

Schwarzkümmel

(Nigella sativum)

Prof. Dr. Sigrun Chrubasik-Hausmann

Fachärztin für Allgemeinmedizin

Zusatzausbildung in Naturheilverfahren und spezieller Schmerztherapie

Bereich Phytotherapie, Institut für Rechtsmedizin der Universität
Freiburg im Breisgau

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

sigrun.chrubasik@klinikum.uni-freiburg.de

| | |
|--|----|
| 1. Zusammenfassung | 4 |
| 2. Einleitung | 5 |
| 3. Dosierung | 6 |
| 4. Unerwünschte Wirkungen | 7 |
| 5. Interaktionen | 8 |
| 6. Untersuchungen ausserhalb des Organismus | 8 |
| 6.1. Antientzündliche und antioxidative Wirkung | 8 |
| 6.2. Antiproliferative Wirkung | 9 |
| 6.3. Immunmodulatorische Wirkung | 10 |
| 6.4. Zellprotektive Wirkung | 11 |
| 6.5. Antidiabetogene Wirkung | 11 |
| 6.6. Wirkung auf die glatte Muskulatur | 11 |
| 6.7. Wirkung auf die Blutgerinnung | 11 |
| 6.8. Antibakterielle Wirkung | 11 |
| 6.9. Antivirale und antiparasitäre Wirkung | 12 |
| 7. Tierexperimentelle Untersuchungen | 12 |
| 7.1. Antientzündliche und analgetische Wirkung | 12 |
| 7.2. Antikanzerogene Wirkung | 13 |
| 7.3. Organprotektive Wirkung | 13 |
| 7.4. Neuroprotektive Wirkung | 13 |
| 7.5. Hepatoprotektive Wirkung | 15 |
| 7.6. Lungenprotektive Wirkung | 16 |
| 7.7. Nierenprotektive Wirkung | 16 |
| 7.8. Antiulzerogene Wirkung | 17 |
| 7.9. Anti-Aging-Wirkung | 18 |
| 7.10. Andere organprotektive Wirkungen | 18 |
| 7.11. Antidiabetische Wirkung | 19 |
| 7.12. Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit | 19 |
| 7.13. Blutdrucksenkende Wirkung | 19 |
| 7.14. Antiasthmatische Wirkung | 19 |
| 7.15. Antidepressive und anxiolytische Wirkung | 20 |
| 7.16. Östrogene und laktogene Wirkung | 20 |
| 7.17. Antipsoriatische Wirkung | 20 |

| | |
|--|-----------|
| 7.18. Antiinfektiöse und immunmodulatorische Wirkungen | 20 |
| 7.19. Antiparasitäre Wirkung | 20 |
| 7.20. Toxikologische Untersuchungen | 21 |
| 7.20.1. Biochemische und histopathologische Veränderungen | 21 |
| 7.20.2. Schutz vor genotoxischer und mutagener Wirkung | 22 |
| 8. Humanpharmakologische Studien | 22 |
| 8.1. Zentrale Wirkungen | 22 |
| 9. Klinische Studien | 23 |
| 9.1. Bei Diabetes mellitus | 23 |
| 9.2. Bei Bluthochdruck | 24 |
| 9.3. Bei Hyperlipidämie | 24 |
| 9.4. Bei Auto-Immunerkrankungen | 25 |
| 9.4.1. Rheumatoide Arthritis | 25 |
| 9.4.2. Hashimoto Thyroiditis | 25 |
| 9.4.3. Vitiligo | 26 |
| 9.4.4. Psoriasis und Neurodermitis | 26 |
| 9.5. Bei allergischen Erkrankungen | 27 |
| 9.5.1. Asthma bronchiale | 28 |
| 9.5.2. Rhinitis | 29 |
| 9.5.3. Ekzem | 29 |
| 9.6. Bei Arthrose | 30 |
| 9.7. Bei Krebserkrankungen | 31 |
| 9.8. Bei therapieresistenten Krampfanfällen in der Pädiatrie | 31 |
| 9.9. Bei funktioneller Dyspepsie | 31 |
| 9.10. Bei klimakterischen Beschwerden | 31 |
| 9.11. Bei rezidivierender Mastalgie | 31 |
| 9.12. Bei toxischer Lungenschädigung | 32 |
| 9.13. Bei Akne | 32 |
| 9.14. Bei Unfruchtbarkeit | 32 |
| 9.15. Bei Drogenabhängigkeit | 32 |
| 9.16. Bei bakteriellen und viralen Infektionen | 32 |
| 9.17. Bei Nematoden | 33 |
| 10. Literatur | 34 |

1. Zusammenfassung

Seit dem Altertum wird der Schwarzkümmel, auch «Gold der Pharaonen» genannt, als Heilmittel geschätzt. Der Wirkstoff besitzt vorbeugende und heilende Wirkungen. Am besten untersucht ist der Schwarzkümmel bei den «Wohlstands-Krankheiten» Diabetes mellitus, Hypertonie und Hyperlipidämie. In zusammenführenden Studien senkte Schwarzkümmel den erhöhten Nüchtern-Blutzucker und das glykierte Hämoglobin. Die Ansprechbarkeit auf Insulin nahm zu. Der systolische und diastolische Blutdruck war nach 8 Wochen um etwa 3 mmHg gesunken. Das Gesamt-Cholesterin nahm um 16 mg% ab, das LDL-Cholesterin um 14 mg% und die Triglyzeride um 21 mg%. Das HDL-Cholesterin wurde nicht beeinflusst. Doch müssen Studien mit einem beweisenden Studiendesign die Wirkgrößen bei den «Wohlstands-Krankheiten» bestätigen und prüfen, ob Schwarzkümmel das kardiovaskuläre Risiko senkt.

Vielversprechend sind die Ergebnisse der Studien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, Hashimoto-Thyreoiditis und Vitiligo, welche die Wirksamkeit bei Autoimmunerkrankungen demonstrieren. Studien bei Patienten mit Asthma bronchiale, Heuschnupfen und atopischem Ekzem weisen auf die antiasthmatische und antiallergische Wirkung des Schwarzkümmels hin. Die Studienlage bei Patienten mit Arthrose, Krebskrankheiten und bei Kindern mit epileptischen Anfällen ist unzureichend, obwohl tierexperimentelle Untersuchungen Hinweise auf Wirksamkeit bei diesen Indikationen geben.

Je eine Hinweis gebende Studie liegt bei Dyspepsie, klimakterischen Beschwerden, rezidivierender Mastalgie, toxischer Lungenschädigung, Akne, Unfruchtbarkeit bei Männern und Drogenabhängigkeit vor. Auch diese Indikationen werden durch experimentelle Ergebnisse untermauert. Tiermodelle zur Alzheimer-Demenz und zum Morbus Parkinson weisen darauf hin, dass der Schwarzkümmel auch bei neurodegenerativen Erkrankungen eine Therapieoption sein könnte. Nicht zu unterschätzen ist bei der weltweit zunehmenden Resistenzentwicklung die potente antibakterielle und antiparasitäre Wirkung des Schwarzkümmel-Wirkstoffs.

2. Einleitung

Nigella sativa ist eine einjährige krautige Pflanze aus der Familie der Hahnenfussgewächse (Ranunculaceae), die in Süd-, Südwest-Asien heimisch ist, heute aber auch in den Mittelmeer-Ländern und in Mitteleuropa kultiviert wird (Abb. 1). Die charakteristischen, bis 55 mm langen Samen (Abb. 2) haben einen starken, sehr angenehm aromatischen Geruch mit Assoziation an Anis, Oregano, Muskat, Pfeffer und Kampfer. Anfangs schmeckt der Samen schwach bitter, später scharf und würzig mit süßlicher und nussiger Komponente. Die Samen enthalten bis 2,5% ätherisches Öl mit den Leitsubstanzen p -Cymen (36%), Thyminoquinon (11%) und α -Thujen (10%). Ausserdem enthalten die Samen Karotine, sowie fettes Öl mit einfach und vor allem mehrfach ungesättigten Fettsäuren. In kaltgepresstem Öl betrug der Gehalt an Linolsäure 55%, an Ölsäure 24%, und an Palmitinsäure 15% (Ibrahim et al., 2017). Charakteristisch ist der hohe Anteil an β -Tocotrienol (etwa 1200 mg/100 g kalt gepresstem Öl) und γ -Tocotrienol (etwa 200 mg/100 g Öl). Darüber hinaus enthalten die Samen Phenole, Sterole, Alkaloide (z.B. das Indazol-Alkaloid Nigellicin) und Saponine (z.B. α -Hederin, das auch wirksamkeitsmitbestimmend ist) (Hassanien et al., 2015).

Luft, Wärme und Licht haben einen wesentlichen Einfluss auf den Wirkstoffgehalt der Samen (Ahamad Bustamam et al., 2017). Schwarzkümmel enthält die Spurenelemente Zink, Chrom, Vanadium, Mangan und Selen, die Elemente Magnesium, Kalzium, Kalium, Natrium und Barium (Sium et al., 2016). Pro kg Samen sind 15,4 mg Vitamin B₁ (Thiamin), 57 mg Niacin (Nicotinsäure), 5 mg Vitamin B₆ und 160 μ g Folsäure enthalten (Khan, 1999).



Abb. 1

Blüten des Schwarzkümmels (Nigella sativa)
(modifiziert nach Hassanien et al., 2015)



Abb. 2

Nigella sativa Samen
(modifiziert nach Hassanien et al., 2015)

Im «Alten Ägypten» wurde das Öl aus den Samen des Schwarzkümmels auch als «Gold der Pharaonen» bezeichnet. Seine Heilwirkung ist auf Papyrusrollen dokumentiert. Schwarzkümmel war sowohl Bestandteil der persisch-arabischen wie der antiken griechisch-römischen Heilkunde. Die Heilkraft des Schwarzkümmels ist in allen Weltreligionen verankert. In der Bibel wird der Schwarzkümmel «Ketzah» genannt. Es war Brauch, die Samen des Schwarzkümmels auf Fladen zu streuen. Die Samen wurden auch gegen Blähungen, bei Atembeschwerden und bei Wurmbefall im Darm gekaut. Im Islam wurde der Schwarzkümmel vom Propheten Mohammed als Heilmittel empfohlen. Im Mittelalter wurden die alten medizinischen Schriften in den Klöstern übersetzt und so fand der Schwarzkümmel Eingang in die traditionelle Medizin Europas, doch er geriet zunehmend in Vergessenheit. Erst die neuen Forschungsergebnisse erklären den wiedergeborenen Hype um den Schwarzkümmel, vor allem um das aus den Samen gewonnene Öl.

3. Dosierung

Aus den durchgeführten klinischen Studien ergibt sich eine Tagesdosis von bis zu 3 Gramm Schwarzkümmel-Samen oder -Samenöl (Tabellen 1 und 2).

