtig, gemischte Biofilme zu behandeln, um Pilzinfektionen wirksam zu behandeln. In einer Studie über *Staphylococcus aureus* und *Candida albicans* in Einzel- und Mischkulturen zeigte Carvacrol eine starke Abnahme der Zellzahl, Biomasse, Stoffwechselaktivität und Vitalität etablierter 24- und 48-Stunden-Biofilme [82]. Eine Synergie zwischen Carvacrol und Thymol wurde in einer ähnlichen Studie an *Candida albicans* und *Staphylococcus epidermidis*, wo diese Kombination hochtolerante Persistenzzellen von Monospezies- und Mischspezies-Biofilmen abtötete und ein geringeres Risiko der Resistenzentwicklung aufwies [83]. Wirksamkeit gegen *Salmonellen Enteritidis* Auch bei Biofilmen erwiesen sich Carvacrol und Thymol als wirksam, da sie eine Hemmung der Biofilmbildung bei einer unterhalb der minimalen Hemmkonzentration liegenden Konzentration zeigten und gegen bereits gebildete Biofilme wirksam waren [84].

Eine Wirksamkeit wurde auch gegen Biofilme festgestellt, die von pathogenen Pilzen produziert wurden. In einer Studie über orale Candidiasis reduzierten Carvacrol und Thymol sowohl die Biomasse des reifen Biofilms als auch die Stoffwechselaktivität signifikant [85]. Eine Studie über die antibiofilm- und antimykotische Aktivität gegen *Cryptococcus neoformans* und *Cryptococcus laurentii* verglichen Oreganoöl (Carvacrol), Zimtöl (Zimtaldehyd), Zitronengrasöl (Citral), Nelkenöl (Eugenol), Pfefferminzöl (Menthol) und Thymianöl (Thymol). Die beiden Verbindungen mit der höchsten Antibiofilm-Aktivität waren Thymol bzw. Carvacrol [86].

Die Methode der hemmenden Wirkung auf Biofilme wurde in einer *Salmonella typhimurium* Biofilm-Studie. Proteomische Analyse zeigte Veränderungen in den Proteinen DsbA

(Thiol: Disulfid-Austauschprotein DsbA), LuxS (Sribosylhomocysteinylase), DksA (RNA-Polymerase-bindender Transkriptionsfaktor DksA) und SODs (Superoxiddismutasen) A, B und C zeigten eine gehemmte Synthese [87].

### Antimykotische Wirkung

*Origanum Vulgare* (Oregano) und seine Hauptbestandteile Carvacrol und Thymol haben antioxidative, antiseptische, krebshemmende, entzündungshemmende, antidiabetische, immunmodulatorische, antimikrobielle, krampflösende und antibakterielle Wirkung gezeigt. Eine Wirksamkeit gegen eine Vielzahl pathogener Pilze und Bakterien wurde beobachtet [88]. Carvacrol und Thymol sind wirksame antimykotische Verbindungen, die die Membranintegrität und die Ergosterolsynthese direkt stören. *Candida* isolate [88].

Hemmende Wirkung gegen *Candida globosa*, *Candida albicans*, *Cryptococcus laurentii*, *Trichosporon asahii*, *Kodamaea ohmeri* und *Saccharomyces* unter Verwendung eines ethanolschen Oregano-Extrakts ergab einen MIC-Wert von 1,56 mg/mL [89].

Eine Studie über Oregano gegen *Aspergillus flavus* und *Penicillium commune* als mögliche Alternativen zur Lebensmittelkonservierung zeigten eine MIC von 4 mg/mL [90]. Die Wirksamkeit gegen *Aspergillus niger* und *Aspergillus flavus* wurde zwischen Oregano (*Origanum vulgare*), Thymian (*Echter Thymian*) und Gewürznelke (*Syzygium aromatisches*), wobei Oregano die höchsten Hemmwerte aufwies [91].

Tests ätherischer Öle gegen hitzebeständige Schimmelpilze *Aspergillus fumigatus* und *Paecilomyces varioti* mit Zitrusfrüchten (*Citrus sinensis* L. Osbeck), Lorbeer (*Lorbeer* L.), Myrte (*Myrtus communis* L.), Oregano (*Origanum vulgare* L.) und Bohnenkraut (*Satureja thymbra* L.) zeigte, dass Oregano der wirksamste Wachstumshemmer ist [92]. Eine weitere Studie über *Aspergillus niger*, *Aspergillus carbonarius*, und *Aspergillus gonei* zeigte eine Hemmwirkung von 95,6 %, 45,6 % bzw. 100 % bei 2,5 ml/100 ml [93].

Wirksamkeit von ätherischen Ölen getestet gegen *Cryptococcus neoformans* und *Cryptococcus laurentii* Carvacrol und Thymol erwiesen sich als die wirksamsten (16 und 32 µg/mL) als planktonische Inhibitoren, verglichen mit Zimtöl (Zimtaldehyd), Zitronengrasöl (Citral), Nelkenöl (Eugenol), Pfefferminzöl (Menthol) und Thymianöl (Thymol) [86].

### Protokollsynergie

Basierend auf vorliegenden Studien gibt es eine Reihe wahrscheinlicher Synergien zwischen NAC, Oreganoöl und Schwarzkümmelöl.

Thymochinon (TQ) ist der Wirkstoff in Schwarzkümmelöl (*Nigella Sativa*). In einer Studie über orale Candidiasis wurde TQ getestet gegen *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* und *Candida krusei*

Stämme und die synergistische antimykotische Wirkung dieser Stämme in Kombination mit Nystatin. Mit TQ allein *C. albicans* wurde bei 7,5 signifikant gehemmt  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Nystatin zeigte eine Hemmung gegen *C. albicans* bei 1.875  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , aber in Kombination mit TQ senkte es die MIC auf 0,234  $\mu\text{g}/\text{mL}$  zeigt eine starke Synergie [94]. TQ hat auch eine synergistische Wirkung gegen multiresistente Bakterien und Pilze gezeigt, wenn es mit Antibiotika [95] oder antimykotischen Behandlungen [96] kombiniert wird. Wir glauben, dass es eine ähnliche Synergie zwischen Carvacrol-, Thymol- und Schwarzkümmelölverbindungen geben wird, die die Hemmkonzentrationen verringert und die Wirksamkeit gegen multiresistente Pilze erhöht.

Bestimmung der chemischen Zusammensetzung von *N. sativa* zeigt viele potenzielle Synergien. Einige der zusätzlichen aktiven Verbindungen, die durch GC- und GC/MS-Analyse gefunden wurden, waren Trans-Anethol, p-Cymol und Limonen [97]. Carvacrol und p-Cymol zeigten als Verbindungen Synergie, wodurch die minimale Hemmkonzentration von Carvacrol reduziert wurde [98]. Studien zu Limonen-Carvacrol (Lim-Car) zeigten ebenfalls Synergie bei Hemmkonzentrationen [99].

Eine Synergie zwischen NAC und Antimykotika wurde bereits mit Fluconazol und Caspofungin nachgewiesen [100]. Die Daten lassen darauf schließen, dass die mukolytische Wirkung von NAC in Kombination mit der antimykotischen Wirkung von Oregano eine wirksame Behandlung gegen eukaryotische und sessile Formen pathogener Pilze ermöglicht.

## Immunmodulation

Oregano wirkt als Teil des NAC-Protokolls über mehrere Mechanismen als immunmodulatorische Verbindung. Sowohl Carvacrol als auch Thymol spielen eine Rolle, wobei Thymol die Expression von iNOS und COX-2 unterdrückt und die Phosphorylierung von I blockiert.  $\kappa\text{B}$ , NF- $\kappa\text{B}$  p65, ERK, JNK und p38 MAPK [101]. Carvacrol zeigte eine ähnliche Wirkung gegen proinflammatorische IL-1b, COX-1 und COX-2, während es IL-10 hochregulierte [102, 103] und in einer Studie zu Hautkrankheiten eine Fähigkeit zur Gewebeheilung bei Magengeschwüren sowie zur Umgestaltung zeigte. OEO hemmte mehrere entzündliche Biomarker signifikant, darunter Monozyten-Chemoattraktant-Protein 1 (MCP-1), vaskuläres Zelladhäsionsmolekül 1 (VCAM-1), intrazelluläres Zelladhäsionsmolekül 1 (ICAM-1), Interferon-gamma-induziertes Protein 10 (IP-10), Interferon-induzierbarer T-Zell-Alpha-Chemoattraktant (I-TAC) und durch Gamma-Interferon induziertes Monokin (MIG) [104, 105].

Oreganoöl unterstützt das Immunsystem insgesamt, indem es auch die Mykotoxinbelastung durch fungizide Wirkung gegen anfällige Krankheitserreger reduziert, wie *Aspergillus* und *Candida*, wie gezeigt in **Antimykotische Wirkung von Oreganoöl** Abschnitt

Ein zusätzlicher immunmodulierender Nutzen wurde nachgewiesen in **Hauptvorteile und Methodik von Oreganoöl** Abschnitt, der zeigt, wie Oregano kann

Linderung von Dysbioseproblemen, die die Homöostase stören und das Fortschreiten der Krankheit fördern.

Schließlich fördert die Reparatur der Darmepithelbarriere durch die Reduzierung der Entzündung und Stabilisierung der Dysbiose eine weitere immunstärkende Wirkung. Insgesamt ist Oregano ein wirksames Mittel gegen pathogenbedingte Störungen der Homöostase und akute Entzündungsreaktionen.

**Sicherheitsstudien** Oregano ist eines der am besten untersuchten natürlichen antimikrobiellen Mittel. Es wurden In-vitro- und In-vivo-Studien an Tieren sowie klinische Studien an Menschen durchgeführt. Oregano ist von der FDA als Lebensmittelzusatzstoff zugelassen und wird häufig als Konservierungsmittel für Lebensmittel verwendet, um deren Verderb zu verhindern.

In einer klinischen Phase-I-Studie zur Sicherheit von Carvacrol wurden Gruppen mit 1 mg/kg und 2 mg/kg einen Monat lang an Menschen untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass alle nach der Behandlung gemessenen Parameter im Normbereich lagen. Die Ergebnisse dieser Phase-I-Studie zu den Auswirkungen von Carvacrol auf gesunde Probanden zeigten klinische Sicherheit und Verträglichkeit [106].

