

Kapuzinerkresse plus Meerrettichwurzel

Prof. Dr. Sigrun Chrubasik-Hausmann

Fachärztin für Allgemeinmedizin

Zusatzausbildung in Naturheilverfahren und spezieller Schmerztherapie

Bereich Phytotherapie, Institut für Rechtsmedizin der Universität
Freiburg im Breisgau

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

sigrun.chrubasik@klinikum.uni-freiburg.de

1. Zusammenfassung	4
2. Einleitung	5
2.1. Kapuzinerkresse (<i>Tropaeolum majus</i>)	5
2.2. Meerrettich (<i>Armoracia lapathifolia = rusticana</i>)	5
2.3. Kombination aus Kapuzinerkresse und Meerrettich	6
3. Inhaltsstoffe	6
3.1. Kapuzinerkresse	6
3.2. Meerrettichwurzel	7
3.3. Kombination aus Kapuzinerkresse und Meerrettichwurzel	7
4. Dosisempfehlung	8
5. Anwendungsbereiche für die Kombination aus Kapuzinerkresse und Meerrettich	8
6. Experimentell nachgewiesene Wirkungen	8
6.1. Antimikrobielle Wirkung	8
6.1.1. Kapuzinerkresse	9
6.1.2. Meerrettich	10
6.1.3. Kombination aus Kapuzinerkresse und Meerrettichwurzel	11
6.2. Antivirale Wirkung	14
6.2.1. Kapuzinerkresse	14
6.2.2. Meerrettich	14
6.3. Antientzündliche Wirkung	14
6.3.1. Kapuzinerkresse	14
6.3.2. Meerrettich	15
6.4. Immunstimulierende Wirkung	16
6.4.1. Kapuzinerkresse	16
6.4.2. Meerrettich	16
6.5. Antioxidative Wirkung	16
6.5.1. Kapuzinerkresse	16
6.5.2. Meerrettich	17
6.6. Spasmolytische Wirkung	17
6.6.1. Kapuzinerkresse	17
6.6.2. Meerrettich	18
6.7. Diuretische Wirkung	18
6.7.1. Kapuzinerkresse	18
6.8. Organprotektive Wirkung	18
6.8.1. Kapuzinerkresse	19
6.8.2. Meerrettich	19
6.9. Antikanzerogene Wirkung	19
6.9.1. Kapuzinerkresse	19
6.9.2. Meerrettich	21
6.10. Anti-Adipositas-Wirkung	22
6.10.1. Kapuzinerkresse	22
6.10.2. Meerrettich	22
6.11. Anti-Diabetes-Wirkung	22

6.11.1. Kapuzinerkresse	22
6.12. Arteriosklerose hemmende Wirkung	22
6.12.1. Kapuzinerkresse	22
6.12.2. Meerrettich	23
6.13. Antithrombin-Wirkung	23
6.13.1. Kapuzinerkresse	23
6.14. Antineuropathische Wirkung	23
6.14.1. Meerrettich	23
6.15. Anthelmintische Wirkung	23
6.15.1. Kapuzinerkresse	23
6.15.2. Meerrettich	23
7. Pharmakokinetik und Metabolismus	24
7.1. Kapuzinerkresse	24
7.2. Meerrettichwurzel	28
8. Humanpharmakologische Untersuchung	29
8.1. Anti-Adipositas-Wirkung	29
8.1.1. Kapuzinerkresse	29
8.2. Antikanzerogene Wirkung	29
8.2.1. Meerrettich	29
9. Wirksamkeitsevidenz der Kombination aus Kapuzinerkresse und Meerrettich	29
9.1. Atemwegs-Infektionen	29
9.2. Harnwegsinfektionen	31
10. Unerwünschte Wirkungen	32
10.1. Kapuzinerkresse	32
10.2. Meerrettich	32
10.3. Kombination aus Kapuzinerkresse und Meerrettich	32
11. Gegenanzeigen	32
11.1. Kapuzinerkresse (Blumenthal, 1998) / Meerrettich (Blumenthal, 1998)	32
11.2. Kombination aus Kapuzinerkresse und Meerrettich	32
12. Interaktionen	32
12.1. Kapuzinerkresse	32
12.2. Meerrettich	33
13. Mutagenität, Kanzerogenität, Beeinträchtigung der männlichen Fruchtbarkeit	33
13.1. Kapuzinerkresse	33
13.2. Meerrettich	34
14. Schwangerschaft, Stillzeit und Teratogenität	35
14.1. Kapuzinerkresse	35
15. Akute, subakute und chronische Toxizität	35
15.1. Kapuzinerkresse	36
15.2. Meerrettich	36
16. Literatur	37

1. Zusammenfassung

Kapuzinerkresse und Meerrettich wurden schon im Altertum medizinisch genutzt. Seit mehr als 50 Jahren wird eine Kombination aus dem Kraut der Kapuzinerkresse und der Meerrettichwurzel bei Erkältungskrankheiten und Harnwegsinfektionen eingesetzt. Beide Pflanzenteile enthalten Prodrugs (spezifische Glucosinolate), aus denen im Körper Senföle (heute Isothiocyanate genannt) entstehen. Benzylisothiocyanat aus der Kapuzinerkresse und Allyl- und Phenylethylisothiocyanat aus dem Meerrettich besitzen zusammen eine breite antimikrobielle Wirkung gegen eine Vielzahl von Bakterien und Pilzen inklusive von Problemkeimen. Das Wirkspektrum der Pflanzen-Kombination entspricht der eines Breitspektrum-Antibiotikums. Die Wirkung synthetischer Antibiotika wird durch den Pflanzen-Wirkstoff verstärkt. Darüber hinaus wirken die Senföle auch antiviral und zusammen mit anderen Pflanzen-Inhaltsstoffen antientzündlich, immunstimulierend, antioxidativ und spasmolytisch. Auf diesen Wirkungen beruht der rationale Einsatz der Kombination bei Infektionen der Atemwege (Rhinitis, Sinusitis, Bronchitis). Hierzu liegen einige Studien vor, die darauf weisen, dass die Behandlung mit dem pflanzlichen Kombinationspräparat der üblichen Behandlung mit einem Standard-Antibiotikum nicht unterlegen ist und dass sie abhängig von der Dosis sogar prophylaktisch wirkt und die Erkältungshäufigkeit reduziert.

Da die antimikrobiell wirksamen Isothiocyanate und Ihre Metabolisierungsprodukte hauptsächlich in den Harn ausgeschieden werden und die Inhaltsstoffe aus der Kapuzinerkresse zusätzlich diuretisch wirken, sind akute Harnwegsinfektionen auch eine Domäne für den Einsatz der Kombination aus Kapuzinerkresse und Meerrettichwurzel. Eine erste Studie hierzu wurde 1954 veröffentlicht. Die Ergebnisse der explorativen Studien zeigen einen Wirksamkeitstrend, dass sich durch die Pflanzen-Kombination synthetische Antibiotika einsparen lassen und dass das Präparat auch zur Harnwegs-Rezidivprophylaxe eingesetzt werden kann.

Darüber hinaus liegen experimentelle Untersuchungen zur organprotektiven und anti-karzinogenen Wirkung, zur Wirkung auf die Lipolyse, den Stoffwechsel, die Arteriosklerose, die Gerinnung und auf neuropathische Schmerzen vor. Doch sind weitere Untersuchungen erforderlich, diese Ergebnisse zu untermauern.

Gelegentlich kommt es unter der Einnahme der Pflanzen-Kombination zu allergischen Hautreaktionen und/oder Magen-Darm-Beschwerden. Bei Magen- und Darmgeschwüren und Nierenerkrankungen sollte die Kombination nicht zum Einsatz kommen. Auch sollten Frauen im gebärfähigen Alter, schwangere oder stillende Frauen und Kinder unter 6 Jahren das Pflanzenpräparat erst nach Komplettierung des Sicherheitsprofils erhalten. Wechselwirkungen mit Medikamenten sind nicht beschrieben, aber nicht auszuschließen. Bei Einnahme von Vitamin K-Antagonisten muss eventuell die Dosis adaptiert werden. In den zur Therapie empfohlenen Dosen sind keine toxischen Wirkungen zu erwarten.

2. Einleitung

2.1. Kapuzinerkresse (*Tropaeolum majus*)

Auch Blumenkresse, Gelbes Vögerl, Jelängerjelieber, Kapuzinerli, Salatblume, Salatkresse, Grosse, Indische, Spanische oder Türkische Kapuzinerkresse genannt. Die Kapuzinerkresse, schon von den Inka als Heilpflanze verehrt, wurde 2013 zur Arzneipflanze des Jahres gewählt. Sie ist in den wärmeren Gebieten Südamerikas beheimatet und kam im 17. Jahrhundert nach Europa. Die nicht winterharte, kriechende oder kletternde, krautige Pflanze besitzt glockenförmige gelbe bis rote Blüten, oft mit einem purpurroten Fleck an der Basis. Die Blüte sitzt auf einem langen Stiel, der den Laubblattachseln entspringt. Die Kelchblätter sind zu einem, bis 3 cm langen, gekrümmten und am Ende zugespitzten Sporn verlängert (Abb. 1). Dieser Honigsporn scheidet innen einen süß und scharf schmeckenden Saft ab. Die Blüten mit den Stengeln sind deshalb eine beliebte Salatbeigabe, aber auch die Blätter finden Verwendung (Blaschek et al., 2016).



Abb. 1

Kapuzinerkresse

In Südamerika wird die Kapuzinerkresse äusserlich zur Behandlung infizierter Wunden oder bei Hautkrankheiten verwendet, ein 15%iger Aufguss zur Förderung des Haarwuchses (wegen der lokalen Reizwirkung). Innerlich wird die Kresse zur Prophylaxe gegen Skorbut und bei Tuberkulose angewendet. In der europäischen Volksmedizin wurde die Frischpflanze bei Infektionen der Atem- und Harnwege, bei Menstruationsstörungen, zur Blutreinigung sowie gegen Skorbut eingesetzt (Blaschek et al., 2016).

2.2. Meerrettich (*Armoracia lapathifolia = rusticana*)

Auch *A. sativa*, *Cardamine armoracia*, *Cochlearia armoracia* oder *C. rusticana*, *Nasturtium armoracia*, *Raphanis magna*, *Roripa armoracia* oder *R. rusticana* genannt und im Volksmund «Kren». Die ausdauernde Staude besitzt eine rübenförmige Wurzel. Ursprünglich stammt die Pflanze aus dem Wolga-Don-Gebiet, Sibirien und dem Balkan. Sie wurde schon im Altertum gegen Krankheiten genutzt. Heute ist *A. rusticana* in fast ganz Europa und anderen Kontinenten eingebürgert. Verwendet wird die frische oder getrocknete, im Frühling oder Herbst geerntete Wurzel (Abb. 2). Sie wird zum Aufbewahren in Erde eingegraben oder im Keller in Sand gebettet. Geraspelt, frisch oder mariniert, wird die Wurzel für Salate, Saucen oder als Fleischwürze verwendet. In der traditionellen Medizin Europas wurden Auszüge aus der Droge bei grippalen Infekten, Atemwegserkrankungen, als verdauungsförderndes Mittel, bei Erkrankungen von Leber und Galle sowie bei Gicht und Rheuma eingesetzt (Blaschek et al., 2016).



Abb. 2

Meerrettichwurzel

2.3. Kombination aus Kapuzinerkresse und Meerrettich

Eine Kombination aus dem pulverisierten Kraut der Kapuzinerkresse und der pulverisierten Meerrettichwurzel wird in Deutschland seit mehr als fünfzig Jahren zur Therapie von akuten unkomplizierten Harnwegsinfektionen und bei Infektionen der Atemwege eingesetzt. Das Besondere an der Kombination sind die Isothiocyanate, früher Senföle genannt, die aus den in beiden Pflanzenteilen enthaltenden Prodrugs, den spezifischen Glucosinolaten, gebildet werden. Die Kapuzinerkresse steuert das Benzylisothiocyanat, die Meerrettichwurzel das Allyl- und das Phenylethylisothiocyanat zum Wirkstoff bei. Die Kombination besitzt das Wirkspektrum eines Breitspektrum-Antibiotikums. Die Pflanzen-Kombination gehört deshalb zu den rationalen pflanzlichen Präparaten (siehe unten).

3. Inhaltsstoffe

3.1. Kapuzinerkresse

Stengel und Blätter mit ihren Stielen enthalten Polyphenole, darunter Chlorogensäure, Quercetin- und Kaempferolglucoside (Hauptflavonoide). In den Blüten finden sich geringe Mengen eines Kaempferolglucosids, Anthocyane vom Cyanidin- und Pelargonidintyp und reichlich Carotinoide (Navarro-González et al., 2014). Charakteristisch ist das Benzylglucosinolat «Glucotropaeolin», aus dem nach Spaltung durch das Enzym Myrosinase Benzylisothiocyanat (= Benzylsenföl, siehe Abb. 3) entsteht. Das Enzym ist räumlich von der Prodrug getrennt. Erst nach einer Verletzung des Pflanzengewebes (z.B. durch Zerkleinern) kann die Myrosinase die Spaltung der Prodrug einleiten.

Das frische Kraut enthält etwa 0,03% ätherisches Öl bezogen auf das Frischgewicht mit etwa 90% Benzylisothiocyanat. In den frischen Blätter sind pro 100 g etwa 300 mg Vitamin C und mehr als 100 µg Vitamin K enthalten (www.staff.uni-mainz.de/goldinge/vitamink.htm, Blaschek et al., 2016). Der Mineralstoffgehalt ist in Tabelle 1 zusammengefasst. Der Wirkstoff der Kapuzinerkresse übertrifft die Wirkstärke des Benzylisothiocyanats um den Faktor 20 bis 40 (Halbeisen, 1954a).

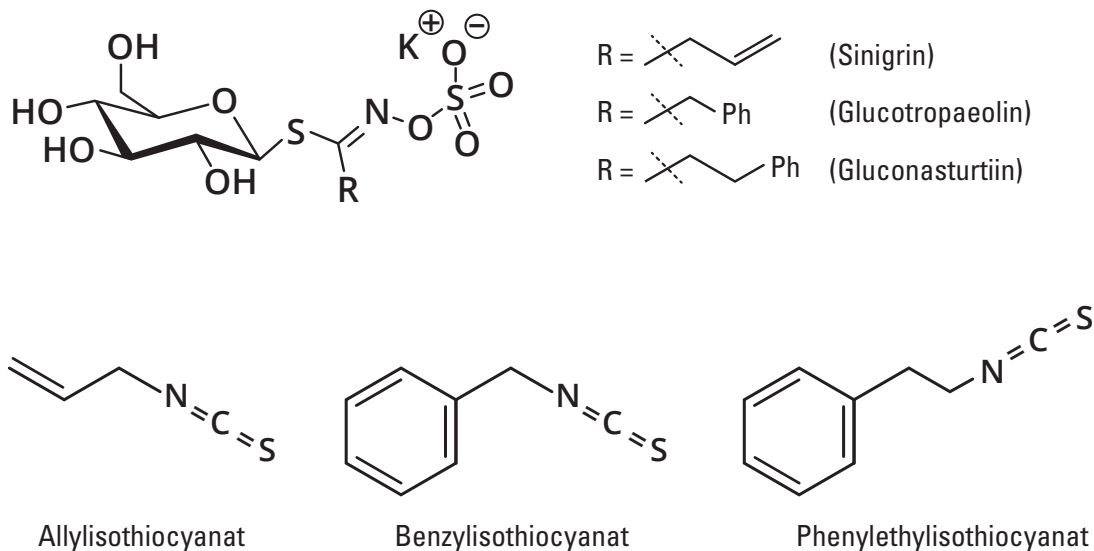


Abb. 3

Struktur der Glucosinolate in Kapuzinerkresse und Meerrettich und ihre Isothiocyanat-Spaltprodukte (modifiziert nach Kaiser et al., 2017).

Tabelle 1

Mineralgehalt der Kapuzinerkresse in mg pro 100 g Frischgewicht (Mittelwerte).
(modifiziert nach Navarro-González et al., 2014)

Mineral (mg / 100 g)	
Kalzium	0,06 mg
Kupfer	0,5 mg
Eisen	0,6 mg
Kalium	0,2 mg
Magnesium	0,04 mg
Mangan	0,4 mg
Natrium	0,01 mg
Phosphor	0,05 mg
Schwefel	0,04 mg
Strontium	0,4 mg
Zink	0,7 mg

3.2. Meerrettichwurzel

Die getrocknete Wurzel enthält bis 1,4% ätherisches Öl mit bis zu 90% Allylsenföl und bis zu 15% β -Phenylethylsenföl. Die Senföle sind Spaltprodukte der Glucosinolate (Prodrugs). Räumlich davon getrennt, enthält auch die Meerrettich-Wurzel Enzyme wie Myrosinase, Peroxidasen und Isoperoxidasen, die erst bei Kontakt die Prodrugs spalten. Die frische Wurzel enthält bis zu 0,32% der Prodrug Sinigrin (Abb. 3). Meerrettich guter Qualität setzte mehr Sinigrin und weniger Nitril frei als Meerrettich von minderwertiger Qualität. Die Aktivität der Chinonreduktase bzw. der Myrosinase standen nicht in Bezug zur Qualität (Ku et al., 2015).

Die Wurzel enthält pro 100 g etwa 3,7 mg Vitamin C, 0,2 μ g Vitamin K, 9 μ g Folsäure, 500 μ g Vitamin B1, 10 μ g Vitamin B6 und 60 μ g Niacin (Blaschek et al., 2016). Der Mineralstoffgehalt ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2

Mineralgehalt der Kapuzinerkresse pro 100g Frischgewicht (modifiziert nach Bauman und Ebromb, 2015).

Mineral (mg / 100 g)	
Kalium	37 mg
Magnesium	4 mg
Kalzium	8 mg
Zink	0,12 mg
Phosphor	5 mg

3.3. Kombination aus Kapuzinerkresse und Meerrettichwurzel

Wirksamkeitsmitbestimmend sind die aus den Prodrugs, den Glucosinolaten, gebildeten Isothiocyanate. Das Benzylisothiocyanat stammt aus der Kapuzinerkresse, das Allyl- und das 2-Phenylethylisothiocyanat aus dem Meerrettich. Die in den Pflanzenteilen und in einer Charge des zugelassenen Kombinationspräparats enthaltenen Glucosinolat-Konzentrationen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3

Glucosinolat (GLS)-Konzentrationen ($\mu\text{Mol/g}$ Trockengewicht) in Kapuzinerkresse, Meerrettichwurzel und einer Charge des in Studien untersuchten Kombinationspräparats (modifiziert nach Márton et al., 2013)

	Aromatische GLS		Aliphatische GLS		Indol-GLS		Gesamt-GLS
	Benzyl	2-Phenethyl	2-Propenyl	3-Methyl-sulfinylpropyl	Indolyl-3-methyl	4-Hydroxy-3-indolylmethyl	
Pflanzenpulver							
<i>Tropaeolum majus</i>	19,81 \pm 7,66	n.m.	n.m.	n.m.	n.m.	n.m.	19,81 \pm 7,66
<i>Armoracia rusticana</i>	n.m.	4,43 \pm 0,67	45,59 \pm 4,36	0,54 \pm 0,01	0,60 \pm 0,11	0,03 \pm 0,00	51,20 \pm 5,15
Kombinationspräparat	6,54 \pm 0,33	1,13 \pm 0,05	8,52 \pm 0,54	n.m.	0,11 \pm 0,01	0,05 \pm 0,00	16,35 \pm 0,86

n.m. = nicht messbar

Nur die freien Isothiocyanate sind bioaktiv. Sie werden im Körper aber sehr rasch metabolisiert. Beim Abbau der Glucosinolate entstehen als Spaltprodukte Glukose, Sulfat, (Iso)Thiocyanate, Indole, Thiooxazolidone (Goitrin) und Nitrile, die vor allem in den Harn ausgeschieden werden (siehe unten).

4. Dosisempfehlung

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahre: 3 x 4 Tabletten pro Tag
bei schweren Erkrankungen bis zu 5 x 5 Tabletten pro Tag

Kinder 6 bis 12 Jahre: 3 x 3 Tabletten pro Tag
bei schweren Erkrankungen bis zu 4 x 4 Tabletten pro Tag

*Nicht auf nüchternen Magen einnehmen, um einem Aufstossen vorzubeugen.
Am besten nach den Mahlzeiten unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit schlucken.*

*Kinder sollten die Kombination nur nach Anraten des Arztes erhalten.
Während der Einnahme auf den Genuss von Alkohol verzichten (Halbeisen, 1954b).*

5. Anwendungsbereiche für die Kombination aus Kapuzinerkresse und Meerrettich

Zum Schutz vor oder zur Behandlung akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen
Zum Schutz vor oder zur Behandlung akuter unkomplizierter Infektionen der Atemwege

6. Experimentell nachgewiesene Wirkungen

Literatur ab 2016 nahezu komplett, ältere Studien wurden nur bei später nicht untersuchten Wirkungen berücksichtigt.

6.1. Antimikrobielle Wirkung

Der aus den Prodrugs gebildete Wirkstoff aus der Kapuzinerkresse und dem Meerrettich besitzt eine umfassende bakteriostatische und bakterizide Wirkung entsprechend der eines Breitspektrum-Antibiotikums, das gegen eine Vielzahl von Erregern wirksam ist.

6.1.1. Kapuzinerkresse

Erste Untersuchungen zur breiten antimikrobiellen Wirkung stammen aus dem Jahr 1952 (Winter und Willeke, 1952). Eine Übersicht zur bakteriostatisch und in hohen Dosen auch bakteriziden Wirkung der Kapuzinerkresse findet sich bei Kürten (1987). Viele aerobe und anaerobe Bakterien sprachen gut auf den Wirkstoff an. Lediglich *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* und *Serratia marcescens* waren resistent. Eine Kreuzresistenz mit Antibiotika bestand nicht, vielmehr verstärkte der Wirkstoff aus der Kapuzinerkresse die Wirkung der synthetischen Antibiotika (Kürten, 1987).

Benzyl- und 2-Phenylethylisothiocyanat waren gegen Gram-positiven Bakterien wie *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Listeria monocytogenes* und *Staphylococcus aureus* wirksamer als gegen Gram-negative Bakterien wie *Aeromonas hydrophila*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella choleraesuis*, *Salmonella enterica*, *Serratia marcescens*, *Shigella sonnei* und *Vibrio parahaemolyticus* (Jang et al., 2010). Benzylisothiocyanat war gegen methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* stärker wirksam als Allylisothiocyanat und Phenylethylisothiocyanat mit einer minimalen Hemmkonzentration (MHK) im Agardiffusionstest zwischen 2,9 und 110 µg/ml und einer antibakteriellen Aktivität bis 87% (überwiegend bakterizide Wirkung) (Dias et al., 2014).

Campylobacter jejuni, ein gramnegatives Bakterium, löst beim Menschen vor allem Durchfallerkrankungen (*Campylobacter-Enteritis*) aus. Die MHK von Benzylisothiocyanat gegen 24 *Campylobacter jejuni*-Isolate betrug 1,25 bis 5 µg/ml. Die Wirkung übertraf die von Allylisothiocyanat (MHK 50–200 µg/ml). Beide Isothiocyanate wirkten stärker bakterizid als bakteriostatisch (Dufour et al., 2012). Auf molekularer Ebene bewirkte Benzylisothiocyanat eine intrazelluläre Protein-Akkumulation, die wesentliche metabolische Vorgänge im *C. jejuni*-Bakterium unterbrach (Dufour et al., 2013). Benzylisothiocyanat und Schwefelverbindungen aus dem Meerrettich wirkten auch gegen Shiga-Toxin bildende enterohämorrhagische *Escherichia coli*-Bakterien (EHEC) (Nowicki et al., 2016).

Der Kapuzinerkressen-Wirkstoff besass eine gute antimykotische Wirkung, unter anderem bei mit *Candida albicans* infizierten Mäusen (Kürten, 1987). Das wirksamkeitsmitbestimmende Benzylisothiocyanat bewirkte beim Pilz *Aspergillus ochraceus* morphologische Veränderungen zur Sklerotium-Form mit dicht verflochtener und fester Myzelmasse und zum Kleistothecium (einer Art von Fruchtkörper). Diese Veränderungen gingen mit einer reduzierten Bildung von Ochratoxinen einher und einer relativen Veränderung von Ochratoxin A zu B (Clemente et al., 2017). Die Durchmesser der Hemmzonen von Samenöl aus Papaya mit mehr als 99% Benzylisothiocyanat gegen *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* und *C. tropicalis* lagen zwischen 14,2 und 33,2 mm, die minimalen fungistatischen/fungiziden Hemmkonzentrationen zwischen 4 und 16 µg/ml/16 und 64 µg/ml (He et al., 2017). Auf molekularer Ebene bewirkte das Benzylisothiocyanat eine Dysfunktion in den Mitochondrien mit Akkumulation freier Sauerstoffradikale und Kollaps des mitochondrialen Membranpotentials (Zhang und Chen, 2017).