Tabelle 1

Die in das Review von Mohtashami und Entezari (2016a) einbezogenen Studien (Laufzeit > 4 Wochen) mit den untersuchten Tagesdosen.

| Autor | Jahr | Design | Dauer | Patienten | Tagesdosis | Ergebnisse |
|----------------|-------|---------|-------|-------------------------------|-------------|--|
| Najmi* | 2007 | rko | 6 Wo | 161 mit MetS | 5 ml | sign Abnahme: LDL, nBZ. Zunahme: HDL. Unv: Gewicht, Chol, TG, Bauchumfang |
| Najmi | 2008 | ko | 6 Wo | 60 mit MetS | 5 ml | sign Abnahme: Chol, LDL, nBZ. Unv: TG, HDL, nBZ, Bauchumfang |
| Dehkordi | 2008 | db, rko | 8 Wo | 108 Hypertoniker | 200, 400 mg | sign Abnahme: Bdsys und Bddias. Unv: Gewicht, TG, HDL. |
| Qidwai | 2009 | db, rko | 6 Wo | 123 mit Hypercholesterinämie | 1 g | Unverändert: Lipide, nBZ, BMI, RR, Bauchumfang |
| Datau | 2010 | db, rko | 3 Mo | 40 übergewichtige Männer | 3 g | sign Abnahme: Gewicht, Bauchumfang. Unv: BD, nBZ, Lipide, HS, CRP, AN, T |
| Mohtashami* | 2011 | db, rko | 2 Mo | 70 Gesunde | 5 ml | sign Abnahme: nBZ, HbA1C |
| Haque* | 2011 | rko | 6 Wo | 60 mit MetS | 5 ml | Unverändert: Gewicht |
| Sabzghabae | 2012 | db, rko | 4 Wo | 74 mit Hypercholesterinämie** | 2 g | sign Abnahme: Chol, TG, LDL. Unv: HDL, nBZ |
| Najmi* | 2012 | rko | 8 Wo | 80 Diabetiker | 500 mg | sign Abnahme: nBZ, BZ 2-Std-postprandial, HbA1C, LDL. Unv: TG, HDL. |
| Shah* | 2012 | ko | 6 Wo | 159 mit MetS | 500 mg | sign Abnahme: LDL, nBZ. Zunahme: HDL. Unv: Gewicht, Chol, TG, BD, Bauchumfang |
| Elrehany* | 2012 | ko | 8 Wo | 55 mit Hypercholesterinämie | 900 mg | sign Abnahme: BD, Chol, LDL. Zunahme: HDL. |
| Ahmed* | 2012 | ko | 6 Mo | 66 Diabetiker | Tee aus 5g | sign Abnahme: nBZ, Chol, LDL, TG. Zunahme HDL. |
| Fallah Huseini | 2013 | db, rko | 8 Wo | 70 Gesunde | 5 ml | sign Abnahme: Bdsys und Bddias |
| Hoseini | 2013 | db, rko | 3 Mo | 70 Diabetiker | 5 ml | sign Abnahme: nBZ, BZ 2-Std-postprandial, HbA1C, BMI, Chol. Unv: TG, LDL, HDL |
| Najmi* | 2013 | rko | 8 Wo | 90 mit MetS | 500 mg | sign Abnahme: Bdsys und Bddias. |
| Ibrahim | 2014a | rko | 2 Mo | 35 Frauen mit MetS | 1 g | sign Abnahme: Chol, TG, LDL, nBZ. Anstieg: HDL. Unv. Gewicht |
| Ibrahim | 2014b | rko | 2 Mo | 37 Frauen (Postmenopause) | 1 g | sign Abnahme: Chol, TG, LDL, nBZ. Unv: HDL, RR |

**und Statin-Therapie *Literaturstelle lag nicht vor, Details aus Mohtashami und Entezari (2016a)

AN Adiponektin

BD Blutdruck

BMI Body-Mass-Index

Chol Gesamt-Cholesterin

CRP C-Reaktives Protein

db doppelblind

dias diastolisch

HbA1C glykolisiertes Hämoglobin

HDL HDL-Cholesterin

HS Harnsäure

LDL LDL-Cholesterin

MetS metabolisches Syndrom

Mo Monate

nBZ nüchtern-Blutzucker

rko randomisiert kontrolliert

sign signifikante

sys systolisch

T Testosteron

TG Triglyzeride

Unv Unverändert

Wo Wochen

Tabelle 2

Die in das Review von Sahebkar et al., 2016b einbezogenen Studien. Die Details der Studien von Qidwai, Sabzghabae, Datau, Decordi, Hosseini und Ibrahim sind in der Tabelle 1 enthalten.

| Autor | Jahr | Design | Dauer | Patienten | Tagesdosis | Ergebnisse |
|--------------|-----------|---------|-------|-----------------------------|--------------|---|
| Qidwai | Tabelle 1 | | | | | |
| Sabzghabae | Tabelle 1 | | | | | |
| Datau | Tabelle 1 | | | | | |
| Decordi | Tabelle 1 | | | | | |
| Amini* | 2011 | db, rko | 8 Wo | 70 mit Hypercholesterinämie | 5 ml | sign Abnahme Chol, LDL TG, nBZ, HbA1c. |
| Bin Sayeed | 2013 | rko | 9 Wo | 40 Gesunde | 1 g | Unv: Chol, LDL, TG, HDL, Atherogener Index, CK-MB. |
| Hosseini | Tabelle 1 | | | | | |
| Hadi* | 2015 | | | | | |
| Farzaneh | 2014 | db, rko | 8 Wo | 20 Frauen mit Übergewicht | 2 g | sign Abnahme Chol, TG, LDL, BMI. Anstieg HDL. |
| Latiffah | 2014 | ko, co | 12 Wo | 69 Frauen (Perimenopause) | 1,6 g | sign Abnahme LDL. Unv: Chol, HDL, TG, nBZ, BMI, BD. |
| Ibrahim | Tabelle 1 | | | | | |
| Ibrahim | Tabelle 1 | | | | | |
| Fatima* | 2014 | | | | | |
| Moeen-Ud-Din | 2014 | ko | 6 Wo | 90 mit Hyperlipidämie | 2 Tee-löffel | sign Abnahme LDL. Anstieg HDL, beide geringer als unter Niacin. |
| Amin | 2015 | db, rko | 8 Wo | 250 mit MetS | 1,5 g | sign Abnahme Chol, TG. Unverändert nBZ, LDL, HDL. |
| Heshmati | 2015 | db, rko | 12 Wo | 72 mit Diabetes Typ 2 | 3 g Öl | sign Abnahme nBZ, HbA1c, LDL. |
| Mahdavi | 2015 | db, rko | 8 Wo | 90 Frauen mit Übergewicht | 3 g | sign Abnahme Gewicht, Bauchumfang, TG, VLDL |

*Literaturstelle lag nicht vor, Details aus Sahebkar et al., 2016b

BD Blutdruck

BMI Body-Mass-Index

Chol Gesamt-Cholesterin

CK-MB Creatinin kinase MB (spezifisch für Herzinfarkt)

co cross-over

db doppelblind

dias diastolisch

HbA1c glykolisiertes Hämoglobin

HDL HDL-Cholesterin

LDL LDL-Cholesterin

MetS metabolisches Syndrom

Mo Monate

nBZ nüchtern-Blutzucker

rko randomisiert kontrolliert

sign signifikante

sys systolisch

TG Triglyzeride

Unv Unverändert

Wo Wochen

4. Unerwünschte Wirkungen

In den Studien wurde nur gelegentlich über Juckreiz oder Übelkeit berichtet (Farhangi et al., 2016). In einer Studie kam es zu einem geringen Abfall des Blutzuckers, der nicht zum Therapieabbruch führte (Barakat et al., 2013). Selten ist das Auftreten allergischer Hautreaktionen bis hin zu toxischen Hautnekrosen (Nosbaum et al., 2011 Bonhomme et al., 2017). Bei lokaler Anwendung kann eine Kontaktallergie auftreten (Steinmann et al., 1997, Zedlitz et al., 2002, Gelot et al., 2012).

Trotz der bekannten nieren- und neuroprotektiven Wirkung des Schwarzkümmels liegen folgende Kasuistiken vor: (i) bei einer Diabetikerin trat nach Einnahme von 2 bis 2,5 g Schwarzkümmel pro Tag zusätzlich zu ihrer Medikation ein akutes Nierenversagen auf; (ii) bei einer Patientin im Koma fanden sich im MRI Veränderungen der grauen Substanz, die auf die Einnahme eines Schwarzkümmel-Präparats zurückgeführt wurde (Traibi et al., 2013).

Eine zentrale Wirkung mit Beeinflussung der Reaktionszeit ist nach Einnahme von 500 mg Schwarzkümmel-Öl nicht zu erwarten. Dies geht aus einer Studie an 160 Medizinstudenten hervor, bei der psychomotorische Messparameter vor der Einnahme bis 3 Stunden nach der Einnahme dokumentiert wurden (Al-Gareeb et al., 2015).

5. Interaktionen

Um Wechselwirkungen von Schwarzkümmel mit über die Zytochrom-Untereinheit CYP2D6-vermittelte O-Demethylierung und die CYP3A4-vermittelte N-Demethylierung von Dextromethorphan (DEX) zu Dextrorphan (DOR) und 3-Methoxymorphinan (3-MM) zu untersuchen, erhielten 4 freiwillige Versuchspersonen 30 mg DEX oral (Phase I) und über 7 Tage 30 mg DEX plus 5 g Schwarzkümmel-Samen pro Tag (Phase II). Die Enzymaktivitäten wurden aus dem 8-Stunden-Harn errechnet. Die Verhältnisse DEX zu DOR und DEX zu 3-MM stiegen nach der Einnahme der Schwarzkümmel-Samen um den Faktor 127 bzw. 1,6. Dies lässt darauf schließen, dass der Schwarzkümmel-Wirkstoff diese Enzymaktivitäten hemmt (Al-Jenoobi et al., 2010).

Bei Ratten, die mit einer *Nigella*-Zubereitung behandelt wurden, hemmte der Schwarzkümmel-Wirkstoff die CYP2D mRNA in den Lebermikrosomen (Al-Jenoobi et al., 2010, 2014).

Thymoquinon hemmte bei Kaninchen CYP1A2 und CYP3A4, aber nicht CYP2E1. Die Phase II-Enzyme Glutathion-S-Transferase und Glutathion-Peroxidase wurden nach Gabe hoher Dosen der Leitsubstanz induziert, während das Gesamt-Glutathion nicht beeinflusst wurde (Elbarbry et al., 2012).

Auch bei Ratten erhöhte die gleichzeitige Gabe von Thymoquinon und Glibenclamid die Glibenclamidkonzentrationen im Serum und senkte die Expression von CYP3A2 und CYP2C 11 in der Leber, was auf einen synergistischen Effekt weist (Ahmad et al., 2015). Die dosisabhängige Hemmung von CYP2C 11 weist auf eine Interaktion mit Tolbutamid (Korashy et al. 2015) hin. Lipophile Extrakte aus Schwarzkümmel-Samen erhöhten bei Ratten die Bioverfügbarkeit von Amoxicillin. Es wurde vermutet, dass die intestinale Resorption von Amoxicillin gesteigert wird (Ali et al., 2012). Bei Beagle-Hunden wurde die Pharmakokinetik von Euphyllin durch Thymoquinon nicht beeinflusst (Al-Jenoobi et al., 2015), während die Serumkonzentrationen von Sildenafil (Al-Mohizea et al., 2015) und Phenytoin (Alkharfy et al., 2013) signifikant reduziert wurden. Bei Kaninchen wurden durch Thymoquinon die Serumkonzentrationen von Cyclosporin signifikant verringert (Al-Jenoobi et al., 2013).