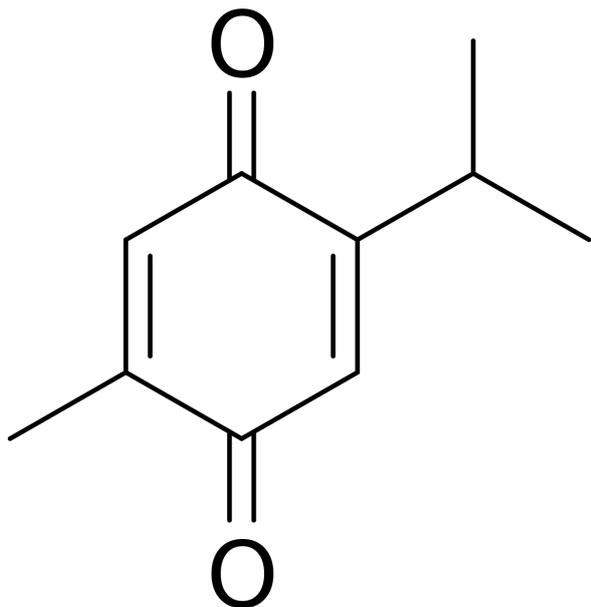
Eine klinische Phase-II-Studie zum möglichen therapeutischen Effekt von Carvacrol bei Asthmapatienten zeigte ebenfalls keine unerwünschten Folgen [107].

Aufgrund des starken Interesses der Lebensmittelindustrie an natürlichen Konservierungsmitteln gibt es auch zahlreiche Tierstudien. Eine Studie zu genotoxischen Effekten in vivo bei Ratten, denen 0, 24 und 45 Stunden lang 81, 256 oder 810 mg Carvacrol/kg Körpergewicht (KG) oral verabreicht wurden, ergab, dass Carvacrol (81-810 mg/kg KG) in keinem der untersuchten Gewebe eine Genotoxizität in vivo oder oxidative DNA-Schäden hervorrief [108].

Studien zu Oreganoöl (OO) und ätherischem Oreganoöl (OEO) zeigten ähnliche Sicherheitsprofile. Eine Studie zur oxidativen Wirkung von OEO (DPPH- und ABTS-Tests) und zur Zytotoxizität ergab, dass OEO nicht toxisch ist [109]. Eine ähnliche Studie an Wistar-Ratten testete die Genotoxizität über einen 90-tägigen Versuch mit 50, 100 und 200 mg/kg täglich. Die in den Genotoxizitätstests erzielten Ergebnisse zeigten im Mikronukleus- und Standard-Comet-Test unter den getesteten Bedingungen keine Wirkung und zeigten keine Genotoxizität oder oxidative Gewebeschäden [110].

Die aktuellen Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Oreganoöl für eine langfristige Anwendung unbedenklich ist und keine Anzeichen von oxidativen Schäden, Genotoxizität, mitochondrialen Funktionsstörungen oder morphologischen Veränderungen in gesunden Zellen aufweist. Oreganoöl und seine Wirkstoffe zeigen jedoch eine zytotoxische Wirkung gegen Krebszellen.

In einer Studie an Zelllinien der akuten myeloischen Leukämie (AML) zeigten Carvacrol und Thymol eine starke Synergie, die Tumorzellen abtötete, während normale Zellen nur wenig toxisch wirkten. Der durch die Kombination von Carvacrol und Thymol induzierte Zelltod ist in der HL60-Zelllinie caspaseabhängig und in den anderen getesteten Zelllinien caspaseunabhängig [111]. Darüber hinaus wurde in einer Studie an



Figur 4: *Thymoquinon*

An F1 DBA C57 Black-Hybridmäusen wurde die Wirkung von OEO auf die Tumorsiedlung bei Lewis-Karzinomen untersucht. Den Mäusen wurde drei Monate lang eine geringe Dosis ätherisches Oreganoöl mit Trinkwasser verabreicht. Dabei zeigte sich, dass die Tumorsiedlung um das 1,8-Fache abnahm, die Tumorgroße um das 1,5-Fache abnahm und die Tumorentwicklung deutlich unterdrückt wurde. Interessanterweise wurde festgestellt, dass die Aktivität antioxidativer Enzyme nach drei Monaten der Einnahme ätherischer Öle im Vergleich zur Kontrollgruppe zunahm (um das 1,5- bis 3-Fache) [112].

Oreganoöl wird als Teil des NAC-Protokolls mit 40 mg Carvacrol zweimal täglich oder einer Gesamtaufnahme von 80 mg pro Tag empfohlen. In der oben genannten Phase-I-Studie (2 mg/kg) wurden sichere Werte von bis zu 600 mg pro Tag getestet, und in Tierversuchen zeigten bis zu 800 mg/kg täglich keine zytotoxischen Wirkungen.

### Schwarzkümmelöl

Thymoquinon, natürlich gewonnen aus *Schwarzkümmel* (*Nigella Sativa*), ist eine natürliche Verbindung mit umfassender Schutzwirkung, unter anderem antioxidativ, entzündungshemmend, immunmodulatorisch, krebshemmend und antimikrobiell [113].

### Hauptvorteil und Methodik

Schwarzkümmelöl wird typischerweise durch Kaltpressung gewonnen, wobei die Wirkstoffe aus den *Schwarzkümmel* (*Nigella Sativa*) Samen. Eine GC-MS-Analyse ergab mehr als 30 Wirkstoffe, darunter Thymoquinon, Fenchon, p-Cymol, trans-Anethol, Limonen, Carvon, Carvacrol, Longifolen und viele weitere Wirkstoffe [114].

Die Wirkung von Schwarzkümmelöl (BSO) als Teil der

Das NAC-Protokoll ist vielseitig einsetzbar: Es dient als Leberschutzmittel, als Verstärker der antimykotischen Aktivität, als Biofilm-Disruptor, als Immunmodulator und als Stärkungsmittel, das die Anzahl und Differenzierung von T-Zellen erhöhen kann [115, 98, 116, 117, 118].

Eine Studie zur durch Doxorubicin induzierten Kardiotoxizität bei Ratten mit täglich 10 mg/kg TQ im Trinkwasser zeigte eine Linderung der induzierten Kardiotoxizität. TQ erwies sich als potenter Radikalfänger für Superoxide, wobei die Radikalfängerwirkung so effektiv war wie die von Superoxiddismutase gegen Superoxide [119]. Eine Reduktion von TQ in der Leber zu Dihydrothymochinon ist Teil dieses antioxidativen Mechanismus, und kombiniert scheinen sie diese Schutzwirkung zu vermitteln [120] und wirken auch als wirksame OH-Radikalfänger [121]. TQ ist als Radikalfänger für Hydroxyl- und Kohlenstoffradikale bekannt. Es verkürzt auch ROS-bedingten Stress, indem es glutathionyliertes Dihydrothymochinon über eine nicht-enzymatische Reaktion liefert [122].

Die antioxidative und entzündungshemmende Wirkung von TQ ist der wichtigste Mechanismus, der die Leberzellen vor Schädigungen schützt. Die Myeloperoxidase-Aktivität im Lebergewebe ist ein erschwerender Faktor, da sie die Lipidperoxidation und die Bildung freier Radikale erhöht [123].

Die leberschützende Rolle von BSO ist als Teil des NAC-Protokolls von entscheidender Bedeutung.

### Antibiofilm-Aktivität

Als Teil des NAC-Protokolls wirkt BSO hauptsächlich als Leberschutzmittel, Immunmodulator und antimykotischer Potentiator. Die Anti-Biofilm-Aktivität ist aufgrund der reichlich vorhandenen Monoterpene und Sesquiterpene ebenfalls robust [114]. Die minimale Biofilm-Inhibitorkonzentration (MBIC) für Thymoquinon liegt zwischen 25 und 100  $\mu\text{g/ml}$ , mit *Candida albicans* Bei In-vitro-Untersuchungen zeigte sich eine hohe Anfälligkeit [124]. *Staphylococcus aureus* Und *Staphylococcus epidermidis* Die minimale Biofilmhemmkonzentration (BIC50) wurde mit 22 und 60 erreicht.  $\mu\text{g/ml}$ . TQ verhinderte zudem die Zelladhäsion [125]. *N. sativa* Öl (BSO) zeigte die höchste mikrobielle Aktivität im Vergleich zu wässrigen und methanolischen Extrakten. BSO reduzierte auch wirksam vorgebildete Biofilme der multiresistenten Erreger MRSA 1294, MRSA 1295 und MRSE 1297 [126].

Die Komplexität der bioaktiven Inhaltsstoffe spielt eine große Rolle. In einer Studie, in der BSO gegen *Listeria monocytogenes*, einen häufigen Lebensmittelkontaminanten, getestet wurde, wurden 30 Liganden getestet.  $\alpha$ -longipinen wurde auf der Grundlage von In-silico-Docking-Studien ausgewählt. Weitere In-vitro-Studien zeigten die Anti-Biofilm-Aktivität von  $\alpha$ -Longipinen [127]. Die Komplexität der Terpene im ätherischen Öl trägt wahrscheinlich zu seiner breiten Wirksamkeit bei. Diese Komplexität führt zu vielen potenziellen Synergien. p-Cymol, ein Hauptbestandteil von BSO, hat laut GC-MS-Analyse [114] gezeigt,

haben eine synergistische Wirkung mit  $\gamma$ -Terpinen, Carvacrol und anderen Wirkstoffen in BSO, um die Antibiofilm-Aktivität zu erhöhen [128].

Studien zu den einzelnen Wirkstoffen in BSO zeigen mehrere einzigartige Anti-Biofilm-Eigenschaften. Limonen stört *C. albicans* Biofilmhaftung, während Trans-Anethol eine Synergie mit der Biofilmmhemmung gegen *S. aureus* [129, 130].

#### Antimykotische Wirkung

Schwarzkümmel wurde ausführlich auf seine pharmakologischen Vorteile untersucht, aber die antimykotische Forschung ist begrenzt. In einer Studie über *N. sativa* in einem methanolischen Extrakt erwies es sich als wirksam gegen 20 verschiedene Stämme von *Candida* [131].

Eine weitere Studie über Candidiasis bei Mäusen mit einem wässrigen Extrakt von *N. sativa* (6,6 mL/kg) zeigte bereits 24 Stunden nach der Inokulation eine signifikante Hemmwirkung. Eine 5-fache Abnahme *Candida* in den Nieren, 8-fach in der Leber und 11-fach in der Milz beobachtet [132]. Hemmende Wirkung auf *Aspergillus parasiticus* (CBS 921.7) und *Aspergillus flavus* (SQU 21) wurde auch nachgewiesen (1-3mg/100ml) mit *N. sativa* Öl (BSO) mit potenziellen metabolischen Effekten auf Biosynthesewege für Aflatoxin [133].

Untersuchung der Zusammensetzung von *N. sativa* Das ätherische Öl enthält mehrere Wirkstoffe, darunter Thymochinon, p-Cymol,  $\alpha$ -Thujen, Limonen, Transanethol, Fenchon und Carvacrol [114].

Thymol, Thymochinon (TQ) und Thymohydrochinon (THQ), alles Bestandteile von *N. sativa* wurden in einer Konzentration von 1 mg/ml gegen 30 von Patienten erworbene Krankheitserreger getestet. Gegen acht Dermatophyten-, fünf Hefe- und fünf Schimmelpilzisolat konnte eine 100%ige Hemmung nachgewiesen werden. TQ erwies sich als die stärkste antimykotische Verbindung gegen Dermatophyten und Hefen. Thymol war am wirksamsten gegen Schimmelpilze [134].