Benzylisothiocyanat wirkte auf erwachsene *Dermatophagoides farinae* toxischer (24 Stunden-LC₅₀ 0,62 µg cm²) als Meerrettich-Öl (24 Stunden-LC₅₀ 1,54 µg/cm²) oder seine Leitsubstanz Allylisothiocyanat (24 h LC₅₀ 2,52 µg/cm²). Die Isocyanate sind somit eine alternative Option zu den hochtoxischen synthetischen Akariziden (Pestizide oder Biozide) zur Bekämpfung von Milben und Zecken oder anderem Ungeziefer in der häuslichen Umgebung (Yun et al., 2012).

6.1.2. Meerrettich

Schon Robert Koch und Emil von Behring war die starke antibakterielle Wirkung des Meerrettichs bekannt (Clemente et al. 2017). Die Untersuchungen von Halbeisen (1957) zeigten eine starke Hemmung gegen Gram-positive Bakterien und eine etwas schwächere Wirkung gegen Gram-negative Keime. Die Konzentration der bakteriziden Wirkung lag bei Gram-positiven/Gram-negativen Bakterien etwa 10fach/25fach über der der bakteriostatischen Konzentration. Beachtlich ist der starke Effekt gegen *Pseudomonas aeruginosa*. Die wirksamkeitsmitbestimmenden Isothiocyanate (Allyl- und Phenylethylisothiocyanat) zeigten im Disk-Diffusion-Assay eine starke antibakterielle Wirkung gegen *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Listeria monocytogenes* und *Staphylococcus aureus*. Durch Zusatz von Streptomycin zu den Isothiocyanaten konnte die antibiotische Wirkung gesteigert werden (Saavedra et al., 2010). Aus dem Meerrettich isolierte Isothiocyanate waren im Disk-Diffusion-Assay auch gegen orale Mikroorganismen wirksam. Die minimalen bakteriziden Hemmkonzentrationen (MBH) gegen *Streptococcus mutans*, *S. sobrinus*, *Lactobacillus casei*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* und einen Stamm von *Candida albicans* lagen zwischen 1,25 bis 5 mg/ml und die MBKs gegen die anaeroben Bakterien *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella nigrescens* und *Clostridium perfringens* zwischen 4,2 und 16,7 mg/ml (Park et al., 2013).

Allylisothiocyanat hemmte dosisabhängig das planktonische Wachstum und die Virulenz-Faktoren von *C. albicans*. Der Biofilm wurde bei einer Konzentration von ≤ 1 mg/ml gehemmt. Der Zusatz von 0,004 mg/ml Fluconazol zu 0,125 mg/ml Allylisothiocyanat verstärkte die Wirkung auf den Biofilm (synergistische Wirkung) – ohne Hinweis auf Toxizität (Raut et al. 2017). Die Wirkung des ätherischen Öls aus dem Meerrettich war stärker fungistatisch wirksam als die Einzelkomponenten Allyl- und 2-Phenylethylisothiocyanat. Sublethale Konzentrationen des Öls induzierten über oxidativen Stress mit Anstieg der reaktiven Sauerstoffspezies die Aktivitäten der Enzyme, die zum Schutz vor freien Radikalen beitragen: Glutathionreductase, Glutathioneperoxidase, Katalase und Superoxiddismutase. Auch die Aktivität der spezifischen Glutathion-S-transferase, eines Markers der glutathionabhängigen Entgiftung, wurde induziert. Nach Entleerung des Glutathion-Pools, erhöhte das ätherische Öl aber die Produktion aktivierter Sauerstoff-Formen und bewirkte so ein rasches Absterben von *Candida albicans*. Die Autoren schlossen aus dem Ergebnis, dass der Glutathion-Metabolismus die Pilze initial vor der toxischen Wirkung der Isothiocyanate schützt (Bertóti et al., 2016).

Borges et al. (2015) testeten Allylisothiocyanat und 2-Phenylethylisothiocyanat gegen *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* und *Listeria monocytogenes*. Die MHK für die Bakterien betrug 100 µg/mL. Die MBK lag etwa 10fach höher. Beide Isothiocyanate schädigten die bakteriellen Zellwände. Die MHK von Allylisothiocyanat gegen *E. coli* O157:H7 betrug 51 ppm, die MBK 412 ppm. Nach längerer Inkubation wurden die Bakterien gegen Allylisothiocyanat resistent. Nach Ausschalten des BaeSR Systems nahm die Resistenzbildung ab (Cordeiro et al., 2014). Die antimikrobielle Aktivität von Phenethylisothiocyanat variierte nach Dosis und dem getesteten bakteriellen Stamm. Eine starke Hemmung fand sich bei *C. difficile* und *C. perfringens* nach Applikation von 1 mg/Disk, eine schwache Hemmung nach Gabe von 0,1 mg/Disk. *E. coli* wurde nach durch 2 mg/Disk mässig gehemmt. Bei Bifidobakterien und Lactobacilli konnte keine Wirkung nachgewiesen werden. Aromatische Isothiocyanate waren stärker wirksam als aliphatische Isothiocyanate (Kim und Lee, 2009).

Die Wirkung des Meerrettich-Wirkstoffs gegen Schimmelpilze war der der Kapuzinerkresse vergleichbar. Die MHK von Allylisothiocyanat gegen *E. coli* O157:H7 betrug bei (saurem) pH von 4,5 bis 5,5 25 µl/L, bei einem pH von 8,5 aber 500 µl /L (Luciano und Holley, 2009). Die klinische Relevanz dieses Ergebnisses sollte überprüft werden (siehe unten). An der antibakteriellen und antifungalen Wirkung war auch 5-Phenylpentylisothiocyanat beteiligt (Dekić et al., 2017). Die EC₅₀-Werte für Phenethylisothiocyanat betragen 14 µg pro mL gegen *Gibberella zeae*, 1 µg pro mL gegen *Xanthomonas axonopodis* pv citri, 0,7 µg pro mL gegen *Cytospora* sp und 3,7 µg pro mL gegen *Phytophthora capsici* (Chen et al., 2012).

Ein neuer Weg, um die zunehmende Resistenzentwicklung der Bakterien zu bekämpfen, ist die bakterielle Kommunikation (das «quorum sensing») mit Hilfe von Signal-Antagonisten zu unterbrechen. Eine Screening-Untersuchung objektivierte, dass Meerrettich die höchste hemmende Aktivität auf das Quorum Sensing besass. Als Wirkstoff wurde das Isothiocyanat Iberin identifiziert. Es blockierte die Expression von regulierenden Genen des Quorum Sensing in *P. aeruginosa* (Jakobsen et al., 2012).

6.1.3. Kombination aus Kapuzinerkresse und Meerrettichwurzel

Für die antimikrobielle Wirkung der Pflanzen-Kombination wirksamkeitsmitbestimmend sind die Isothiocyanate. Um die Wirkung von Benzyl-, Allyl- und Phenylethylisothiocyanat bzw. deren Mischung entsprechend eines zugelassenen Arzneimittel aus Kapuzinerkresse und Meerrettich zu untersuchen, wurden 27 Biofilm produzierende Isolate von *Pseudomonas aeruginosa* untersucht. Die MHKs, bei denen kein Wachstum der Bakterien mehr nachweisbar war, betragen 2145 µg/ml für Benzylisothiocyanat, 103 µg/ml für Allylisothiocyanat, 29423 µg/ml für Phenylethylisothiocyanat und 140 µg/ml für die Isocyanat-Mischung. Die Behandlung der Bakterien mit Konzentrationen unterhalb der MHK hemmte die Produktion des Biofilms. Besonders die Isothiocyanat-Mischung reduzierte die Biofilm-Masse und die bakterielle Proliferation durch Hemmung der Stoffwechselaktivität im reifen Biofilm. Durch Kombination der Mischung mit dem Breitspektrum-Antibiotikum Meropenem konnte die antimikrobielle Wirkung gegen den *Pseudomonas*-Biofilm gesteigert werden (Abb. 4, Kaiser et al., 2017).

		planktonisch						Biofilm FICI						
		MEM [µg/ml]						MEM [µg/ml]						
		0	0.1	0.2	0.5	1	2	0	0.1	0.2	0.5	1	2	
ITCM [µg/ml]	0	0	100	100	100	100	100	0	0	37	23	34	48	76
	0.5	21	100	100	100	100	100	0.5	26	36	34	35	60	84
	1	22	100	100	100	100	100	1	38	32	29	62	64	84
	2	21	100	100	100	100	100	2	36	38	52	66	85	90
	4	21	100	100	100	100	100	4	41	45	54	78	92	92
	8	20	100	100	100	100	100	8	51	48	60	78	92	90
	16	22	100	100	100	100	100	16	67	53	67	85	92	90
	31	53	100	100	100	100	100	31	70	52	78	86	93	92
	63	89	100	100	100	100	100	63	70	76	79	86	93	92
	125	100	100	100	100	100	100	125	87	81	82	92	94	93
250	100	100	100	100	100	100	250	97	93	95	96	97	97	
500	100	100	100	100	100	100	500	90	98	98	98	98	98	

Abb. 4

Synergistische Wirkung der Isothiocyanat-Mischung (ITCM) mit Meropenem (MEM) am Beispiel MHK₉₅ < 0,25 µg/ml eines *Pseudomonas*-Isolats mit entsprechender planktonischer Wachstumshemmung bzw. metabolischer Aktivität des Biofilms (modifiziert nach Kaiser et al., 2017).
FICI «fractional inhibitory concentration index»

Eine Mischung von Isothiocyanaten entsprechend des zugelassenen Kombinationspräparats aus Kapuzinerkresse und Meerrettich wurde gegen 1058 Bakterien und Pilz-Isolate und einige verwandte ATCC-Stämme getestet. Die MHKs, bei denen 90% der Keime im Wachstum gehemmt (MHK₉₀) bzw. abgetötet (MBK₉₀) wurden, lagen gegen *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. marcescens*, *P. vulgaris* und *Candida* spp. im Bereich zwischen ≤ 0,0005% und 0,004% der Gesamt-Isothiocyanatkonzentration (Tabelle 4), bei *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *E. coli* und *P. aeruginosa* zwischen 0,004% und 0,125% (MHK₉₀). Die MBK₉₀ differierten um 2 bis 7 Verdünnungsstufen. *Viridans*-Streptokokken und Enterococci (resistente und nicht resistente Stämme) sprachen weniger gut auf die Isothiocyanat-Mischung an. Die MHK₉₀ der ATCC-Stämme lag im Bereich der verwandten Stämme (Tabelle 5) (Conrad et al., 2013).

Eine kürzlich veröffentlichte Dissertation zeigt, dass exklusiv eines Bakterienstammes (*Veillonella parvula*) bei allen anderen mundpathogenen Bakterien: *Campylobacter concisus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* (*Prevotella nigrescens*), *Campylobacter rectus*, *Parvimonas micra* (*Pepotstreptococcus micros*), *Prevotella baroniae*, *Fusobacterium naviforme*, *Veillonella parvula*, *Porphyromonas gingivalis*, *Clostridium perfringens* (Referenzstamm), *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Eikenella corrodens* (kleine Kolonien), *Haemophilus aphrophilus* und *Kingella kingae* eine Hemmung des Wachstums stattfand. Die antibakterielle Aktivität von 50–100 mg Kapuzinerkressenkraut, beziehungsweise 20–80 mg Meerrettichwurzel entsprach einer antibakteriellen Aktivität zwischen 0,01 und 0,08 mg/ml von synthetischen Senfölen. Die Ergebnisse befürworten den Einsatz der Pflanzenkombination in der Zahnmedizin bei der Behandlung einer Parodontitis und Periimplantitis (Schüller, 2017).

Tabelle 4

Minimale Hemm-Konzentrationen bzw. Minimale Bakterizide Konzentrationen, bei denen 90% der Keime im Wachstum gehemmt (MHK₉₀) bzw. abgetötet wurden (MBK₉₀) (modifiziert nach Conrad et al., 2013)

Spezies	n	MHK ₉₀		MBK ₉₀	
		% (v/v)	mg/mL	% (v/v)	mg/mL
Gram-positive					
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	49	0,004	0,04	0,5	5,42
<i>S. aureus</i> , methicillin resistant (MRSA)	48	0,004	0,04	0,5	5,42
<i>Streptococcus pyogenes</i>	48	0,008	0,09	0,25	2,71
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	48	0,008	0,09	0,03	0,32
<i>S. pneumoniae</i> , penicillin resistant, macrolide resistant or intermediate resistant	31	0,015	0,16	0,03	0,32
<i>Enterococcus faecalis</i>	48	0,015	0,16	≥1	≥10,81
<i>Enterococcus faecium</i>	45	0,015	0,16	≥1	≥10,81
<i>E. faecium</i> , vancomycin resistant (VRE)	50	0,015	0,16	≥1	≥10,81
viridans Streptococci	48	0,03	0,32	1	10,81
Gram-negative					
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	69	0,125	1,35	0,125	1,35
<i>K. pneumoniae</i> , ESBL ¹ -producing	49	0,125	1,35	0,125	1,35
<i>Escherichia coli</i>	54	0,015	0,16	0,25	2,71
<i>E. coli</i> , ESBL ¹ -producing	49	0,015	0,16	0,125	1,35
<i>E. coli</i> , ciprofloxacin-resistent	53	0,03	0,32	0,25	2,71
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	87	0,03	0,32	0,06	0,65
<i>P. aeruginosa</i> , imipenem, ceftazidime or multi-drug resistant ³	50	0,03	0,32	0,06	0,65
<i>Proteus vulgaris</i>	48	0,004	0,04	0,015	0,16
<i>Serratia marcescens</i>	47	0,004	0,04	0,004	0,04
<i>Moraxella catarrhalis</i> ²	46	0,002	0,02	0,004	0,04
<i>Haemophilus influenzae</i>	48	≤0,0005	≤0,005	≤0,0005	≤0,005
Yeasts					
<i>Candida spp.</i>	43	0,004	0,04	0,004	0,04

¹ ESBL «extended spectrum beta-lactamase

² Pluronic® F127 zur Lösung der Isothiocyanate

³ Resistenz gegen Ceftazidim, Ciprofloxacin, Gentamicin, Imipenem und Piperacillin

Tabelle 5

Minimale Hemm-Konzentrationen, bei denen 90% der Keime im Wachstum gehemmt (MHK₉₀) bzw. abgetötet (MBK₉₀) wurden (modifiziert nach Conrad et al., 2013)

Spezies	MHK ₉₀		MBK ₉₀	
	% (v/v)	mg/mL	% (v/v)	mg/mL
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 43300	0,004	0,04	0,06	0,65
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC29212	0,008	0,09	1	10,81
<i>Enterococcus faecium</i> ATCC 6057	0,008	0,09	≥1	≥10,81
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 13315	0,004	0,04	0,015	0,16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	0,015	0,16	0,03	0,32
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,008	0,09	0,015	0,15
<i>Candida</i> ATCC 90028	0,004	0,04	0,004	0,04

Zuvor hatten die Autoren 13 Bakterien (20 Isolate pro Bakterium) gegen eine Mischung von Kapuzinerkresse zu Meerrettich im Verhältnis 2,5:1 getestet. Die Untersuchung wurde mit einem modifizierten Gas-Test durchgeführt mit MHK₉₀-Werten gegen *Haemophilus influenzae* (50 mg K / 20 mg M), *Moraxella catarrhalis* (100 mg K / 40 mg M), *Escherichia coli* (400 mg K / 160 mg M), *Pseudomonas aeruginosa* (400 mg K/160 mg M), methicillin-empfindliche (MSSA) und -resistente (MRSA) *Staphylococcus aureus* (400 mg K/160 mg M) und *Streptococcus pyogenes* (400 mg K/160 mg M) (K=Kapuzinerkresse, M=Meerrettich, siehe Tabellen 6 und 7). Das Ergebnis bestätigte frühere Untersuchungen und wies auf einen synergistischen Effekt der Isothiocyanate aus der Kapuzinerkresse und der Meerrettichwurzel (Conrad et al., 2006).

Tabelle 6

Anzahl abgetöteter Bakterienstämme nach 92 Stunden (%) und minimale Hemm-Konzentrationen, bei denen 90% der Keime im Wachstum gehemmt wurden (MHK₉₀) (modifiziert nach Conrad et al., 2006)

Spezies	Kapuzinerkresse / Meerrettichwurzel (mg)					MHK ₉₀ (mg)
	25 / 10	50 / 20	100 / 40	200 / 80	400 / 160	
Grampositive Bakterien						
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	0 / 21 (0%)	0 / 21 (0%)	2 / 21 (9,5%)	9 / 21 (43%)	21 / 21 (100%)	400 / 160
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	0 / 21 (0%)	0 / 21 (0%)	0 / 21 (0%)	0 / 21 (0%)	20 / 21 (95%)	400 / 160
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	6 / 20 (30%)	19 / 20 (95%)	400 / 160
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	2 / 20 (10%)	15 / 20 (75%)	> 400 / 160
<i>Enterococcus faecalis</i>	0 / 21 (0%)	0 / 21 (0%)	0 / 21 (0%)	1 / 21 (4,7%)	7 / 21 (33%)	> 400 / 160
<i>Enterococcus faecium</i>	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	1 / 20 (5%)	> 400 / 160
vergr. Streptokokken	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	2 / 20 (10%)	9 / 20 (45%)	> 400 / 160
Gramnegative Bakterien						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 / 21 (0%)	0 / 21 (0%)	1 / 21 (4,8%)	5 / 21 (23,8%)	19 / 21 (90,5%)	400 / 160
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0 / 21 (0%)	0 / 21 (0%)	0 / 21 (0%)	0 / 21 (0%)	9 / 21 (42,8%)	> 400 / 160
<i>Escherichia coli</i>	0 / 21 (0%)	0 / 21 (0%)	0 / 21 (0%)	2 / 21 (9,5%)	20 / 21 (95,2%)	400 / 160
<i>Proteus vulgaris</i>	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	1 / 20 (5%)	17 / 20 (85%)	> 400 / 160
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0 / 20 (0%)	12 / 50 (60%)	18 / 20 (90%)	20 / 20 (100%)	20 / 20 (100%)	100 / 40
	3,13 / 1,25	6,25 / 2,5	12,5 / 5	25 / 10	50 / 20	
<i>Haemophilus influenzae</i>	0 / 21 (0%)	1 / 21 (5%)	6 / 21 (29%)	14 / 21 (67%)	21 / 21 (100%)	50 / 20

Tabelle 7

Durchschnittliche Wachstumshemmung (Reduktion der KBE (koloniebildenden Einheiten) nach 24 und 92 Stunden (%) ± SD (Anzahl der Stämme) (modifiziert nach Conrad et al., 2006)

Spezies		Kapuzinerkresse / Meerrettichwurzel (mg)				
		25 / 10	50 / 20	100 / 40	200 / 80	400 / 160
Grampositive Bakterien						
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	24 h	91,3 ± 17,6 (14)	98,3 ± 7,6 (19)	98,6 ± 6,4 (21)	100,0 ± 0 (21)	100,0 ± 0 (21)
	92 h	49,1 ± 28,2 (19)	55,3 ± 21,2 (17)	70,4 ± 19,1 (16)	84,1 ± 26,0 (21)	100,0 ± 0 (21)
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	24 h	84,2 ± 23,3 (13)	98,9 ± 4,7 (18)	100,0 ± 0 (21)	100,0 ± 0 (21)	100,0 ± 0 (21)
	92 h	55,0 ± 25,4 (9)	46,6 ± 29,4 (13)	50,6 ± 36,0 (15)	54,5 ± 34,0 (13)	98,4 ± 7,5 (21)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	24 h	39,2 ± 21,7 (20)	79,1 ± 23,6 (18)	100,0 ± 0 (14)	100,0 ± 0 (20)	100,0 ± 0 (20)
	92 h	35,7 ± 22,0 (20)	60,8 ± 25,3 (19)	78,3 ± 24,4 (20)	97,1 ± 3,5 (20)	100,0 ± 0,2 (20)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	24 h	28,9 ± 22,2 (20)	35,5 ± 25,7 (20)	63,5 ± 30,8 (17)	100,0 ± 0 (20)	100,0 ± 0 (20)
	92 h	28,9 ± 22,2 (20)	35,5 ± 25,7 (20)	64,0 ± 28,4 (20)	91,2 ± 9,4 (20)	99,7 ± 0,6 (20)
<i>Enterococcus faecalis</i>	24 h	100,0 ± 0 (14)	100,0 ± 0 (21)	100,0 ± 0 (21)	100,0 ± 0 (21)	100,0 ± 0 (21)
	92 h	32,6 ± 20,9 (20)	52,5 ± 23,2 (20)	63,7 ± 23,3 (19)	73,5 ± 21,6 (21)	93,2 ± 7,8 (21)
<i>Enterococcus faecium</i>	24 h	40,1 ± 23,6 (6)	58,2 ± 36,3 (3)	100,0 ± 0 (6)	100,0 ± 0 (16)	100,0 ± 0 (20)
	92 h	31,1 ± 23,3 (16)	19,6 ± 13,4 (19)	16,8 ± 15,4 (19)	42,9 ± 16,2 (20)	61,9 ± 23,0 (20)
vergr. Streptokokken	24 h	23,3 ± 26,4 (14)	36,5 ± 31,1 (10)	72,2 ± 34,1 (14)	100,0 ± 0 (17)	100,0 ± 0 (20)
	92 h	21,1 ± 24,9 (20)	33,4 ± 30,5 (19)	51,0 ± 30,2 (20)	60,5 ± 40,3 (20)	88,3 ± 25,5 (20)
Gramnegative Bakterien						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24 h	44,8 ± 36,4 (11)	77,1 ± 35,3 (12)	100,0 ± 0 (17)	100,0 ± 0 (20)	100,0 ± 0 (21)
	92 h	28,2 ± 24,5 (16)	33,6 ± 12,1 (15)	41,6 ± 27,3 (18)	75,6 ± 30,1 (19)	99,7 ± 0,9 (21)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	24 h	32,0 ± 19,4 (21)	26,1 ± 13,7 (20)	38,3 ± 27,8 (21)	74,5 ± 43,3	100,0 ± 0 (21)
	92 h	32,0 ± 19,4 (21)	26,4 ± 13,4 (21)	61,0 ± 39,3 (20)	48,6 ± 19,2 (21)	96,1 ± 5,9 (21)
<i>Escherichia coli</i>	24 h	66,8 ± 36,8 (84)	100,0 ± 0 (17)	100,0 ± 0 (21)	100,0 ± 0 (21)	100,0 ± 0 (21)
	92 h	40,7 ± 38,3 (21)	19,5 ± 19,1 (20)	23,3 ± 21,1 (21)	50,3 ± 26,3 (21)	99,4 ± 2,7 (21)
<i>Proteus vulgaris</i>	24 h	–	51,1 ± 37,7 (13)	82,6 ± 27,2 (16)	100,0 ± 0 (20)	100,0 ± 0 (20)
	92 h	–	42,2 ± 33,7 (11)	54,3 ± 26,1 (13)	79,3 ± 18,8 (14)	99,6 ± 1,1 (20)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	24 h	100,0 ± 0 (20)	100,0 ± 0 (20)	100,0 ± 0 (20)	100,0 ± 0 (20)	100,0 ± 0 (20)
	92 h	77,8 ± 19,5	95,2 ± 7,5 (20)	98,5 ± 5,2 (20)	100,0 ± 0 (20)	100,0 ± 0 (20)
		3,13 / 1,25	6,25 / 2,5	12,5 / 5	25 / 10	50 / 20
<i>Haemophilus influenzae</i>	24 h	–	100,0 ± 0 (16)	100,0 ± 0 (21)	100,0 ± 0 (21)	100,0 ± 0 (21)
	92 h	59,4 ± 21,2 (21)	80,4 ± 13,8 (20)	95,0 ± 4,8 (21)	99,0 ± 2,8 (21)	100,0 ± 0,1 (21)

6.2. Antivirale Wirkung

Der aus den Prodrugs gebildete Wirkstoff aus der Kapuzinerkresse und dem Meerrettich besitzt eine antivirale Wirkung, auch gegen das Influenza-Virus.