Eine *In vitro*-Untersuchung weist darauf hin, dass Schwarzkümmel auch mit CypA1 interagiert (Liu et al., 2013). Doch können *In vitro*-Ergebnisse und auch die Ergebnisse der Tierversuche nicht auf den Menschen übertragen werden und müssen für jedes Substrat in humanpharmakologischen Studien geprüft werden. Topisch zusammen mit anderen Wirkstoffen verabreicht, wirkt Schwarzkümmel-Samenöl als Drug-Enhancer, d.h. es erhöht die Penetration anderer Wirkstoffe durch die Haut (Amin et al., 2008). Zu Drug-Enhancern zählen auch Phenole und Capsaicin (Davidson et al., 2016).

6. Untersuchungen ausserhalb des Organismus

Ältere Studien wurden nur berücksichtigt, wenn die Wirkung ab 2016 nicht untersucht wurde.

6.1. Antientzündliche und antioxidative Wirkung

Ein Reporter-Gen ist ein Gen, mit Hilfe dessen bestimmte Qualitäten und Effekte anderer Gene demonstriert werden können. Als Mass für die Aktivierung gilt die Expression von Reporter-Enzymen, fluoreszenten Reporter-Proteinen oder detektierbaren Antigenen. Mit Hilfe des Luciferase Reporter-Gene-Assays konnte gezeigt werden, dass Thymoquinon die Transkriptionsfaktoren und die Phosphorylierungsmuster von Signal-Proteinen wie «activator protein (AP)-1» und «nuclear factor (NF)-κB» beeinflusst und dass das Enzym «interleukin-1 receptor-associated kinase 1» bei diesem Prozess eine Rolle spielt (Hossen et al., 2017). In Mikroglia-Zellen hemmte Thymoquinon die LPS-induzierte Entzündung über den NF-κB-Signalweg und Nrf2/ARE. Der Transkriptionsfaktor Nrf2 (NF-E2-related factor 2) bindet an ARE (antioxidant responsive element).

Die Aktivierung von Nrf2/ARE schützt die Zellen vor oxidativem Stress bzw. stressinduziertem Zelltod, wodurch die NF-κB-vermittelte Entzündung der Neuronen gehemmt wird (Velagapudi et al., 2017a). Thymoquinon reduzierte die intrazelluläre Produktion von Sauerstoff-Radikalen vermutlich durch Hemmung des «p40phox»- und des «gp91phox»-Proteins. LKB1- und Phospho-AMPK-Proteine stiegen an. Im Zellplasma nahm das SIRT1-Protein ab. Es akkumulierte im Zellkern wie auch NAD⁺. Die antientzündliche Wirkung von Thymoquinon liess sich durch Hemmung der Expression von AMPK und SIRT1 unterdrücken (Velagapudi et al., 2017b). Die antioxidative Wirkung von Thymoquinon wurde in verschiedenen *In vitro*-Modellen belegt (Cobourne-Duval et al., 2016, Ismail et al., 2016, Park et al., 2016).

An isolierten Makrophagen von Mäusen und Monozyten von Menschen hemmte Thymoquinon die mit Lipopolysaccharid (LPS) stimulierte Expression von Stickoxid (NO), Stickoxid-Synthase (iNOS), Tumornekrosefaktor (TNF)-α, Cyclooxygenase (COX)-2 und Interleukin (IL)-6 und IL-1β (Hossen et al., 2017).

An isolierten Ohrknorpelzellen von Kaninchen dagegen wurde die Bildung von Sauerstoffradikalen stimuliert und die Expression von COX-2 und Prostaglandin E2 induziert. Dies ging mit einem Verlust an Kollagen Typ 2 und einer Abnahme von Chondroitinsulfat-Proteoglykan einher (Yu et al., 2015). An isolierten menschlichen Leukozyten hemmte Thymoquinon auch die Lipoxygenase (Maucher et al., 2017).

6.2. Antiproliferative Wirkung

Verschiedene Zubereitungen aus dem Schwarzkümmel besitzen *in vitro* bei verschiedenen Krebszellen eine antiproliferative, pro-apoptotische, anti-oxidative, cytotoxische, anti-mutagene, anti-metastatische und eine die natürlichen Killerzellen stimulierende Aktivität. Dabei wirkt der Schwarzkümmel-Wirkstoff hauptsächlich über iNOS. Die Studien dazu sind in einem Review zusammengefasst (Majdalawieh und Fayyad, 2016). Die Leitsubstanz des Schwarzkümmel-Öls (Thymoquinon) ist wesentlich an der antioxidativen und antiproliferativen Wirkung beteiligt (Khan et al., 2017, Majdalawieh et al., 2017, Taha et al., 2016, Relles et al. 2016, Elkhoely et al., 2015). *In vitro* hemmte Thymoquinon die «polo-like kinase 1», welche bei Krebspatienten vermehrt exprimiert wird. Wie andere Zytostatika wirkt es alkylierend (Normandin et al., 2016), aber auch Saponine aus Schwarzkümmel-Samen sind an der antiproliferativen Wirkung beteiligt (Elkady et al., 2015).

Thymoquinon verstärkte die Wirkung der MicroRNA-34a auf die Expression von Proteinen wie TWIST1, SLUG und ZEB1/2 sowie NOTCH1 in Brustkrebszellen, wodurch die Bildung von Metastasen gehemmt wird (Imani et al. 2017). Auf molekularer Ebene wird dies über «epithelial to mesenchymal transition-inducing»-Transkriptionsfaktoren vermittelt. An isolierten Brustkrebszellen stimulierte Thymoquinon die Expression der p53-Proteine, welche die Apoptose fördern (Dastjerdi et al., 2016) und verstärkte die durch Tamoxifen induzierte Apoptose (Ganji-Harsini et al., 2016).

An isolierten Leukämiezellen hemmte Thymoquinon dosisabhängig die DNA Methyltransferase-1 (IC₅₀ 30 nM). Dadurch dissoziiert der Sp1/NF-κB-Komplex von diesem Promoter und in der Folge nahmen die DNA-Methylierung und die Zellkoloniebildung ab. Durch Aktivierung der Caspasen kam es vermehrt zur Apoptose (Pang et al., 2017). An isolierten Neuroblastom-Zellen von Mäusen hemmte die Leitsubstanz die Adhäsion und die Migration der Zellen, regulierte die Expression der MMP-2- und MMP-9-Proteine sowie die von NF-κB (p65) über die mitochondrialen RNAs herunter, ohne die Expression anderer Gene zu beeinflussen (z.B. von N-Myc) (Arumugam et al., 2016).

Thymoquinon hemmte das Wachstum und die Invasion von Glioblastomzellen. Die Zell-Apoptose wurde durch den Abbau von Tubulin und die Hemmung der 20 S-Proteasome, Telomerase, «focal Adhesion kinase», der Metalloproteinasen und durch Autophagie induziert (Abb. 3, Elmaci und Altinoz, 2016). Thymoquinon intensiviert an isolierten Glioblastomzellen die apoptotische Wirkung des Zytostatikums Temozolomid (Khazaei und Pazhouhi, 2017). An isolierten Kolonkrebszellen intensiviert die Leitsubstanz die antiproliferative Wirkung von Topotecan, senkte dessen toxische Wirkung (Khalife et al. 2016) und verstärkte die Wirkung von Cisplatin (Zhang et al., 2016). Letzteres auch bei Brustkrebszellen (Wilson et al., 2015) und Lungenkrebszellen (Jafri et al., 2010). Bei Irinotecan resistenten Colonkrebszellen führte Thymoquinon dosisabhängig zum Zelltod. Dies wurde caspase-unabhängig über eine vermehrte Membranpermeabilität und vermehrte Expression von JNK und p38 induziert (Chen et al., 2015). An isolierten Osteosarkomzellen verstärkte Thymoquinon die Wirkungen von 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (Sarman et al., 2016), bei therapierefraktären Prostata-Karzinomzellen die zytotoxische und apoptotische Wirkung von Zoledronsäure (Dirican et al., 2014), bei isolierten Pankreaskarzinomzellen die Wirkung von Gemcitabin und Oxaliplatin (Banerjee et al., 2009). Bei isolierten Brustkrebszellen verstärkte Thymoquinon die Wirkung einer Bestrahlung mit 2,5 Gy (Velho-Pereira et al., 2011). Thymoquinon verstärkte die antiproliferative Wirkung von Bortezomib (Siveen et al., 2014) und Doxorubicin (Effenberger-Neidnicht und Schobert, 2011).

Mit Hilfe nanotechnologischer Verfahren kann die Löslichkeit und die Stabilität von Thymoquinon verbessert werden, so dass Krebspatienten von dem optimierten Wirkstoff profitieren könnten (Shaarani et al., 2017).

Neuroprotektive Wirkung

hemmt: $\cdot\text{O}_2$; $\cdot\text{OH}$; $^1\text{O}_2$; iNOS; NO*; ONOO⁻; COX-1; COX-2

stimuliert: Superoxid-Dismutase, Katalase, Glutathion

Anti-Hirntumor-Wirkung

hemmt: Proteasome, Telomerase, Focal Adhesion Kinase, Autophagie*

*bei funktionierender Autophagie haben Krebszellen eine höhere Überlebenschance; sie ist Ursache der Resistenzenentwicklung gegen Chemotherapeutika; durch Hemmung der Autophagie wird Apoptose induziert.

Abb. 3

Wirkungsmechanismus von Thymoquinon im Gehirn (modifiziert nach Elmaci und Altinoz, 2016).