Eine Studie über menschliche Infektionen durch *Fusarium solani*, ein Fadenpilz aus der *Nectriaceae* Familie wurde ein Vergleich von Thymoquinon mit Amphotericin B durchgeführt. Ein 10-tägiger Hemmtest mit 1 mg/ml wurde durchgeführt. TQ zeigte bis zum 10. Tag eine 100%ige Hemmung, Amphotericin B hemmte das Wachstum im gleichen Zeitraum jedoch nur um 72,4 % [135].

p-Cymol erwies sich als wirksam gegen medikamentenresistente Formen von *Candida* und zeigte in Kombination mit Thymol eine synergetische Wirkung [136].

Transanethol hat auch starke antimykotische Eigenschaften. Fenchel ist als starkes Antimykotikum bekannt, das hauptsächlich aus Transanethol besteht [137]. Transanethol hat eine Wirkung mit anderen Medikamenten gezeigt, da es eine synergistische Wirkung gegen mehrere Pilze zeigt [136].

Es wurde auch gezeigt, dass Fenchon das Pilzwachstum hemmt (32-64  $\mu$ g/mL) Test gegen *Candida albicans* ATCC-

76645 und LM-05, *Candida tropicalis* ATCC-13803 und LM-20, und *Candida Krusei* ATCC-6258 [138]. Limonen erwies sich auch als wirksam gegen *C. tropicalis* (20-40  $\mu$ L/mL) unter Verwendung von Kartoffel-Dextrose-Brühe [139].

#### Protokollsynergie

*N. sativa* Öl (BSO) hat eine synergetische Wirkung sowohl mit Antimykotika als auch mit antibakteriellen Mitteln als Potenzmittel gezeigt [95, 96]. Aktive Verbindungen in BSO haben auch eine direkte Synergie mit Carvacrol gezeigt, darunter p-Cymol und Limonen [98, 99]. Carvacrol und Thymol, die primären aktiven Verbindungen in Oregano, sind auch in BSO enthalten [114]. BSO hat sich als wirksam gegen multiresistente *S. aureus*, *P. aeruginosa* und *C. albicans*, und Carvacrol zeigt eine ähnliche Wirkung [140, 141].

Carvacrol und Thymol sind in BSO in geringeren Konzentrationen enthalten [114], aber bei Zugabe von Oregano, das höhere Konzentrationen von Carvacrol und Thymol enthält, ergeben sich zwei verschiedene Wirkungsweisen [69]. Thymochinon wurde als störend für *C. albicans* Zellwandsynthese, zersetzen das Zytoplasma und wirken als Prooxidans, das durch die Bildung von ROS oxidativen Stress induziert [142, 143]. Darüber hinaus zerstört Oregano die Zellmembran, indem es die Ergosterolsynthese unterbricht [88].

N-Acetylcystein (NAC) wurde an chronischen Wundbiofilmen an Mäusen mit einer Reifezeit von 20 Tagen untersucht. *Pseudomonas*, *Staphylokokken*, *Acinetobacter*, und *Enterobacter* wurden im Wundbiofilm identifiziert. NAC erwies sich als wirksam bei der Zerstörung der extrazellulären Matrix des Biofilms, der Durchdringung der bakteriellen Zellmembran, der Induktion von oxidativem Stress und der Unterbrechung der Proteinsynthese [53].

Wir glauben, dass der Mechanismus von NAC in Kombination mit den antimykotischen Verbindungen in *N. sativa* und Oregano bietet einen besonderen Vorteil bei der Behandlung von Pilz- und Bakterieninfektionen. Diese Kombination ist von entscheidender Bedeutung, da bis zu 80 % der anvisierten Krankheitserreger in Biofilmen leben [144].

#### Immunmodulation

Schwarzkümmel (*Nigella Sativa*) wird seit biblischen Zeiten in der Volksmedizin des Nahen Ostens verwendet, wobei moderne Forschungen zeigen *N. sativa* wirkt bei Atemproblemen, Dyspepsie, metabolischem Syndrom, *Diabetes Mellitus*, entzündliche Erkrankungen und verschiedene Krebsarten [145, 146].

Der Hauptzweck von Schwarzkümmelöl (BSO) als Teil des NAC-Protokolls ist sowohl leberschützend als auch immunmodulatorisch. BSO hat eine starke antioxidative Wirkung über mehrere Wege und moduliert NF- $\kappa$ B, Hemmung der eisenabhängigen Lipidperoxidation, Erhöhung des Gesamtthiolgehalts und des (GSH)-Spiegels, Radikalfänger, Steigerung der Aktivität von Chinonreduktase, Katalase, Superoxiddismutase (SOD) und Glutathiontransferase (GST) und Hemmung von COX/LOX

[147, 148].

Als entzündungshemmendes Mittel hemmt Thymoquinon (TQ) die Phosphorylierung von JNK, ERK und P38 sowie die Aktivierung der PI3K/mTOR-Signale. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass BSO die Lipidprofile (TG, TC, LDL, VLDL), die Leberenzyme (AST und ALT), den Entzündungsmarker hs-CRP, IL-6 und TNF- senkt. [149, 150, 151].

Als Immunmodulator kann BSO die Immunantwort zur Bekämpfung von Infektionen direkt verbessern. Eine Studie zur Immunstimulation an einer murinen Makrophagen-Zelllinie zeigte, dass *N. sativa* Ethanolextrakt erhöhte die Makrophagenzahl in einem Zellproliferationstest direkt und zeigte eine Steigerung von bis zu 138 % (25 µg/ml) [152]. Eine zusätzliche Studie mit ethanolischem Extrakt an Blut-, Milz- und Peritonealmakrophagen zeigte einen bemerkenswerten Anstieg der phagozytischen Aktivität [153].

Eine immunstimulierende Wirkung wurde auch bei peripheren mononukleären Blutzellen (PBMCs), einer durch LPS induzierten Verdoppelung der phagozytischen Aktivität und einer Hochregulierung des pI nachgewiesen.  $\kappa B$  und p-NF- $\kappa B$  p65 [154, 155].

*N. sativa* kann auch die Überlebenschancen von CD8-positiven T-Zellen erhöhen, indem es die Zytokin-Interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) Produktion. Eine Studie über die immunmodulatorische Wirkung von BSO auf rheumatoide Arthritis fand ebenfalls eine positive Modulation der T-Lymphozyten [156, 157].

BSO stärkt die Immunantwort sowie die Vermehrung und Funktion der T-Zellen und unterstützt die Abwehrmaßnahmen des Körpers gegen Infektionen.

#### Sicherheitsstudien

*N. sativa* Präparate haben eine magenschützende, neuroprotektive, krebshemmende, antidiabetische, kardioprotektive, knochenregenerierende und antiarthritische Wirkung gezeigt [158, 159, 160, 161, 162, 163].

Es wurden mehrere akute und subchronische Toxizitätstests durchgeführt an *N. sativa*. Die akute orale Verabreichung (LD50) wurde bei Mäusen (2,4 g/kg) gemessen. Anzeichen der Toxizität waren Atembeschwerden und Hypoaktivität. Akute und subakute Toxizität wurde bei Sprague-Dawley-Ratten gemessen. Die LD50 betrug 2000 mg/kg, wobei eine subakute Dosierung von 500 mg/kg einen Rückgang der AST-Enzyme zeigte. In keiner Dosierungsgruppe (100, 500, 1000 und 2000 mg/kg) wurde Letalität beobachtet. Bei der Analyse von Leber und Nieren wurde keine negative Morphologie festgestellt und BSO wurde als sicher und ungiftig erachtet [164, 165].

Eine klinische Phase-I-Studie am Menschen zur Sicherheit von Thymoquinon (TQ) bei Patienten mit fortgeschrittener refraktärer maligner Erkrankung. 21 Patienten erhielten eine Behandlung von 1 bis 20 Wochen (im Mittel 3,7 Wochen), ohne dass Nebenwirkungen berichtet wurden. Es wurde keine maximal verträgliche Dosis identifiziert (75 mg/Tag bis 2600 mg/Tag) [166].

Eine zusätzliche randomisierte, doppelblinde

Eine placebokontrollierte klinische Studie der Phase I an Menschen wurde über einen Zeitraum von 90 Tagen an 70 Personen durchgeführt. Es wurden Blut- und Serumproben entnommen. Zu den Leberfunktionsparametern gehörten Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) und alkalische Phosphatase (ALP). Die Lipidprofile umfassten Gesamtcholesterin (TC), Lipoprotein niedriger Dichte (LDL), Lipoprotein hoher Dichte (HDL), Lipoprotein sehr niedriger Dichte (VLDL) und Triglyceride (TG). Nierenfunktionsmarker (Kreatinin) wurden ebenfalls getestet. Die rekrutierten Teilnehmer zeigten keine klinischen Anzeichen von Toxizität oder Nebenwirkungen. Die Marker für Lebertoxizität und Nierenfunktion zeigten keine Veränderung, die Lipidprofile zeigten jedoch einen signifikanten Rückgang, lagen aber innerhalb sicherer Grenzen. Die Veränderungen bei TC, TG, LDL, VLDL und HDL betragen 12,1 %, 19,66 %, 16,33 %, 12,76 %, 8,21 % bzw. 15,27 % [167].

## Verweise

- [1] Anna Kowalska et al. „Aflatoxine: Eigenschaften und Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit“. In: *Posthygienische und medizinische Versorgung* 71.0 (Mai 2017), S. 315–327. URL: <https://phmd.pl/resources/html/article/details?id=152471&language=en>.
- [2] Mari Eskola et al. „Weltweite Kontamination von Nahrungspflanzen mit Mykotoxinen: Gültigkeit der vielfach zitierten ‚FAO-Schätzung‘ von 25 %“. In: *Kritische Reviews in Lebensmittelwissenschaft und Ernährung* 60.16 (2020), S. 2773–2789. URL: <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1658570>.
- [3] John Mullins. „Aspergillus und Aerobiologie“. In: *Die Gattung Aspergillus: Von der Taxonomie und Genetik zur industriellen Anwendung*. Hrsg. von Keith A. Powell, Annabel Renwick und John F. Peberdy. Boston, MA: Springer US, 1994, S. 351–359. ISBN:978-1-4899-0981-7. URL: [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-0981-7\\_27](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-0981-7_27).
- [4] Zawn Villines und Deborah Weatherspoon. *Was Sie über das Absterben von Candida wissen sollten*. Februar 2020. URL: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/candida-die-off>.
- [5] Charisse Petersen und June L. Round. „Definition von Dysbiose und ihr Einfluss auf die Immunität und Krankheit des Wirts“. In: *Zelluläre Mikrobiologie* 16.7 (2014), S. 1024–1033. URL: <https://doi.org/10.1111/cmi.12308>.
- [6] MedlinePlus Genetik. *Familiäre Candidose*. September 2016. URL: <https://medlineplus.gov/genetik/zustand/familiär-Candidiasis/>.