6.2.1. Kapuzinerkresse

Bereits bei niedrigen Konzentrationen hemmte der Wirkstoff aus der Kapuzinerkresse die Vermehrung der Influenzaviren *in-vitro* und *in-vivo* (Winter und Rings-Willeke, 1958). Die Details zur antiviralen Wirkung gegen die Hühnerpest und Hühnerpocken bei Küken, gegen Encephalitis-Viren bei Mäusen und Rickettsien bei Meerschweinchen sind bei Kürten (1987) zusammengefasst (siehe auch Sprössig und Schabinski-Stepan, 1956). Benzylisothiocyanat hemmte auch das Encephalitis-Virus bei Affen (Narasimha Rao, 1967) und *in vitro* das Influenzavirus A/Hamburg/01/09 (H1N1pdm09, Isolat der Pandemie von 2009). Die Wirkung nicht-toxischer Konzentrationen reduzierte die Influenza-Virustiter um bis zu 90% (Pleschka, 2018).

6.2.2. Meerrettich

An der antiviralen Wirkung des Meerrettichs gegen Influenza-Viren war Allylisothiocyanat wirksamkeitsmitbestimmend (Winter und Rings-Willeke, 1958). In der Untersuchung von Pleschka (2018) reduzierten Allyl- und Phenylethylisothiocyanat die Virustiter bei mit Influenzavirus A/Hamburg/01/09 (H1N1pdm09, Isolat der Pandemie von 2009) infizierten Zellen konzentrationsabhängig um bis zu 90%.

6.3. Antientzündliche Wirkung

Die Prodrugs und ihre Spaltprodukte hemmten in verschiedenen Testen die Freisetzung verschiedener Mediatoren der Entzündung und tierexperimentell die Entzündungsreaktion.

6.3.1. Kapuzinerkresse

Ein wässriger Extrakt aus der Kapuzinerkresse hemmte in menschlichen Monozyten die durch Lipopolysaccharid (LPS) stimulierte Freisetzung von Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) und die Synthese von Prostaglandin-E₂ (PGE₂). Während die Expression des Cyclooxygenase (COX)-1-Enzyms nicht beeinflusst wurde, hemmte der Extrakt dosisabhängig die Expression der COX-2-Proteine, ohne die Aktivität des COX-2-Enzyms zu beeinflussen. Diese Hemmung erfolgte durch Herunterregulieren der ERK1/2 und c-Jun-Aktivierung. Die Wirkung des Extrakts unterscheidet sich daher von der Wirkung der nicht-steroidalen Antirheumatika. Der Extrakt hemmte auch die stimulierte Leukotrien-B₄-Freisetzung. Durch HPLC-Auftrennung mit anschließender metabolomischer Analyse wurden etwa 50 verschiedene wirksamkeitsmitbestimmende Substanzen identifiziert (Tran et al., 2016).

Benzylisothiocyanat hemmte in Raw 264.7-Macrophagen dosisabhängig die durch LPS induzierte Freisetzung von Interleukin (IL)-1 β , TNF- β und IL-6, deren korrespondierende mRNA-Konzentrationen, sowie die Bildung von Stickoxid (NO), von PGE₂ mit den korrespondierenden mRNAs. Benzylisothiocyanat hemmte auch die durch LPS induzierte Phosphorylierung und die Degradierung des Inhibitors von NF κ B α und somit die Translokation von p65 zum Nucleus, die DNA-Bindungsaktivität und die transkriptionale Aktivität von NF κ B über ERK1/2 und Akt. Im *In-Vivo*-Modell hemmte Benzylisothiocyanat das durch TPA (12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat) ausgelöste Entzündungsödem am Ohr und die Proteinexpression von iNOS (induzierbare Stickoxid-Synthase) und COX-2 in der mit TPA behandelten Haut bei Mäusen (Lee et al. 2009).

6.3.2. Meerrettich

Ein wässriger Extrakt aus Meerrettich-Wurzel (nicht aber ein lipophiler Extrakt) hemmte ab einer Konzentration von 37 µg/mL dosisabhängig die LPS-stimulierte Freisetzung von TNF- α . Darüber hinaus wurde ab einer Konzentration von ≥ 4 µg/mL die Expression des COX-2-Proteins und die PGB₂-Synthese gehemmt und auch die Freisetzung von Leukotrien B₄. Diese Wirkung erfolgte über die Hemmung der Aktivierung von ERK1/2 und c-Jun also über den MAPK-Signalweg. Die Wirkkomponente ist mässig polar, Allyl Isothiocyanat war an dieser Wirkung nicht beteiligt (Herz et al., 2017).

Zubereitungen aus 3 Meerrettich-Wurzeln wurden *in vitro* hinsichtlich ihrer Wirkung auf die durch LPS stimulierte Freisetzung von Botenstoffen aus J774A.1-Makrophagen von Mäusen untersucht. Der Sinigringehalt und die Myrosinase-Aktivität der drei Zubereitungen sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Die Zubereitungen reduzierten die Freisetzung von NO, TNF- α und IL-6, hemmten die NO-Synthase und die Expression von COX-2 durch Aktivierung von NF- κ B p65. Die Freisetzung der Sauerstoffradikale wurde reduziert und die Expression der Heme-Oxygenase-1(HO-1) stieg an. Dies weist auf eine zellprotektive Wirkung bei Entzündungsprozessen. Am stärksten wirksam war der Extrakt mit dem höchsten Sinigringehalt (Marzocco et al., 2015).

Tabelle 8

Sinigringehalt und Myrosinase-Aktivität in Meerrettichwurzeln (modifiziert nach Marzocco et al., 2015).

Proben	Aktivität der Myrosinase (Einheiten pro mg Protein)	Sinigringehalt (µMol pro Gramm Trockengewicht)
MIN	0,7	51
TRI	0,7	67
GUA	1	53

Auch die Prodrug Sinigrin hemmte dosisabhängig in RAW 264.7-Zellen die durch LPS induzierte Produktion von NO, die Expression von COX-2 und PGE₂ sowie die Bildung von TNF- α und IL-6 durch Hemmung der MAPK-Phosphorylierung und der Aktivität von NF- κ B. Sinigrin hemmte in LPS/ATP-stimulierten Zellen die Produktion von IL-1 β und IL-18, hemmte NLRP3 und das «apoptosis-associated speck-like»-Protein, das für die Caspase-Aktivierung benötigt wird sowie die Expression der Caspase-1. Dies lässt vermuten, dass der Aktivierung des proinflammatorischen Inflammasoms NLRP3 eine Hemmung proinflammatorischer Zytokine zugrunde liegt (Lee et al. 2017).

Eine Zubereitung aus *Barbarea verna*-Samen mit einem hohen Gehalt an Phenethylisothiocyanat reduzierte das durch Carrageenan induzierte Pfotenödem bei Ratten im selben Ausmass wie Aspirin. Die Zubereitung aus den Samen hemmte dosisabhängig die durch LPS in Mäuse-Makrophagen stimulierten mRNA-Konzentrationen von Genen, die im Entzündungsprozess beteiligt sind (COX, NOS, Interleukine). Synthetisch hergestelltes Phenethylisothiocyanat unterschied sich in der Hemmwirkung nicht von der Samenzubereitung. Phenethylisothiocyanat war wirksamer als andere Isothiocyanate (Dey et al., 2006). Im selben Modell zeigten Tsai et al. (2010), dass Indol-3-carbinol und β -Phenylethylisothiocyanat die NO-Produktion hemmten und damit TNF- α und IL-10. Indol-3-carbinol (nicht aber β -Phenylethylisothiocyanat) hemmte die NO-Produktion sogar nachdem das induzierbare NO-Synthase-Protein iNOS gebildet wurde (Tsai et al., 2010). Phenylethylisothiocyanat und Sulforaphan wirkten synergistisch auf die Hemmung der Entzündungsmarker TNF, IL-1, NO und PGE₂, vermutlich aufgrund einer synergistischen Wirkung auf HO-1 und NAD(P)H : Quinon-Oxidoreductase-1 (Cheung et al., 2009).

Sowohl in Makrophagen aus dem Peritoneum von Nrf2(+/-) wie von Nrf2(-/-) (Knockout)-Mäusen stimulierte LPS *ex vivo* die Expression der Entzündungsmarker COX-2, iNOS, IL-6 und TNF- α . Dies wurde mittels Polymerase-Kettenreaktion verifiziert. Nach Vorbehandlung mit Phenylethylisothiocyanat war die durch LPS stimulierte Expression von COX-2, IL-6 und TNF- α in Nrf2(+/-)-Makrophagen verringert. Dies ging mit einer erhöhten Expression an HO-1 einher. Bei den Makrophagen der Nrf2-Knockout-Mäuse war das nicht der Fall. Die Autoren schlossen aus dem Ergebnis, dass dem Nrf2 eine Schlüsselrolle im anti-entzündlichen Wirkungsmechanismus zukommt (Boyanapalli et al. 2014).

6.4. Immunstimulierende Wirkung

Verschiedene Teste weisen auf eine immunstimulierende Wirkung des Wirkstoffs aus Kapuzinerkresse und Meerrettich.

6.4.1. Kapuzinerkresse

Ältere Untersuchungen weisen auf eine unspezifische Reizwirkung der Kapuzinerkresse mit Erhöhung der Leukozyten, einer Steigerung der Phagozytose und einer Stimulierung des Antikörper-Titers (Kürten, 1987).

6.4.2. Meerrettich

Bei Mäusen mit experimentell induzierter Lepra stieg unter der Behandlung mit gereinigter Meerrettich-Peroxidase (300 mg pro kg zum Futter) die Aktivität der Myeloperoxidase in den Neutrophilen an, auch die antimikrobielle Funktion der Phagozyten. Die Leukozytose nahm ab. Die Leberfunktion wurde nicht beeinträchtigt (Maslov et al., 2002).

Sulforaphan stimulierte die Phagozytose-Aktivität von RAW 264.7-Zellen, auch in Zellen von nrf2-Knock-out-Mäusen. Auf molekularer Ebene war die Inaktivierung des Zytokins «macrophage migration inhibitory factor» an der die Phagozytose stimulierenden Aktivität von Sulforaphan beteiligt (Suganuma et al., 2011).

6.5. Antioxidative Wirkung

6.5.1. Kapuzinerkresse

Zur Bestimmung der antioxidativen Kapazität von Blüten der Kapuzinerkresse wurden die Assays «Trolox Equivalent Antioxidant Capacity (TEAC)» und «Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC)» angewendet. Beide Assays korrelierten, doch waren die ORAC-Werte etwa viermal höher als die TEAC-Werte. Die Assays decken unterschiedliche antioxidative Aktivitäten ab: der ORAC-Assay überschätzt die antioxidative Kapazität der Substanzen mit geringer Reaktivität (Tabelle 9). Der Phenolgehalt der Kapuzinerkresse wurde photometrisch bestimmt (nach Folin-Ciocalteu). In Abbildung 5 ist der mittels HPLC-DAD-MSn ermittelte korrespondierende Anteil der Anthocyane, Flavonole und Hydroxizimtsäuren in den Blüten dargestellt.

Tabelle 9

Phenolgehalt in Gallussäureäquivalenten (TPC) pro Gramm Frischgewicht Blüten der Kapuzinerkresse, antioxidative Kapazität in μmol Trolox-Äquivalenten pro Gramm Frischgewicht in den Testen ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) und TEAC (Equivalent Antioxidant Capacity) (Mittelwerte \pm Standardabweichungen (modifiziert nach Navarro-González et al., 2014).

Parameter	Tropaeolum majus
TPC (mg GAE/g)	12,95 \pm 2,21
ORAC (μMol TE/g)	47,84 \pm 0,80
TEAC (μMol TE/g)	9,51 \pm 0,10

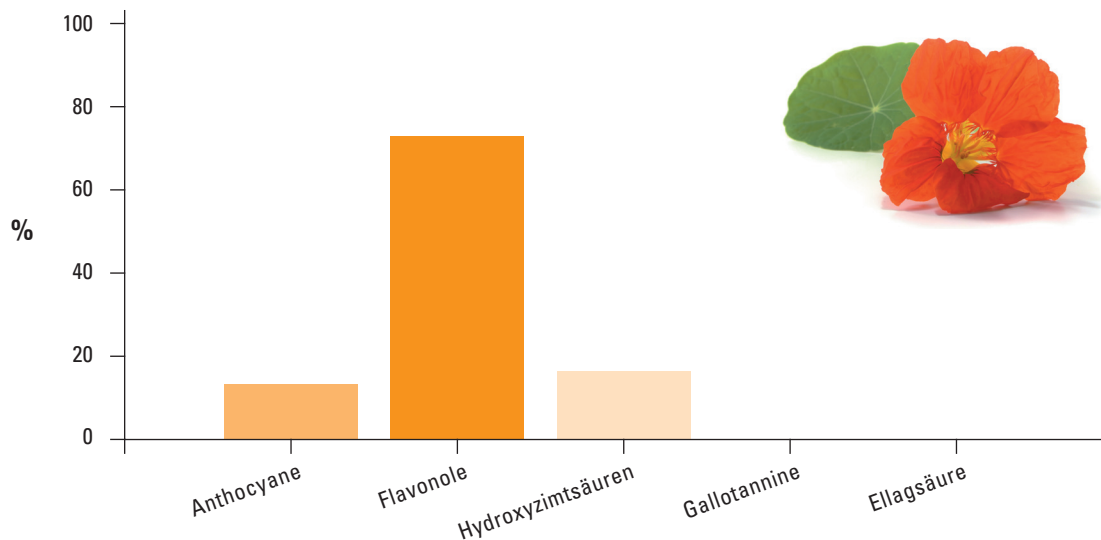


Abb. 5

Mittels HPLC-DAD-MSn identifizierter prozentualer Gehalt an Anthocyanen, Flavonolen und Hydroxyzimtsäuren in Blüten der Kapuzinerkresse (modifiziert nach Navarro-González et al., 2014).

Der Wirkstoff der Kapuzinerkresse hemmte in *Xenopus*-A6-Nierenepithelzellen die durch oxidativen Stress ausgelöste Protein-Akkumulation, Protein-Aggregation und die Bildung Aggresomen-ähnlicher Strukturen (Khamis und Heikkila, 2018).

6.5.2. Meerrettich

Auch bei Zubereitungen aus dem Meerrettich korrelierte die antioxidative Kapazität mit dem Phenolgehalt (Calabrone et al., 2015). Frischer Meerrettich hatte eine höhere antioxidative Kapazität als ein mit überkritischem Kohlendioxid hergestellter Extrakt, der aber wirksamer war als ein gefriergetrockneter Extrakt aus der Meerrettichwurzel (Cirimbei et al., 2013).

6.6. Spasmolytische Wirkung

Die Prodrug-Spaltprodukte besitzen eine spasmolytische Wirkung an der glatten Muskulatur.

6.6.1. Kapuzinerkresse

Benzylisothiocyanat relaxierte die durch Phenylephrin stimulierte Kontraktion eines Gefäß-Streifens aus der Carotis von Hunden und verhinderte die Kontraktion, wenn Stimulantien wie Phenylephrin oder Kaliumchlorid nach dem Isothiocyanat appliziert wurden. Die Relaxation erfolgte unabhängig vom Endothel, da sie auch bei «endothelium-denuded rings» ausgelöst werden konnte. Das Gewebe erholte sich davon auch nach intensivem Waschen nicht, d.h. es liess sich keine Kontraktion mehr provozieren. Dies entspricht einer zytotoxischen Wirkung. Die Applikation löste einen gesteigerten Influx von Kalzium-Ionen aus (Wilson et al., 2002).

Am isolierten Jejunum von Kaninchen schwächte Benzylisothiocyanat die kontraktile Kapazität (Adebiyi et al., 2005). Benzylisothiocyanat hemmte auch dosisabhängig die Bronchialobstruktion um 89% (150 mg/kg), 76% (75 mg/kg), 66% (30 mg/kg) und um 49% (15 mg/kg). Ethylisothiocyanat und Allylisothiocyanate waren ähnlich wirksam (Dorsch et al., 1984).

6.6.2. Meerrettich

Alle fünf isolierten Isothiocyanate wirkten spasmolytisch. 5-Phenylpentylisothiocyanat übertraf die Wirkung der anderen Isothiocyanate. Es war *in vitro* am distalen Colon von Ratten etwa 100 Mal stärker spasmolytisch wirksam als Papaverin (Dekić et al., 2017).

6.7. Diuretische Wirkung

Die diuretische Wirkung wurde bislang nur für Zubereitungen aus der Kapuzinerkresse objektiviert.

6.7.1. Kapuzinerkresse

Über 7 Tage wiederholt oral verabreichter Ethanol-Extrakt aus *Tropaeolum majus* (300 mg/kg), eine gereinigte Fraktion (100 mg/kg) und Isoquercitrin (10 mg/kg) stimulierten im Modell der spontan-hypertensiven Ratte die Diurese im selben Ausmass wie das kaliumsparende Spironolacton. Die Aldosteron-Konzentrationen im Plasma und die ACE-Aktivität hatten abgenommen. Die diuretische Wirkung wurde durch Vorbehandlung mit einem B₂-Bradykinin-Rezeptorantagonisten, dem COX-Hemmer Indomethacin oder dem NO-Synthase-Hemmer L-NAME antagonisiert. Darüber hinaus erhöhte die 7-tägige Behandlung mit Isoquercitrin die Nitrit-Plasmakonzentration, senkte die Sauerstoffradikale und die renale Aktivität der Na(+)/K(+)/ATPase (Gasparotto Junior et al., 2012). Zuvor hatte die Arbeitsgruppe gezeigt, dass durch orale Zufuhr eines 10%igen Tees (entsprechend 500 mg/kg) oder von 300 mg/kg eines hydroalkoholischen Extrakts die Exkretion von Na(+) in den Urin signifikant anstieg. Langzeit-Verabreichung des Extrakts in dieser Dosis steigerte die Diurese bei vermehrter Exkretion von Na(+). Zusammen mit 5 mg/kg Indomethacin appliziert, nahmen die Diurese und die Na(+)-Exkretion ab (Gasparotto et al., 2009). Nach oraler Verabreichung des Extrakts und seiner gereinigten Fraktion sank der mittlere arterielle Blutdruck bei normotensiven und spontan hypertensiven Ratten dosisabhängig über einen Zeitraum von 3 Stunden. Wirksamkeitsmitbestimmend war Isoquercitrin (nicht aber Kaempferol). Nach intravenöser Gabe von Isoquercitrin sank der mittlere arterielle Blutdruck, die Herzfrequenz wurde nicht beeinflusst. Der Extrakt, die Fraktion und Isoquercitrin hemmten 90 Minuten nach der Applikation die Aktivität des Angiotensin Converting Enzyme (ACE). Die intravenöse Gabe von Isoquercitrin reduzierte bei normotensiven Ratten den durch Angiotensin I vermittelten Blutdruckanstieg, aber nicht den durch Angiotensin II vermittelten Anstieg des Blutdrucks (Gasparotto Junior et al., 2011a). Eine aktive mit Ethanol gewonnene Fraktion (25–100 mg/kg), Isoquercitrin (5–10 mg/kg) und Hydrochlorothiazid (10 mg/kg) steigerten nach einmaliger Applikation oder täglich über 7 Tage verabreicht die Harnausscheidung und die Ausscheidung von Na(+) in den Urin. Die Plasma-Konzentrationen der Elektrolyte (Na(+) und K(+)) blieben unverändert. Es gab keinen Hinweis auf eine renale Schädigung oder andere unerwünschte Wirkungen, auch nicht nach Applikation der Fraktion oder von Isoquercitrin über 7 Tage (Gasparotto Junior et al., 2011b).

Bei ovariectomierten Ratten konnte durch Gabe eines hydroalkoholischen Extrakts die diuretische Wirkung über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten werden. Die Langzeitgabe beeinflusste die Ausscheidung von Kalzium oder Kalium in den Urin nicht. Die Lipide im Serum nahmen ab, die Osteocalcin-Konzentrationen blieben unbeeinflusst. Dies weist darauf hin, dass der Extrakt in Situationen, wo ein Kalziumverlust nicht gewünscht ist, nützlich sein könnte (Barboza et al., 2014).

6.8. Organprotektive Wirkung

Die antioxidative Wirkung reflektiert sich in der organprotektiven Wirkung. In verschiedenen Untersuchungen wurde die leber-, neuro-, kardio- und magenprotektive Wirkung des Wirkstoffs aus der Kapuzinerkresse und des Meerrettichs demonstriert.

6.8.1. Kapuzinerkresse

Bei Ratten mit durch Diethylmaleat induzierter Leberschädigung besserte die Verabreichung eines Methanol-Extrakts aus *Tropaeolum majus* in einer Dosis von 10% der LD₅₀ eine Stunde vor der Gabe des Toxins die enzymatischen und histologischen Veränderungen im selben Ausmass wie Vitamin E (Koriem et al., 2010).

Benzylisothiocyanat stimulierte die Aktivität und die Gen-Expression der Aldehyd-Dehydrogenase (ALDH) sowie dosisabhängig die Gen- und Protein-Expression von ALDH1A1, ALDH2 und ALDH3A1. Das Isothiocyanat stimulierte auch die Enzyme NAD(P)H : Quinon-Oxidoreductase-1 und HO-1, die Expression des Nrf2-Proteins und die nukleare Translokation des Transkriptionsfaktors. Dadurch wurde die Zytotoxizität des Acetaldehyds reduziert (Liu et al. 2017a).

Benzylisothiocyanat hemmte in BV2-Microglia-Zellen die Sekretion von IL-1 β nach Induktion mit LPS. Auf molekularer Ebene war eine Beeinflussung der Inflammasome beteiligt. Die Autoren schlossen aus dem Ergebnis, dass das Isothiocyanat bei neurodegenerativen Erkrankungen hilfreich sein könnte (Lee et al., 2016).

Bei etwa 6 bis 7% der AIDS-Patienten ist die kardiale Morbidität erhöht. Im AIDS-Modell der Maus hemmte Sulphoraphan mehr als Phenylethylisothiocyanat und dieses mehr als Benzylisothiocyanat die Apoptose im linken Ventrikel durch Erhöhen des Bcl-2/Bax Verhältnisses im Vergleich zu unbehandelten AIDS-infizierten Mäusen. Sulphoraphan und Phenylethylisothiocyanat hemmten die Expression von iNOS auf der mRNA und Protein-Ebene im linken Herzventrikel durch Hemmung von NF- κ B (Ho et al., 2012).

6.8.2. Meerrettich

Die TRP-Kanäle («transient receptor potential channels») sind eine umfangreiche Familie von zellulären Ionenkanälen mit sieben Unterfamilien. Allylisothiocyanat, ein Agonist der TRP-Kanäle schützte Ratten vor einer oral durch Ethanol, 0,6 M HCl, 1% Ammonium, Aspirin oder Indomethacin induzierten Magenschädigung. Im Wirkungsmechanismus sind Prostaglandine involviert (Matsuda et al., 2007).

Vorbehandlung mit Allylisothiocyanat hemmte in aktivierter Mikroglia die iNOS, die Expression von COX-2, TNF- α , IL-6, PGE₂ und NO und stimulierte die Expression des «nerve growth factor (NGF)» und den Neuritenauswuchs von Neuroblastom-Zellen. Allylisothiocyanat hemmte die NF- κ B-vermittelte Transkription über den MAPK-Signalweg, insbesondere durch Downregulierung der «c-Jun N-terminal kinase (JNK)»-Phosphorylierung, die die Expression von TNF- α in der aktivierten Mikroglia hemmt. Dies erklärt die neuroprotektive Wirkung des Isothiocyanat-Derivats (Subedi et al., 2017).

6.9. Antikancerogene Wirkung

Die antioxidative Wirkung releeht sich auch in der antikancerogenen Wirkung. Die Prodrug-Spaltprodukte aus der Kapuzinerkresse und dem Meerrettich besaßen eine antiproliferative Wirkung auf Zellkulturen aus dem multiformen Glioblastom, dem Plasmozytom, multiplen Myelom, Melanom und malignen Mesotheliom, von Adenokarzinomzellen aus der Prostata, von kultivierten Mund- Leber- Lungen-, Ovarial-, Pankreas und Kolonkrebzellen und hemmten das Tumorwachstum und die Metastasierung bei Nagern mit implantierten Karzinomen. Der antikancerogene Wirkungsmechanismus ist dabei zum Teil aufgeklärt.

6.9.1. Kapuzinerkresse

Bei menschlichen multiformen Glioblastomzellen GBM 8401 induzierte Benzylisothiocyanat die Apoptose über die Aktivierung von Caspase-8/Bid und die reaktiven Sauerstoffspezies in den Mitochondrien (Shang et al., 2016, siehe auch Tang et al., 2016). Ebenso induzierte Benzylisothiocyanat bei den menschlichen Prostata-Krebzellen Sauerstoff-Radikale und damit Autophagie und Apoptose (Lin et al., 2017).