6.3. Immunmodulatorische Wirkung

Die adaptiven Immunreaktionen sind in dem Review von Majdalawieh und Fayyad (2015) zusammengefasst (Tabelle 3). Doch sind die Ergebnisse nicht einheitlich und zum Teil nicht nachvollziehbar. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, den genauen Mechanismus im Immunsystem aufzuklären. Auch eine neuere Studie weist auf die immunmodulatorische Wirkung von Schwarzkümmel und seiner Leitsubstanz und ebenso auf dessen zytotoxische Wirkung hin (Gholamnezhad et al. 2015).

| | |
|---------------------------|---|
| Zelluläre Reaktion | Steigerung der proliferativen Kapazität der Milzzellen und T-Lymphozyten Reaktion der peripheren Monozyten auf allogene Zellen Anstieg der IL-3-Sekretion der Monozyten Keine Beeinflussung der IL-2- und IL-4-Sekretion aus Mono- / Lymphozyten Hemmung der IL-8-Sekretion bei unstimulierten Lymphozyten Stimulation der IL-8-Sekretion stimulierter Lymphozyten Stimulation der CD3+-Lymphozyten Reduktion der Leukozyten, Splenozyten, Neutrophilen und Thrombozyten Erhöhung der Monozyten und Lymphozyten |
| Humorale Reaktion | Abnahme des Antikörper-Titers Hemmung der B-Lymphozyten-Proliferation Abnahme von IgA, IgM und C3 Anstieg des Hämagglutinin-Titers |
| Th1/Th2 Lymphozyten | Anstieg der IL-4- und IL-10-Sekretion der Lymphozyten Hemmung der Ify-Sekretion aus Splenozyten Keine Beeinflussung der IL-2- und IL-4-Sekretion aus Monozyten Anstieg von TNF α aus Lymphozyten Anstieg von Ify in CMV-stimulierten Mäusen Kein Anstieg von Ify in unstimulierten Mäusen Keine Beeinflussung der IL-4, IL-10, Ify-Sekretion aus Milz-Monozyten Anstieg von IL-10, aber nicht IL-4, IL-10, IF γ |
| NK (natural killer cells) | Anstieg der NK-cytotoxischen Aktivität gegen Tumorzellen a) Milz von Mäusen, b) menschliche NK-Zellen Hemmung der NK-cytotoxischen Aktivität in CMV-stimulierten Mäusen Keine Hemmung der NK-cytotoxischen Aktivität in unstimulierten Mäusen |

Tabelle 3

Zusammenfassung der Ergebnisse der adaptiven Immunreaktion (modifiziert nach Majdalawieh und Fayyad (2015)).

6.4. Zellprotektive Wirkung

Die Leber verfügt über ein System nicht-parenchymatöser Zellen (z.B. die Stellatum-Zellen), die über parakrine Signalstoffe (z.B. Wachstumsfaktoren) und Zellkontakte (untereinander, aber auch mit Hepatozyten) verschiedene Funktionen wie Wachstum, Regeneration, Stoffwechsel und Immunaktivität regulieren. *In vitro* hemmte Thymoquinon die durch Tumor-Growth-Factor (TGF)- β und durch Alkohol induzierte Aktivierung der Stellatumzellen. Die Hemmung der Signalkaskade erfolgte über die «AMP-activated protein kinase» (Yang et al., 2016). Weitere Studien zur zellprotektiven Wirkung sind bei Majdalawieh und Fayyad (2016) zusammengefasst.

Im menschlichen Speichel trägt die Aldehyd-Dehydrogenase als antioxidatives Enzym zum Abbau des toxischen Aldehyds bei und damit zur Mundgesundheit. Thymoquinon stimulierte die Aktivität der Aldehyd-Dehydrogenase signifikant. Die Leitsubstanz bildet einen Komplex mit dem Enzym, ohne dessen sekundären Strukturen zu verändern. Dadurch wird die Affinität der Dehydrogenase zum Substrat erhöht und damit seine katalytische Wirkung (Laskar et al. 2017).

6.5. Antidiabetogene Wirkung

Extrakte aus Schwarzkümmel (Auszugsmittel superkritisches Kohlendioxid, Petrolether) und Thymoquinon verstärkten nach akuter und chronischer Applikation auf klonierte Langerhans-Inseln die durch Glukose stimulierte Insulinsekretion mit Anstieg des ATP/ADP Verhältnisses. So könnte der Schwarzkümmel-Wirkstoff auch bei Hyperglykämie die diabetogene Stoffwechsellaage bessern. Hierbei wird auch durch Down-Regulierung von Malonyl-CoA und Acetyl-CoA und durch Stimulierung der Fettsäure-Synthase und der Fettsäuren bindenden Proteine die Umwandlung von Kohlenhydraten zu Fetten stimuliert (Gray et al., 2016). Lipophile Fraktionen aus den Schwarzkümmel-Samen hemmten die α -Glucosidase stärker als Acarbose oder Thymoquinon (Sobhi et al., 2016). Norditerpenoid-Alkaloide tragen zur anti-diabetogenen Wirkung bei (Tang et al., 2017).

6.6. Wirkung auf die glatte Muskulatur

Schwarzkümmel-Öl besass an isolierter Aorta von Ratten eine dosisabhängige muskelrelaxierende Wirkung, die nicht durch NO vermittelt wurde. Das Öl hemmte die spannungsempfindlichen und die den Calciumkanal blockierenden Rezeptoren, was die blutdrucksenkende Wirkung erklärt (Cherkaoui-Tangi et al., 2016). Auch ein wässriger und ein Alkohol-Extrakt hemmten die induzierte Kontraktion der glatten Muskulatur endothelunabhängig durch Hemmung des intrazellulären Kalziumeinstroms (Hebi et al., 2016, Niazmand et al. 2014).

Thymoquinon hemmte die durch Angiotensin II induzierte Proliferation und Migration der glatten Gefäss-Muskelzellen. Auf molekularer Ebene verhinderte die Leitsubstanz die durch Angiotensin II verringerte Expression der p-AMPK-, PPAR γ - und die der «peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α »-Proteine (Pei et al., 2016).

6.7. Wirkung auf die Blutgerinnung

Thymoquinon beeinflusste die normale Blutgerinnung kaum. Aber es normalisierte die durch «tissue factor» oder Entzündung stimulierte Gerinnung signifikant. Die Autoren vermuteten deshalb, dass Thymoquinon vor krebsinduzierten Thrombosen schützen könnte, die über den «tissue factor» und Entzündung getriggert werden (Muralidharan-Chari et al., 2016).

6.8. Antibakterielle Wirkung

Schwarzkümmel-Honig hemmte *in vitro* methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Isolate (N=25) mit einer minimalen Hemmkonzentration (MIC) von 5,5% (v/v) (Hussain et al., 2017).

Aus *In vitro*-Studien, die zwischen 2000 und 2015 veröffentlicht wurden, geht hervor, dass verschiedene gram-positive und gram-negative Bakterien (inklusive ihrer resistenten Stämme) gut auf *N. sativa*-Produkte (Öl oder Extrakte mit lipophilen Auszugsmitteln oder Wasser) ansprachen. Zum Beispiel hemmte *N. sativa* das Wachstum gastrointestinaler Bakterien wie *Salmonella*, *Helicobacter pylori*, und *Escherichia coli*. Lediglich *Listeria monocytogenes* und *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme waren resistent (Bakal et al., 2017). Thymoquinon ist massgeblich an der Wirksamkeit beteiligt, wirkt per se aber auch zelltoxisch (Houdkova et al., 2017, Hariharan et al., 2016).

Im Review nicht berücksichtigt, war die Studie von Ugur et al. (2016), die die MICs (minimalen hemmenden Konzentrationen) von Schwarzkümmel-Öl auf 4 Bakterien-Spezies, 45 methicillinresistente *S. aureus*-Stämme (MRSA) und 77 methicillinresistente koagulasenegative Stämme (MRCoNS) sowie die Zytotoxizität auf Schleimhaut-Fibroblasten untersuchten. Die MIC gegen *Staphylococcus aureus* American Type-Culture-Collection (ATCC) 29213 betrug 0.5 µg/mL, die gegen *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 2 µg/mL, die gegen *Escherichia coli* ATCC 25922 64 µg/mL und die gegen *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 64 µg/mL. Die MICs gegen MRSA und MRCoNS lagen im Bereich <0.25-1.0 µg/mL. Das Öl besass keine toxische Wirkung auf die isolierten Schleimhaut-Fibroblasten. Ein Extrakt (Auszugsmittel Ethanol) war wirksam gegen *Salmonella typhi*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Klebsiella pneumonia*, *Escheria coli*, *Xanthomonas*, *Salmonella heidelberg*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium* und *Escheria coli* (vom Menschen) und die Pilzstämme *Aspergillus niger*, *Entomola*, *Aspergillus flavus*, *Alternaria alternata* wie auch *Penicillium* (Hassan et al., 2016).

Als «Quorum sensing» wird die Fähigkeit von Einzellern bezeichnet, über chemische Kommunikation die Zelldichte der Population messen zu können. Sie erlaubt es den Zellen einer Suspension, bestimmte Gene nur dann zu aktivieren, wenn eine bestimmte Zelldichte über- oder unterschritten wird. Substanzen, die mit dem «Quorum sensing» und der Biofilm-Produktion von Bakterien interagieren, gewinnen zunehmend an Bedeutung. Mit Hilfe von Komplexen aus Zink-Nanostrukturen und Schwarzkümmel-Extrakt gelang es zum Beispiel, das Quorum sensing von *C. violaceum* und *P. aeruginosa* Biosensor-Stämmen zu beeinflussen. Die Biofilm-Produktion von *C. violaceum* 12472, *L. monocytogenes*, *E. coli* etc. wurde durch den Schwarzkümmel-Wirkstoff gehemmt (Al-Shabib et al., 2016).

Thymoquinon hemmte in Konzentrationen von 12,5 bis 25 µg/mL die intrazelluläre Replikation der Tuberkulosebakterien in isolierten Makrophagen und in Konzentrationen von 6,25 bis 12,5 µg/mL die Resistenzentwicklung der Bakterien 72 Stunden nach der Applikation. Die Leitsubstanz hemmte bei mit dem *Mycobacterium tuberculosis* infizierten menschlichen Lungenzellen oder weissen Blutkörperchen die iNOS und pro-inflammatorische Zytokine wie TNF- α und IL-6 (Mahmud et al., 2017). Die Wirkung gegen die 4 anaeroben Bakterien *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Bacteroides fragilis* und *Bacteroides thetaiotaomicron* war aber der von Metronidazol unterlegen (Randhawa et al., 2016).

6.9. Antivirale und antiparasitäre Wirkung

Der Schwarzkümmel-Wirkstoff hemmte selektiv die Replikation des Hepatitis-C-Virus gemessen an der Luciferase-Expression und der viralen RNA-Synthese. Interferon wurde dabei nicht stimuliert (Oyero et al., 2016). Der Antikörper-Titer gegen das Cytomegalievirus war bei Mäusen nach 10 Tagen Behandlung mit Schwarzkümmel-Öl nicht mehr nachweisbar (Salem et al., 2000).

Ein wässriger Extrakt aus Schwarzkümmel-Samen wirkte lethal auf *Blastocystis hominis* (eines Erregers, der Diarrhoe verursacht) (Eida et al., 2016). Verschiedene Schwarzkümmel-Zubereitungen schädigten *in vitro* auch andere Parasiten wie *Trichomonas vaginalis* (Mahmoud et al., 2016) und Saugwürmer (Ullah et al., 2017).

7. Tierexperimentelle Untersuchungen

Ältere Studien wurden nur berücksichtigt, wenn die Wirkung ab 2016 nicht untersucht wurde.