- [7] Eija Pirinen et al. „Niacin heilt systemischen NAD<sup>+</sup>-Mangel und verbessert die Muskelleistung bei mitochondrialer Myopathie im Erwachsenenalter“. In: *Zellstoffwechse* 31.6 (2020), 1078–1090. e5. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.008>.
- [8] Anu Kauppinen et al. „Antagonistische Wechselwirkung zwischen NF- $\kappa$ B und SIRT1 bei der Regulation von Entzündungen und Stoffwechselstörungen“. In: *Zelluläre Signalübertragung* 25.10 (2013), S. 1939–1948. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2013.06.007>.
- [9] Cornelius J. Clancy und M. Hong Nguyen. „Diagnose invasiver Candidiasis“. In: *Zeitschrift für klinische Mikrobiologie* 56.5 (2018), e01909–17. URL: <https://doi.org/10.1128/JCM.01909-17>.
- [10] Paul J. Converse und Ada Hamosh. *INTERLEUKIN-17-REZEPTOR C; IL17RC*. September 2020. URL: <https://www.omim.org/entry/610925>.
- [11] Ada Hamosh. *CANDIDIASIS, FAMILIENHAFT, 6; CANDF6*. Juni 2015. URL: <https://www.omim.org/entry/613956>.
- [12] Cassandra L. Kniffin. *CANDIDIASIS, FAMILIEN-GEBIET, 9; CANDF9*. Juli 2015. URL: <https://www.omim.org/entry/616445>.
- [13] Victor A. McKusick und Marla JF O'Neill. *CANDIDIASIS, FAMILIENHAFT, 1; CANDF1*. Dez. 2016. URL: <https://www.omim.org/entry/114580>.
- [14] Victor A. McKusick und Marla JF O'Neill. *AUTOIMMUNES POLYENDOKRINES SYNDROM, TYP I, MIT ODER OHNE REVERSIBLE METAPHYSÄRE DYSPLASIE; APS1*. Juli 2022. URL: <https://www.omim.org/entry/240300>.
- [15] Marla JF O'Neill. *CANDIDIASIS, FAMILIENHAFT, 4; CANDF4*. Dez. 2016. URL: <https://www.omim.org/entry/613108>.
- [16] Marla JF O'Neill. *CANDIDIASIS, FAMILIENHAFT, 8; CANDF8*. November 2013. URL: <https://www.omim.org/entry/615527>.
- [17] Victor A. McKusick und Marla JF O'Neill. *CANDIDIASIS, FAMILIÄR, 3; CANDF3*. Juni 2011. URL: <https://www.omim.org/entry/607644>.
- [18] Patricia A. Hartz und Paul J. Converse. *TRAF3-INTERAGIERENDES PROTEIN 2; TRAF3IP2*. März 2015. URL: <https://www.omim.org/entry/607043>.
- [19] Genetisches Testregister. *Familiäre chronische mukokutane Candidose*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/conditions/C0341024/>.
- [20] Wei Luo et al. „Lungensequestrierung mit Aspergillus-Infektion, die sich als massive Hämoptyse und Hämothorax mit stark erhöhtem karzinoembryonalen Antigen in einem Pleuraerguss präsentiert, der eine fortgeschrittene Lungenmalignität vortäuscht“. In: *Europäisches Journal der medizinischen Forschung* 26.1 (2021), S. 48. URL: <https://doi.org/10.1186/s40001-021-00519-5>.
- [21] Sheng Li et al. „Ein Deep-Learning-Lokal-Global-Modell basierend auf CT-Bildgebung zur Unterscheidung zwischen nodulärer Kryptokokkose und Lungenkrebs, die schwer zu diagnostizieren sind“. In: *Computergestützte medizinische Bildgebung und Grafik* 94 (2021), S. 102009. URL: <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2021.102009>.
- [22] Ting Yu Wu et al. „Prävalenz von aus Aspergillus stammenden Mykotoxinen (Ochratoxin, Aflatoxin und Gliotoxin) und ihre Verteilung in der Urinanalyse von ME/CFS-Patienten“. In: *Internationale Zeitschrift für Umweltforschung und öffentliche Gesundheit* 19.4 (2022), S. 2052. URL: <https://doi.org/10.3390/ijerph19042052>.
- [23] Alessandra V. Jager et al. „Bewertung der Aflatoxinexposition anhand von Serum- und Urinbiomarkern in São Paulo, Brasilien: Eine Pilotstudie“. In: *Internationale Zeitschrift für Hygiene und Umweltgesundheit* 219.3 (2016), S. 294–300. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2015.12.003>.
- [24] Muhammed Ershad, Abdullah Naji und David Vearrier. *N Acetylcystein*. StatPearls [Internet]. Februar 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537183/>.
- [25] Brandán Pedre et al. „Der Wirkungsmechanismus von N-Acetylcystein (NAC): Die neue Rolle von H<sub>2</sub>S und Sulfan-Schwefel-Spezies“. In: *Pharmakologie & Therapeutik* 228 (2021), S. 107916. URL: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107916>.
- [26] Hassan Gourama und Lloyd B. Bullerman. „Aspergillus flavus und Aspergillus parasiticus: Aflatoxigene Pilze von Belang in Lebensmitteln und Futtermitteln: Eine Übersicht“. In: *Zeitschrift für Lebensmittelschutz* 58.12 (1995), S. 1395–1404. URL: <https://doi.org/10.4315/0362-028X-58.12.1395>.
- [27] Debasish Kumar Dey und Sun Chul Kang. „Aflatoxin B1 induziert reaktive Sauerstoffspezies-abhängige Caspase-vermittelte Apoptose in normalen menschlichen Zellen, hemmt die Zellteilung der Wurzel von Allium cepa und löst eine Entzündungsreaktion in Zebrafischlarven aus“. In: *Wissenschaft der Gesamtumwelt* 737 (2020), S. 139704. URL:

- <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139704>.
- [28] Boyan Huang et al. „Aflatoxin B1 induziert Neurotoxizität durch die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, DNA-Schäden, Apoptose und S-Phase-Zellzyklusarrest“. In: *Internationale Zeitschrift für Molekularwissenschaften* 21.18 (2020), S. 6517. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms21186517>.
- [29] J. Varga et al. „Ochratoxinproduktion durch Aspergillus-Arten“. In: *Angewandte und Umweltmikrobiologie* 62.12 (1996), S. 4461–4464. URL: <https://doi.org/10.1128/aem.62.12.4461-4464.1996>.
- [30] Hennicke G. Kamp et al. „Ochratoxin A: Induktion von (oxidativem) DNA-Schaden, Zytotoxizität und Apoptose in Säugetierzelllinien und Primärzellen“. In: *Toxikologie* 206.3 (2005), S. 413–425. URL: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.08.004>.
- [31] Leire Arbillaga et al. „Oxidative DNA-Schäden durch Ochratoxin A in der menschlichen Nierenzelllinie HK-2: Beweise für den Zusammenhang mit Zytotoxizität“. In: *Mutagenese* 22.1 (2007), S. 35–42. URL: <https://doi.org/10.1093/mutage/gel049>.
- [32] E. Marttila et al. „Fermentativer 2-Kohlenstoff-Stoffwechsel produziert karzinogene Acetaldehydwerte in *Candida albicans*“. In: *Molekulare orale Mikrobiologie* 28.4 (2013), S. 281–291. URL: <https://doi.org/10.1111/omi.12024>.
- [33] Tingting Yan und Yan Zhao. „Acetaldehyd induziert die Phosphorylierung von Dynamamin-verwandtem Protein 1 und mitochondriale Dysfunktion durch Erhöhung der intrazellulären ROS- und Ca<sup>2+</sup>-Werte“. In: *Redoxbiologie* 28 (2020), S. 101381. URL: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101381>.
- [34] Héléna Alamil et al. „Genotoxizität von Aldehydmischungen: Profil exozyklischer DNA-Addukte als Biomarker für die Exposition gegenüber Tabakrauch“. In: *Toxikologische Briefe* 331 (2020), S. 57–64. URL: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.05.010>.
- [35] Rachel A. Montel et al. „Kann Gentherapie zur Krebsprävention eingesetzt werden? Gentherapie bei Aldehyddehydrogenase-2-Mangel“. In: *Gentherapie bei Krebs* 29.7 (2022), S. 889–896. URL: <https://doi.org/10.1038/s41417-021-00399-1>.
- [36] Katsuhito Kino et al. „Erzeugung, Reparatur und Replikation von Guaninoxidationsprodukten“. In: *Gene und Umwelt* 39.1 (2017), S. 21. URL: <https://doi.org/10.1186/s41021-017-0081-0>.
- [37] PK Shukla und PC Mishra. „Reparatur von O<sup>6</sup>-Methylguanin zu Guanin durch Cystein in Abwesenheit und Anwesenheit von Histidin und durch Cysteinthiolatanion: eine quantenchemische Studie“. In: *Physikalische Chemie Chemische Physik* 11.37 (2009), S. 8191–8202. URL: <https://doi.org/10.1039/B908295F>.
- [38] Ramune Reliene, Elvira Fischer und Robert H. Schiestl. „Wirkung von N-Acetylcystein auf oxidative DNA-Schäden und die Häufigkeit von DNA-Deletionen bei Atm-defizienten Mäusen“. In: *Krebsforschung* 64.15 (2004), S. 5148–5153. URL: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-0442>.
- [39] Anja Göder et al. „Liponsäure hemmt das DNA-Reparaturprotein O<sup>6</sup>-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) und löst dessen Abbau in Darmkrebszellen bei gleichzeitiger Autophagie-Induktion aus“. In: *Karzinogenese* 36.8 (2015), S. 817–831. URL: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv070>.
- [40] Xiehong Liu et al. „N-Acetylcystein lindert H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induzierte Schäden durch die Regulierung des Redoxstatus intrazellulärer Antioxidantien in H9c2-Zellen“. In: *Internationale Zeitschrift für Molekulare Medizin* 43.1 (2019), S. 199–208. URL: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3962>.
- [41] AE Salinas und MG Wong. „Glutathion-S-Transferasen – eine Übersicht“. In: *Aktuelle Medizinalchemie* 6.4 (1999), S. 279–309. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10101214/>.
- [42] S. Vasdev et al. „N-Acetylcystein schwächt durch Ethanol verursachten Bluthochdruck bei Ratten ab“. In: *Arterie* 21.6 (1995), S. 312–316. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8833231/>.
- [43] Anatoly Zhitkovich. „N-Acetylcystein: Antioxidans, Aldehydfänger und mehr“. In: *Chemische Forschung in der Toxikologie* 32.7 (2019), S. 1318–1319. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.9b00152>.
- [44] Amanda L. Miller et al. „Mikrobiom oder Infektionen: Amyloidhaltige Biofilme als Auslöser komplexer menschlicher Erkrankungen“. In: *Grenzen der Immunologie* 12 (2021), S. 638867. URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.638867>.