Bei transgenen Mäusen mit einem Adenokarzinom der Prostata konnte gezeigt werden, dass Benzylisothiocyanat das Gewicht der Prostata reduzierte. Die Anzahl der Prostatalappen mit gut differenziertem Karzinom hatte abgenommen, während die Lappen mit intraepithelalem Tumor zugenommen hatten. Auf molekularer Ebene ging die Tumorchemmung mit einer Hemmung der Zellzyklus-Progression einher (Cho et al., 2016). Bei Mund-Krebszellen kam es durch den Redox-Stress zur DNA-Schädigung mit Aktivierung von ATM, Chk2, p53 und p21 und nachfolgender Hemmung von Cdc2 und cyclin B1 mit Zellzyklusarrest in der G2/M-Phase (Yeh et al., 2016). Bei den Leber-Karzinomzellen Bel 7402 und HLE stimulierte Benzylisothiocyanat das Hochregulieren der die Apoptose induzierenden Proteine und das Herunterregulieren der Expression von Metastasen fördernden Proteinen (Zhu et al., 2017). Alpha-Fetoprotein machte die Leber-Krebszellen gegen Benzylisothiocyanat resistent (Zhu et al., 2016). Nicht nur *in vitro* bei den Lungen-Adenokarzinomzellen A549, auch bei nackten Mäusen mit einem Xenotransplantat, die über 8 Wochen intraperitoneal 100 mg Benzylisothiocyanat pro kg pro Tag erhielten, wurde das Tumorzell-Wachstum gehemmt (Zhang et al., 2017). Bei Brust-Krebszellen und in Xenotransplantaten potenzierte Benzylisothiocyanat durch Aktivierung der p53-LKB1 und p73-LKB1-Signalwege die Anti-Tumorstoffwirkung (Xie et al., 2017, siehe auch Sehrawat et al., 2016, Sehrawat und Singh, 2016).

Mit vier *In-Vitro*-Methoden wurde die antikanzerogene Wirkung von Benzylisothiocyanat untersucht: dem klonogenen Test zur Bewertung der Überlebensfähigkeit, nach Gabe von Microtetrazolin, Sulforhodamin B und durch Bestimmung der Zellzahl. In Konzentrationen von 0,9 bis 9,4 μM besaß Benzylisothiocyanat eine toxische Wirkung auf 4 menschliche Ovarial-Karzinomzell-Linien (SKOV-3, 41-M, CHI, CH1cisR), die menschliche Lungentumor-Zelle H-69, die Maus-Leukämie-Zelle L-1210 und die Maus-Plasmozytom-Zelle PC6/sens. Am empfindlichsten waren die L1210-Zellen. In Dosen von 200 mg/kg wirkte Benzylisothiocyanat bei Mäusen mit einem subkutanen ADJ/PC6-Plasmozytom innerhalb von 24 Stunden toxisch, ohne aber die Tumormasse zu reduzieren. Weitere Untersuchungen hierzu sind erforderlich (Pintão et al., 1995).

Benzylisothiocyanat und Phenylethylisothiocyanat hemmten die Aktivität der 26S- und 20S-Proteasome durch kovalente Bindung unabhängig von der stressinduzierten Proteinaggregation. Die durch Isothiocyanate induzierte Proteasom-Hemmung korrelierte mit der Akkumulation von p53 (einem Tumor-Suppressor) und I κ B, ein Protein, das NF-kappaB hemmt. So hemmten beide Isothiocyanate das Wachstum von Zellen des multiplen Myeloms durch Zellzyklus-Arrest in der G₂/M-Phase und Apoptose (Mi et al., 2011).

Bei Mäusen, die mit Benzylisothiocyanat behandelt wurden, nahm das Wachstum des Pankreastumors im Vergleich zu den Kontrolltieren um 43% ab. Im Serum fanden sich Benzylisothiocyanat-Konzentrationen von 6,5 $\mu\text{mol/L}$, im Tumor von 7,5 $\mu\text{mol/g}$. Dies ging mit einer Abnahme der Phosphorylierung von PI3K, AKT, PDK1, mTOR, FOXO1 («Forkhead box O 1») und FOXO3a einher und einer Zunahme der Apoptose. An isolierten Pankreas-Karzinomzellen (BxPC-3 und Panc-1) hemmte Benzylisothiocyanat dosisabhängig die Bindung von FOXO1 an 14-3-3-Protein, so dass FOXO1 am Zellkern retiniert wurde. Dies führte in den BxPC-3-Zellen zur Hochregulierung der «FOXO-responsive»-Proteine Bim, p27 und p21. Eine Überexpression von AKT blockierte die Modulation der FOXO-Proteine und schützte die Zellen vor der durch Benzylisothiocyanat induzierten Apoptose und Wachstumshemmung (Boreddy et al., 2011, siehe auch Bonnesen et al., 2001). Darüber hinaus hemmte Benzylisothiocyanat das STAT3-Protein durch Downregulierung spezifischer Proteine in den Pankreas-Karzinomzellen (Kasiappan et al., 2016). In menschlichen Melanomzellen hemmte Benzylisothiocyanat die Migration und Invasion über den MAPK-Signalweg (Ma et al., 2016, siehe auch Lai et al., 2017 und Mantso et al., 2016). In Konzentrationen von 0,5 und 1 μM hemmte Benzylisothiocyanat *in vitro* die durch Zugabe von RAW264.7- und verschiedenen Brustkrebszellen induzierte Osteoklasten-Differenzierung. Dies war begleitet von einer Downregulierung der Schlüssel-Mediatoren wie «receptor activator of nuclear factor- κ B ligand» und «runt-related transcription factor 2 (RUNX2)». Der durch Zugabe von Doxycyclin induzierte Knockdown von RUNX2 verstärkte die hemmende Wirkung von Benzylisothiocyanat auf die Osteoklasten-Differenzierung. Nach oraler Gabe von 10 mg Benzylisothiocyanat pro kg fünf Mal pro Woche war die durch MDA-MB-231 induzierte Skelett-Metastasierung im Vergleich zur Kontroll-Gruppe um etwa 81% gehemmt (Pore et al., 2018). Im antikanzerogenen Wirkungsmechanismus ist die Hemmung der Aktivität von MMP-9 durch die Isothiocyanate beteiligt. Auf molekularer Ebene erfolgte die durch TAP (12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat) induzierte Hemmung der Expression von MMP-9 über die Hemmung von AP-1 und NF- κ B in U2OS-Osteosarkom-Zellen, die wiederum die Phosphorylierung von FAK, ERK1/2 und Akt reduzierten und diese

Mediatoren downregulierten. Die durch die Isothiocyanate vermittelte Hemmung der FAK-Phosphorylierung hemmte die Phosphorylierung von ERK1/2 und Akt in U2OS- und A549-Zellen und damit die Translokation von p65 und c-Fos (Jeong et al., 2017). Durch Hemmung der Phosphatidylinositol-3-Kinase konnte in menschlichen Kolonkrebs-Zellen die durch Benzylisothiocyanat induzierte Akkumulation autophager Moleküle und von Nrf2 supprimiert werden (Liu et al. 2017b). Benzylisothiocyanat regulierte beim malignen Mesotheliom sogar die Expression von aberranten Genen (Sayeed et al., 2017) und machte Kopf-Hals-Karzinomzellen empfindlicher auf Cisplatin (Wolf und Claudio, 2014).

Bestimmte aromatische Amine wie 4-Aminobiphenyl werden enzymatisch, z.B. durch die Arylamine-N-Acetyltransferase aktiviert und können dann genotoxische DNA-Veränderungen auslösen. Isothiocyanate hemmten die Arylamine-N-Acetyltransferase und damit die Acetylierung, so dass die Entstehung der Karzinogene verhindert werden kann (Duval et al., 2016).

6.9.2. Meerrettich

Als antikanzerogene Inhaltsstoffe aus Meerrettich-Extrakt wurden Plastoquinon-9, 6-O-Acyl- β -D-Glucosyl- β -Sitosterin und 1,2-Di Linolenoyl-3-Galactosyl-Glycerol identifiziert. 3-Acyl-Sitosterin, Sinigrin, Glucanasturtiin und Phosphatidylcholine waren im Assay nicht wirksam. In einer Konzentration von 60 μ g/mL hemmten Plastoquinon-9 und 6-O-Acyl- β -D-Glucosyl- β -Sitosterin das COX-1-Enzym um 28 bzw. 32%. 1,2-Di Linolenoyl-3-Galactosyl-Glycerol hemmte das Enzym in einer Konzentration von 250 μ g/mL COX-1 um 75% und in Dosen von 7,5 bis 60 μ g/mL dosisabhängig die Proliferation der Colonkrebszelle HCT-116 um bis zu 68% und die der Lungenkrebszelle NCI-H460 um bis zu 71% (Weil et al., 2005). Aber das aus Meerrettichwurzel isolierte Desulfosinigrin **stimulierte** bei verschiedenen Zell-Linien die Proliferation, was auf eine **Krebsinduktion** weist (Weil et al., 2004). Ob dies in Anbetracht der krebshemmenden Wirkung des Wirkstoffs relevant ist, muss weiter abgeklärt werden.

Die Meerrettich-Senföle induzierten zytoprotektive Gene. Die Wirkung erfolgte über Nrf2 («NF-E2 related factor 2») und AhR («arylhydrocarbon receptor»)-Transkriptionsfaktoren und über die Hemmung der NF-kappaB («nuclear factor-kappaB»)-Aktivität, der Histondeacetylase und von Cytochrome P450. Die Isothiocyanate veränderten die Genexpressionen durch Beeinflussung der Thiol-Gruppen und von Proteinen wie Keap1 («Kelch-like ECH-associated protein 1») oder IKK («IkappaB kinase»), die Nrf2 stimulieren und NF-kappaB inaktivieren. Bestimmte Indole sind Liganden von AhR. Auf diese Weise stimulieren die Isothiocyanate und Indole die Apoptose (Hayes et al., 2008, siehe auch Bonnesen et al., 2001). In menschlichen Melanomzellen hemmte Phenylethylisothiocyanat die Migration und Invasion über den MAPK-Signalweg (Ma et al., 2016). Die Isothiocyanate hemmten die Expression der MMP-9 und damit die Metastasierung in der Wirkstärke Phenylethylisothiocyanat > Benzylisothiocyanat > Sulforaphan. Die Hemmung der MMP-9-Activity/Expression erfolgte über die Hemmung von NF- κ B und AP-1 durch Suppression der FAK/ERK- und FAK/Akt-Signalwege (Jeong et al., 2017). Phenethylisothiocyanate und Sulforaphan besitzen neben der die mRNA beeinflussenden Wirkung noch ein spezifisches Potential gegen das maligne Mesotheliom (Sayeed et al., 2017) und auch gegen die Migration und Invasion von Melanomzellen (Lai et al., 2017).

Bei Mäusen mit soliden Ehrlich-Tumoren potenzierte Phenethylisothiocyanate die Wirkung von Doxorubicin auf die Tumorgrosse, den apoptotischen und den mitotischen Index über Akt-abhängige Signalwege (Eisa et al., 2015).

Andere Wirkungen

Die Ergebnisse der Untersuchungen zur Anti-Adipositas-, Anti-Diabetes-, die Arteriosklerose hemmenden, zur Antithrombin- und anthelmintischen Wirkung erlauben noch keine endgültige Schlussfolgerung. Weitere Studien zur Abklärung sind erforderlich.

6.10. Anti-Adipositas-Wirkung

6.10.1. Kapuzinerkresse

Ein Ethanolextrakt aus den Blüten der Kapuzinerkresse (ohne Stempel und Staubgefäße) hemmte in Dosen von 20 bis 500 µg/mL die Lipid-Akkumulation in 3T3-L1-Zellen aus embryonalen Mäusefibroblasten, die in Zellkultur zu Adipozyten differenzieren können. Die effektivste Konzentration betrug 300 µg/mL. Auf molekularer Ebene wurde die Expression von Regulatoren der Adipozyten-Differenzierung wie «peroxisome proliferator-activated receptor γ », «CCAAT element binding protein α » und «sterol regulatory element binding transcription factor 1» dosisabhängig gehemmt (Kim et al., 2017).

Bei Ratten nahmen unter Benzylisothiocyanat (10 mg/kg) die Konzentrationen des Gesamt-Thyroxins und des Trijodthyronins im Serum ab, ohne dass die Lipidwerte im Blut oder die Lebersteatose beeinflusst wurden. *In vitro* stimulierte das Isothiocyanat die basale Lipolyse in Zellen des weissen Fettgewebes (Okulicz und Hertig, 2013).

6.10.2. Meerrettich

Vier Stunden nach oraler Gabe von Sinigrin 50 µMol/kg/Tag oder dessen Spaltprodukt Allylisothiocyanat 25 bzw. 50 µMol/kg/Tag nahmen bei Ratten in der Leber die Triacylglycerol- und Glykogen-Konzentrationen zu. Nach wiederholter Gabe kam es zum Anstieg von Insulin und Cholesterin im Serum. *In vitro* wurde die Lipolyse in den Adipozyten stimuliert. Die Autoren schlossen aus dem Ergebnis, dass zu hohe Dosen des Meerrettich-Wirkstoffs mit unerwünschten Wirkungen auf den Metabolismus einhergehen können (Okulicz, 2010).

Allylisothiocyanat senkte dosisabhängig die Fetttropfen-Akkumulation in 3T3-L1-Zellen, verhinderte die Differenzierung der 3T3-L1-Zellen zu Adipozyten durch Reduktion der Expression von Galectin-12 und durch Downregulierung der Transkriptionsfaktoren der Adipogenese. Im Wirkungsmechanismus waren die Adipokine Leptin* und Resistin* beteiligt und der Signalweg: «proteinkinase B (PKB/Akt)/cAMP response element-binding protein». Bei Mäusen unter Fettzufuhr reduzierte Allylisothiocyanat das Körpergewicht, die Akkumulation der Lipid-Tröpfchen in der Leber und die Grösse der weissen Adipozyten (Lo et al., 2018, siehe auch Kim et al., 2015).

* Das Protein Leptin der Fettzellen meldet dem Gehirn, wie viel Fett der Körper enthält. Erhöhte Leptinwerte aktivieren den Körper zu mehr Bewegung, um Fett abzubauen. Dies funktioniert nur bei Normalgewichtigen, bei Übergewichtigen besteht eine Leptinresistenz. Die Rolle des Resistins ist noch nicht endgültig geklärt.

6.11. Anti-Diabetes-Wirkung

6.11.1. Kapuzinerkresse

Die FoxO-Transkriptionsfaktoren triggern zelluläre Prozesse im Metabolismus, bei der Tumorsuppression und zur Langlebigkeit. FOXO1-exprimierende Osteosarkom-Zellen U-2 OS wurden mit aus Kapuzinerkresse extrahiertem Benzylisothiocyanat behandelt, um die Wirkung des Isothiocyanats auf die Translokation von FOXO1 in menschlichen Hepatom-Zellen HepG2 zu untersuchen. Hierzu wurde das FOXO1-Protein mit «green fluorescent protein» markiert. Benzylisothiocyanat reduzierte die Phosphorylierung der Proteinkinase B (AKT/PKB) und von FOXO1, stimulierte die FOXO1-Translokation vom Zytoplasma zum Nukleus und antagonisierte die Wirkung von Insulin. Das Senföl regulierte die Gen- und Protein-Expression der Enzyme der Gluconeogenese herunter und induzierte die Expression der Gene zur Bildung antioxidativer und entgiftender Enzyme. Knockdown-Analysen mit spezifischen siRNAs zeigten, dass die Expression der Gene der Gluconeogenese vom «nuclear factor (erythroid derived)-like2» abhängig war, nicht aber von FOXO1, AKT und «NAD-dependent deacetylase sirtuin-1». Dies weist darauf hin, dass Benzylisothiocyanat beim Typ-2-Diabetes eingesetzt werden könnte, um die Gluconeogenese zu reduzieren und den antioxidativen Widerstand zu erhöhen (Guzmán-Pérez et al., 2016).

6.12. Arteriosklerose hemmende Wirkung

6.12.1. Kapuzinerkresse

Sulforaphan, Benzylisothiocyanat und Phenylethylisothiocyanat schützten das Gefässendothel vor der durch oxLDL induzierten Schädigung. Auf molekularer Ebene erfolgte dies durch Hochregulieren der Nrf2-abhängigen HO-1 und der «glutamate cysteine ligase», die die Aktivierung von NF κ B und die Expression von ICAM-1, VCAM-1 und E-Selectin hemmen (Huang et al., 2013).

6.12.2. Meerrettich

Im Mausmodell der Arteriosklerose (ApoE knockout) senkte Sinigrin die Serum-Konzentrationen der Lactatdehydrogenase (LDH), der Triglyzeride, des Gesamt-Cholesterins, des LDL-Cholesterins, des Kalziums und von pro-inflammatorischen Zytokinen. Die orale Gabe von Sinigrin hemmte in den glatten Muskelzellen der Gefäße die mRNA-Expression des «vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)», des «intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)», des «C-C motif chemokine ligand 2 (CCL2)» sowie «CCL5» und die «3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase» in der Aorta und «liver X receptor», «sterol regulatory element-binding protein-2» und des «low density lipoprotein receptor» im Lebergewebe der Mäuse. Die durch TNF- α stimulierte Expression von VCAM-1 wurde durch Sinigrin in Dosen von 1–100 $\mu\text{g/ml}$ gehemmt. Sinigrin hemmte die nukleare Translokation von NF- κB und die Phosphorylierung von p38 MAPK und der JNK Signalwege. Die Autoren schlossen daraus dass Sinigrin die durch TNF- α stimulierte VCAM-1-Expression über die NF- κB und MAP-Kinases-Signalwege hemmt (Jang et al., 2017).

6.13. Antithrombin-Wirkung

6.13.1. Kapuzinerkresse

In einem *In-Vitro*-Assay besass ein Extrakt aus der Kapuzinerkresse Antithrombin-Wirkung (de Medeiros et al., 2000)

6.14. Antineuropathische Wirkung

6.14.1. Meerrettich

Im Tiermodell des neuropathischen Schmerz, der bei Mäusen durch Plaxitel induziert wurde, reduzierte die subkutane Gabe von Allylisoithiocyanat die Hypersensitivität gegen Kältereize bezogen auf Allodynie (eine Schmerzreaktion auf einen Reiz, der normalerweise keinen Schmerz auslöst). Die Wirkung konnte durch intrazerebroventrikuläre Applikation aufrechterhalten werden. Substanzen ohne Schwefelgruppe verringerten die Schmerzreaktion nicht. Hämoglobin und Kaliumkanalblocker antagonisierten die Wirkung des Allylisoithiocyanats (Di Cesare Mannelli et al., 2017).

6.15. Anthelmintische Wirkung

6.15.1. Kapuzinerkresse

Bei der Fraktionierung von wässrigem Papaya-Samenextrakt fand sich nur für Benzylisoithiocyanat antihelmintische Wirkung gegen *Caenorhabditis elegans* (Kermanshai et al., 2001).

6.15.2. Meerrettich

Die EC_{50} für Zweitlarven von *Meloidogyne incognita* betrug *in vitro* nach 3-tägigem Eintauchen in eine Lösung mit Methanol-Extrakt aus frischer Meerrettich-Wurzel im Mittel 251 mg/L. Die nematozide Wirkung beruhte hauptsächlich auf dem Allylisoithiocyanat mit einer mittleren EC_{50} von 53 mg/L (nach einer Stunde) und 7 mg/L (nach 3 Tagen) (Aissani et al., 2013).

7. Pharmakokinetik und Metabolismus

Die Prodrug-Spaltprodukte werden im oberen Dünndarm resorbiert, weshalb das Darm-Mikrobiom nicht geschädigt wird. Inzwischen besteht kein Zweifel daran, dass die bioaktiven sekundären Spaltprodukte der Glucosinolate vor allem in den Harn als Mercaptursäure-Derivate ausgeschieden werden und dass ein kleiner Teil als volatile Isothiocyanate und Nitrile über die Lunge ausgeatmet wird. Ein kleiner Teil der Prodrug-Spaltprodukte wird zum Teil irreversibel an Proteine gebunden, was die reduzierte Bioverfügbarkeit der Glucosinolate bei gleichzeitiger Zufuhr eiweissreicher Nahrung erklärt.

7.1. Kapuzinerkresse

Der Wirkstoff der Kapuzinerkresse wird im oberen Dünndarm resorbiert. Auch die Zufuhr hoher Dosen Kapuzinerkresse schädigen die Darmbakterien nicht (Wicher, 1954).

Kastrierte männliche Schweine erhielten als Futterzusatz einmalig Kapuzinerkresse mit 2,3 mg, 6,9 mg oder 13,4 mg Glucotropaeolin pro kg in unterschiedlicher galenischer Zubereitung (magensaftresistente Tabletten, Kompreten, Pulver). Die Konzentrationen an freiem Benzylisothiocyanat waren nach Gabe der Kompreten oder des Pulvers höher als nach Zufuhr der magensaftresistenten Verkapselung mit einer Bioverfügbarkeit an freiem, aktivem Benzylthiocyanats von nur 45% der Bioverfügbarkeit im Vergleich zum Pulver (Abb. 6).

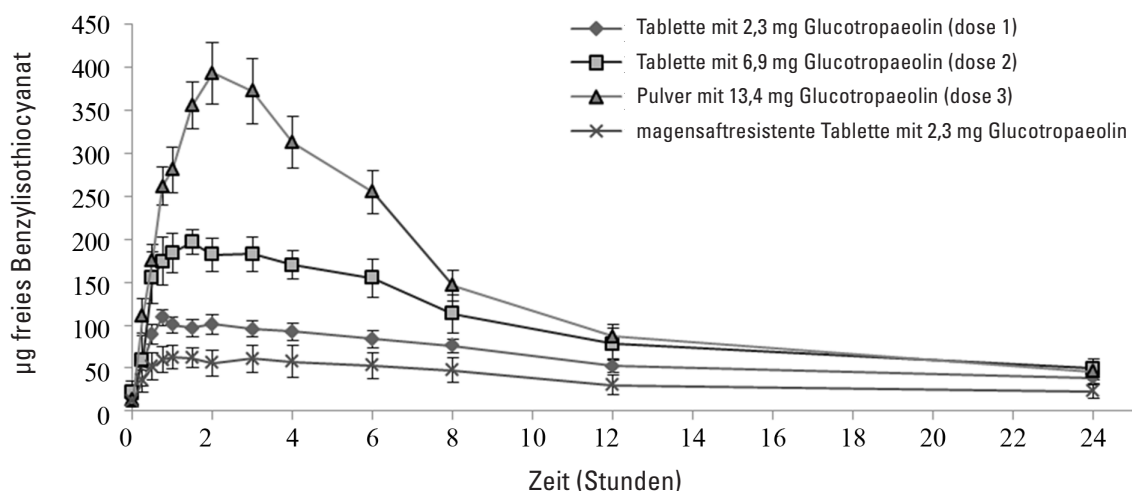


Abb. 6

Benzylisothiocyanat-Konzentrationen im Plasma von Schweinen, denen zum Futter unterschiedliche Mengen an Kapuzinerkresse (standardisiert auf Glucotropaeolin) zugesetzt wurden (modifiziert nach Stelter et al., 2014).

Freies Benzylisothiocyanat wurde innerhalb von 12 Stunden im Urin der Ferkel nachgewiesen, egal um welche galenische Zubereitung es sich gehandelt hat. Die Konzentrationen lagen im antimikrobiell wirksamen Bereich. Maximale Konzentrationen wurden nach etwa 2 Stunden erzielt. Durch langsame Zufuhr anstelle einer Bolusgabe konnten 10fach höhere Konzentrationen an freiem Benzylisothiocyanat detektiert werden (Stelter et al. 2014).

Nach Verabreichung radioaktiv markierten Benzylisothiocyanats konnte bei Hunden und Ratten die Exkretion in den Urin, über die Faezes und die Lunge nachgewiesen werden. Bei Meerschweinchen und

Kaninchen fanden sich im Lungen-Homogenat Benzylsenfö-Konzentrationen, die im antimikrobiellen Bereich lagen (Kürten, 1987). Der Metabolismus der Isothiacynate ist von der Spezies abhängig. Nach peroraler Gabe von Benzylisothiocyanat wurde im Urin von Hunden als Hauptmetabolit Hippursäure, im Urin von Kaninchen und Meerschweinchen ein zyklisches Mercaptopyruvat-Konjugat, und im Urin von Ratten Mercaptursäure nachgewiesen (Brüsewitz et al., 1977). Der Metabolismus beim Menschen ähnelt dem bei der Ratte. Eine detaillierte Zusammenstellung zu den Speziesunterschieden findet sich bei Lamy et al. (2011, siehe auch Kürten (1987)).