7.1. Antientzündliche und analgetische Wirkung

Erste Versuche, mit in Liposomen eingeschlossenem Schwarzkümmel-Öl, weisen auf eine starke analgetische Wirkung des Öls hin (Rushmi et al., 2017). Im Model der Adjuvans-induzierten Arthritis senkte Thymoquinon die Serumkonzentrationen von HNE, IL-1 β und TNF α wie auch die Marker des Knochenumbaus: alkalische Phosphatase und tartratresistente saure Phosphatase. Im Einklang damit stand die Besserung der Arthritis-Scores (Vaillancourt et al., 2011). Dagegen reduzierte oral verabreichtes kaltgepresstes Schwarzkümmel-Öl (400 mg pro kg) im mit Carrageenan induzierten Rattenpfoten-Ödemtest die Schwellung nicht (Ibrahim et al., 2017). Ebenso war ein Ethanol-Extrakt aus den Samen nach Injektion von Essigsäure der Wirkung von Diclofenac unterlegen (Bashir et al., 2010). Auch bei mit Pristan induzierter Arthritis war die Wirkung des Schwarzkümmel-Öls der Wirkung von Methotrexat gemessen an der Besserung der Arthritis und der Abnahme der mRNA-Expressionen von IFN- γ und IL-17A unterlegen (Hou et al., 2011). Ein Ethanol-Extrakt aus dem Schwarzkümmel hemmte die durch Formalin induzierte Entzündung an den hinteren Pfoten von Ratten zwar nicht so stark wie Diclofenac, dafür hielt die Wirkung

aber länger an (Bashir et al., 2015). Das Endotoxin Lipopolysaccharid (LPS), ein Bestandteil der Aussenmembran Gram-negativer Bakterien, eignet sich zur Provokation von Entzündungsreaktionen. Bei Ratten hemmte ein hydroalkoholischer Extrakt (200 bzw. 400 mg pro kg) die nach 2 Wochen durch LPS induzierte Myokardfibrose. Die Entzündungsparameter im Blut (Interleukin-6 und TNF- α) sowie die MDA hatten ab- und die durch LPS supprimierten Thiol-, SOD- und Catalase-Konzentrationen zugenommen. Histopathologisch waren die entzündlichen Zellinfiltrationen, die kardiale Fibrose und die Kollagenablagerungen durch die Behandlung mit dem Schwarzkümmel-Extrakt gebessert (Norouzi et al., 2017).

Bei Ratten mit induzierter Rhino-Sinusitis besserte Thymoquinon die histopathologischen Veränderungen im selben Ausmass wie eine antibiotische Behandlung (Cingi et al., 2011). Bei induzierter Otitis media nahm nach intraperitonealer Gabe von Thymoquinon die Zahl der Leukozyten in der Submukosa der Paukenblase im selben Ausmass ab wie nach Gabe von Cortison (Gülmez et al., 2017). Im Modell der induzierten Pleuritis bei Ratten verringerte Thymoquinon die Entzündung (Boudiaf et al., 2016).

Bei morphinabhängigen Ratten nahmen nach Gabe von Thymoquinon die Toleranzentwicklung und die Abhängigkeit ab (Hosseinzadeh et al., 2016). Auf molekularer Ebene hemmte Schwarzkümmel-Öl die durch Morphin induzierte Überproduktion von NO und von oxidativen Stress-Markern (Abdel-Zaher et al., 2010).

7.2. Antikancerogene Wirkung

Verschiedene Zubereitungen aus dem Schwarzkümmel verhinderten das Tumorwachstum und die Metastasierung, z.B. bei Hautkrebs, mit durch Methylcholanthren induzierten Sarkomen, Kolonkrebs, Brustkrebs und Leberkrebs. Die tierexperimentellen Studien hierzu sind in einem Review zusammengefasst (Majdalawieh und Fayyad, 2016). Beim durch Azoxymethan induzierten Kolonkrebs bei Ratten verstärkte Thymoquinon die 5-Fluorouracil-Wirkung auf die Hemmung des Tumorwachstums und die Anzahl hypertropher aberranter Krypten. Auf molekularer Ebene ging dies mit einer Suppression der krebsfördernden Mediatoren wie Wnt (ein Wachstumsfaktor), β -catenin, NF- κ B, COX-2, iNOS, VEGF («vascular endothelial growth factor»), der TBARS («thiobarbituric acid-reactive species») und einer Hochregulierung der Expression der antitumoralen Botenstoffe DKK-1, CDNK-1A, TGF- β 1, TGF- β RII, Smad4, and GPx (Glutathionperoxidase) einher (Kensara et al., 2016). Bei Mäusen mit induziertem Brustkrebs verstärkte Thymoquinon die Wirkung von Cisplatin, es stimulierte NF- κ B, verstärkte aber die Aszites-Bildung (Wilson et al., 2015). Im Mäuse-Modell zum Magenkrebs verstärkte Thymoquinon die Wirkung von 5-Fluorouracil durch Stimulierung von Caspase-3 und Caspase-9 (Lei et al., 2012a) und bei induziertem Pankreaskrebs die Wirkungen von Gemcitabin und Oxaliplatin (Banerjee et al., 2009).

Durch intravenöse Applikation von bis zu 15 mg Thymoquinon pro kg verringerte sich bei Mäusen mit Leukämie die Splenomegalie und das Wachstum der Leukämiezellen in Lunge und Leber (Pang et al., 2017). Bei Mäusen mit induziertem multiplem Myelom verstärkte Thymoquinon die Wirkung von Bortezomib. Dies korrelierte mit Markern des Überlebens und der Angiogenese (Ki-67, VEGF, Bcl-2 und p65-Expression) (Siveen et al., 2014).

7.3. Organprotektive Wirkung

Die protektive Wirkung von Zubereitungen aus Schwarzkümmel auf verschiedene Schadstoffe ist im Review von Majdalawieh und Fayyad (2016) zusammengefasst. Neuere Studien sind in der Folge gelistet:

7.4. Neuroprotektive Wirkung

Schwarzkümmel-Extrakt verhinderte eine Schädigung der Hippocampus-Region im Gehirn nach Induktion einer Schilddrüsen-Unterfunktion mit Propylthiouracil während der neonatalen und juvenilen Wachstumsphase bei Ratten (Asiaei et al., 2017).

Das bei Ratten durch eine 20-minütige Ligatur der A. carotis induzierte Hirnödeme und Infarktvolume hatte nach Gabe von 20 mg eines wässrigen Schwarzkümmel-Extrakts pro kg stärker abgenommen als nach Gabe der halben Dosis. Der Extrakt verringerte die ischämiebedingte Abnahme der Gen-Expression von VEGF (Marker der zerebralen Angiogenese) und des «hypoxie-induzierten Faktors» und senkte die Aktivität von MMP-9 (Soleimannejad et al., 2017). Bei ischämischer Rückenmarksschädigung besserte Thymoquinon funktionelle, biochemische, histologische und ultrastrukturelle Veränderungen (Gökçe et al., 2016).

Nach intraperitonealer Injektion eines Methanolextrakts aus Schwarzkümmel (2,5 g pro kg) über 8 Tage hatten bei Ratten in diversen Hirnregionen (Hypothalamus, Cortex, Striatum, Hippocampus und Thalamus) die Konzentrationen verschiedener Neurotransmitter (Aspartat, Glutamat, Glyzin und γ -Aminobuttersäure) mehr oder weniger zu- oder abgenommen. Da bei neurodegenerativen Erkrankungen das Neurotransmitter-Gleichgewicht gestört ist, könnte dieses Ergebnis auf eine positive Beeinflussung bei neurodegenerativen Erkrankungen hinweisen (El-Naggar et al., 2017).

Bei Ratten können durch tägliche intraperitoneale Verabreichung von Scopolamin (1 mg/kg) über eine Woche ebenso wie durch tägliche Gabe von 20 mg Cannabis pro kg per os die motorischen und kognitiven Funktionen herabgesetzt werden. Dies geht im Morris-Wasserlabyrinth-Test mit einer grösseren Latenz bis zum Merken der räumlichen Positionen und mit Angstverhalten einher sowie mit Läsionen an Neuronen des Kleinhirns und des Hippocampus. Die im Anschluss durchgeführte Behandlung mit 1 ml Schwarzkümmel-Öl pro kg über 15 Tage besserte die motorischen und kognitiven Dysfunktionen und besserte das Angstverhalten gemessen an Eintritt in offene Arme und dem Überqueren von Linien. Auch die histopathologischen Veränderungen waren nach der Behandlung mit dem Öl geringer ausgeprägt. Die Autoren schlossen aus dem Ergebnis, dass Schwarzkümmel-Öl durch Cannabis induzierte Psychosen und toxische Reaktionen bessern könnte (Imam et al., 2016).

Um zu untersuchen, welche Rolle die Neurotransmitter Serotonin (5-HT) und Dopamin (DA) im Wirkungsmechanismus der nootropen und anxiolytischen Wirkung von Schwarzkümmel spielen, wurden Ratten 5 Wochen mit Schwarzkümmel-Öl (0,1 und 0,25 ml pro kg) behandelt. Im Vergleich zu den Kontrolltieren stieg unter Schwarzkümmel-Öl dosisabhängig das Lernverhalten und die Gedächtnisfunktion an, wobei im Wasserlabyrinth (Morris Water Maze) die auf den offenen Armen gemessene Zeit der Tiere aber inkonsistent war. Das Angstverhalten wurde nicht beeinflusst. Im Gehirn fand sich ein Anstieg der Abbauprodukte von Dopamin und Serotonin (Cheema et al. 2016).

Bei Ratten können durch in die Hirnrinde injiziertes Penicillin Krampfanfälle ausgelöst werden. Thymoquinon besass in diesem Modell eine antiepileptische Wirkung (Beyazcicek et al., 2016). Im Status epilepticus werden Sauerstoffradikale gebildet, die zur krampfinduzierten Hirnschädigung beitragen. Bei Ratten erhöhte eine Vorbehandlung mit Thymoquinon die Latenz bis zum Auftreten des durch Lithium und Pilocarpin induzierten Status epilepticus. Ausserdem war die Schwere des Anfalls im EEG gemessen an der Racine-Skala signifikant geringer. Im «Passive-Avoidance-Memory-Test» waren das Lernverhalten und die Gedächtnisfunktion verbessert. Die oxidativen Stressparameter hatten abgenommen. Auf molekularer Ebene ging dies mit einer vermehrten Expression von Nrf2, HO-1-Proteinen und der Superoxid-Dismutase im Hippocampus einher (Shao et al., 2017, 2016). Zuvor hatte die Gruppe im selben Modell die Wirkung von Thymoquinon auf die Entzündung im Status epilepticus untersucht. Die Besserung der Krampfanfälle war von einer Downregulierung der Expression von COX-2 und TNF- α im Gehirn begleitet, was darauf weist, dass die Krampfaktivität mit der Entzündungskaskade in Zusammenhang steht (Shao et al. 2016). Die Reduktion der proinflammatorischen Zytokine im Status epilepticus ging mit einer Reduktion der Micro-RNA-146a-Expression einher (Luo et al., 2017).

Als «Kindling» wird in der Neurologie die fortschreitende Zunahme neuronaler Antworten auf eher seltene und schwache Stimulationen von Gehirnarealen bezeichnet. Dies ist entweder eine lokale Reaktion oder wird durch entfernte Hirnareale verursacht. Es wird vermutet, dass das Kindling-Konzept bei der Epilepsie eine Rolle spielen könnte: Ein in der Schwere zunehmender Verlauf legt die Existenz eines Mechanismus nahe, der kurz andauernde neuronale epileptische Entladungen (die blande verlaufen) mit langfristigen Veränderungen der Nervenzellen beantwortet, die schliesslich in epileptischer Fokusbildung und Anfällen münden (sogenannte «Epileptisierung des Gehirns»).