- [45] Janaina De Cássia Orlandi Sardi et al. „Highlights in pathogenen Pilzbiofilmen“. In: *Iberoamerikanische Zeitschrift für Mykologie* 31.1 (2014), S. 22–29. URL: <https://doi.org/10.1016/j.riam.2013.09.014>.
- [46] Luis R. Martinez und Bettina C. Fries. „Pilz-Biofilme: Relevanz im Zusammenhang mit menschlichen Erkrankungen“. In: *Aktuelle Berichte zu Pilzinfektionen* 4.4 (2010), S. 266–275. URL: <https://doi.org/10.1007/s12281-010-0035-5>.
- [47] Tiemei Zhao und Youning Liu. „Nacetylcysteine hemmt Biofilme, die von Pseudomonas aeruginosa produziert werden“. In: *BMC Mikrobiologie* 10.1 (2010), S. 140. URL: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-140>.
- [48] Ji-Hoi Moon et al. „Antibakterielle Wirkung von Nacetylcystein gegen endodontische Pathogene“. In: *Zeitschrift für Mikrobiologie* 54.4 (2016), S. 322–329. URL: <https://doi.org/10.1007/s12275-016-5534-9>.
- [49] Rehab Mahmoud Abd El-Baky, Dalia Mohamed Mohamed Abo El Ela und Gamal Fadl Mamoud Gad. „N-Acetylcystein hemmt und beseitigt *Candida albicans* Biofilme“. In: *Amerikanisches Journal für Infektionskrankheiten und Mikrobiologie* 2.5 (2014), S. 122–130. URL: <https://doi.org/10.12691/ajidm-2-5-5>.
- [50] Luis R. Martinez und Arturo Casadevall. „*Cryptococcus neoformans* Die Bildung eines Biofilms hängt von der Oberflächenunterstützung und der Kohlenstoffquelle ab und verringert die Anfälligkeit von Pilzzellen gegenüber Hitze, Kälte und UV-Licht“. In: *Angewandte und Umweltmikrobiologie* 73.14 (2007), S. 4592–4601. URL: <https://doi.org/10.1128/AEM.02506-06>.
- [51] Marcio L. Rodrigues et al. „Vesikulärer transzellulärer Wandtransport in Pilzen: Ein Mechanismus zur Abgabe virulenzassoziierter Makromoleküle?“ In: *Lipid-Einblicke* 2 (2008), LPI.S1000. URL: <https://doi.org/10.4137/LPI.S1000>.
- [52] Jie Zheng et al. „N-Acetylcystein interagiert mit Kupfer, um Wasserstoffperoxid zu erzeugen und selektiv den Tod von Krebszellen herbeizuführen“. In: *Krebsbriefe* 298.2 (2010), S. 186–194. URL: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2010.07.003>.
- [53] Xin Li et al. „N-Acetylcystein und Mechanismen, die an der Auflösung des Biofilms chronischer Wunden beteiligt sind“. In: *Zeitschrift für Diabetesforschung* 2020 (2020), S. 9589507. URL: <https://doi.org/10.1155/2020/9589507>.
- [54] Mónica Homa et al. „In vitro-Empfindlichkeit von *Scedosporium*-Isolaten gegenüber N-Acetyl-L-Cystein allein und in Kombination mit herkömmlichen Antimykotika“. In: *Medizinische Mykologie* 54.7 (2016), S. 776–779. URL: <https://doi.org/10.1093/mmy/myw029>.
- [55] Srabani Banerjee und Suzanne McCormack. *Acetylcystein für Patienten, die eine Schleimhautabsonderung benötigen: Eine Überprüfung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit*. CADTH-Schnellreaktionsberichte. Ottawa (ON): Kanadische Agentur für Arzneimittel und Technologien im Gesundheitswesen, Juni 2019. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31503431/>.
- [56] M. Zafarullah et al. „Molekulare Mechanismen der Wirkung von N-Acetylcystein“. In: *Zelluläre und Molekulare Biowissenschaften CML* 560.1 (2003), S. 6–20. URL: <https://doi.org/10.1007/s000180300001>.
- [57] Chao Niu et al. „Carvacrol induziert Apoptose bei *Candida albicans* im Zusammenhang mit dem Ca<sup>2+</sup>/Calcineurin-Weg“. In: *Grenzen der Zell- und Infektionsmikrobiologie* 10 (2020), S. 192. URL: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00192>.
- [58] Marianna Halasi et al. „ROS-Inhibitor Nacetyl-L-Cystein antagonisiert die Aktivität von Proteasom-Inhibitoren“. In: *Biochemisches Journal* 454.2 (2013), S. 201–208. URL: <https://doi.org/10.1042/BJ20130282>.
- [59] Micaely Cristina dos Santos Tenório et al. „N-Acetylcystein (NAC): Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit“. In: *Antioxidantien* 10.6 (2021), S. 967. URL: <https://doi.org/10.3390/antiox10060967>.
- [60] Mark Yarema et al. „Anaphylaktoide Reaktionen auf intravenöses N-Acetylcystein während der Behandlung einer Paracetamol-Vergiftung“. In: *Zeitschrift für medizinische Toxikologie* 14.2 (2018), S. 120–127. URL: <https://doi.org/10.1007/s13181-018-0653-9>.
- [61] Peter Calverley, Paola Rogliani und Alberto Papi. „Sicherheit von N-Acetylcystein in hohen Dosen bei chronischen Atemwegserkrankungen: Eine Übersicht“. In: *Drogensicherheit* 44.3 (2021), S. 273–290. URL: <https://doi.org/10.1007/s40264-020-01026-y>.
- [62] AV Appelboam, PI Dargan und J. Knighton. „Tödliche anaphylaktoide Reaktion auf N-Acetylcystein: Vorsicht bei Patienten mit Asthma“. In: *Zeitschrift für Notfallmedizin* 19.6 (2002), S. 594–595. URL: <https://doi.org/10.1136/emj.19.6.594>.

- [63] EA Sandilands und DN Bateman. „Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Acetylcystein“. In: *Klinische Toxikologie* 47.2 (2009), S. 81–88. URL: <https://doi.org/10.1080/15563650802665587>.
- [64] G. Ferrari, CY Yan und LA Greene. „Nacetylcystein (D- und L-Stereoisomere) verhindert den apoptotischen Tod neuronaler Zellen“. In: *Zeitschrift für Neurowissenschaften* 15.4 (1995), S. 2857–2866. URL: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-04-02857.1995>.
- [65] Volkan I. Sayin et al. „Antioxidantien beschleunigen das Fortschreiten von Lungenkrebs bei Mäusen“. In: *Wissenschaft Translationale Medizin* 6.221 (2014), 221ra15. URL: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007653>.
- [66] Mehdi Dastjerdi et al. „Wirkung von Thymochinon auf die P53-Genexpression und die daraus resultierende Apoptose in der Brustkrebs-Zelllinie“. In: *Internationale Zeitschrift für Präventivmedizin* 7.1 (2016), S. 66. URL: <https://doi.org/10.4103/2008-7802.180412>.
- [67] Rafaela de Oliveira Nóbrega et al. „Untersuchung der antimykotischen Wirkung von Carvacrol gegen Stämme von *Cryptococcus neoformans*“. In: *Pharmazeutische Biologie* 54.11 (2016), S. 2591–2596. URL: <https://doi.org/10.3109/13880209.2016.1172319>.
- [68] A. Ahmad et al. „Fungizide Wirkung von Thymol und Carvacrol durch Unterbrechung der Ergosterolbiosynthese und Membranintegrität gegen *Candida*“. In: *Europäisches Journal für klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten* 30.1 (2011), S. 41–50. URL: <https://doi.org/10.1007/s10096-010-1050-8>.
- [69] Nationales Zentrum für biotechnologische Informationen. *PubChem-Verbindungszusammenfassung für CID 10364, Carvacrol*. April 2023. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carvacrol>.
- [70] Iliyan D. Iliiev und Irina Leonardi. „Pilzdysbiose: Immunität und Interaktionen an Schleimhautbarrieren“. In: *Nature Reviews Immunologie* 17.10 (2017), S. 635–646. URL: <https://doi.org/10.1038/nri.2017.55>.
- [71] Mohammad Y. Memar et al. „Carvacrol und Thymol: starke antimikrobielle Wirkstoffe gegen resistente Isolate“. In: *Rezensionen und Forschung in der medizinischen Mikrobiologie* 28.2 (2017), S. 63–68. URL: <https://doi.org/10.1097/MRM.0000000000000100>.
- [72] Ilham Abass Bryan, Aumaima Tariq Abid und Hamid Naji Obied. „Antibakterielle Aktivität von Carvacrol gegen verschiedene Arten von Bakterien“. In: *Zeitschrift für naturwissenschaftliche Forschung* 4.9 (2014), S. 13–16. URL: <https://www.iiste.org/Journals/index.php/JNSR/article/viewFile/13191/13559>.
- [73] Hicham Ferhout et al. „Antimykotische Aktivität ausgewählter ätherischer Öle, Zimtaldehyd und Carvacrol gegen *Malassezia furfur* und *Candida albicans*“. In: *Zeitschrift für ätherische Ölforschung* 11.1 (1999), S. 119–129. URL: <https://doi.org/10.1080/10412905.1999.9701086>.
- [74] Shankumar Mooyottu et al. „Schützende Wirkung von Carvacrol gegen Darmdysbiose und *Clostridium difficile*-assoziierte Erkrankungen in einem Mausmodell“. In: *Grenzen der Mikrobiologie* 8 (2017), S. 625. URL: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00625>.
- [75] Yi Zou et al. „Oregano-ätherisches Öl verbessert die Darmmorphologie und die Expression von Tight Junction-Proteinen, die mit der Modulation ausgewählter Darmbakterien und des Immunstatus in einem Schweinemodell verbunden sind“. In: *BioMed Research International* 2016 (2016), S. 5436738. URL: <https://doi.org/10.1155/2016/5436738>.
- [76] Chenyang Li et al. „Die Auswirkungen von ätherischem Oreganoöl auf die Produktionsleistung und die Darmbarrierefunktion bei heranwachsenden Hyla-Kaninchen“. In: *Italienisches Journal für Tierwissenschaften* 20.1 (2021), S. 2165–2173. URL: <https://doi.org/10.1080/1828051X.2021.2005471>.
- [77] Carmel Kelly et al. „Die In-vitro- und In-vivo-Wirkung von Carvacrol bei der Vorbeugung von *Campylobacter*-Infektionen und -Kolonisation sowie bei der Verbesserung der Produktivität von Masthühnchen“. In: *Durch Lebensmittel übertragene Krankheitserreger und Krankheiten* 14.6 (2017), S. 341–349. URL: <https://doi.org/10.1089/fpd.2016.2265>.
- [78] Maria Pia Franciosi et al. „Auswirkungen von wässrigen Extrakten aus Oregano (*Origanum vulgare* L.) und Rosmarin (*Rosmarinus officinalis* L.) auf die Leistung von Masthühnchen, die Immundefunktion und die mikrobielle Population im Darm“. In: *Zeitschrift für angewandte Tierforschung* 44.1 (2016), S. 474–479. URL: <https://doi.org/10.1080/09712119.2015.1091322>.
- [79] Yusuke Kinashi und Koji Hase. „Partner beim Leaky-Gut-Syndrom: Darmdysbiose und Autoimmunität“. In: *Grenzen der Immunologie* 12 (2021), S. 673708. URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.673708>.