Versuchspersonen, die 50 g frischen Kapuzinerkressen-Salat oder eine entsprechende Menge Presssaft zu sich nahmen, schieden 4 bis 10 Stunden später antibakteriell wirksame Substanzen mit dem Harn aus (Testkeime *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*). Die Wirkung nach Genuss der Frischpflanze oder von Presssaft unterschied sich nicht. Nach etwa 20 Stunden war die Wirkung abgeklungen. Nach Zufuhr von 10 bzw. 20 g Salat betrug die Konzentration des Wirkstoffs im Urin für etwa 8 bis 10 Stunden 1 bis 4 µg/ml (10 g Salat) bzw. bis 5 µg/mL (20 g Salat) (Blaschek et al., 2016). Auch nach dem Genuss von 10 bis 20 Blättern der Kapuzinerkresse wurden im Harn für mehrere Stunden antimikrobiell wirksame Wirkspiegel erzielt. Die Ausscheidung korrelierte mit der zugeführten Wirkstoff-Menge (Abb. 7, Halbeisen, 1954b). Nach Einnahme von 14,4 mg Benzylisothiocyanat oder Genuss von Gartenkresse mit viel Benzylisothiocyanat, wurden im Urin bis zu 54% Mercaptursäure-Derivate nachgewiesen (d.h. bis 7,7 mg). Auch dies belegt, dass die Konzentration der Isothiocyanat-Spaltprodukte hoch genug war, um im Harn antibakteriell zu wirken (Mennicke et al., 1988). *In-vitro* hydrolysierte das Mercaptursäure-Derivat des Benzylisothiocyanats bei einem pH > 5 zu N-Acetylcystein und freiem Benzylisothiocyanat (Brüsewitz et al., 1977), bei pH 8 innerhalb von 10 Minuten zu 14% (Mennicke et al., 1988). Der Anteil an freiem Benzylisothiocyanat ist für die antibakterielle Wirkung massgebend und nahm mit steigender Inkubationszeit zu (Marton et al., 2013). Dies weist darauf, dass ein Ansäuern des Harns die Wirkung der Isothiocyanate abschwächen könnte. Die Zone stärkster Hemmung fand sich bei einem pH zwischen 6 und 8 (Halbeisen, 1954b).

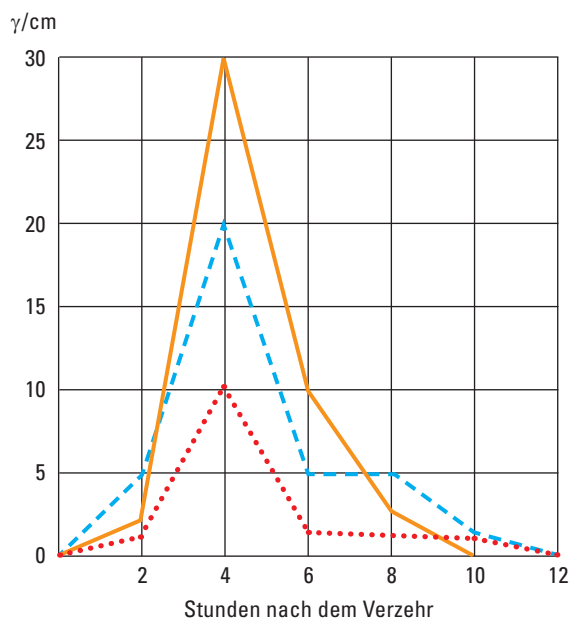


Abb. 7

Wirkstoffgehalt im Urin nach oraler Einnahme einer Zubereitung aus Kapuzinerkresse mit 6,5 mg (.....), 13 mg (- - -) bzw. 19,5 mg Benzylisothiocyanat (modifiziert nach Winter 1954).

In einer randomisierten Cross-Over-Studie erhielten 15 gesunde Männer einen Drink aus 10 g gefriergetrockneter Kapuzinerkresse mit 1000 μmol Glucotropaeolin (Prodrug). Eine Stunde später und bis zu 5 Stunden anhaltend wurden im Plasma hohe Konzentrationen an Benzylisothiocyanat-Glutathion, Benzylisothiocyanat-Cysteinylglycin und Benzylisothiocyanat-N-Acetyl-L-Cystein gemessen. Hauptmetabolit im Plasma war das Benzylisothiocyanat-Cysteinylglycin (Abb. 8). Im Urin dagegen waren die Hauptmetaboliten Benzylisothiocyanat-N-Acetyl-L-Cystein und 4 bis 6 Stunden nach der Zufuhr des Drinks auch Benzylisothiocyanat-Cysteinylglycin (Abb 9) (Platz et al., 2016, 2013).

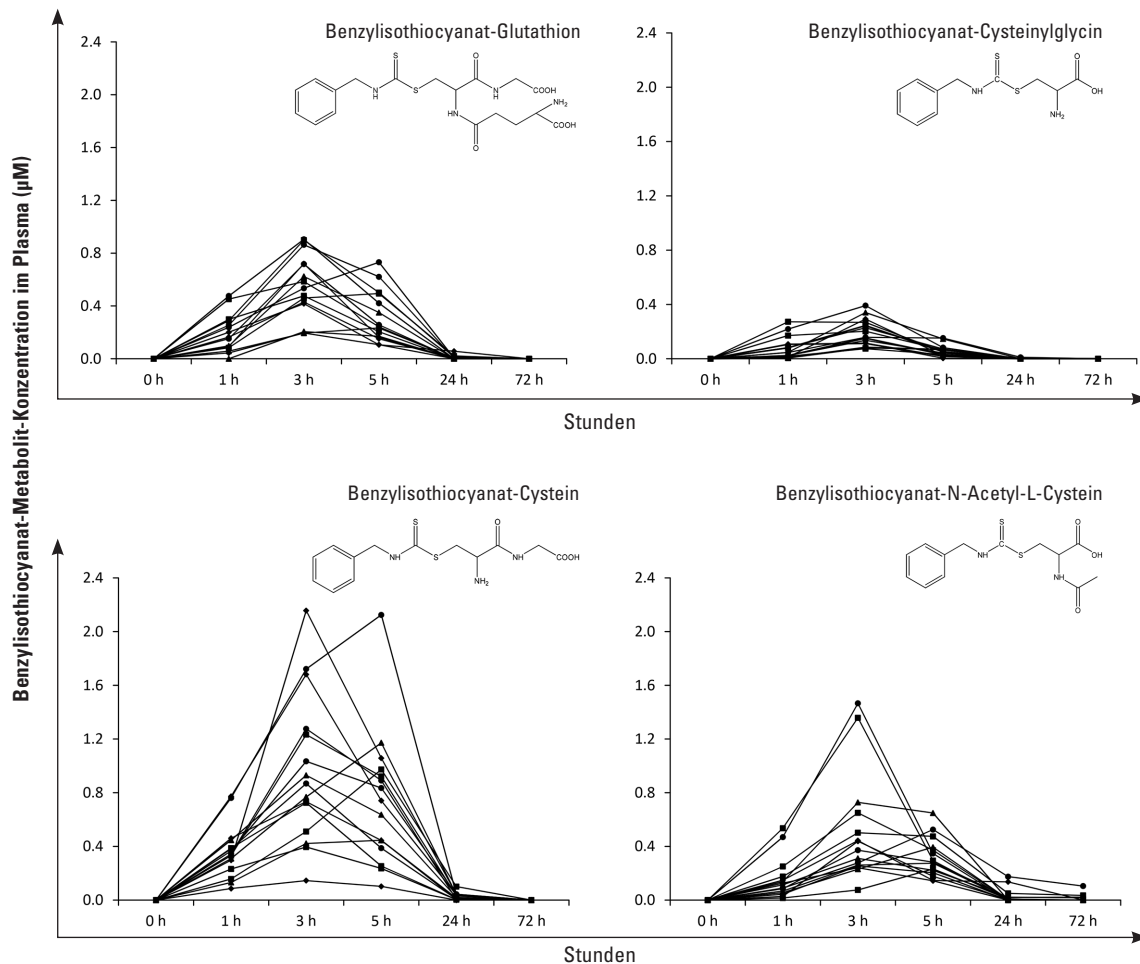


Abb. 8

Plasmakonzentrationen der Benzylisothiocyanat-Metabolite (μM) nach dem Genuss von 10g Kapuzinerkresse mit 1000 μMol Glucotropaeolin (modifiziert nach Platz et al., 2016).

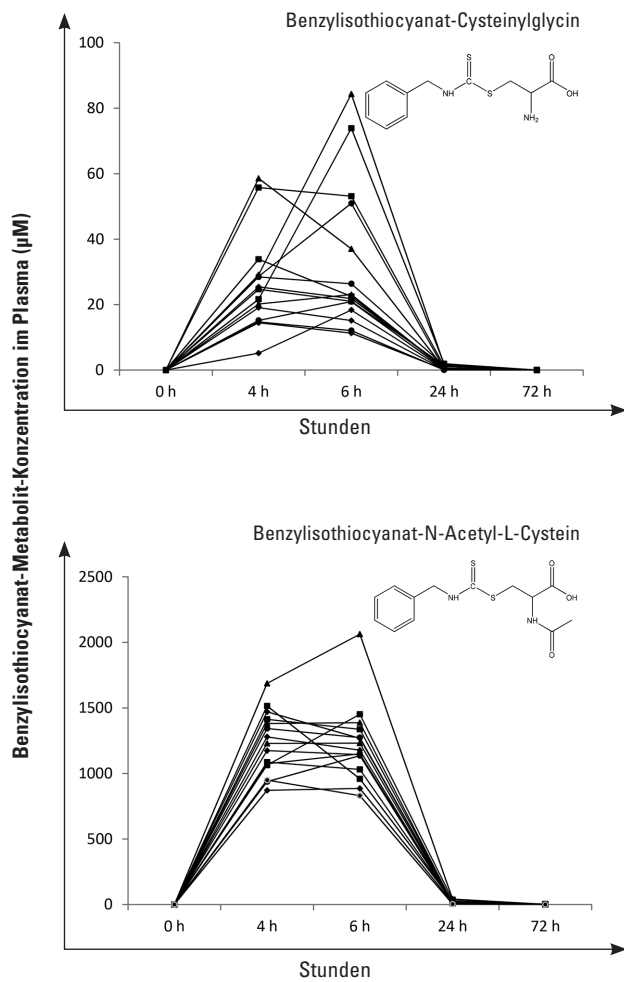
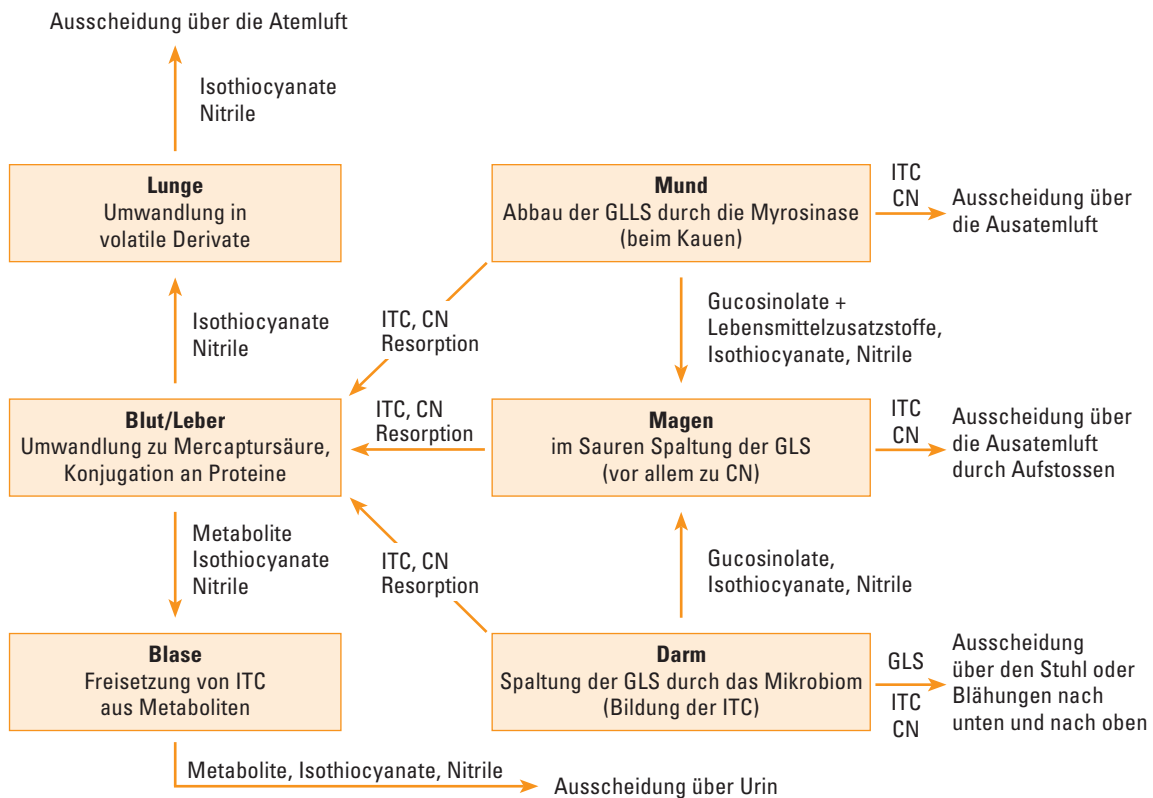


Abb. 9

Konzentrationen der Benzylisothiocyanat-Metabolite im Urin (μM) nach dem Genuss von 10g Kapuzinerkresse mit 1000 μMol Glucotropaeolin (modifiziert nach Platz et al., 2016).

Eine kürzlich veröffentlichte humanpharmakologische Untersuchung (Kühn et al., 2018) bestätigte, dass die bioaktiven Spaltprodukte der Glucosinolate hauptsächlich als Mercaptursäure-Derivate in den Harn ausgeschieden werden und dass ein kleiner Teil als volatile Isothiocyanate und Nitrile über die Lunge ausgeatmet wird (Abb. 10). Darüber hinaus wird ein kleiner Teil der Isothiocyanate (zum Teil irreversibel) auch an Proteine gebunden, was die reduzierte Bioverfügbarkeit der Glucosinolate bei gleichzeitiger Zufuhr eiweissreicher Nahrung erklärt.



GLS = Glucosinolate ITC = Isothiocyanate CN = Nitrile

Abb. 10

Schema der Verstoffwechslung und Ausscheidung der Glucosinolate beim Menschen

Wie hoch der Prozentsatz an Senfölderivaten ist, die über die Lunge ausgeschieden werden, muss jetzt systematisch evaluiert werden. Zuvor wurden in der ausgeatmeten Luft Thiocarbamate und ein Thiocarbonat nachgewiesen (Breme et al., 2009).

7.2. Meerrettichwurzel

Nach Zufuhr von radioaktiv markiertem Allylisothiocyanat wurde die Radioaktivität hauptsächlich in den Harn ausgeschieden, aber auch über die Faeces und die Ausatemluft (Conaway et al., 1999). Die Ratten scheideten hauptsächlich Mercaptursäure-Derivate aus (Bollard et al., 1997). Auch beim Menschen sind Mercaptursäure-Derivate die Hauptmetaboliten. Nach dem Genuss einiger Meerrettich-Portionen wurden bei einer Testperson 44% in Form von Mercaptursäure-Derivaten im Harn wiedergefunden (Vermeulen et al., 2003). Zur Metabolisierung ist ein gesundes Mikrobiom im Darm erforderlich (Shapiro et al., 1998). Nach dem Genuss frischer Wurzeln blieb die Darmflora unverändert (Halbeisen, 1957). Da systematische Untersuchungen fehlen, können derzeit noch keine konkreten Aussagen zur oralen Bioverfügbarkeit der Meerrettichwurzel-Isothiocyanate gemacht werden, (Lamy et al., 2011).

Die Verstoffwechslung der Glucosinolate Sinigrin, Glucotropaeolin, Gluconasturtiin und ihrer Desulfo-Glucosinolate durch *Enterococcus casseliflavus* CP1, *Lactobacillus agilis* R16 und *Escherichia coli* VL8 betrug 3-53 %. Nitrile wurden hauptsächlich aus den Desulfo-Glucosinolaten gebildet. Fe(2+) stimulierte die Nitril-Bildung aus Gluconasturtiin, während Mg(2+) die Bildung von Isothiocyanat stimulierte (Luang-In et al., 2016).

Die Isothiocyanate wurden im oberen Dünndarm vollständig resorbiert, weshalb die für die Darmfunktion und ein funktionierendes Immunsystem wichtigen Darmbakterien durch die Isothiocyanate nicht geschädigt werden (Kürten, 1987).

8. Humanpharmakologische Untersuchung

Zur Anti-Adipositas- und zur antikanzerogenen Wirkung liegen je eine humanpharmakologische Studie vor.

8.1. Anti-Adipositas-Wirkung

8.1.1. Kapuzinerkresse

Wirkung auf das Peptid YY

Das Peptid YY3-36 (PYY) wird innerhalb von 15 Minuten nach einer Mahlzeit von endokrinen L-Zellen im distalen Dünndarm und im Kolon freigesetzt. Es wirkt bis zu 6 Stunden nach einer Mahlzeit. Die Sekretion von PYY wird durch neuronale Reflexe nach dem Genuss von Kohlenhydraten und Lipiden stimuliert. PYY hemmt die Motilität des Dünndarms und löst im Hypothalamus ein Sättigungsgefühl aus. Metabolisch gesunde Männer (N = 15) erhielten einmalig per os 10 g gefriergetrocknete Blätter Kapuzinerkresse in Wasser suspendiert oder nur Wasser. Die im Anschluss stündlich bestimmten Konzentrationen von Insulin, C-Peptid, «glucagon-like peptide 1 (GLP-1)», «glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP)» blieben unbeeinflusst. Lediglich das PYY war über einen Zeitraum von 6 Stunden erhöht. Die Autoren schlossen daraus dass der Wirkstoff der Kapuzinerkresse zur Behandlung der Adipositas beitragen könnte (Schiess et al., 2017).

8.2. Antikanzerogene Wirkung

8.2.1. Meerrettich

4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon (NNK) ist ein Tabak-Karzinogen. Raucher wurden gegeben, über eine Woche mit Deuterium-markierte [pyridine-D4]NNK-Zigaretten zu rauchen. Dann erhielten sie randomisiert Phenylethylisothiocyanat (4 x 10 mg in Olivenöl) oder Plazebo. Phenylethylisothiocyanat senkte den NNK-Metabolismus um etwa 8% (Yuan et al., 2016).

9. Wirksamkeitsevidenz der Kombination aus Kapuzinerkresse und Meerrettich

Klinische Studien untermauern die Wirksamkeit der Kombination aus Kapuzinerkresse und Meerrettichwurzel bei Atemwegs- und Harnwegs-Infektionen.

9.1. Atemwegs-Infektionen

Ein erstes Zitat zum Einsatz einer Zubereitung aus der Kapuzinerkresse per os plus per Inhalation bei Atemwegsinfektionen mit einer 65%iger Erfolgsrate (= Beschwerdefreiheit) stammt aus dem Jahr 1957 (Schultze, 1957). Im selben Jahr erschien ein Bericht zur antibakteriellen Wirksamkeit einer Kombination aus Meerrettich, Kapuziner- und Gartenkresse (Kienholz, 1957). Sämtliche Beobachtungen zur antibakteriellen und antiviralen Wirkung der Kapuzinerkresse wurden 1987 zusammengefasst (Kürten, 1987).

In einer prospektiven Kohortenstudie in 251 Zentren in Deutschland erhielten Patienten mit akuter Sinusitis und akuter Bronchitis ab einem Alter von 4 Jahren in der Zeit von März 2004 bis Ende Juli 2005 die zugelassene Kombination aus Kapuzinerkresse und Meerrettich oder ein Standard-Antibiotikum (Kontroll-Gruppe). Die Art der Behandlung, die Dosierung und die Behandlungsdauer wurden vom behandelnden Arzt mit dem Patienten abgesprochen. 536 Patienten litten an akuter Sinusitis (N=408 Verum-, N=128 Kontroll-Gruppe) und 634 Patienten an akuter Bronchitis (N=469 Verum-, N=165 Kontroll-Gruppe). Der mittlere Beschwerde-Score (0–4) nahm bei den Sinusitis-Patienten unter der Einnahme von im Mittel 14 Tabletten der Kombination um 81% (Verum-Gruppe) bzw. 85% (Kontroll-Gruppe) ab und bei den Bronchitis-Patienten unter der Einnahme von im Mittel 13 Tabletten um 78% (Verum-Gruppe) bzw. 80% (Kontroll-Gruppe). Die Autoren schlossen aus dem Ergebnis, dass bei Sinusitis und Bronchitis eine etwa 11- bis 12-tägige Behandlung mit der Pflanzen-Kombination der Antibiotikatherapie nicht unterlegen war. Unerwünschte Ereignisse traten bei 6 Patienten mit akuter Sinusitis der Verum-Gruppe auf (Flush und Juckreiz im Gesicht, Meteorismus, Magenschmerzen, Übelkeit, Übelkeit und Blähungen, Unterschenkelödeme, Schwellung und Kratzen mit Rötung im Hals) und bei 7 Patienten der Kontroll-Gruppe (2x Diarrhö, Juckreiz, Vaginalsoor, Übelkeit, Vaginalsoor und Diarrhö). Die Schwere war meist «leicht» oder «mittel». Bei je einem Patienten der Gruppen führten die Beschwerden zum Abbruch der Behandlung. Bei akuter Bronchitis kam es bei 6 Patienten der Verum-Gruppe zu einem unerwünschten Ereignis (Magenbeschwerden, 2x Übelkeit, 2x Übelkeit und Durchfall und Allergie) und bei 10 Patienten der Kontroll-Gruppe (3x Übelkeit, Übelkeit und Kopfschmerzen, 3x Durchfall, Vaginalsoor, Meteorismus und Durchfall, Allergie) (Goos et al., 2006).

In einer weiteren Kohorten-Studie zwischen Mai und Oktober 2006 mit demselben Studiendesign litten 297 Kinder an akuter Sinusitis (N=197 Verum-, N=100 Kontroll-Gruppe) und 290 Patients an akuter Bronchitis (N=178 Verum-, N=112 Kontroll-Gruppe). Die Patienten der Verum-Gruppe waren etwas jünger (im Mittel 12 Jahre alt), litten häufiger an Begleiterkrankungen (im Mittel N=6) und hatten geringere initiale Beschwerden (mittlerer Score 1,7) als die Patienten der Kontroll-Gruppe (Alter im Mittel 14 Jahre, Anzahl der Begleiterkrankungen im Mittel N=2, initialer mittlerer Beschwerde-Score 2). Nach Beendigung der etwa eine Woche dauernden Therapie unterschied sich der Beschwerde-Score zwischen den Gruppen nicht (0,4 (Verum-, 0,5 Kontroll-Gruppe). Die Sinusitis-Beschwerden hatten sich in der Verum-Gruppe unter Einnahme von im Mittel 14 Tabletten (Kinder im Alter von 13 bis 18 Jahren) bzw. 10 Tabletten (Kinder im Alter von 4 bis 12 Jahren) um 85% und in der Kontroll-Gruppe um 86% gebessert, die Bronchitis-Beschwerden unter Einnahme von im Mittel 15 Tabletten (Kinder im Alter von 13 bis 18 Jahren) bzw. 10 Tabletten (Kinder im Alter von 4 bis 12 Jahren) um 82% (Verum-Gruppe) bzw. 78% (Kontroll-Gruppe). Bei den Patienten mit akuter Sinusitis kam es bei 2 Patienten der Verum-Gruppe zu einem unerwünschten Ereignis (Übelkeit und Verschlechterung der Begleiterkrankung Otitis media) und bei 2 Patienten der Kontroll-Gruppe (2x Diarrhö). Bei den Patienten mit akuter Bronchitis kam es bei einem Patienten der Verum-Gruppe zu einem unerwünschten Ereignis (Meteorismus) und bei 5 Patienten der Kontroll-Gruppe (2x Übelkeit, 2x Durchfall und Erbrechen). Bei zwei Patienten der Kontroll-Gruppe musste deswegen die Medikation abgesetzt werden. Das Ergebnis unterstützte das Ergebnis der vorausgehenden Studie, dass eine Behandlung mit dem Kombinationspräparat der mit einem Standard-Antibiotikum nicht unterlegen ist (Goos et al., 2007).