In Analogie hierzu wird auch für die Entstehung von affektiven Störungen (Depressionen, bipolaren Störungen, Manien) das Phänomen des Kindlings diskutiert. Im Tiermodell mit durch intermittierend applizierten subkonvulsiven Dosen von Pentylentetrazol induziertem Kindling wurde die Wirkung eines Methanol-Extrakts aus Schwarzkümmel (10 mg pro kg) untersucht. Unter der Kindling-Provokation mit und ohne Schwarzkümmel-Extrakt nahm die Anzahl der Neurone, die GABAA Rezeptoren exprimierten, im Hippocampus und in der Hirnrinde zu. Die Dichte der Neurone in der Hirnrinde nahm zu. Unter der Schwarzkümmel-Behandlung nahm die Anzahl apoptotischer Neurone in der Hirnrinde ab. Im abschliessend induzierten Krampfanfall fand sich weder ein Unterschied in der Latenz bis zum Auftreten noch in der Schwere des Anfalls. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu anderen Ergebnissen mit einem anderen Studiendesign und bedarf weiterer Klärung (Meral et al., 2016).

Auch im Gehirn gibt es Andockstellen für Insulin. Bei Ratten mit induziertem Diabetes mellitus senkte die Gabe von 2 ml Schwarzkümmel-Öl pro Tag auch in Kombination mit Antidiabetika (Metformin, Glimepid) über 3 Wochen die Insulinresistenz (auch im Gehirn). Es kam zu einer Zunahme der Lipid-Peroxidase im Gehirn, einer Abnahme der proinflammatorischen Mediatoren und einer Aktivierung der Acetylcholinesterase im Gehirn. Die Glukose im Gehirn und die cholinergen Transmissionen nahmen ab. Die hirnpotektive Wirkung reflektierte sich in einer Abnahme der Amyloidablagerungen und der Hyperphosphorylierung der Tau-Proteine im Gehirn. Die bei Demenz erhöhte mitochondriale RNA normalisierte sich (Balbaa et al., 2017).

Die pharmakologischen Studien zur neuroprotektiven Wirkung sind im Review von Elmaci und Altinoz (2016) zusammengefasst:

- Schutz vor ischämischer Hirnschädigung
- Abnahme von Krampfanfällen und dadurch bedingter Hirnschädigung
- Herabsetzung von Morphin-Toleranz, Abhängigkeit und stressbedingter Hirnschädigung
- Anxiolytische Wirkung und Reduktion der stressbedingten Hirnschädigung
- Reduktion der durch Diabetes induzierten Hirnschädigung
- Reduktion der toxisch durch Toluol, Blei und Strahlen induzierten Hirnschädigung

Durch Neuroleptika induzierte Dyskinesien und parkinsonähnliche Bewegungsstörungen sind oft sehr störend. Bei Ratten können durch Haloperidol (1 mg pro kg) extrapyramidale Bewegungsstörungen induziert werden. Die gleichzeitige Gabe von 2 ml Öl pro Ratte resultierte in geringeren motorischen Dyskordinationen. Dies ging mit einer Abnahme an saurem Gliafaserprotein einher, eines Markers für krankhafte Veränderungen im Hirngewebe (Malik et al., 2016). Im Tiermodell zum Parkinson besserte Thymoquinon die durch das Umweltgift Rotenon induzierten motorischen Defizite und beeinflusste die Proteine Parkin und Drp1 und die Dopamin-Konzentrationen in der Substantia nigra und im Striatum des Gehirns (Ebrahimi et al., 2017).

Im Rattenmodell zur Alzheimer-Demenz beeinflusste Thymoquinon den « $\alpha 7$ nicotinic acetyl choline»-Rezeptor, der die kognitiven Funktionen reguliert (Ibrahim AbdE Fattah et al., 2016). Thymoquinon besserte die durch LPS induzierte Herabsetzung des Lern- und Erinnerungsvermögens bei Ratten. Dies ging auf molekularer Ebene mit einer Zunahme von IL-6 und TNF- α im Hippocampus einher sowie einer Herabsetzung der erhöhten oxidativen Stress-Marker (Bargi et al., 2017).

Bei Ratten mit experimenteller Nervenschädigung besserte Thymoquinon den Durchmesser der Nervenfasern sowie die Axondichte und die Myelindicke (Gülşen et al. 2016). Im Tiermodell der induzierten Autoimmun-Enzephalitis hemmte der Zusatz von Schwarzkümmel-Samen zum Futter die Entzündung und erhöhte die Remyelinisierung im Cerebellum von Ratten. Die Expression von TGF $\beta 1$ nahm ab. Dies weist darauf hin, dass sich Schwarzkümmel zur Prävention und zur Behandlung der multiplen Sklerose eignen könnte (Noor et al., 2015). In diesem Modell betrug die Erfolgsquote der Prävention 90%, die der kurativen Wirkung 50% (Mohamed et al. 2009).

7.5. Hepatoprotektive Wirkung

Das Zytostatikum Cyclophosphamid schädigt die Leberzellen. Bei Ratten mit durch Cyclophosphamid induzierter Leberschädigung (200 mg pro kg intraperitoneal) besserte die Gabe von 50 bzw. 200 mg Schwarzkümmel-Öl pro Tag über 15 Tage dosisabhängig die Leberfunktion gemessen an den Funktionsparametern alkalische Phosphatase, GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase), GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) und Glutathion (GSH). Die antioxidativen Enzyme Superoxiddismutase und Catalase im Serum stiegen unter dem Schwarzkümmel-Öl an. Im COMET-Assay (auch Einzelzell-Gelelektrophorese genannt) konnte die Abnahme der DNA-Schädigungen in den Leberzellen objektiviert werden. Der MTT-Assay, bei dem die Aktivität der mitochondrialen Succinat-Dehydrogenase lebender Zellen gemessen wird, objektivierte den höheren Lebendzell-Anteil. Die Autoren vermuteten, dass bei Krebspatienten unter Chemotherapie mit Cyclophosphamid durch das Schwarzkümmel-Öl das Ausmass der leberschädigenden Wirkung gesenkt werden könnte (Tuorkey et al., 2017, siehe auch Laskar et al., 2016). Solche Hinweise finden sich auch für andere Zytostatika, z.B. für Aziridin-Derivate (Talib und Abukhader, 2013).

Auch Bleiazetat schädigt die Leberzellen durch oxidativen Stress mit Anstieg des MDA und Abfall von GSH, der Glutathion-S-transferase (GST) und GPx. Bei Kaninchen mit durch Bleiazetat induzierter Leberschädigung (5 g pro Liter Trinkwasser) senkte der Zusatz von 20 g Schwarzkümmel-Samen pro kg über 2 Monate die MDA und erhöhte die Radikalfänger GSH, GST und GPx. Elektrophoretisch konnte das GPx der Leberzellen als selenhaltiges Protein identifiziert werden (El-Far et al., 2017). Dies bestätigte eine frühere Untersuchung an Kaninchen mit einem durch Oxytetracyclin induziertem Leberschaden (Abdel-Daim und Ghazy, 2015).

Im Standard-Modell der durch Tetrachlorkohlenstoff (CCL4) induzierten Leberschädigung bei Ratten korrelierte das Ausmass der Schädigung mit dem Anstieg der Leberenzyme, des Gesamt-Bilirubins, von Kreatinin und Harnsäure, des Gesamt- und des LDL-Cholesterins, der Triglyceride, von IL-6 (im Serum und Lebergewebe) und der Abnahme der antioxidativen Enzyme, des HDL-Cholesterins, des Gesamt-Eiweisses und des Albumins. Histologisch fanden sich Entzündungszeichen und Zeichen der Leberschädigung. Sowohl die 4-wöchige Gabe von Schwarzkümmel-Öl wie von Oliven-Öl (je 1 ml pro kg) besserten die toxisch erhöhten biochemischen Parameter, aber nur in der Schwarzkümmel-Gruppe hatten sich die histologischen Leberveränderungen normalisiert. Die Autoren schlugen vor, die Öl-Dosis auf 1,5 ml pro kg zu erhöhen (Al-Seeni et al., 2016). Das Ergebnis bestätigt frühere Untersuchungen. Auf molekularer Ebene ging die verringerte Leberschädigung mit einer Abnahme von TGF- β 1, IL-6, IL-22 einschliesslich ihrer Rezeptoren einher und einer Zunahme von MMP-9 und IL-10 (Abdelghany et al., 2016). Der Zusatz von 5 ml Schwarzkümmel-Öl pro kg zur Nahrung über 8 Wochen reduzierte die durch Fett induzierte Lebersteatose bei Ratten sowie die Cholesterinablagerungen in den Koronararterien. Jedoch war die Wirkung der von Oliven-Öl (5 ml pro kg), vor allem aber der von Knoblauch (6% in der Nahrung) unterlegen (Sangi et al., 2016). Bei induzierter Hyperlipidämie war der Schwarzkümmel dem Simvastatin nicht unterlegen, schädigte aber im Gegensatz zu Simvastatin die Leber von Ratten nicht (Muneera et al., 2015).

Thymoquinon ist massgeblich an der leberprotektiven Wirkung beteiligt. Bei Mäusen mit durch LPS und D-Galaktosamin induzierter Hepatitis besserte die Leitsubstanz des Schwarzkümmel-Öls die Krankheitssymptome (Hossen et al. 2017) und schützte Ratten vor einer durch Tamoxifen induzierten Leberschädigung (Suddek, 2014).

Weitere Studien zur hepatoprotektiven Wirkung: Hassanein und El-Amir, 2017, Abbas und Sheikh, 2016, Abd-Elbaset et al., 2016, Adam et al., 2016, Jaswal et al., 2016, Mabrouk et al., 2016a.

7.6. Lungenprotektive Wirkung

Die Inhalation von Formaldehyd führt bei Nagern zu einer Apoptose der Epithelzellen in der Trachea. Die Apoptose war nach 13 Wochen Inhalation von 10 ppm maximal. Bei Ratten, die oral 1 ml Schwarzkümmel-Öl pro kg erhalten hatten, war die Apoptose geringer ausgeprägt, ebenso die Lymphozyten-Infiltrationen. Die epitheliale Struktur der Trachea blieb nach Gabe des Öls weitgehend erhalten (Sapmaz et al., 2017). Durch intratracheale Instillation von Bleomycin lässt sich bei Ratten eine Lungenfibrose induzieren. Messparameter waren der Entzündungs-Index, der Fibrose-Score und der Nachweis von TGF- β 1 im Lungeninfiltrat sowie die herabgesetzte Expression von Acetat, Pyruvat, Carnitin, Trimethylamin-N-oxid und Succinat. Nach täglicher oraler Gabe von 1 ml Schwarzkümmel-Öl pro kg über 50 Tage hatten der Entzündungs-Index und der Fibrose-Score abgenommen und die Ausscheidung an Histidin, Fumarsäure, Allantoin und Äpfelsäure zugenommen (Abidi et al., 2017).