- [80] Patrícia Pimentel de Barros et al. „Candida-Biofilme: Ein Update zu Entwicklungsmechanismen und therapeutischen Herausforderungen“. In: *Mykopathologie* 185.3 (2020), S. 415–424. URL: <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00445-w>.
- [81] Sivan Elias und Ehud Banin. „Multispezies-Biofilme: Leben mit freundlichen Nachbarn“. In: *FEMS Mikrobiologie Bewertungen* 36.5 (2012), S. 990–1004. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2012.00325.x>.
- [82] Roberto Scaffaro et al. „Wirksamkeit von elektrogenen Polymilchsäure/Carvacrol-Membranen gegen Staphylococcus aureus und Candida albicans in Einzel- und Mischkulturen“. In: *Angewandte Mikrobiologie und Biotechnologie* 102.9 (2018), S. 4171–4181. URL: <https://doi.org/10.1007/s00253-018-8879-7>.
- [83] Thirukannamangai Krishnan Swetha et al. „Synergistische antimikrobielle Kombination von Carvacrol und Thymol beeinträchtigt einzelne und gemischte Biofilme von Candida albicans und Staphylococcus epidermidis“. In: *Biofouling* 36.10 (2020), S. 1256–1271. URL: <https://doi.org/10.1080/08927014.2020.1869949>.
- [84] Ivana Čabarkapa et al. „Anti-Biofilm-Aktivitäten von ätherischen Ölen reich an Carvacrol und Thymol gegen Salmonella Enteritidis“. In: *Biofouling* 35.3 (2019), S. 361–375. URL: <https://doi.org/10.1080/08927014.2019.1610169>.
- [85] Katherine Miranda-Cadena et al. „In vitro-Aktivitäten von Carvacrol, Zimtaldehyd und Thymol gegen Candida-Biofilme“. In: *Biomedizin & Pharmakotherapie* 143 (2021), S. 112218. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112218>.
- [86] Poonam Kumari et al. „Antimykotische und Anti-Biofilm-Aktivität von ätherischen Öl-Wirkstoffen gegen Cryptococcus neoformans und Cryptococcus laurentii“. In: *Grenzen der Mikrobiologie* 8 (2017), S. 2161. URL: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02161>.
- [87] Daliah Alves Coelho Trevisan et al. „Wirkung von Carvacrol im Salmonella Typhimurium-Biofilm: Eine proteomische Studie“. In: *Zeitschrift für angewandte Biomedizin* 18.4 (2020), S. 106–114. URL: <https://doi.org/10.32725/jab.2020.014>.
- [88] Muhammad Imran et al. „Therapeutische Anwendung von Carvacrol: Eine umfassende Übersicht“. In: *Lebensmittelwissenschaft und Ernährung* 10.11 (2022), S. 3544–3561. URL: <https://doi.org/10.1002/fsn3.2994>.
- [89] Daiane Einhardt Blank et al. „Bioaktive Verbindungen und antimykotische Aktivitäten von Extrakten von Lamiaceae-Arten“. In: *Zeitschrift für Agrarchemie und Umwelt* 9.3 (2020), S. 85–96. URL: <https://doi.org/10.4236/jacen.2020.93008>.
- [90] Priscilla de Almeida et al. „Antioxidative und antimykotische Eigenschaften der ätherischen Öle von Oregano (*Origanum vulgare*) und Minze (*Acker-Mente*) gegen *Aspergillus flavus* und *Penicillium commune* zur Verwendung in der Lebensmittelkonservierung“. In: *Lebensmittelwissenschaft und -technologie* 42 (2022), e64921. URL: <https://doi.org/10.1590/fst.64921>.
- [91] M. Viuda-Martos et al. „Antimykotische Wirkung der ätherischen Öle von Thymian, Nelke und Oregano“. In: *Zeitschrift für Lebensmittelsicherheit* 27.1 (2007), S. 91–101. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1745-4565.2007.00063.x>.
- [92] Tuncay Gumus et al. „Hemmung hitzebeständiger Schimmelpilze: *Aspergillus fumigatus* und *Paecilomyces variotii* durch einige ätherische Pflanzenöle“. In: *Lebensmittelwissenschaft und Biotechnologie* 19.5 (2010), S. 1241–1244. URL: <https://doi.org/10.1007/s10068-010-0177-9>.
- [93] Sunčica Kocić-Tanackov et al. „Die hemmende Wirkung von Oregano-Extrakt auf das Wachstum von *Aspergillus* spp. und auf die Sterigmatocystin-Biosynthese“. In: *LWT* 49.1 (2012), S. 14–20. URL: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2012.04.013>.
- [94] Özge Özdal Zincir et al. „Synergistische Wirkung von Thymochinon und Nystatin bei der Behandlung einer oralen Candidiasis; eine In-vitro-Studie“. In: *Zahnheilkunde* 110.2 (2022), S. 330–337. URL: <https://doi.org/10.1007/s10266-021-00667-4>.
- [95] Ayed A. Dera et al. „Synergistische Wirksamkeit von Thymochinon und Standardantibiotika gegen multiresistente Isolate“. In: *Saudi Medical Journal* 42.2 (2021), S. 196–204. URL: <https://doi.org/10.15537/smj.2021.2.25706>.
- [96] Masood Alam Khan et al. „Liposomales Thymochinon bekämpft wirksam Fluconazol-resistente *Candida albicans* in einem Mausmodell“. In: *Internationale Zeitschrift für biologische Makromoleküle*. In: Die Kunst der Kommunikation, Bd. 76 (2015), S. 203–208. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.15.02.2015>.
- [97] Bahman Nickavar et al. „Chemische Zusammensetzung der festen und flüchtigen Öle von *Nigella sativa* L. aus dem Iran“. In: *Zeitschrift für Naturforschung C* 58.9-10 (2003), S. 629–631. URL:

<https://doi.org/10.1515/znc-2003-9-1004>.

- [98] Gabriella Kiskó und Sibel Roller. „Carvacrol und p-Cymol inaktivieren *Escherichia coli* O157:H7 in Apfelsaft“. In: *BMC Mikrobiologie* 5.1 (2005), S. 36. URL: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-5-36>.
- [99] Rita de Cássia Viana de Carvalho et al. „Limonen-Carvacrol: Eine Kombination von Monoterpenen mit verstärkter antileishmanialer Aktivität“. In: *Toxikologie in vitro* 74 (2021), S. 105158. URL: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2021.105158>.
- [100] Thaís Soares Bezerra Santos Nunes et al. „Fungistatische Wirkung von N-Acetylcystein auf *Candida albicans*-Biofilme und seine Wechselwirkung mit Antimykotika“. In: *Mikroorganismen* 8.7 (2020), S. 980. URL: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8070980>.
- [101] Dejie Liang et al. „Thymol hemmt LPS-stimulierte Entzündungsreaktionen durch Herunterregulierung von NF- $\kappa$ B- und MAPK-Signalwege in Brustepithelzellen von Mäusen“. In: *Entzündung* 37.1 (2014), S. 214–222. URL: <https://doi.org/10.1007/s10753-013-9732-x>.
- [102] Milena da Silva Lima et al. entzündliche Wirkungen von Carvacrol: Hinweise auf eine Schlüsselrolle von Interleukin-10“. In: *Europäische Zeitschrift für Pharmakologie* 699.1 (2013), S. 112–117. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.11.040>.
- [103] Premysl Landa et al. „In vitro anti-entzündliche Aktivität von Carvacrol: Hemmende Wirkung auf die COX-2 katalysierte Prostaglandin E<sub>2</sub>-Biosynthese“. In: *Archiv der Pharmaforschung* 32.1 (2009), S. 75–78. URL: <https://doi.org/10.1007/s12272-009-1120-6>.
- [104] Francilene V. Silva et al. „Entzündungshemmende und ulzerative Wirkung von Carvacrol, einem im ätherischen Öl von Oregano enthaltenen Monoterpen“. In: *Zeitschrift für medizinische Nahrung* 15.11 (2012), S. 984–991. URL: <https://doi.org/10.1089/jmf.2012.0102>.
- [105] Xuesheng Han und Tory L. Parker. Entzündungs-, Geweberemodellierungs-, immunmodulatorische und krebshemmende Wirkung des ätherischen Öls von Oregano (*Origanum vulgare*) in einem menschlichen Hautkrankheitsmodell“. In: *Biochemie Open* 4 (2017), S. 73–77. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biopen.2017.02.005>.
- [106] Vahideh Ghorani et al. „Sicherheit und Verträglichkeit von Carvacrol bei gesunden Probanden: eine klinische Studie der Phase I“. In: *Arzneimittel- und Chemikali toxikologie* 44.2 (2021), S. 177–189. URL: <https://doi.org/10.1080/01480545.2018.1538233>.
- [107] Azam Alavinezhad, Mohammad Reza Khazdair und Mohammad Hossein Boskabady. „Mögliche therapeutische Wirkung von Carvacrol auf Asthmapatienten: Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Phase-II-Studie“. In: *Phytotherapie-Forschung* 32.1 (2018), S. 151–159. URL: <https://doi.org/10.1002/ptr.5967>.
- [108] María Llana-Ruiz-Cabello et al. „Evaluierung der Genotoxizität von Carvacrol bei Ratten mittels eines kombinierten Mikronukleus- und Comet-Tests“. In: *Lebensmittel- und Chemikali toxikologie* 98 (2016), S. 240–250. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jfct.2016.11.005>.
- [109] Fatiha El Babili et al. „Oregano: Chemische Analyse und Bewertung seiner antimalaria-, antioxidativen und zytotoxischen Wirkung“. In: *Zeitschrift für Lebensmittelwissenschaft* 76.3 (2011), S. C512–C518. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2011.02109.x>.
- [110] María Llana-Ruiz-Cabello et al. „Verwendung von Mikronukleus- und Comet-Assays zur Bewertung der Genotoxizität von ätherischem Oreganoöl (*Origanum vulgare* L. Virens) bei Ratten, die 90 Tage lang oral exponiert wurden.“ In: *Journal of Toxicology and Environmental Health, Teil A* 81.12 (2018), S. 525–533. URL: <https://doi.org/10.1080/15287394.2018.1447522>.
- [111] Fatima Bouhtit et al. „Neue antileukämische Wirkung der Kombination von Carvacrol und Thymol durch synergistische Induktion verschiedener Zelltodwege“. In: *Moleküle* 26.2 (2021), S. 410. URL: <https://doi.org/10.3390/molecules26020410>.
- [112] TA Misharina et al. „Wirkung von Oregano-Essenzialöl auf die Transplantation und Entwicklung von Lewis-Karzinomen in F1 DBA C57 schwarzen Hybridmäusen“. In: *Angewandte Biochemie und Mikrobiologie* 49.4 (2013), S. 432–436. URL: <https://doi.org/10.1134/S0003683813040091>.
- [113] Alireza Tavakkoli et al. „Überprüfung klinischer Studien mit Schwarzkümmel (*Nigella sativa*) und seinem Wirkstoff Thymochinon.“ In: *Zeitschrift für Pharmakopunktur* 20.3 (2017), S. 179–193. URL: <https://doi.org/10.3831/KPI.2017.20.021>.