Um zu klären, ob sich das Kombinationspräparat zur prophylaktischen Behandlung von rezidivierenden Atemwegserkrankungen eignet, wurde eine multizentrische, randomisierte Doppelblindstudie der Phase-III («Proof of Concept of Clinical Efficacy and Safety») durchgeführt (Fintelman et al. 2012). In 12 Zentren wurden 371 Patienten gescreent. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren, die gemäss der Krankenkartei beim Arzt im vorausgehenden Winterhalbjahr mindestens 2 Infektionen der oberen Atemwege hatten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit chronischer Rhinitis, Sinusitis oder Bronchitis und Patienten, die sich gegen Influenza und Pneumokokken haben impfen lassen. 351 Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren erhielten über bis zu 84 Tage 3 x 2 Tabletten pro Tag mit 1680 mg oder 1120 mg (den Wirkstoff von 4 Tabletten) des Kombinationspräparats oder Plazebo. In einer Sensitivitätsanalyse wurden die Patienten mit früh (innerhalb von 7 Tagen) einsetzenden Infektionen ausgeschlossen. In diesem Kollektiv betrug die Re-Infektionsrate unter Einnahme von 1680 mg des Kombinationspräparats (N=113) 13%, unter Einnahme von 1120 mg des Kombinationspräparats (N=114) 18% und unter Einnahme von Plazebo (N=117) 26%. Das Ergebnis war signifikant. Die Nebenzielkriterien (Art der Infektion, Anzahl der Fehltag durch die Infektion, Schweregrad der Infektion) unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht. Die Studienmedikation wurde gut vertragen. Die Anzahl unerwünschter Arzneimittelreaktionen unterschied sich zwischen

den Gruppen nicht: N=2 unter 1680 mg der Kombination (CRP-Erhöhung, generalisierter Pruritus), N=1 unter 1120 mg der Kombination (Diarrhö), N=3 unter Plazebo (Magenerkrankung, Herzrhythmusstörungen, geschwollene Lippe). Unerwünschte Wirkungen traten bei 14 Patienten unter 1680 mg der Kombination, N=9 unter 1120 mg der Kombination und N=17 unter Plazebo auf (Fintelman et al., 2012). Das Ergebnis der Studie bedarf der Überprüfung in einer Studie mit einem beweisenden Studiendesign. Das Ergebnis kann nicht auf Kinder, Heranwachsende oder Senioren/innen über 75 Jahre übertragen werden.

9.2. Harnwegsinfektionen

Ein erster Hinweis auf die antimikrobielle Wirkung der Kapuzinerkresse stammt aus dem Jahr 1928 (Schultze, 1957). Später wurde ein Extrakt mit 0,4 bis 0,5% Kapuzinerkressen-Wirkstoff als natürliches Antibiotikum zur Behandlung urologischer Infektionen eingesetzt (Wicher, 1954). Aus dieser Zeit stammen auch die Beobachtungen zur Steigerung der unspezifischen Abwehr und der antipyretischen Wirkung der Kapuzinerkresse (Halbeisen, 1954b).

In einer prospektiven Kohortenstudie in 251 Zentren in Deutschland erhielten 479 Patienten mit Harnwegsinfektionen ab einem Alter von 4 Jahren in der Zeit von März 2004 bis Juli 2005 die zugelassene Kombination aus Kapuzinerkresse und Meerrettich (N=346, Verum-Gruppe) oder ein Standard-Antibiotikum (N=133, Kontroll-Gruppe). Die Behandlung, Dosierung und Behandlungsdauer wurden vom behandelnden Arzt mit dem Patienten abgesprochen. Der Beschwerde-Score (0-4) hatte nach etwa 13 Tagen bei den Patienten unter Einnahme von im Mittel 13 Tabletten um 81% (Verum-Gruppe) bzw. 88% (Kontroll-Gruppe) abgenommen. Die Behandlung der Harnwegsinfektionen mit dem Kombinationspräparat in der eingesetzten Dosis von im Mittel 2600 mg Kapuzinerkressen-Pulver und 1040 mg Meerrettich-Pulver pro Tag war der Antibiotikabehandlung unterlegen. Unerwünschte Ereignisse traten bei 6 Patienten der Verum-Gruppe auf (Magenbeschwerden, 2x Übelkeit, 2x Übelkeit und Durchfall und Allergie) und bei 10 Patienten der Kontroll-Gruppe (3x Übelkeit, Übelkeit und Kopfschmerz, 3x Durchfall, Vaginalsoor, Meteorismus und Durchfall, Allergie). Die Schwere der unerwünschten Ereignisse war «leicht» bis «mässig» (Goos et al., 2006).

In einer weiteren Kohorten-Studie zwischen Mai und Oktober 2006 mit demselben Studiendesign litten 271 Patienten an akuten Harnwegsinfektionen (N=148 Verum-, N=123 Kontroll-Gruppe). Beim Behandlungs-Ende nach etwa einer Woche hatten sich die Harnwegs-Beschwerden unter 15 Tabletten (Kinder im Alter von 13 bis 18 Jahren) bzw. 10 Tabletten (Kinder im Alter von 4 bis 12 Jahren) um 90% (Verum-Gruppe) bzw. 93% (Kontroll-Gruppe) gebessert. Bei keinem Patienten der Verum-Gruppe, aber bei 6 Patienten der Kontroll-Gruppe kam es zu unerwünschten Ereignissen: 2x Übelkeit, 2x Diarrhö, Vaginalsoor und Oberbauchschmerzen. In dieser Studie war die Behandlung mit dem Kombinationspräparat der mit einem Standard-Antibiotikum nicht unterlegen (Goos et al., 2007).

174 Patienten mit Harnwegsinfektionen basierend auf der Keimzahl im Urin und klinischer Beschwerden wurden eingeschlossen und erhielten randomisiert und doppelblind über 90 Tage entweder das zugelassene Kombinationspräparat aus Kapuzinerkresse und Meerrettichwurzel in einer Dosierung von 2x2 Tabletten pro Tag oder Plazebo. Im Per-Protocol-Kollektiv betrug die mittlere Anzahl der Harnwegsinfekt-Rezidive (Hauptzielkriterium) 0,43 (Verum-Gruppe) versus 0,77 (Plazebo-Gruppe). Über unerwünschte Ereignisse klagten 36 der Patienten der Verum-Gruppe (ein schwerwiegendes Ereignis) und 37 der Patienten der Plazebo-Gruppe (2 schwerwiegende Ereignisse). Die schwerwiegenden Ereignisse waren ohne Bezug zur Studienmedikation. Zu den unerwünschten Ereignissen zählten Nausea, Flatulenz, Dysurie, Ödem, Hyperhidrosis, Erhöhung der Leberenzyme, Allergie gegen die Studienmedikation, Nahrungsmittelallergie und Laryngitis. Die Autoren schlossen aus dem Ergebnis, dass sich das pflanzliche Antibiotikum zur Vorbeugung von Blasenentzündungen eignet (Albrecht et al., 2007).

In einem Praxiserfahrungsbericht wurden 96 meist querschnittsgelähmte, stationäre Patienten mit neurogener Blasenfunktionsstörung und katheterassoziierten Harnwegsinfektionen über 5 Wochen mit der Kombination aus Kapuzinerkresse und Meerrettichwurzel als Monotherapie (3x4 Tabl/Tag) oder Add-On-Therapie (3x3 Tabl/Tag) oder mit einem Antibiotikum behandelt. Nach 9 und 10,5 Tagen war der Infekt in der Antibiotikum- und der Add-On-Gruppe ausgeheilt, unter der Monotherapie bei der Hälfte der Patienten nach 28 Tagen. Bei 79% (Antibiotika-Gruppe) und bei 50% in der Add-On- und Monotherapie-Gruppe kam es zum Infekt-Rezidiv. Unerwünschte Wirkungen bei 24% unter der Monotherapie, in der Add-On- und der Antibiotika-Gruppe (45% bzw. 35%). Durch das Kombinationspräparat konnte die Harnwegs-Rezidivrate gesenkt werden (Lau et al., 2018).

10. Unerwünschte Wirkungen

10.1. Kapuzinerkresse

Nach oraler Zufuhr: Magen-Darm-Beschwerden, passageres urtikarielles Exanthem (Fallbericht). Bei Überdosierung: Albuminurie durch Nierenschädigung (Blumenthal, 1998).

Bei äusserer Anwendung Kontaktallergie möglich (Maurice, 1997)

10.2. Meerrettich

Nach oraler Zufuhr: Magen-Darm-Beschwerden (Blumenthal, 1998).

10.3. Kombination aus Kapuzinerkresse und Meerrettich

Gelegentlich allergische Reaktionen, Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit Oberbauchdruck, Durchfall, Blähungen oder Sodbrennen (<https://www.repha.de/fileadmin/pdf/gi/GIF-Angocin-Anti-InfektN.pdf>)

11. Gegenanzeigen

11.1. Kapuzinerkresse (Blumenthal, 1998) / Meerrettich (Blumenthal, 1998)

- Säuglinge und Kleinkinder
- Magen- und Darmulzera
- Nierenerkrankungen
- Frauen im gebärfähigen Alter

11.2. Kombination aus Kapuzinerkresse und Meerrettich

(<https://www.repha.de/fileadmin/pdf/gi/GIF-Angocin-Anti-InfektN.pdf>)

- Allergie gegen Kapuzinerkresse, Meerrettich oder einen der Hilfsstoffe
- Magen- und Darmulzera
- Akute Nierenentzündungen
- Frauen im gebärfähigen Alter, schwangere und stillende Frauen
- Kinder unter 6 Jahren

12. Interaktionen

Theoretisch sind Interaktionen nicht ausgeschlossen, doch zum jetzigen Zeitpunkt liegt nur eine Empfehlung vor, die Zufuhr der Kombination aus Kapuzinerkresse und Meerrettich bei gleichzeitiger Einnahme eines Vitamin K-Antagonisten zur Gerinnungshemmung zu reduzieren oder die Dosis des Gerinnungshemmers zu erhöhen.

12.1. Kapuzinerkresse

Ob bei Einnahme von Benzylisothiocyanat die Alkoholtoleranz vermindert wird, bedarf der weiteren Abklärung. Durch den hohen Vitamin K-Gehalt kann die Wirkung von Vitamin K-Antagonisten wie Phenprocoumon und Warfarin reduziert werden. Dies muss durch Dosis-Reduktion oder Anpassung des Vitamin-K-Antagonisten korrigiert werden.

In vitro hemmte Benzylisothiocyanat die Aktivität von Cytochrome P450 2E1 (Moreno et al., 1999, 2001), 1A1, 1A2, 2B1, 2B6 und 2D6 (Goosen et al., 2000, 2001).

12.2. Meerrettich

Allylisoithiocyanat hemmte *in vitro* die Transaktivierungen von Pregnan-X-Rezeptor (PXR) und CAR («constitutive androstane receptor») und reduzierte die Expression und Funktion von CYP3A4 und CYP2B6. Darüber hinaus schwächte es die durch den PXR-Liganden induzierte zytotoxische Wirkung von Acetaminophen und Amiodaron (Lim et al., 2015). Allylisoithiocyanat reduzierte auch die katalytische Aktivität und die Expression der mRNA und Proteine von Cytochrom P450 2C9 in HepaRG-Zellen. Das Isoithiocyanat unterbrach die Regulation der Transkription von PXR/CAR mit wichtigen Ko-Regulatoren. Die Autoren schlossen daraus, dass Allylisoithiocyanat auf diese Weise mit dem Metabolismus von Substanzen, die über Cytochrome P450 2C9 abgebaut werden, interferieren kann (Lim et al., 2014).

13. Mutagenität, Kanzerogenität, Beeinträchtigung der männlichen Fruchtbarkeit

In den klinisch verabreichten Dosen besitzen die Kapuzinerkresse und die Meerrettichwurzel keine mutagene oder kanzerogene Wirkung. In hohen Dosen dagegen wirkten die Prodrug-Spaltprodukte zytotoxisch, kanzerogen (Papillome und Urothel-Karzinome in der Harnblase) und beeinträchtigten die männliche Reproduktion.

13.1. Kapuzinerkresse

Benzylisoithiocyanat war im Ames-Test nicht mutagen wirksam, aber das Senföl kann aufgrund seiner zytotoxischen Wirkung unspezifische DNA-Schädigungen auslösen. Im COMET-Assay fanden sich jedoch am Urothel in Dosen, die mit histopathologischen Veränderungen einhergingen, keine entsprechenden Veränderungen (Wada et al., 2014).

In Südamerika gehören wässrige Extrakte aus der Kapuzinerkresse in Konzentrationen von 1,5, 7 und 15% zum Armamentarium der traditionellen Medizin. In einer Untersuchung zur Sicherheit dieser Zubereitungen fanden sich bei den untersuchten Bakterien-Stämmen keine Revertanten-Kolonien. Revertanten-Bakterien lassen sich an ihrer Fähigkeit zum Wachstum ohne die vom Elternstamm benötigte Aminosäure erkennen. Bei keinem der Extrakte zeigte sich im COMET-Assay ein Hinweis auf DNA-Schädigung oder im Micronucleus-Assay einen Zunahme an Micronuclei (Traesel et al., 2017).

Chromosomale Aberrationstests werden routinemässig auch mit humanen Lymphozyten durchgeführt (HCA-Test). Der Test auf Mutagenität von 5 heterozyklischen Aminen in *Salmonella typhimurium* TA 98 in Gegenwart von Lebermikrosomen des Hamsters zeigte, dass Benzylisoithiocyanat das einzige Isoithiocyanat war, das die Mutagenität aller fünf Mutagene hemmte. Alle anderen Isoithiocyanate (auch Phenylisoithiocyanat, Phenethylisoithiocyanat und Phenylpropylisoithiocyanat) hemmten die Demethylierung von Ethoxyresorufin bzw. Methoxyresorufin. Die Autoren schlossen daraus, dass die HCA-induzierte Mutagenität mit der Hemmung von Cytochrom P-450 1A1 und 1A2 korrelierte. Es ist bekannt, dass die Cytochrom-P450-Enzyme den Stoffwechsel in HCAs stimulieren. Die hemmende Wirkung der Isoithiocyanate auf die HCA-induzierte Mutagenität übertraf die Hemmung auf die EROD- und MROD-Aktivität (Hamilton und Teel, 1996). Weitere Untersuchungen hierzu sind erforderlich.

Während Allylisoithiocyanat keine Chromosomen-Aberration in SV40 transformierten Indischen Muntjac-Zellen hervorrief, schädigten die anderen Isoithiocyanate inklusive Benzylisoithiocyanat die Chromosomen, ohne den Stoffwechsel zu beeinflussen. Die Autoren schlossen daraus, dass die Isoithiocyanate neben der protektiven Wirkung auch eine potentiell schädliche Wirkung besitzen (Musk und Johnson, 1993). Darüber hinaus induzierte Benzylisoithiocyanat ohne exogene Stimulation Chromosomen-Aberrationen um das 4fache und «sister chromatid exchanges» in Ovarialzellen vom chinesischen Hamster um 50%. Benzylisoithiocyanat induzierte im «single-cell gel electrophoresis assay» DNA-Strangbrüche. Die «Survival-Kurve» der Ovarialzellen war linear die von menschlichen Colon/Rektum-Adenocarcinomzellen exponentiell. Das Muster der klastogenen und zytotoxischen Wirkung erinnerte an eine Strahlenbehandlung oder an radiomimetische Chemotherapeutika (Musk et al., 1995). Allerdings waren die Benzyliso-

thiocyanat-Mengen, die bei Nagetieren im Labor DNA-Schäden auslösten, weit höher als die mit der Nahrung aufgenommenen Mengen. Sie lagen aber im Bereich der Mengen, die zur Hemmung induzierter Karzinome erforderlich waren (Kassie et al., 1999). *In vivo* hemmten Benzylisothiocyanat und Benzylthiocyanat die durch Karzinogene induzierte Genotoxizität und proliferative Aktivität in Zellkulturen aus der Rattenleber (Sugie et al., 1993).

Unter dem Zusatz von 0,1% Benzylisothiocyanat oder Allylisothiocyanat (d.h. 100 mg pro Gramm) zum Futter nahm der pH im Urin bei Ratten schon ab Tag 1 ab. Toxizitätszeichen wie Entzündung, zelluläre Infiltration, Apoptose/Zellnekrosen, Vakuolen im Zytoplasma, Erosion und Hämorrhagien in der Harnblase erreichten einen Höhepunkt zwischen Tag 2 und 3. Die Dicke des Harnblasen-Epithels nahm bis zum Tag 7 kontinuierlich zu. Nach 14-tägiger Behandlung nahm die einfache papilläre oder noduläre Hyperplasie des Uroepithels unter den Isothiocyanaten zu. Dies weist auf die Kanzerogenität der Isothiocyanate (Akagi et al., 2003). Benzylisothiocyanat war toxischer als Allylisothiocyanat. Aber auch die Glutathion- und die Cysteinylglycin-Konjugate waren toxisch, während die Mercaptursäure-Derivate kaum toxische Reaktionen hervorriefen. Die Autoren schlossen daraus dass die aus den Mercaptursäure-Metaboliten entstehenden freien Benzylsenföle für die toxische Wirkung verantwortlich sind (Masutomi et al., 2001).

Benzylisothiocyanat war fünfmal toxischer als sein Mercaptursäure-Metabolit auf Zellen des proximalen Nierentubulus (pig LLC-PK1, signifikante Nekrosen). Bei Anwesenheit von Glutathion war die zytotoxische Wirkung weniger stark ausgeprägt (Abe et al., 2012). Wurde Benzylisothiocyanat zusammen mit geringen Mengen des Karzinogens N-Butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamin verabreicht, wurden die durch das Karzinogen induzierten Urothel-Veränderungen wie papilläre und noduläre Hyperplasie, Dysplasie etc. verstärkt (Okazaki et al., 2003, siehe auch Hirose et al., 1998). Doch lagen die in den Tierversuchen eingesetzten Mengen an Isothiocyanaten weit über der Dosis, die klinisch zur Anwendung kommt, maximal 0,6 mg/kg pro Tag.

Es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten, zu klären, ob *Tropaeolum majus* wie die verwandte knollige Kapuzinerkresse (*Tropaeolum tuberosum*) in Dosen von 0,01, 0,1, 1 und 2 g pro kg die Spermaproduktion, die Anzahl der epididymalen Spermien, die Vas deferens Spermienzahl und die Spermienqualität reduziert (auch in geringen Dosen). Der Prozentsatz abnormer Spermien und die epididymale Spermien-Transitzeit hatten zugenommen. Die unerwünschte Wirkung auf die männliche Reproduktion war reversibel und 24 Stunden nach Beendigung der Zufuhr von *T. tuberosum* nicht mehr nachweisbar (Leiva-Revilla et al., 2012). Cárdenas-Valencia et al. (2008) haben gezeigt, dass ein über 42 Tage verabreichter gefriergetrockneter Extrakt mit 3,7 g Benzylglucosinolat pro 100 g in einer Dosis von 1 g pro kg von Tag 12 bis Tag 42 die Anzahl der Spermatozoen, die tägliche Sperma-Produktion und die epididymale Spermienzahl reduzierte. Die epididymale Spermien-Transitzeit war am Tag 7 verzögert und an den Tagen 12 und 21 beschleunigt. Der Testosteronspiegel wurde durch den Extrakt nicht beeinflusst.

13.2. Meerrettich

Mit wässrigem Extrakt aus dem Meerrettich, Kaempferol oder Quercetin vorbehandelte menschliche Lymphozyten wurden mit H₂O₂ behandelt und die DNA-Schädigung im Comet-Assay beurteilt. In einer Konzentration von 0,0025 mg/mL besaß der wässrige Meerrettich-Extrakt eine DNA-protektive Wirkung. Der Extrakt reduzierte die durch H₂O₂ induzierte oxidative Schädigung von 78% auf 36%. Die nicht-genotoxische Konzentration für Kaempferol und Quercetin betrug 5 µg/mL (Reduktion der Sauerstoffradikal-Schädigung von 83% auf 19% für Kaempferol und von 83% auf 16% (Quercetin) (Gafrikova et al., 2014). Zur zytotoxischen Wirkung der Isothiocyanate trägt auch 5-Phenylpentylisothiocyanat bei (Dekić et al., 2017).

Zeocin ist ein aus *Streptomyces verticillus* isoliertes Antibiotikum, das durch oxidativen Stress die DNA schädigt. Eine Methanol-Extrakt aus der Meerrettichwurzel verstärkte in einer Dosis von 0,025 mg/ml die adaptive Reaktion auf den durch Zeocin ausgelösten Schaden und reduzierte die DNA-Schädigung im Verlauf von 4 Stunden um mehr als 50% (Hudecova et al., 2012). Acrylamid wird durch Cytochrom P450 2E1 zu Glycidamid metabolisiert, das DNA-Addukte provoziert. Japanischer Meerrettich mit seiner Leitsubstanz Allylisothiocyanat hemmte die Bildung und die Genotoxizität von Acrylamid (Shimamura et al., 2017).

32 Ratten wurden über 104 Wochen mit einem Zusatz von bis zu 0,04% Meerrettich-Extrakt zum Trinkwasser behandelt. Es fand sich kein Hinweis auf neoplastische Läsionen in den Organen einschliesslich der Blase. Allerdings entwickelte sich bei den Ratten unter Konzentrationen von > 0,01% entsprechend 5 mg pro kg pro Tag in der Harnblase eine einfache Hyperplasie. Nach Gabe von N-Butyl-N-(4-hydroxybutyl)

Nitrosamin verstärkte der über 13 Wochen verabreichte Meerrettich-Extrakt in Dosen >0,005%, 0,01% und 0,04% entsprechend 2,7, 5,4 und 20,5 mg pro kg pro Tag die papilläre oder noduläre Hyperplasie, die Bildung von Papillomen und Urothel-Karzinomen in der Harnblase. Über 2 Wochen verabreicht, zeigten Zellproliferations-Analysen nach Gabe des Extrakts in Konzentrationen > 0,005% entsprechend 3,9 mg pro kg pro Tag einen vorübergehenden Anstieg von Bromdesoxyuridin im Urothel. Bromdesoxyuridin wurde zur Markierung proliferierender Zellen in vitalen Geweben verabreicht. Die Autoren schlossen aus dem Ergebnis, dass obwohl der Extrakt keine Tumoren auslöste, er doch in niedrigen Dosen die Zellproliferation des Urothels im Sinn einer Karzinogenese stimuliert (Cho et al., 2017). Doch liegt die Extrakt-Dosis von 3,9 mg Extrakt/kg weit über der Dosis, die klinisch zum Einsatz kommt (nicht mehr als 0,6 mg Pulver/kg pro Tag).

14. Schwangerschaft, Stillzeit und Teratogenität

Aufgrund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse zur Teratogenität sollte die Kombination aus Kapuzinerkresse und Meerrettichwurzel nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit eingenommen werden.

14.1. Kapuzinerkresse

Trächtige Wistar-Ratten erhielten einen Ethanol-Extrakt aus der Kapuzinerkresse in Dosen von 3, 30 und 300 mg/kg/Tag während der Gestations-Tage 8 bis 20. Die Zielkriterien umfassten das Körpergewicht der Muttertiere, die Futter- und Wasseraufnahme, das Gewicht der Leber, Nieren und Ovarien bei den Muttertieren, die ACE-Aktivität und das Aldosteron im Plasma. Die Anzahl der lebenden Feten, der Prozentsatz der abgestorbenen Feten, das Gewicht der Feten und fetale Malformationen. Unter der hohen Extrakt-dosis war das Aldosteron im Plasma erniedrigt. Das Wachstum der Feten war retardiert und ihre Nieren waren toxisch geschädigt (Botelho Lourenço et al., 2017).

Trächtige Wistar-Ratten erhielten vom 1. bis 7. Gestationstag oral 3, 30 oder 300 mg Ethanol-Extrakt aus der Kapuzinerkresse pro kg pro Tag. Bei den trächtigen Ratten war kein Hinweis auf Toxizität des Extrakts erkennbar. Am Gestationstag 8 waren die Dehydroepiandrosteron- und die Östradiol-Konzentration im Serum erhöht. Dies ging mit einem signifikanten Präimplantations-Verlusten einher. Dies weist auf eine Einnistungs-Störung der Embryonen im frühen Stadium der Schwangerschaft (Botelho Lourenço et al., 2014, siehe auch Adebisi et al., 2004a).

In Kurzzeit-Assays (dem uterotrophen Bioassays und dem Hershberger Assay) bei Ratten nach Gabe von 3, 30 oder 300 mg Ethanol-Extrakt aus der Kapuzinerkresse pro kg weder (anti)östrogene noch (anti) androgene Aktivität. Im Ex Vivo-Test bei trächtigen Ratten beeinflusste die Applikation der Extrakte die durch Oxytocin und Arachidonsäure induzierten Uteruskonzentrationen nicht (Lourenço et al., 2012). *In vitro* verursachte Benzyisothiocyanat eine irreversible, konzentrationsabhängige Hemmung der induzierten Kontraktion beim Uterus von Ratten. Dies ging histologisch mit einer vakuolären Degeneration des Endometriums und Myometriums einher (Adebisi et al., 2004b. siehe auch Adebisi et al., 2003).