Um die Wirkung von Schwarzkümmel-Öl (1 ml pro kg per os) auf die durch Cadmium (2 mg pro kg intraperitoneal) induzierte Lungenschädigung zu untersuchen, erhielten die Ratten über 28 Tage das Öl eine Stunde vor der intraperitonealen Applikation des Cadmiums. Unter der Cadmium-Gabe kam es zu massiven degenerativen Veränderungen mit Zerstörung der alveolaren Epithelzellen, rupturierten interalveolaren Septen und hämolytischer Einblutung in die Alveolen. Unter der Behandlung mit Schwarzkümmel-Öl waren die histologischen und elektronenmikroskopischen Veränderungen nur minimal (El-Ebiary et al., 2016).

Weitere Studien zur lungenprotektiven Wirkung aus dem Jahr 2016: Pourgholamhossein et al., 2016.

7.7. Nierenprotektive Wirkung

Um die Wirkung von Schwarzkümmel-Öl auf die durch Cisplatin induzierte Nierenschädigung zu untersuchen, erhielten Ratten 14 Tage vor der Gabe von Cisplatin (6 mg pro kg intraperitoneal) bis 4 Tage nach

der Applikation oral 2 ml pro kg Schwarzkümmel-Öl. Das Öl verhinderte den durch Cisplatin induzierten Anstieg von Kreatinin und Harnsäure und die Abnahme der Enzymaktivitäten in den Bürstensaum-Membranen der Homogenate aus Nierenrinde und -mark sowie in isolierten Vesikeln. Gleichermassen wurde die Beeinträchtigung der Enzyme des Kohlenhydrat-Stoffwechsels verhindert und die stressbedingte Imbalanz im antioxidativen Status wiederhergestellt (Farooqui et al., 2017).

Durch wöchentliche intraperitoneale Instillation von Methotrexat (10 mg pro kg) über 3 Wochen lässt sich bei Mäusen eine Nierenschädigung induzieren gemessen an erhöhten MDA- und erniedrigten GSH-Konzentrationen im Nieren-Homogenat. Dies korrelierte mit histologisch nachweisbaren nephrotischen Veränderungen. Bei den oral mit 0,125 ml Schwarzkümmel-Öl pro Tag behandelten Mäusen traten weder laborchemisch noch histologisch Veränderungen auf (Ahmed und Abdulmajeed, 2016). Die nierenprotektive Wirkung des Öls konnte auch bei Ratten mit durch Haloperidol (Akintunde und Abubakar, 2017) und bei Kaninchen mit durch Oxytetracyclin (Abdel-Daim und Ghazy, 2015) induzierten Nierenschäden demonstriert werden.

Natriumnitrit, das Natriumsalz der salpetrigen Säure, ist als Lebensmittelzusatzstoff E 250 in der Funktion eines Konservierungsmittels zugelassen. Im Nitritpökelsalz zusammen mit Kochsalz verleiht es dem Fleisch eine bleibende rote Farbe und verhindert das Wachstum von Bakterien. Doch wirkt Natriumnitrit in höheren Dosen toxisch und durch die Bildung von Nitrosaminen auch krebserregend. Bei Ratten mit einer durch Natriumnitrit induzierten Nierenschädigung (80 mg/kg pro Tag) wirkte Thymoquinon (25 bzw. 50 mg/kg) dosisabhängig nierenprotektiv gemessen an den Markern des oxidativen Stresses, der Besserung der Nierenwerte, der Regulierung der pro- und anti-inflammatorischen Mediatoren und dem Anstieg der Aktivität der Caspasen im Nierengewebe als Ausdruck der verringerten renalen Apoptose (Elsherbiny et al., 2017).

Bei Ratten mit induzierten Kalziumoxalat-Nierensteinen senkte die orale Zufuhr von 5 ml Schwarzkümmel-Öl pro kg über 28 Tage die Serumkonzentrationen und die Ausscheidung von Kalzium, Phosphat und Oxalsäure und erhöhte die Harnausscheidung. Dies erklärt die traditionelle Nutzung des Öls zur Nierensteinprophylaxe (Benhelima et al., 2016). Lipophile Inhaltsstoffe aus den Samen tragen zur Verringerung der Kalziumoxalat-Ablagerung und der vermehrten Oxalat-Ausscheidung bei (Hadjzadeh et al., 2011).

Die Leitsubstanz Thymoquinon ist wesentlich an der nierenprotektiven Wirkung beteiligt. Bei Mäusen mit durch Morphin induzierter Nierenschädigung erhöhte intraperitoneal verabreichtes Thymoquinon dosisabhängig das Nierengewicht und die Anzahl sowie den Durchmesser der Nierenglomeruli. Darüber hinaus senkten 4 mg, 9 mg und 18 mg Thymoquinon pro kg die erhöhten Nierenparameter Harnstoff, Kreatinin und Stickoxid im Serum dosisabhängig (Jalili et al., 2017).

Um eine Nierenschädigung zu induzieren, wurde bei Ratten für 35 Minuten die linke Nierenarterie unterbunden. Vier Tage vor der Operation und im Anschluss über 6 Tage erhielten die 15 Ratten der Verum-Gruppe über eine Sonde oral 10 mg Thymoquinon pro kg gelöst in Maisöl, die 15 Ratten der Kontroll-Gruppe nur Maisöl. Thymoquinon besserte alle hämodynamischen und renalen tubulären Funktionsparameter sowie die Expression von Markern der Nierenschädigung (proinflammatorischer und profibrotischer Zytokine) (Hammad und Lubbad, 2016). Die Wirkung entsprach der der Renin-Angiotensin-Hemmer Captopril und Losartan in diesem Tiermodell (Hosseinian et al., 2017).

Weitere Untersuchungen zur nephroprotektiven Wirkung: Canayakin et al., 2016, Caskurlu et al., 2016, Erboga et al., 2016, Hosseinian et al., 2016, Mabrouk et al., 2016b.

7.8. Antiulzerogene Wirkung

Bei Ratten mit durch Cortison (5 mg pro kg über 7 Tage) induzierten Magengeschwüren sind die Serumkonzentration der MDA, die Aktivität der SOD, der Myeloperoxidase (MPO) und der Ringklemmenprotein bildenden «nuclear antigen positive cells» erhöht, die Schleimsekretion ist verringert. Durch gleichzeitige Verabreichung von 500 mg Schwarzkümmel-Öl pro kg zusammen mit 10 mg des Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten Montelukast pro kg waren die durch Cortison induzierten Veränderungen geringer ausgeprägt als durch alleinige Verabreichung von Schwarzkümmel-Öl oder Montelukast (Rizk et al., 2017).

Das Chemotherapeutikum Cisplatin ist bekannt für seine gastrointestinale Toxizität. Die Gabe von Schwarzkümmel-Öl (2 ml pro kg) vor der einmaligen Applikation von Cisplatin (6 mg pro kg) verhinderte histologisch die Desintegration der Bürstensaum-Membran. Dies wurde in Schleimhaut-Homogenaten und isolierter Magenmukosa durch Messung der Enzymaktivitäten der Sucrase, alkalischen Phosphatase (AP), Leucin-Aminopeptidase (LAP), γ -Glutamyltransferase (γ -GT) bestätigt wie auch anhand der Enzym-

aktivitäten des Kohlenhydrat-Stoffwechsels (Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase, Malat-Enzym) und verschiedener Parameter des oxidativen Stresses (Lipidperoxidation (LPO), GSH, Gesamt-Sulphydrylgruppen, SOD, GPx, Catalase, GST, Glutathion-Reduktase und Thioredoxin-Reduktase (Shahid et al. 2017).

Der Wirkbestandteil Thymoquinon besserte die durch Alkohol und Salzsäure induzierte Gastritis bei Mäusen (Hossen et al., 2017), stressinduzierte Magengeschwüre bei Ratten (Ahmad et al., 2017) sowie durch Acetylsalizylsäure induzierte Magengeschwüre (Zeren et al., 2016). Die magenprotektive Wirkung entsprach der von Omeprazol (Magdy et al., 2012), Cimetidin und Honig (Bukhari et al., 2011).

An der geschwürabheilenden Wirkung ist auch ein Polysaccharid aus den Samen beteiligt, das die Produktion von Magenschleim und Prostaglandin E2 über die «extracellular signal-regulate d kinase-2» bzw. COX-2 stimuliert. Der Anstieg von MMP-2 und die Abnahme von MMP-9 erklären die Abheilung der Schleimhautdefekte (Manjegowda et al., 2017).

7.9. Anti-Aging-Wirkung

Um den Alterungsprozess zu beschleunigen, erhielten männliche Mäuse über 42 Tage täglich subkutan 500 mg D-Galaktose pro kg. Dadurch kam es zum Anstieg der Leberenzyme und der MDA im Gehirn und in der Leber, bei gleichzeitiger Abnahme des GSH-Gehalts. Ausserdem kam es zu einem Anstieg der apoptotischen Proteine inklusive Bax, Procaspase-3 und Caspase-3-Spaltprodukten. Nach Gabe von 0,1 ml, 0,2 ml und 0,5 ml Öl pro kg waren die Marker der Lipidperoxidation reduziert und der Gehalt an GSH in den Organen angestiegen. Die Autoren vermuteten, dass Schwarzkümmelöl den durch Galaktose induzierten Alterungsprozess aufgrund seiner antioxidativen und antiapoptotischen Wirkung reduziert (Shahroudi et al., 2017).

7.10. Andere organprotektive Wirkungen

Bei Ratten mit durch Cyclophosphamid induzierter hämorrhagischer Zystitis besserte Thymoquinon die histologischen Veränderungen durch Hemmung der DNA-Schädigung und Hochregulieren der Nrf2-Expression (Gore et al., 2016).

Bei Meerschweinchen konnte die durch Gentamycin induzierte Innenohrschädigung durch gleichzeitige intratympanale Instillation von Schwarzkümmelöl signifikant verringert werden. Dies wurde am geringeren Hörverlust und der geringer ausgeprägten histologischen Innenohrschädigung demonstriert (Edizer et al., 2017). Bei Mäusen mit akustischem Trauma besserte Thymoquinon den Hörschaden (Ogurlu et al., 2017). Auch der altersbedingte Hörverlust besserte sich bei Ratten durch den Schwarzkümmel-Wirkstoff (Eltony und Elgayar, 2014).

Extrakt aus Schwarzkümmel beschleunigte die durch Cisplatin induzierte Hemmung der Magenentleerung (Riyaz et al., 2017). Drei Tage vor der Gabe von Methotrexat zur Schädigung der Darmschleimhaut bei Ratten besserte Thymoquinon im Verlauf der 10tägigen Verabreichung die mikroskopisch detektierte Schleimhautschädigung (El-Sheikh et al., 2016). Bei Ratten mit einem Strahlenschaden (15 Gy) waren bei gleichzeitiger Verabreichung von Schwarzkümmel die Schäden im Jejunum geringer ausgeprägt (Orhon et al., 2016). Auch im Modell der induzierten Colitis bei Mäusen besserte Thymoquinon die Entzündungsreaktion makro- und mikroskopisch (Lei et al., 2012b). Die Besserung der Colitis ging mit einer Abnahme der proinflammatorischen Zytokine einher (Isik et al., 2011).