- [114] Saptha Jyothi Gerige et al. „GC-MS-Analyse von Nigella sativa-Samen und antimikrobielle Aktivität seines ätherischen Öls“. In: *Brasilianisches Archiv für Biologie und Technologie* 52.5 (2009), S. 1189–1192. URL: <https://doi.org/10.1590/S1516-89132009000500016>.
- [115] Osaretin Albert Taiwo Ebuehi et al. „Nigella sativa (Schwarzkümmel)-Öl lindert CCl4-induzierte Lebertoxizität und vermittelt Neurotransmitterspiegel bei männlichen Sprague Dawley-Albino-Ratten“. In: *Zeitschrift für Lebensmittelbiochemie* 44.2 (2020), e13108. URL: <https://doi.org/10.1111/jfbc.13108>.
- [116] Hina (Hrsg.) Younus. *Molekulare und therapeutische Wirkungen von Thymochinon*. Singapur: Springer Singapore, April 2018. URL: <https://doi.org/10.1007/978-981-10-8800-1>.
- [117] Opeyemi Oluwafemi Ojueromi, Ganiyu Oboh und Ayokunle Olubode Ademosun. „Wirkung von Schwarzkümmel (Nigella sativa) auf entzündliche und immunmodulatorische Marker bei mit Plasmodium berghei infizierten Mäusen“. In: *Zeitschrift für Lebensmittelbiochemie* 46.11 (2022), e14300. URL: <https://doi.org/10.1111/jfbc.14300>.
- [118] Gamal Badr et al. „Perinatale Supplementierung mit Thymochinon verbessert diabetische Komplikationen und T-Zell-Immunantworten bei Rattennachkommen“. In: *Zelluläre Immunologie* 267.2 (2011), S. 133–140. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2011.01.002>.
- [119] Mahmoud N. Nagi und Mahmoud A. Mansour. „Schutzwirkung von Thymochinon gegen Doxorubicin-induzierte Kardiotoxizität bei Ratten: Ein möglicher Schutzmechanismus“. In: *Pharmakologische Forschung* 41.3 (2000), S. 283–289. URL: <https://doi.org/10.1006/phrs.1999.0585>.
- [120] Mahmoud N. Nagi et al. „Thymochinon schützt Mäuse durch einen antioxidativen Mechanismus vor Tetrachlorkohlenstoff-Hetatotoxizität“. In: *IUBMB Leben* 47.1 (1999), S. 153–159. URL: <https://doi.org/10.1080/15216549900201153>.
- [121] M. Burits und F. Bucar. „Antioxidative Aktivität des ätherischen Öls von Nigella sativa“. In: *Phytotherapie-Forschung* 14.5 (2000), S. 323–328. URL: [https://doi.org/10.1002/1099-1573\(200008\)14:5%3C323::aid-ptr621%3E3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1099-1573(200008)14:5%3C323::aid-ptr621%3E3.0.co;2-q).
- [122] Ferah Armutcu, Sumeyya Akyol und Omer Akyol. „Die Wechselwirkung von Glutathion und Thymochinon und ihre antioxidativen Eigenschaften“. In: *Elektronisches Journal für Allgemeinmedizin* 15.4 (2018), em59. URL: <https://doi.org/10.29333/ejgm/89493>.
- [123] Osama A. Badary et al. „Der Einfluss von Thymochinon auf Doxorubicin-induzierte hyperlipidämische Nephropathie bei Ratten“. In: *Toxikologie* 143.3 (2000), S. 219–226. URL: [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(99\)00179-1](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(99)00179-1).
- [124] Kamal A. Qureshi et al. „In-vitro- und In-silico-Ansätze zur Bewertung der antimikrobiellen Aktivität, der Time-Kill-Kinetik und des Antibiofilm-Potenzials von Thymochinon (2-Methyl-5-propan-2-ylcyclohexa-2,5-dien-1,4-dion) gegen ausgewählte menschliche Krankheitserreger“. In: *Antibiotika* 11.1 (2022), S. 79. URL: <https://doi.org/10.3390/antibiotika11010079>.
- [125] Kamel Chaieb et al. „Antibakterielle Aktivität von Thymochinon, einem Wirkstoff von Nigella sativa und seine Wirksamkeit bei der Verhinderung der Bildung bakterieller Biofilme“. In: *BMC Komplementär- und Alternativmedizin* 11.1 (2011), S. 29. URL: <https://doi.org/10.1186/1472-6882-11-29>.
- [126] Fatima A. Saleh et al. „Phytochemische Analyse von Nigella sativa L. mittels GC-MS zur Erforschung seiner antimikrobiellen Wirkung gegen multiresistente Bakterien“. In: *Zeitschrift für Pharmakognosie* 10.1 (2018), S. 99–105. URL: <https://doi.org/10.5530/pj.2018.1.18>.
- [127] Ramar Vanajothi et al. „In silico- und In-vitro-Analyse von Nigella sativa-Bioaktivstoffen gegen die Chorismatsynthase von Listeria monocytogenes: ein Zielprotein zur Biofilmhemmung“. In: *Angewandte Biochemie und Biotechnologie* 195.1 (2023), S. 519–533. URL: <https://doi.org/10.1007/s12010-022-04157-3>.
- [128] Hanene Miladi et al. „Synergistische Wirkung von Eugenol, Carvacrol, Thymol, p-Cymol und  $\gamma$ -Terpinen zur Hemmung der Arzneimittelresistenz und der Biofilmbildung oraler Bakterien“. In: *Mikrobielle Pathogenese* In: Die Kunst der Kommunikation, Bd. 112 (2017), S. 156–163. URL: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.09.057>.
- [129] Archana Thakre et al. „Limonen hemmt das Wachstum von Candida albicans durch Induktion der Apoptose“. In: *Medizinische Mykologie* 56.5 (2017), S. 565–578. URL: <https://academic.oup.com/mmy/article/56/5/565/4372441>.
- [130] Paweł Kwiatkowski et al. „Die Wirkung subinhibitorischer Konzentrationen von Trans-Anethol auf die antibakterielle und antibiofilmartige Aktivität von Mupirocin gegen Mupirocin-resistente Staphylococcus aureus-Stämme“. In: *Mikrobielle Arzneimittelresistenz* 25.10 (2019), S. 1424–1429. URL: <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0101>.

- [131] A. Bitá et al. „Eine alternative Behandlung von Candida-Infektionen mit Nigella sativa-Extrakten“. In: *BMJ Fachzeitschriften* 19.2 (2012), S. 162. URL: <https://doi.org/10.1136/ejpharm-2012-000074.203>.
- [132] MAU Khan et al. „Die in vivo antimykotische Aktivität des wässrigen Extrakts aus Nigella sativa-Samen“. In: *Phytotherapie-Forschung* 17.2 (2003), S. 183–186. URL: <https://doi.org/10.1002/ptr.1146>.
- [133] Saifeldin Ahmed Faragalla El-Nagerabi et al. „Wirkung von Hibiscus sabdariffa-Extrakt und Nigella sativa-Öl auf das Wachstum und Aflatoxin B1-Produktion von Aspergillus flavus- und Aspergillus parasiticus-Stämmen“. In: *Lebensmittelkontrolle* 25.1 (2012), S. 59–63. URL: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2011.09.033>.
- [134] M. Taha, A. Azeiz und W. Saudi. „Antimykotische Wirkung von Thymol, Thymochinon und Thymohydrochinon gegen Hefen, Dermatophyten und nicht-dermatophytische Schimmelpilze, die aus Pilzinfektionen der Haut und Nägel isoliert wurden“. In: *Ägyptisches Journal für Biochemie und Molekularbiologie* 28.2 (2010). URL: <https://doi.org/10.4314/ejbmb.v28i2.60802>.
- [135] Naeem Akhtar et al. „Vergleich von Anti-Pilzaktivität von Thymochinon und Amphotericin B gegen *Fusarium solani* in vitro“. In: *Wissenschaftliches Journal der König-Faisal-Universität* 8.2 (2007), S. 137–145. URL: [https://www.academia.edu/63461871/Comparison\\_of\\_Antifungal\\_Activity\\_of\\_Thymoquinone\\_and\\_Amphotericin\\_B\\_Against\\_Fusarium\\_solani\\_in\\_vitro](https://www.academia.edu/63461871/Comparison_of_Antifungal_Activity_of_Thymoquinone_and_Amphotericin_B_Against_Fusarium_solani_in_vitro).
- [136] Fengli Chen et al. „Einblicke in das ätherische Öl Isolierung aus Früchten von *Foeniculum vulgare* Mill. mittels doppelt kondensierter, mikrowellenunterstützter Hydrodestillation und Bewertung seiner antioxidativen, antimykotischen und zytotoxischen Aktivität“. In: *Industrielle Pflanzen und Produkte* 144 (2020), S. 112052. URL: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.112052>.
- [137] Y. Tsukuda et al. „Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von antimykotischen Phenylpropanoid-Derivaten und ihre Synergie mit n-Dodecanol und Fluconazol“. In: *Briefe in Angewandter Mikrobiologie* 74.3 (2022), S. 377–384. URL: <https://doi.org/10.1111/lam.13613>.
- [138] Michelle Liz de Souza Pessoa et al. „Anti-Pilzaktivität und antidiarrhoische Aktivität über Antimotilitätsmechanismen von (-)-Fenchon in experimentellen Modellen“. In: *Weltjournal für Gastroenterologie* 26.43 (2020), S. 6795–6809. URL: <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i43.6795>.
- [139] Hao Yu et al. „Antimykotische Aktivität und Mechanismus von D-Limonen gegen den durch Lebensmittel übertragenen opportunistischen Krankheitserreger *Candida tropicalis*“. In: *LWT* 159 (2022), S. 113144. URL: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2022.113144>.
- [140] Nasser Vahdati-Mashhadian und Hassan Rakhshandeh. „Antibakterielle und antimykotische Wirkung von Nigella sativa-Extrakten gegen *S. aureus*, *P. aeruginosa* und *C. albicans*“. In: *Pakistanisches Journal der medizinischen Wissenschaften* 21.1 (2005), S. 47–52. URL: [https://www.researchgate.net/publication/279551703\\_Antibakterielle\\_und\\_antimykotische\\_Wirkung\\_von\\_Nigella\\_sativa\\_Extrakten\\_gegen\\_S\\_aureus\\_P\\_aeruginosa\\_und\\_C\\_albicans](https://www.researchgate.net/publication/279551703_Antibakterielle_und_antimykotische_Wirkung_von_Nigella_sativa_Extrakten_gegen_S_aureus_P_aeruginosa_und_C_albicans).
- [141] Cristina Rodrigues dos Santos Barbosa et al. „Wirkung von Carvacrol und Thymol auf die Hemmung der NorA-Effluxpumpe bei multiresistenten (MDR) *Staphylococcus aureus*-Stämmen“. In: *Zeitschrift für Bioenergetik und Biomembranen* 53.4 (2021), S. 489–498. URL: <https://doi.org/10.1007/s10863-021-09906-3>.
- [142] Gökalp İşcan, Arzu İşcan und Fatih Demirci. „Anticandida-Effekte von Thymochinon: Wirkungsweise bestimmt durch Übertragung“. In: *Naturproduktkommunikation* 11.7 (2016), S. 977–978. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30452175/>.
- [143] Hala Almshawit und Ian Macreadie. „Die fungizide Wirkung von Thymochinon beinhaltet die Entstehung von oxidativem Stress in *Candida glabrata*“. In: *Mikrobiologische Forschung* in: Dietmar von der Leyen, Bd. 195 (2017), S. 81–88. URL: <https://doi.org/10.1016/j.mikrores.2016.11.008>.
- [144] Anahit Penesyan et al. „Drei Gesichter von Biofilmen: ein mikrobieller Lebensstil, ein entstehender mehrzelliger Organismus und ein Inkubator für Vielfalt“. In: *npj Biofilme und Mikrobiome* 7.1 (2021), S. 80. URL: <https://doi.org/10.1038/s41522-021-00251-2>.
- [145] Sadaf Dabeer et al. „Kapitel 1 – Geschichte und traditionelle Verwendung von Schwarzkümmel (*Nigella sativa*)“. In: *Schwarzkümmel (Nigella Sativa)*. Hrsg. von Andleeb Khan und Muneeb Rehman. Elsevier, 2022, S. 1–28. ISBN: 978-0-12-824462-3. URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824462-3.00016-0>.