15. Akute, subakute und chronische Toxizität

Wenn auch kein vollständiges Dossier zur präklinischen Sicherheit vorliegt, so belegen die Untersuchungen zur Toxizität, dass die klinisch eingesetzten Dosen der Kombination von Kapuzinerkresse und Meerrettichwurzel weit unter den toxischen Dosen liegen.

15.1. Kapuzinerkresse

Bei Mäusen betrug die LD₅₀ nach intraperitonealer (ip) Applikation 76–107 mg Wirkstoff pro kg, nach peroraler (po) Applikation 134 mg/kg, bei Meerschweinchen wurde eine LD₅₀ von 68 mg/kg (ip) und von 81 mg/kg (po) ermittelt, bei der Ratte eine LD₅₀ von 72 mg/kg (ip) und von 128 mg/kg (po) (Halbeisen, 1954b). Die Toxizität der Kapuzinerkresse übersteigt die des Senföls (Halbeisen, 1954a).

Bei Ratten wurde die subakute Toxizität von Benzylisothiocyanat in Dosen 0, 50, 100 und 200 mg/kg über 4 Wochen untersucht. Im Serum stieg das Cholesterin an, während die Triglyzeride unter 200 mg/kg abnahmen. Die Nierenfunktionseinschränkung reflektierte sich am reduzierten Harnvolumen, der Proteinurie und der erhöhten LDH-Aktivität im Urin. Die Gewichte verschiedener Organe nahmen ab und histologische Veränderungen fanden sich am Ductus choledochus, der Leber, im Ileum und den mesenterialen Lymphknoten (Lewerenz et al., 1992).

Die chronische Verabreichung von 32 mg/kg täglich an Meerschweinchen und 21 mg/kg an weisse Mäuse über 28 Tage liess keine Vergiftungserscheinungen erkennen. Von Patienten wurde die Zufuhr von 20 bis 30 mg Wirkstoff pro Tag gut vertragen (Halbeisen, 1954b). Die maximale therapeutische Dosis sollte dreimal 28,8 mg pro Tag nicht überschreiten.

Um die subchronische Toxizität eines Ethanol-Extrakts aus den Blättern der Kapuzinerkresse zu untersuchen, erhielten männliche und weibliche Wistar-Ratten über 28 Tagen 75, 375 oder 750 mg Extrakt pro kg. Gemessen am Körpergewicht der Ratten, den relativen Organgewichten, den biochemischen Analysen im Blut, den hämatologischen und histopathologischen Resultaten an Leber, Nieren und Milz war kein Hinweis auf subchronische Toxizität ersichtlich. Doch sind weitere Untersuchungen erforderlich, um die globale Sicherheit des Extrakts zu erhärten (Gomes et al., 2012). Bei Meerschweinchen, die über 8 Wochen 36 mg Benzylsenföls pro Tier und Tag erhalten hatten, wurden keine histologischen Organschäden nachgewiesen (Kürting, 1987). Weitere Details zur akuten, subchronischen und chronischen Toxizität sind der Übersicht von Kürting (1987) zu entnehmen.

15.2. Meerrettich

Bei Mäusen betrug die LD₅₀ nach ip Applikation 160 mg Wirkstoff pro kg.

Zur Prüfung der subchronischen Toxizität erhielten männliche und weibliche F344-Ratten mit dem Trinkwasser über 13 Wochen einen Extrakt aus Meerrettich in Konzentrationen von 0,0125, 0,025 und 0,05%. In der Vergleichs-Gruppe wurde 0,0425% Allylisothiocyanat verabreicht. Das Körpergewicht der Ratten hatte unter dem Zusatz von 0,05% Extrakt im Vergleich zur Kontrollgruppe abgenommen, vermutlich aufgrund geringerer Wasserzufuhr wegen des stechenden Geruchs des Wassers und einer geringeren Futteraufnahme. Im Serum war der Harnstoff bei den Gruppen mit dem Zusatz von 0,025 und 0,05% Extrakt und unter Allylisothiocyanat bei den männlichen Ratten angestiegen, bei den weiblichen Ratten hatte das Cholesterin im Serum in diesen Gruppen (inklusive des Zusatzes von 0,0125% Extrakt) abgenommen. Bei beiden Geschlechtern zeigten die histopathologischen Untersuchungen eine papillär/noduläre Hyperplasie der Blasenmukosa unter Zusatz von 0,05% Extrakt bzw. von Allylisothiocyanat. Eine einfache Hyperplasie der Mucosa fand sich in allen experimentellen Gruppen. Der No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL) betrug unter 0,0125% Extrakt als Zusatz zum Trinkwasser für beide Geschlechter, entsprechend 9,4 bzw. 8 mg/kg pro Tag. Dies stimmte mit den errechneten Daten für Allylisothiocyanat überein (Hasumura et al., 2011)

Um zu untersuchen, welche Rolle dem Eisen bei der Wirkung der Isothiocyanate zukommt, wurden mit Deferoxamin behandelte HCT116-Zellen mit Phenethylisothiocyanat zur Expression von HO-1 stimuliert. Im Gegensatz zu unbehandelten Zellen, kam es bei den Zellen mit Eisenmangel nicht zur Expression der HO-1 und auch nicht zur nuklearen Translokation von Nr2 (dieser Transkriptionsfaktor stimuliert das HO-1-Gen). Die Suppression durch Deferoxamin konnte durch die Zufuhr von Eisen verhindert werden. Auch Thiol-Antioxidantien wie Glutathion und N-Acetylcystein hemmten die Expression der HO-1, ebenso die NADPH-Oxidase-Hemmer Diphenyleneiodonium und Apocynin und der Superoxid-Radikalfänger Tiron. Die Autoren schlossen daraus, dass bei anämischen Patienten die Isothiocyanate nicht vollumfänglich wirken (Boloskis et al., 2016).

16. Literatur

- Abe N, Okuhira M, Tsutsui C, Murata Y, Nakamura Y. Cytotoxicity of benzyl isothiocyanate in normal renal proximal tubular cells and its modulation by glutathione. *J Agric Food Chem* 2012;60:1887-92.
- Adebiyi A, Ganesan Adaikhan P, Prasad RN. Tocolytic and toxic activity of papaya seed extract on isolated rat uterus. *Life Sci* 2003;74:581-92.
- Adebiyi A, Adaikhan PG, Prasad RN. Pregnancy outcomes following pre- and post-implantation exposure of Sprague-Dawley rats to benzyl isothiocyanate. *Food Chem Toxicol* 2004a;42:715-20.
- Adebiyi A, Adaikhan PG, Prasad RN. Effect of benzyl isothiocyanate on spontaneous and induced force of rat uterine contraction. *Pharmacol Res* 2004b;49:415-22.
- Adebiyi A, Adaikhan PG. Modulation of jejunal contractions by extract of *Carica papaya* L. seeds. *Phytother Res* 2005;19:628-32.
- Aissani N, Tedeschi P, Maietti A, Brandolini V, Garau VL, Caboni P. Nematicidal activity of allyl isothiocyanate from horseradish (*Armoracia rusticana*) roots against *Meloidogyne incognita*. *J Agric Food Chem* 2013;61:4723-7.
- Akagi K, Sano M, Ogawa K, Hirose M, Goshima H, Shirai T. Involvement of toxicity as an early event in urinary bladder carcinogenesis induced by phenethyl isothiocyanate, benzyl isothiocyanate, and analogues in F344 rats. *Toxicol Pathol* 2003;31:388-96.
- Albrecht U, Goos KH, Schneider B. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a herbal medicinal product containing *Tropaeoli majoris herba* (*Nasturtium*) and *Armoraciae rusticanae radix* (*Horseradish*) for the prophylactic treatment of patients with chronically recurrent lower urinary tract infections. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2415-22.
- Barboza LN, Prando TB, Dalsenter PR, Gasparotto FM, Gasparotto F, Jacomasi E, Araújo Vde O, Lourenço EL, Gasparotto Junior A. Prolonged diuretic activity and calcium-sparing effect of *Tropaeolum majus*: Evidence in the prevention of osteoporosis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014;2014:958291.
- Bauman H, Ebromb N. Food as Medicine: Horseradish (*Armoracia rusticana*, Brassicaceae). *HerbalEGram* 2015; 12.
- Bertóti R, Vasas G, Gonda S, Nguyen NM, Szőke É, Jakab Á, Pócsi I, Emri T. Glutathione protects *Candida albicans* against horseradish volatile oil. *J Basic Microbiol* 2016;56:1071-1079.
- Blaschek W, Hilgenfeldt U, Holzgrabe U, Mörike K, Reichling J, Ruth J. HagerROM 2016. Hagers Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016.
- Blumenthal M. The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines. The American Botanical Council, Boston, Massachusetts, 1998.
- Bolloskis MP, Carvalho FP, Loo G. Iron depletion in HCT116 cells diminishes the upregulatory effect of phenethyl isothiocyanate on heme oxygenase-1. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016;297:22-31.
- Bollard M, Stribbling S, Mitchell S, Caldwell J. The disposition of allyl isothiocyanate in the rat and mouse. *Food Chem Toxicol* 1997;35:933-43.
- Bonnesen C, Eggleston IM, Hayes JD. Dietary indoles and isothiocyanates that are generated from cruciferous vegetables can both stimulate apoptosis and confer protection against DNA damage in human colon cell lines. *Cancer Res* 2001;61:6120-30.
- Boreddy SR, Pramanik KC, Srivastava SK. Pancreatic tumor suppression by benzyl isothiocyanate is associated with inhibition of PI3K/AKT/FOXO pathway. *Clin Cancer Res* 2011;17:1784-95.
- Borges A, Abreu AC, Ferreira C, Saavedra MJ, Simões LC, Simões M. Antibacterial activity and mode of action of selected glucosinolate hydrolysis products against bacterial pathogens. *J Food Sci Technol* 2015;52:4737-48.
- Botelho Lourenço EL, Muller JC, Boareto AC, Gomes C, Lourenço AC, Callo Paloz RA, Lima Prando TB, Gasparotto Junior A, Dalsenter PR. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor derived from *Tropaeolum majus* L. in rat preimplantation embryos: Evidence for the dehydroepiandrosterone and estradiol role. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014;2014:209207.
- Botelho Lourenço EL, Lima Ribeiro RC, Araújo VO, Martino-Andrade AJ, Dalsenter PR, Gasparotto A Junior. Fetopathies associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitor from *Tropaeolum majus* L. *Drug Chem Toxicol* 2017;40:281-285.
- Boyanapalli SS, Paredes-Gonzalez X, Fuentes F, Zhang C, Guo Y, Pung D, Saw CL, Kong AN. Nrf2 knockout attenuates the anti-inflammatory effects of phenethyl isothiocyanate and curcumin. *Chem Res Toxicol* 2014;27:2036-43.
- Breme K, Guillamon N, Fernandez X, Tournayre P, Brevard H, Joulain D, Berdagué JL, Meierhenrich UJ. First identification of O,S-diethyl Thiocarbonate in Indian Cress absolute and odor evaluation of its synthesized homologues by GC-sniffing. *J Agric Food Chem* 2009;57:2503-7.
- Brünewitz G, Cameron BD, Chasseaud LF, Görlter K, Hawkins DR, Koch H, Mennicke WH. The metabolism of benzyl isothiocyanate and its cysteine conjugate. *Biochem J* 1977;162:99-107.
- Calabrone L, Larocca M, Marzocco S, Martelli G, Rossano R. Total phenols and flavonoids content, antioxidant capacity and lipase inhibition of root and leaf horseradish (*Armoracia rusticana*) extracts. *Food Nutrition Sci* 2015; 6:64-74.
- Cárdenas-Valencia I, Nieto J, Gasco M, Gonzales C, Rubio J, Portella J, Gonzales GF. *Tropaeolum tuberosum* (Mashua) reduces testicular function: effect of different treatment times. *Andrologia* 2008;40:352-7.
- Chen H, Wang C, Ye J, Zhou H, Chen X. Antimicrobial activities of phenethyl isothiocyanate isolated from horseradish. *Nat Prod Res* 2012;26:1016-21.
- Cheung KL, Khor TO, Kong AN. Synergistic effect of combination of phenethyl isothiocyanate and sulforaphane or curcumin and sulforaphane in the inhibition of inflammation. *Pharm Res* 2009;26:224-31.
- Cho HJ, Lim DY, Kwon GT, Kim JH, Huang Z, Song H, Oh YS, Kang YH, Lee KW, Dong Z, Park JH. Benzyl isothiocyanate inhibits prostate cancer development in the transgenic adenocarcinoma mouse prostate (TRAMP) model, which is associated with the induction of cell cycle G1 arrest. *Int J Mol Sci* 2016;17:264.
- Cho YM, Hasumura M, Imai T, Takami S, Nishikawa A, Ogawa K. Horseradish extract promotes urinary bladder carcinogenesis when administered to F344 rats in drinking water. *J Appl Toxicol* 2017;37:853-862.
- Cirimbei MR, Dinică R, Giin L, Vizireanu C. Study on herbal actions of horseradish (*Armoracia rusticana*). *J Agroalimentary Proc Technol* 2013;19:111-115.
- Clemente I, Aznar M, Nerin C. Effect of an active label based on benzyl isothiocyanate on the morphology and ochratoxins production of *Aspergillus ochraceus*. *Food Res Int* 2017;101:61-72.
- Conaway CC, Jiao D, Kohri T, Liebes L, Chung FL. Disposition and pharmacokinetics of phenethyl isothiocyanate and 6-phenylhexyl isothiocyanate in F344 rats. *Drug Metab Dispos* 1999;27:13-20.
- Conrad A, Kolberg T, Engels I, Frank U. In vitro study to evaluate the antibacterial activity of a combination of the haulm of nasturtium (*Tropaeoli majoris herba*) and of the roots of horseradish (*Armoraciae rusticanae radix*). *Arzneimittelforschung* 2006;56:842-9.
- Conrad A, Biehler D, Nobis T, Richter H, Engels I, Biehler K, Frank U. Broad spectrum antibacterial activity of a mixture of isothiocyanates from nasturtium (*Tropaeoli majoris herba*) and horseradish (*Armoraciae rusticanae radix*). *Drug Res (Stuttg)* 2013;63:65-8.
- Cordeiro RP, Krause DO, Doria JH, Holley RA. Role of the BaeSR two-component regulatory system in resistance of *Escherichia coli* O157:H7 to allyl isothiocyanate. *Food Microbiol* 2014;42:136-41.
- Dekić MS, Radulović NS, Stojanović NM, Rantđelović PJ, Stojanović-Radić ZZ, Najman S, Stojanović S. Spasmolytic, antimicrobial and cytotoxic activities of 5-phenylpentyl isothiocyanate, a new glucosinolate autolysis product from horseradish (*Armoracia rusticana* P. Gaertn., B. Mey. & Scherb., Brassicaceae). *Food Chem* 2017;232:329-339.
- de Medeiros JM, Macedo M, Contancia JP, Nguyen C, Cunningham G, Miles DH. Antithrombin activity of medicinal plants of the Azores. *J Ethnopharmacol* 2000;72:157-65.
- Dey M, Ribnicky D, Kurmukov AG, Raskin I. In vitro and in vivo anti-inflammatory activity of a seed preparation containing phenethylisothiocyanate. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;317:326-33.
- Dias C, Aires A, Saavedra MJ. Antimicrobial activity of isothiocyanates from cruciferous plants against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Mol Sci* 2014;15:19552-61.
- Di Cesare Mannelli L, Lucarini E, Micheli L, Mosca I, Ambrosino P, Soldovieri MV, Martelli A, Testai L, Tagliatalata M, Calderone V, Ghelardini C. Effects of natural and synthetic isothiocyanate-based H2S-releasers against chemotherapy-induced neuropathic pain: Role of identification of cancer chemopreventive isothiocyanates as direct inhibitors of the arylamine N-acetyltransferase-dependent acetylation and bioactivation of aromatic amine carcinogens. *Neuropharmacology* 2017;121:49-59.
- Dorsch W, Adam O, Weber J, Ziegeltrum T. Antisthmatic effects of onion extracts—detection of benzyl- and other isothiocyanates (mustard oils) as antisthmatic compounds of plant origin. *Eur J Pharmacol* 1984;107:17-24.
- Dufour V, Alazzam B, Ermel G, Thepaut M, Rossero A, Tresse O, Baysse C. Antimicrobial activities of isothiocyanates against *Campylobacter jejuni* isolates. *Front Cell Infect Microbiol* 2012;2:53.
- Dufour V, Stahl M, Rosenfeld E, Stintzi A, Baysse C. Insights into the mode of action of benzyl isothiocyanate on *Campylobacter jejuni*. *Appl Environ Microbiol* 2013;79:6958-68.
- Duval R, Xu X, Bui LC, Mathieu C, Petit E, Cariou K, Dodd RH, Dupret JM, Rodrigues-Lima F. Identification of cancer chemopreventive isothiocyanates as direct inhibitors of the arylamine N-acetyltransferase-dependent acetylation and bioactivation of aromatic amine carcinogens. *Oncotarget* 2016;7:8688-99.
- Eisa NH, ElSherbiny NM, Shebl AM, Eissa LA, El-Shishtawy MM. Phenethyl isothiocyanate potentiates anti-tumour effect of doxorubicin through Akt-dependent pathway. *Cell Biochem Funct* 2015;33:541-51.
- Fintelmann V, Albrecht U, Schmitz G, Schnitker J. Efficacy and safety of a combination herbal medicinal product containing *Tropaeoli majoris herba* and *Armoraciae rusticanae radix* for the prophylactic treatment of patients with respiratory tract diseases: a randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1799-807.
- Gafrikova M, Galova E, Sevcovicova A, Imreova P, Mucujaj P, Miadokova E. Extract from *Armoracia rusticana* and its flavonoid components protect human lymphocytes against oxidative damage induced by hydrogen peroxide. *Molecules* 2014;19:3160-72.
- Gasparotto A Jr, Boffo MA, Lourenço EL, Stefanello ME, Kassuya CA, Marques MC. Natriuretic and diuretic effects of *Tropaeolum majus* (Tropaeolaceae) in rats. *J Ethnopharmacol* 2009;122:517-22.
- Gasparotto Junior A, Gasparotto FM, Lourenço EL, Crestani S, Stefanello ME, Salvador MJ, da Silva-Santos JE, Marques MC, Kassuya CA. Antihypertensive effects of isoquercitrin and extracts from *Tropaeolum majus* L.: evidence for the inhibition of angiotensin converting enzyme. *J Ethnopharmacol* 2011a;134:363-72.
- Gasparotto Junior A, Gasparotto FM, Boffo MA, Lourenço EL, Stefanello ME, Salvador MJ, da Silva-Santos JE, Marques MC, Kassuya CA. Diuretic and potassium-sparing effect of isoquercitrin—an active flavonoid of *Tropaeolum majus* L. *J Ethnopharmacol* 2011b;134:210-5.
- Gasparotto Junior A, Prando TB, Leme Tdos S, Gasparotto FM, Lourenço EL, Rattmann YD, Da Silva-Santos JE, Kassuya CA, Marques MC. Mechanisms underlying the diuretic effects of *Tropaeolum majus* L. extracts and its main component isoquercitrin. *J Ethnopharmacol* 2012 141:501-9.