- [146] Krishnapura Srinivasan. „Kreuzkümmel (Cuminum cyminum) und Schwarzkümmel (Nigella sativa) Samen: traditionelle Verwendung, chemische Bestandteile und nutraceutische Wirkungen“. In: *Lebensmittelqualität und -sicherheit* 2.1 (2018), S. 1–16. URL: <https://doi.org/10.1093/fqsafe/fyx031>.
- [147] Mohammad-Foad Noorbakhsh et al. „Ein Überblick über die hepatoprotektiven Effekte von Thymochinon“. In: *Aktuelle Patente im Bereich Lebensmittel, Ernährung und Landwirtschaft* 9.1 (2018), S. 14–22. URL: <https://doi.org/10.2174/2212798410666180221105503>.
- [148] Heena Tabassum, Asad Ahmad und Iffat Z. Ahmad. „Nigella sativa L. und seine bioaktiven Bestandteile als Leberschutzmittel: Eine Übersicht“. In: *Aktuelle Pharmazeutische Biotechnologie* 19.1 (2018), S. 43–67. URL: <https://doi.org/10.2174/1389201019666180427110007>.
- [149] Ben-Wen Cui et al. „Thymochinon schwächt durch Acetaminophen-Überdosis verursachte akute Leberschädigung und Entzündung durch Regulation der JNK- und AMPK-Signalwege“. In: *Das amerikanische Journal der chinesischen Medizin* 47.03 (2019), S. 577–594. URL: <https://doi.org/10.1142/S0192415X19500307>.
- [150] Mohammad Rashidmayvan et al. „Die Wirkung von Nigella sativa-Öl auf Serumspiegel von Entzündungsmarkern, Leberenzymen, Lipidprofil, Insulin und Nüchternblutzucker bei Patienten mit nichtalkoholischer Fettleber“. In: *Zeitschrift für Diabetes und Stoffwechselstörungen* 18.2 (2019), S. 453–459. URL: <https://doi.org/10.1007/s40200-019-00439-6>.
- [151] Mina Darand et al. „Nigella sativa und entzündliche Biomarker bei Patienten mit nichtalkoholischer Fettlebererkrankung: Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie“. In: *Komplementäre Therapien in der Medizin* 44 (2019), S. 204–209. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.04.014>.
- [152] Sheik Noor Mohamed und John Wyson. „In vitro-Immunstimulationsaktivität von Nigella sativa Linn. und psoralea Corylifolia Linn. Samen unter Verwendung einer murinen Makrophagenzelllinie“. In: 2017. URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/IN-VITRO-IMMUNOSTIMULATIONS-AKTIVITÄT-VON-NIGELLA-UND-Mohamed-Wyson/114f14cc437d06e59b6dd8677aee6c179451aff>.
- [153] Ashraf S. Hakim et al. „Bewertung der immunmodulatorischen Wirkungen von Schwarzkümmelsamen (Schwarzkümmel) Extrakt zur Makrophagenaktivität in vitro“. In: *International Journal of Veterinary Wissenschaft* 8.4 (2019), S. 385–389. URL: <http://www.ijvets.com/pdf-files/Volume-8-no-4-2019/385-389.pdf>.
- [154] Ali A. Alshatwi. „Bioaktivitätsgeleitete Identifikation zur Beschreibung der immunmodulatorischen Wirkungen des methanolischen Extrakts aus Nigella sativa-Samen auf menschliche periphere mononukleäre Blutzellen“. In: *Chinesisches Journal für Integrative Medizin* (2014), S. 1–6. URL: <https://doi.org/10.1007/s11655-013-1534-3>.
- [155] Yun Niu et al. „Nigella sativa: Ein Nahrungsergänzungsmittel als Immunmodulator auf der Basis bioaktiver Komponenten“. In: *Grenzen der Ernährung* 8 (2021), S. 722813. URL: <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.722813>.
- [156] ML Salem, FQ Alenzi und WY Attia. „Thymochinon, der Wirkstoff der Samen von Nigella sativa, steigert das Überleben und die Aktivität antigenspezifischer CD8-positiver T-Zellen in vitro“. In: *Britisches Journal der Biomedizinischen Wissenschaft* 68.3 (2011), S. 131–137. URL: <https://doi.org/10.1080/09674845.2011.11730340>.
- [157] Sorayya Kheirouri, Vahid Hadi und Mohammad Alizadeh. „Immunmodulatorische Wirkung von Nigella sativa-Öl auf T-Lymphozyten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis“. In: *Immunologische Untersuchungen* 45.4 (2016), S. 271–283. URL: <https://doi.org/10.3109/08820139.2016.1153649>.
- [158] Faaiza Shahid et al. „Die orale Verabreichung von Nigella sativa-Öl und Thymochinon lindert die Wirkung einer langfristigen Cisplatin-Behandlung auf die Enzyme des Kohlenhydratstoffwechsels, der Bürstensaummembran und der antioxidativen Abwehr im Rattendarm“. In: *Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für Pharmakologie* 391.2 (2018), S. 145–157. URL: <https://doi.org/10.1007/s00210-017-1444-6>.
- [159] Saeed Samarghandian, Farkhondeh Tahereh und Samini Fariborz. „Eine Überprüfung der möglichen therapeutischen Wirkung von Nigella sativa und Thymochinon bei neurodegenerativen Erkrankungen“. In: *ZNS und neurologische Erkrankungen – Arzneimitteltargets* 17.6 (2018), S. 412–420. URL: <https://doi.org/10.2174/1871527317666180702101455>.
- [160] Yasmina K. Mahmoud und Heba Mohammed Ahmed Abdelrazek. „Krebs: Thymochinon-Antioxidans-/Prooxidans-Wirkung als potenzielles Mittel gegen Krebs“. In: *Biomedizin & Pharmakotherapie* 115 (2019), S. 108783. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108783>.

- [161] Abbasali Abbasnezhad et al. „Nigella Sativa verbessert die Redoxhomöostase im Herzen und Aorta der diabetischen Ratte“. In: *Aktuelle Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften* 12.1 (2016), S. 35–41. URL: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cnf/2016/00000012/00000001/art00009>.
- [162] Md. Quamrul Hassan et al. „Nigella sativa schützt vor durch Isoproterenol verursachtem Herzinfarkt, indem es oxidativen Stress, biochemische Veränderungen und histologische Schäden lindert“. In: *Asiatisch-pazifisches Journal für tropische Biomedizin* 7.4 (2017), S. 294–299. URL: <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2016.12.020>.
- [163] Seref Ezirganli et al. „Die Auswirkungen von Nigella Sativa-Samenextrakt auf die Knochenheilung in einem experimentellen Modell“. In: *Zeitschrift für kraniofaziale Chirurgie* 27.7 (2016), S. 1905–1909. URL: <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000002986>.
- [164] Osama A. Badary et al. „Akute und subchronische Toxizität von Thymochinon bei Mäusen“. In: *Arzneimittelforschung* 44.2-3 (1998), S. 56–61. URL: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2299\(199806/07\)44:2/3%3C56::AID-DDR2%3E3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2299(199806/07)44:2/3%3C56::AID-DDR2%3E3.0.CO;2-9).
- [165] Wong Pei Lou et al. „Subakute Toxizität einer Mischung aus Schwarzkümmel (Nigella sativa) und Honig“. In: *Malaysische Angewandte Biologie* 47.6 (2018), S. 11–18. URL: <https://core.ac.uk/reader/195387730>.
- [166] Ali M. Al-Amri und Abdullah O. Bamosa. „Phase-I-Studie zur Sicherheit und klinischen Aktivität von Thymochinon bei Patienten mit fortgeschrittener refraktärer maligner Erkrankung“. In: *Shiraz E-Medical Journal* 10.3 (2009), S. 107–111. URL: <https://brieflands.com/articles/semj-76453.html>.
- [167] Jestin V. Thomas et al. „Eine klinische Studie der Phase I Bewertung der Sicherheit von Thymochinon-reichem Schwarzkümmelöl (BlaQmax®) an gesunden Probanden: Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte prospektive Studie“. In: *Toxikologische Berichte* 9 (2022), S. 999–1007. URL: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.04.020>.