- Gomes C, Lourenço EL, Liuti ÉB, Duque AO, Nihí F, Lourenço AC, Mendes TC, Gasparotto Junior A, Dalsenter PR. Evaluation of subchronic toxicity of the hydroethanolic extract of *Tropaeolum majus* in Wistar rats. *J Ethnopharmacol* 2012;142:481-7.
- Goos KH, Albrecht U, Schneider B. Efficacy and safety profile of a herbal drug containing nasturtium herb and horseradish root in acute sinusitis, acute bronchitis and acute urinary tract infection in comparison with other treatments in the daily practice/results of a prospective cohort study. *Arzneimittelforschung* 2006;56:249-57.
- Goos KH, Albrecht U, Schneider B. On-going investigations on efficacy and safety profile of a herbal drug containing nasturtium herb and horseradish root in acute sinusitis, acute bronchitis and acute urinary tract infection in children in comparison with other antibiotic treatments. *Arzneimittelforschung* 2007;57:238-46.
- Goosen TC, Kent UM, Brand L, Hollenberg PF. Inactivation of cytochrome P450 2B1 by benzyl isothiocyanate, a chemopreventive agent from cruciferous vegetables. *Chem Res Toxicol* 2000;13:1349-59.
- Goosen TC, Mills DE, Hollenberg PF. Effects of benzyl isothiocyanate on rat and human cytochromes P450: identification of metabolites formed by P450 2B1. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296:198-206.
- Guzmán-Pérez V, Bumke-Vogt C, Schreiner M, Mewis I, Borchert A, Pfeifer AF. Benzylglucosinolate derived isothiocyanate from *Tropaeolum majus* reduces gluconeogenic gene and protein expression in human cells. *PLoS One* 2016;11:e0162397.
- Halbeisen T. Untersuchungen des antibiotischen Wirkstoffs einer höheren Pflanze (*Tropaeolum majus* – Kapuzinerkresse). *Naturwissenschaften* 1954a;36:1212-5.
- Halbeisen T. Untersuchungen über die antibiotischen Wirkstoffe von *Tropaeolum majus* (Kapuzinerkresse). *Naturwissenschaften* 1954b;41:378-9.
- Halbeisen T. Eine antibiotische wirksame Substanz aus *Cochlearia Armoracia* L. *Arzneimittelforschung* 1957;7: 321-22.
- Hamilton SM, Teel RW. Effects of isothiocyanates on cytochrome P-450 1A1 and 1A2 activity and on the mutagenicity of heterocyclic amines. *Anticancer Res* 1996;16(6B):3597-602.
- Hasumura M, Imai T, Cho YM, Ueda M, Hirose M, Nishikawa A, Ogawa K. Toxic effects of a horseradish extract and allyl isothiocyanate in the urinary bladder after 13-week administration in drinking water to F344 rats. *J Toxicol Sci* 2011;36:763-74.
- Hayes JD, Kelleher MO, Eggleston IM. The cancer chemopreventive actions of phytochemicals derived from glucosinolates. *Eur J Nutr* 2008;47 Suppl 2:73-88.
- He X, Ma Y, Yi G, Wu J, Zhou L, Guo H. Chemical composition and antifungal activity of *Carica papaya* Linn. seed essential oil against *Candida* spp. *Letts Appl Microbiol* 2017;64:350-354.
- Herz C, Tran HT, Márton MR, Maul R, Baldermann S, Schreiner M, Lamy E. Evaluation of an aqueous extract from horseradish root (*A Armoracia rusticana* Radix) against lipopolysaccharide-induced cellular inflammation reaction. *Evid Based Complement Alternat Med*.2017;2017:1950692.
- Hirose M, Yamaguchi T, Kimoto N, Ogawa K, Futakuchi M, Sano M, Shirai T. Strong promoting activity of phenylethyl isothiocyanate and benzyl isothiocyanate on urinary bladder carcinogenesis in F344 male rats. *Int J Cancer* 1998;77:773-7.
- Ho JN, Yoon HG, Park CS, Kim S, Jun W, Choue R, Lee J. Isothiocyanates ameliorate the symptom of heart dysfunction and mortality in a murine AIDS model by inhibiting apoptosis in the left ventricle. *J Med Food* 2012;15:781-7.
- Huang CS, Lin AH, Liu CT, Tsai CW, Chang IS, Chen HW, Liu CK. Isothiocyanates protect against oxidized LDL-induced endothelial dysfunction by upregulating Nrf2-dependent antioxidant and suppressing NfκB activation. *Mol Nutr Food Res*. 2013;57:1918-30.
- Hudecova A, Hasplova K, Kellovska L, Ikreniova M, Miadokova E, Galova E, Horvathova E, Vaculcikova D, Gregan F, Dusinska M. *Gentiana asclepiadea* and *A Armoracia rusticana* can modulate the adaptive response induced by zeocin in human lymphocytes. *Neoplasma* 2012;59:62-9.
- Jakobsen TH, Bragason SK, Phipps RK, Christensen LD, van Gennip M, Alhede M, Skindersoe M, Larsen TO, Høiby N, Bjarnsholt T, Givskov M. Food as a source for quorum sensing inhibitors: iberin from horseradish revealed as a quorum sensing inhibitor of *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl Environ Microbiol* 2012;78:2410-21.
- Jang M, Hong E, Kim GH. Evaluation of antibacterial activity of 3-butenyl, 4-pentenyl, 2-phenylethyl, and benzyl isothiocyanate in *Brassica* vegetables. *J Food Sci* 2010;75:M412-6.
- Jang YJ, Park B, Lee HW, Park HJ, Koo HJ, Kim BO, Sohn EH, Um SH, Pyo S. Sinigrin attenuates the progression of atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice fed a high-cholesterol diet potentially by inhibiting VCAM-1 expression. *Chem Biol Interact* 2017;272:28-36.
- Jeong YJ, Cho HJ, Chung FL, Wang X, Hoe HS, Park KK, Kim CH, Chang HW, Lee SR, Chang YC. Isothiocyanates suppress the invasion and metastasis of tumors by targeting FAK/MMP-9 activity. *Oncotarget* 2017;8:63949-63962.
- Kaiser SJ, Mutters NT, Blessing B, Günther F. Natural isothiocyanates express antimicrobial activity against developing and mature biofilms of *Pseudomonas aeruginosa*. *Fitoterapia* 2017;119:57-63.
- Kasiappan R, Jutooru I, Karki K, Hedrick E, Safe S. Benzyl isothiocyanate (BITC) induces reactive oxygen species-dependent repression of STAT3 protein by down-regulation of specificity proteins in pancreatic cancer. *J Biol Chem* 2016;291:27122-27133.
- Kassie F, Pool-Zobel B, Parzefall W, Knasmüller S. Genotoxic effects of benzyl isothiocyanate, a natural chemopreventive agent. *Mutagenesis* 1999;14:595-604.
- Kermanshah R, McCarty BE, Rosenfeld J, Summers PS, Weretilnyk EA, Sorger GJ. Benzyl isothiocyanate is the chief or sole anthelmintic in papaya seed extracts. *Phytochemistry* 2001;57:427-35.
- Khamis I, Heikkilä JJ. Effect of isothiocyanates, BITC and PEITC, on stress protein accumulation, protein aggregation and aggresome-like structure formation in Xenopus A6 kidney epithelial cells. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2018;204:1-13.
- Kienholz M. Studies of antibacterial substances from horseradish (*Cochlearia armoracia*), nasturtium (*Tropaeolum majus*) and garden peppergrass (*Lepidium sativum*). *Arch Hyg Bakteriol* 1957;141:182-97.
- Kim MG, Lee HS. Growth-inhibiting activities of phenethyl isothiocyanate and its derivatives against intestinal bacteria. *J Food Sci* 2009;74:M467-71.
- Kim YJ, Lee DH, Ahn J, Chung WJ, Jang YJ, Seong KS, Moon JH, Ha TY, Jung CH. Pharmacokinetics, tissue distribution, and anti-lipogenic/adipogenic effects of allyl-isothiocyanate metabolites. *PLoS One* 2015;10:e0132151.
- Kim GC, Kim JS, Kim GM, Choi SY. Anti-adipogenic effects of *Tropaeolum majus* (nasturtium) ethanol extract on 3T3-L1 cells. *Food Nutr Res* 2017;61:1339555.
- Koriem KM, Arbid MS, El-Gendy NF. The protective role of *Tropaeolum majus* on blood and liver toxicity induced by diethyl maleate in rats. *Toxicol Mech Methods* 2010;20:579-86.
- Ku KM, Jeffery EH, Juvik JA, Kushad MM. Correlation of quinone reductase activity and allyl isothiocyanate formation among different genotypes and grades of horseradish roots. *J Agric Food Chem* 2015;63:2947-55.
- Kühn C, Kupke F, Baldermann S, Kloppsch R, Lamy E, Hornemann S, Pfeiffer AFH, Schreiner M, Hanschen FS, Rohn S. Diverse Excretion pathways of benzyl glucosinolate in humans after consumption of Nasturtium (*Tropaeolum majus* L.) - A pilot study. *Mol Nutr Food Res* 2018;62:e1800588.
- Kürten M. *Tropaeolum majus* (majus) L. Grosse Kapuzinerkresse. *Kooperation Phytopharmaka, Köln, Bonn, Frankfurt, Bad Homburg*, 1987.
- Lai KC, Hsiao YT, Yang JL, Ma YS, Huang YP, Chiang TA, Chung JG. Benzyl isothiocyanate and phenethyl isothiocyanate inhibit murine melanoma B16F10 cell migration and invasion in vitro. *Int J Oncol* 2017;51:832-840.
- Lamy E, Scholtes C, Herz C, Mersch-Sundermann V. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of isothiocyanates. *Drug Metab Rev* 2011;43:387-407.
- Lau I, Albrecht U, Kirschner-Hermanns R. Phytotherapie bei katheterassoziierten Harnwegsinfekten. *Urologe* 2018; 57:1472-1480. |
- Lee YM, Seon MR, Cho HJ, Kim JS, Park JH. Benzyl isothiocyanate exhibits anti-inflammatory effects in murine macrophages and in mouse skin. *J Mol Med (Berl)* 2009;87:1251-61.
- Lee CM, Lee DS, Jung WK, Yoo JS, Yim MJ, Choi YH, Park S, Seo SK, Choi JS, Lee YM, Park WS, Choi IW. Benzyl isothiocyanate inhibits inflammasome activation in E. coli LPS-stimulated BV2 cells. *Int J Mol Med* 2016;38:912-8.
- Lee HW, Lee CG, Rhee DK, Um SH, Pyo S. Sinigrin inhibits production of inflammatory mediators by suppressing NF-κB/MAPK pathways or NLRP3 inflammasome activation in macrophages. *Int Immunopharmacol* 2017;45:163-173.
- Leiva-Revilla J, Cárdenas-Valencia I, Rubio J, Guerra-Castañón F, Olcese-Mori P, Gasco M, Gonzales GF. Evaluation of different doses of masha (*Tropaeolum tuberosum*) on the reduction of sperm production, motility and morphology in adult male rats. *Andrologia* 2012;44 Suppl 1:205-12.
- Lewerenz HJ, Bleyl DW, Plass R. Subacute oral toxicity study of benzyl isothiocyanate in rats. *Nahrung* 1992;36:190-8.
- Lim YP, Chen WC, Cheng CH, Ma WC, Lin YH, Chen CY, Hung DZ, Chen JJ, Yokoi T, Nakajima M, Chen CJ. Inhibition of cytochrome P450 2C9 expression and activity in vitro by allyl isothiocyanate. *Planta Med* 2014;80:1097-106.
- Lim YP, Cheng CH, Chen WC, Chang SY, Hung DZ, Chen JJ, Wan L, Ma WC, Lin YH, Chen CY, Yokoi T, Nakajima M, Chen CJ. Allyl isothiocyanate (AITC) inhibits pregnane X receptor (PXR) and constitutive androstane receptor (CAR) activation and protects against acetaminophen- and amidarone-induced cytotoxicity. *Arch Toxicol* 2015;89:57-72.
- Lin JF, Tsai TF, Yang SC, Lin YC, Chen HE, Chou KY, Hwang TI. Benzyl isothiocyanate induces reactive oxygen species-initiated autophagy and apoptosis in human prostate cancer cells. *Oncotarget* 2017;8:20220-20234.
- Liu Y, Yamanaka M, Abe-Kanoh N, Liu X, Zhu B, Munemasa S, Nakamura T, Murata Y, Nakamura Y. Benzyl isothiocyanate ameliorates acetaldehyde-induced cytotoxicity by enhancing aldehyde dehydrogenase activity in murine hepatoma Hepa1c1c7 cells. *Food Chem Toxicol* 2017a;108(Pt A):305-313.
- Liu X, Abe-Kanoh N, Liu Y, Zhu B, Munemasa S, Nakamura T, Murata Y, Nakamura Y. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase impairs the benzyl isothiocyanate-induced accumulation of autophagic molecules and Nrf2 in human colon cancer cells. *Biosci Biotechnol Biochem* 2017b;81:2212-2215.
- Lo CW, Chen CS, Chen YC, Hsu YA, Huang CC, Chang YC, Lin CJ, Lin CW, Lin HJ, Liu FT, Wan L. Allyl isothiocyanate ameliorates obesity by inhibiting galactin-12. *Mol Nutr Food Res* 2018 Jan 18.
- Lourenço EL, Muller JC, Boareto AC, Gomes C, Lourenço AC, Minatovicz B, Crestani S, Gasparotto A Jr, Martino-Andrade AJ, Dalsenter PR. Screening for in vivo (anti)estrogenic and (anti)androgenic activities of *Tropaeolum majus* L. and its effect on uterine contractility. *J Ethnopharmacol* 2012;141:418-23.
- Luang-In V, Albaser AA, Nueno-Palop C, Bennett MH, Narbad A, Rossiter JT. Glucosinolate and desulfo-glucosinolate metabolism by a selection of human gut bacteria. *Curr Microbiol* 2016;73:442-51.
- Luciano FB, Holley RA. Enzymatic inhibition by allyl isothiocyanate and factors affecting its antimicrobial action against *Escherichia coli* O157:H7. *Int J Food Microbiol* 2009;131:240-5.
- Ma YS, Hsiao YT, Lin JJ, Liao CL, Lin CC, Chung JG. Phenethyl isothiocyanate (PEITC) and benzyl isothiocyanate (BITC) inhibit human melanoma A375.S2 cell migration and invasion by affecting MAPK signaling pathway in vitro. *Anticancer Res* 2017;37:6223-6234.
- Mantso T, Sfakianos AP, Atkinson A, Anestopoulos I, Mitsigianni M, Botaitis S, Perente S, Simopoulos C, Vasileiadis S, Franco R, Pappa A, Panayiotidis M. Development of a novel experimental in vitro model of isothiocyanate-induced apoptosis in human malignant melanoma cells. *Anticancer Res* 2016;36:6303-6309.
- Márton MR, Krumbein A, Platz S, Schreiner M, Rohn S, Rehmers A, Lavric V, Mersch-Sundermann V, Lamy E. Determination of bioactive, free isothiocyanates from a glucosinolate-containing phytotherapeutic agent: a pilot study with in vitro models and human intervention. *Fitoterapia* 2013;85:25-34.
- Marzocco S, Calabrone L, Adesso S, Larocca M, Franceschelli S, Autore G, Martelli G, Rossano R. Anti-inflammatory activity of horseradish (*A Armoracia rusticana*) root extracts in LPS-stimulated macrophages. *Food Funct* 2015;6:3778-88.
- Maslov AK, Luzhnova SA, Kalyanina OV. Effects of horseradish root on functional activity of phagocytes, total blood cell count, and state of the liver in mice with experimental leprosy. *Bull Exp Biol Med* 2002;134:156-8.

- Matsuda H, Ochi M, Nagatomo A, Yoshikawa M. Effects of allyl isothiocyanate from horseradish on several experimental gastric lesions in rats. *Eur J Pharmacol* 2007;561:172-81.
- Masutomi N, Toyoda K, Shibutani M, Niho N, Uneyama C, Takahashi N, Hirose M. Toxic effects of benzyl and allyl isothiocyanates and benzyl-isoform specific metabolites in the urinary bladder after a single intravesical application to rats. *Toxicol Pathol* 2001;29:617-22.
- Maurice PD. *Tropaeolum majus* and contact dermatitis. *Br J Dermatol* 1997;137:661.
- Mennicke WH, Görlner K, Krumbiegel G, Lorenz D, Rittmann N. Studies on the metabolism and excretion of benzylisothiocyanate in man. *Xenobiotica* 1988;18:441-7.
- Mi L, Gan N, Chung FL. Isothiocyanates inhibit proteasome activity and proliferation of multiple myeloma cells. *Carcinogenesis* 2011;32:216-23.
- Moreno RL, Kent UM, Hodge K, Hollenberg PF. Inactivation of cytochrome P450 2E1 by benzyl isothiocyanate. *Chem Res Toxicol* 1999;12:582-7.
- Moreno RL, Goosen T, Kent UM, Chung FL, Hollenberg PF. Differential effects of naturally occurring isothiocyanates on the activities of cytochrome P450 2E1 and the mutant P450 2E1 T303A. *Arch Biochem Biophys* 2001;391:99-110.
- Musk SR, Johnson IT. The clastogenic effects of isothiocyanates. *Mutat Res* 1993;300:111-7.
- Musk SR, Astley SB, Edwards SM, Stephenson P, Hubert RB, Johnson IT. Cytotoxic and clastogenic effects of benzyl isothiocyanate towards cultured mammalian cells. *Food Chem Toxicol* 1995;33:31-7.
- Narasimha Rao PL. Control of encephalitis in laboratory monkeys by benzyl isothiocyanate. *Indian J Exp Biol* 1969;7:119-20. Pleschka
- Navarro-González I, González-Barrio R, García-Valverde V, Bautista-Ortín AB, Periago MJ. Nutritional composition and antioxidant capacity in edible flowers: characterisation of phenolic compounds by HPLC-DAD-ESI/MSn. *Int J Mol Sci* 2014;16:805-22.
- Nowicki D, Rodzik O, Herman-Antosiewicz A, Szalewska-Pałasz A. Isothiocyanates as effective agents against enterohemorrhagic *Escherichia coli*: insight to the mode of action. *Sci Rep* 2016;6:22263.
- Okazaki K, Umemura T, Imazawa T, Nishikawa A, Masegi T, Hirose M. Enhancement of urinary bladder carcinogenesis by combined treatment with benzyl isothiocyanate and N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine in rats after initiation. *Cancer Sci* 2003;94:49-52.
- Okulicz M. Multidirectional time-dependent effect of sinigrin and allyl isothiocyanate on metabolic parameters in rats. *Plant Foods Hum Nutr* 2010;65:217-24.
- Okulicz M, Hertig I. Benzyl isothiocyanate disturbs lipid metabolism in rats in a way independent of its thyroid impact following in vivo long-term treatment and in vitro adipocytes studies. *J Physiol Biochem* 2013;69:75-84.
- Palozzi RA, Lima Prando TB, Gasparotto Junior A, Dalsenter PR. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor derived from *Tropaeolum majus* L. in rat preimplantation embryos: Evidence for the dehydroepiandrosterone and estradiol role. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014;2014:209207.
- Park HW, Choi KD, Shin IS. Antimicrobial activity of isothiocyanates (ITCs) extracted from horseradish (*Armoracia rusticana*) root against oral microorganisms. *Biocontrol Sci* 2013;18:163-8.
- Pintão AM, Pais MS, Coley H, Kelland LR, Judson IR. In vitro and in vivo antitumor activity of benzyl isothiocyanate: a natural product from *Tropaeolum majus*. *Planta Med* 1995;61:233-6.
- Platz S, Kühn C, Schiess S, Schreiner M, Mewis I, Kemper M, Pfeiffer A, Rohn S. Determination of benzyl isothiocyanate metabolites in human plasma and urine by LC-ESI-MS/MS after ingestion of nasturtium (*Tropaeolum majus* L.). *Anal Bioanal Chem* 2013;405:7427-36.
- Platz S, Kühn C, Schiess S, Schreiner M, Kemper M, Pivovarova O, Pfeiffer AF, Rohn S. Bioavailability and metabolism of benzyl glucosinolate in humans consuming Indian cress (*Tropaeolum majus* L.). *Mol Nutr Food Res* 2016;60:652-60.
- Pleschka S. 2018. Personal Communication
- Pore SK, Hahn ER, Latoche JD, Anderson CJ, Shuai Y, Singh SV. Prevention of breast cancer-induced osteolytic bone resorption by benzyl isothiocyanate. *Carcinogenesis* 2018;39:134-145.
- Raut JS, Bansode BS, Jadhav AK, Karuppaiyl SM. Activity of allyl isothiocyanate and its synergy with fluconazole against *Candida albicans* biofilms. *J Microbiol Biotechnol* 2017;27:685-693.
- Saavedra MJ, Borges A, Dias C, Aires A, Bennett RN, Rosa ES, Simões M. Antimicrobial activity of phenolics and glucosinolate hydrolysis products and their synergy with streptomycin against pathogenic bacteria. *Med Chem* 2010;6:174-83.
- Sayed MA, Bracci M, Lucarini G, Lazzarini R, Di Primio R, Santarelli L. Regulation of microRNA using promising dietary phytochemicals: Possible preventive and treatment option of malignant mesothelioma. *Biomed Pharmacother* 2017;94:1197-1224.
- Schiess S, Platz S, Kemper M, Schreiner M, Mewis I, Rohn S, Bumke-Vogt C, Pivovarova O, Pfeiffer AFH. Oral administration of nasturtium affects peptide YY secretion in male subjects. *Mol Nutr Food Res* 2017;61 :
- Schüller A. Untersuchungen zur antibakteriellen Wirkung eines senföhlhaltigen Pflanzenpräparates (Angocin® Anti-Infekt N) auf mundpathogene Keime. 2017 <https://freidok.uni-freiburg.de/dnb/download/11613>
- Schultze H. Therapy of respiratory tract diseases with a *Tropaeolum majus* extract. *Hippokrat* 1957;28:258-61.
- Sehrawat A, Singh SV. Short-form RON overexpression augments benzyl isothiocyanate-induced apoptosis in human breast cancer cells. *Mol Carcinog* 2016;55:473-85.
- Sehrawat A, Croix CS, Baty CJ, Watkins S, Taylor D, Singh RP, Singh SV. Inhibition of mitochondrial fusion is an early and critical event in breast cancer cell apoptosis by dietary chemopreventive benzyl isothiocyanate. *Mitochondrion* 2016;30:67-77.
- Shang HS, Shih YL, Lu TJ, Lee CH, Hsueh SC, Chou YC, Lu HF, Liao NC, Chung JG. Benzyl isothiocyanate (BITC) induces apoptosis of GBM 8401 human brain glioblastoma multiforms cells via activation of caspase-8/Bid and the reactive oxygen species-dependent mitochondrial pathway. *Environ Toxicol* 2016;31:1751-1760.
- Shapiro TA, Fahey JW, Wade KL, Stephenson KK, Talalay P. Human metabolism and excretion of cancer chemoprotective glucosinolates and isothiocyanates of cruciferous vegetables. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:1091-100.
- Shimamura Y, Iio M, Urahira T, Masuda S. Inhibitory effects of Japanese horseradish (*Wasabia japonica*) on the formation and genotoxicity of a potent carcinogen, acrylamide. *J Sci Food Agric* 2017;97:2419-2425.
- Sprössig M, Schabinski-Stepan M. Einfluss des Wirkstoffes aus der Kapuzinerkresse und die intracelluläre Virussynthese. *Zschr Hygiene Infektionskrankheiten* 1956; 143: 215-222.
- Stelter K, Bloem E, Berk A, Dänicke S. Metabolism of glucotropaeolin from *Tropaeolum majus* L. (Nasturtium) and the bioavailability of benzylisothiocyanates in growing pigs. *Advances Biol Chem* 2014;4:180-190.
- Subedi L, Venkatesan R, Kim SY. Neuroprotective and anti-inflammatory activities of allyl isothiocyanate through attenuation of JNK/NF- κ B/TNF- α signaling. *Int J Mol Sci* 2017;18(7).
- Suganuma H, Fahey JW, Bryan KE, Healy ZR, Talalay P. Stimulation of phagocytosis by sulforaphane. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;405:146-51.
- Sugie S, Yoshimi N, Okumara A, Tanaka T, Mori H. Modifying effects of benzyl isothiocyanate and benzyl thiocyanate on DNA synthesis in primary cultures of rat hepatocytes. *Carcinogenesis* 1993;14:281-3.
- Tang NY, Chueh FS, Yu CC, Liao CL, Lin JJ, Hsia TC, Wu KC, Liu HC, Lu KW, Chung JG. Benzyl isothiocyanate alters the gene expression with cell cycle regulation and cell death in human brain glioblastoma GBM 8401 cells. *Oncol Rep* 2016;35:2089-96.
- Traesel GK, Machado CD, Tirloni CAS, Menetrier JV, Dos Reis Livero FA, Lourenço ELB, Oesterreich SA, Budel JM, Junior AG. Safety assessment and botanical standardization of an edible species from South America. *J Med Food* 2017;20:519-525.
- Tran HT, Márton MR, Herz C, Maul R, Baldermann S, Schreiner M, Lamy E. Nasturtium (Indian cress, *Tropaeolum majus nanum*) dually blocks the COX and LOX pathway in primary human immune cells. *Phytomedicine* 2016;23:611-20.
- Tsai JT, Liu HC, Chen YH. Suppression of inflammatory mediators by cruciferous vegetable-derived indole-3-carbinol and phenylethyl isothiocyanate in lipopolysaccharide-activated macrophages. *Mediators Inflamm* 2010;2010:293642.
- Vermeulen M, van Rooijen HJ, Vaes WH. Analysis of isothiocyanate mercapturic acids in urine: a biomarker for cruciferous vegetable intake. *J Agric Food Chem* 2003;51:3554-9.
- Wada K, Yoshida T, Takahashi N, Matsumoto K. Effects of seven chemicals on DNA damage in the rat urinary bladder: a comet assay study. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2014;769:1-6.
- Weil MJ, Zhang Y, Nair MG. Colon cancer proliferating desulfosinigrin in wasabi (*Wasabia japonica*). *Nutr Cancer* 2004;48:207-13.
- Weil MJ, Zhang Y, Nair MG. Tumor cell proliferation and cyclooxygenase inhibitory constituents in horseradish (*Armoracia rusticana*) and Wasabi (*Wasabia japonica*). *J Agric Food Chem* 2005;53:1440-4.
- Wicher W. Antibiotic substance from *Tropaeolum maius*-tromalyt as remedy in urology. *Medizinische* 1954;36:1215-6.
- Wilson RK, Kwan TK, Kwan CY, Sorger GJ. Effects of papaya seed extract and benzyl isothiocyanate on vascular contraction. *Life Sci* 2002;71:497-507.
- Winter AG, Willeke L. Untersuchungen über Antibiotika aus höheren Pflanzen. VI Mitteilung. *Naturwissenschaften* 1952;39:236-7.
- Winter AG. Hemmstoffkonzentrationen im Urin nach Aufnahme von Salat bzw. Wirkstoffanreicherungen (Tromalyt) der Kapuzinerkresse. *Naturwissenschaften* 1954;41:379-80.
- Winter AG, Rings-Willeke L. Untersuchungen über den Einfluss von Senfölen auf die Vermehrung des Influenza-Virus im embryonierten Hühnerrei. *Arch Mikrobiologie* 1958;31:311-18.
- Wolf MA, Claudio PP. Benzyl isothiocyanate inhibits HNSCC cell migration and invasion, and sensitizes HNSCC cells to cisplatin. *Nutr Cancer* 2014;66:285-94.
- Xie B, Nagalingam A, Kuppusamy P, Muniraj N, Langford P, Gy rffy B, Saxena NK, Sharma D. Benzyl Isothiocyanate potentiates p53 signaling and antitumor effects against breast cancer through activation of p53-LKB1 and p73-LKB1 axes. *Sci Rep* 2017;7:40070.
- Yeh YT, Hsu YN, Huang SY, Lin JS, Chen ZF, Chow NH, Su SH, Shyu HW, Lin CC, Huang WT, Yeh H, Chih YC, Huang YH, Su SJ. Benzyl isothiocyanate promotes apoptosis of oral cancer cells via an acute redox stress-mediated DNA damage response. *Food Chem Toxicol* 2016;97:336-345.
- Yuan JM, Stepanov I, Murphy SE, Wang R, Allen S, Jensen J, Strayer 2, Adams-Haduch J, Upadhyaya P, Le C, Kurzer MS, Nelson HH, Yu MC, Hatsukami D, Hecht SS. Clinical trial of 2-Phenethyl Isothiocyanate as an inhibitor of metabolic activation of a tobacco-specific lung carcinogen in cigarette smokers. *Cancer Prev Res (Phila)* 2016;9:396-405.
- Yun YK, Kim HK, Kim JR, Hwang K, Ahn YJ. Contact and fumigant toxicity of *Armoracia rusticana* essential oil, allyl isothiocyanate and related compounds to *Dermatophagoides farinae*. *Pest Manag Sci* 2012;68:788-94.
- Zhang T, Chen W. The *Candida albicans* inhibitory activity of the extract from papaya (*Carica papaya* L.) seed relates to mitochondria dysfunction. *Int J Mol Sci* 2017;18(9).
- Zhang QC, Pan ZH, Liu BN, Meng ZW, Wu X, Zhou QH, Xu K. Benzyl isothiocyanate induces protective autophagy in human lung cancer cells through an endoplasmic reticulum stress-mediated mechanism. *Acta Pharmacol Sin* 2017;38:539-550.
- Zhu M, Li W, Guo J, Lu Y, Dong X, Lin B, Chen Y, Zhang X, Li M. Alpha fetoprotein antagonises benzyl isothiocyanate inhibition of the malignant behaviors of hepatocellular carcinoma cells. *Oncotarget* 2016;7:75749-75762.
- Zhu M, Li W, Dong X, Chen Y, Lu Y, Lin B, Guo J, Li M. Benzyl-isothiocyanate induces apoptosis and inhibits migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells in vitro. *J Cancer* 2017;8:240-248.