Bei Ratten mit induzierter Ösophagitis durch Verbrennung senkte Thymoquinon die proinflammatorischen Zytokine und senkte die Entzündungs-Scores (Karaca et al., 2017). Ein Extrakt aus dem Schwarzkümmel besserte bei Mäusen eine induzierte allergische Diarrhoe. Auf molekularer Ebene waren Opioidrezeptoren involviert (Duncker et al., 2012).

Bei Ratten mit durch Cerulein induzierter Pankreatitis besserte Thymoquinon histopathologisch die Entzündung und serologisch die Stress-Parameter (Dur et al., 2016).

Bei ovariectomierten Ratten mit knöchernen Defekten besserte die intragastrale Verabreichung einer Zubereitung aus Schwarzkümmel die Knochenheilung (Ezirganli et al., 2016). Auf molekularer Ebene hemmte Thymoquinon die RANKL-induzierte Osteoklastogenese in Makrophagen aus dem Knochenmark durch Hemmung der induzierten Aktivierung der MAPKs, NF- κ B und der Sauerstoff-Radikalbildung. Dadurch wurde die Gen-Expression von c-Fos und NFATc1 in den Osteoklasten-Vorstufen supprimiert (Thummuri et al. 2015).

Bei Mäusen mit induzierter Sepsis besserte Thymoquinon die mesenteriale Perfusion, die kontraktile Funktion der Aorta durch Senkung proinflammatorischer Zytokine und den oxidativen Stress gemessen an den Stress-Markern im Blut. Dies ging histologisch mit geringeren Organschäden einher (Ozer et al., 2017).

Bei Ratten mit polyzystischen Ovarien reduzierte Thymoquinon die Zystenbildung, erhöhte die Ovulationsrate und normalisierte die bei der Follikelreifung beteiligten Mediatoren (TNF- α -stimuliertes Protein 6, Hyaluronan, hyaluronan-bindendes Protein 1, COX2, Matrix-Metalloproteinasen (Membran-Typ 1-MMP, MMP9 und MMP2), Hemmfaktoren der MMPs (TIMP-1 und TIMP-2) und von Gelatinasen) (Arif et al. 2016). Der Zusatz von 10% und 20% Schwarzkümmel-Samen zum Futter bei Mäusen erhöhte die durch Hitzebehandlung reduzierten Testosteronkonzentrationen im Serum und in den Hoden die antioxidative Enzymkapazität. Bei den mit Schwarzkümmel behandelten Mäusen blieb die Spermatogenese unbeeinflusst (Mohajeri und Kaffashi Elahi, 2015). Doch wurde bei normalen Ratten unter der Gabe von Schwarzkümmel-Öl kein Anstieg des Testosterons gesehen (Mansour et al., 2013). Dagegen fand sich nach Gabe eines Alkohol-Extrakts eine gesteigerte Fertilität bei erhöhten LH- und Testosteron-Konzentrationen im Serum (Parandin et al., 2012).

Weitere Studien zur organprotektiven Wirkungen: Erkut et al., 2016, Salem et al. 2016, Zhu et al., 2016.

7.11. Antidiabetische Wirkung

Bei Ratten mit durch Streptozotocin induziertem Diabetes mellitus (Blutzucker > 200 mg%) senkte die orale Gabe eines 20%igen Methanol-Extrakts aus Schwarzkümmel über 4 Wochen den Blutzucker, die Sauerstoffradikalbildung bei oxidativer Degradation der Lipide, den Anstieg von Carboxymethyllysin, IL-6, der Immunoglobuline und der Nierenfunktionsparameter. Die durch Streptozotocin induzierten histopathologischen Veränderungen in der Niere und im Pankreas bildeten sich unter der Extraktzufuhr weitgehend wieder zurück (El Rabey et al., 2017).

Kalt gepresstes Schwarzkümmel-Samenöl senkte bei Ratten mit induziertem Diabetes das HbA1c um 1,4%, vergrößerte das Kapillarvolumen und reduzierte die Dicke der kapillären Basalmembran, ohne die Lipide oder das TNF- α zu beeinflussen (Somboonwong et al. 2016).

Weitere Studien am Tiermodell des Diabetes: Abbasnezhad et al., 2016 Al-Trad et al. 2016, Balbaa et al., 2016, Chen et al., 2016, Liu et al., 2016.

7.12. Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit

Bei Ratten, die über 21 Tage täglich 2 g Schwarzkümmel-Extrakt (Auszugsmittel Petrolether) pro kg erhalten hatten, war die Zeit bis zur totalen Erschöpfung durch Schwimmen verlängert. Im Blut waren der Sauerstoff-Partialdruck und die Sauerstoffsättigung erhöht und der Kohlendioxid-Partialdruck erniedrigt. Die Autoren vermuteten, dass Schwarzkümmel-Extrakt aufgrund des erhöhten Blut-pHs, der Hyperglykämie und des Glykogenanstiegs im Gewebe sowie der Abnahme der Laktatkonzentration im Blut, der Laktat-Dehydrogenase und der Kreatininkinase im Gewebe vor einem Energieverlust schützen kann. Darüber hinaus war der oxidative Stress nach dem Schwimmen reduziert gemessen am Anstieg der SOD und des Redox-Verhältnisses sowie der Abnahme der MDA-Konzentration im Serum (Rahman et al. 2017).

7.13. Blutdrucksenkende Wirkung

Ein wässriger Extrakt aus dem Schwarzkümmel senkte dosisabhängig den Blutdruck und die Herzfrequenz (Hebi et al., 2016). Bei Ratten mit induziertem Bluthochdruck senkte Schwarzkümmel-Öl den Blutdruck durch Reduktion des kardialen Stresses, Hemmung der ACE-Expression und verhinderte eine Abnahme von NO, das gefässerweiternd wirkt (Jaarin et al. 2015). Auch Thymoquinon senkte den induzierten Bluthochdruck bei Ratten vermutlich durch seine antioxidative Wirkung (Khattab und Nagi 2007). Ein Dichlormethan-Extrakt aus Schwarzkümmel-Samen besaß eine dem Furosemid vergleichbare diuretische Wirkung und senkte den Blutdruck um etwa 20% (Zaoui et al., 2000).

7.14. Antiasthmatische Wirkung

Bei Mäusen mit induziertem Asthma besserte Schwarzkümmel-Samenöl die histopathologischen Lungenveränderungen (Balaha et al., 2012). Thymoquinon hemmte die Entzündungsreaktion gemessen an der Abnahme von IL-4 und -5. Ausserdem hemmte die Leitsubstanz die Expression von VEGF über den VEGFR2/PI3K/Akt Signalweg (Su et al., 2016). Schwarzkümmel-Samenöl reduzierte in diesem Modell die Eosinophilen im Blut und die Entzündungsreaktionen in der Lunge, hatte aber keine Wirkung auf die iNOS-Expression. Die Wirkung war der von Dexamethason vergleichbar (Abdel-Aziz et al., 2014). Auf molekularer Ebene waren Adenosinrezeptoren an der antiasthmatischen Wirkung des Schwarzkümmels beteiligt (Pejman et al., 2014). Bei Meerschweinchen war die relaxierende Wirkung eines 20%igen Methanol-Extrakts stärker als die von Euphyllin (Keyhanmanesh et al., 2013).

7.15. Antidepressive und anxiolytische Wirkung

Im Mäuse-Modell zur Depression war ein lipophiler Extrakt aus dem Schwarzkümmel so wirksam wie das synthetische Antidepressivum Sertralin. Zur antidepressiven Wirksamkeit trugen Quercetin-Derivate, ein Taurosid und ein Sapindosid bei (Elkhayat et al., 2016). Auch ein wässriger Extrakt wirkte anxiolytisch (Bano et al., 2014). Die anxiolytische Wirkung von Thymoquinon ging mit einer Abnahme der Nitrit-Konzentration im Plasma einher und einer Zunahme von GABA im Gehirn (Gilhotra und Dhingra, 2011). Im Ratten-Modell zur Depression erhöhte Schwarzkümmel-Öl die Serotonin-Konzentrationen im Gehirn und regulierte den Serotoninabbau herunter. Dies ging bei wiederholter Gabe des Öls mit einem Anstieg der Tryptophan-Konzentrationen im Gehirn einher (Perveen et al., 2013).

7.16. Östrogene und laktogene Wirkung

Bei Ratten mit induzierter Menopause besass ein Methanol-Extrakt aus dem Schwarzkümmel gemessen am uterotrophen Assay, der Vaginalschleimhaut-Verhornung und den Östrogenkonzentrationen im Serum eine östrogene Wirkung (Parhizkar et al., 2016). Extrakte (Auszugsmittel Wasser, Ethanol) regten bei Ratten die Milchproduktion an und führten zur Gewichtszunahme der Jungen (Hosseinzadeh et al., 2013).

7.17. Antipsoriatische Wirkung

Im Psoriasis-Modell bei Mäusen besserte ein Alkohol-Extrakt aus dem Schwarzkümmel die Orthokeratose, wodurch die Epidermis-Dicke zunahm. Die antipsoriatische Wirkung wurde auch *in vitro* im Keratozyten-Assay demonstriert (Dwarampudi et al., 2012).

7.18. Antiinfektiöse und immunmodulatorische Wirkungen

Bei Kaninchen mit durch *Staphylococcus aureus* induzierter Rhinosinusitis besserte ein über 7 Tage applizierter Extrakt aus Schwarzkümmel-Samen (Auszugsmittel Chloroform, Ethanol) histologisch dosisabhängig die induzierte Entzündung und war in den Dosen von 100 bzw. 200 mg pro kg einer Behandlung mit Cephalexin (20 mg/kg) nicht unterlegen. Die Schwarzkümmel-Behandlung ging mit einer Senkung der Expression von NO einher (Yoruk et al., 2017).

Bei Mäusen, die vor der Impfung mit dem «Egyptian Hepatitis C Virus» Schwarzkümmel-Extrakt erhalten hatten, stieg die humorale und die zelluläre Immunantwort an (Shawky et al. 2015). Schwarzkümmel-Samenöl normalisierte die durch Inhalation von Formaldehyd induzierte Antikörper-Produktion, hatte aber in diesem Modell keine Wirkung auf die zelluläre Immunreaktion (Sapmaz et al., 2016). Bei mit Ovalbumin sensibilisierten Mäusen beeinflusste die Vorbehandlung mit Schwarzkümmel-Öl die Zytokinexpression von stimulierten Milz-Monozyten (Büyükoztürk et al., 2005).

Nach dem Genuss verschiedener in der Natur vorkommender Pilze wie *Ramaria condensata*, *Lactarius salmonicolor*, *Lactarius piperatus* und *Tricholoma terreum* können unerträgliche migräneartigen Kopfschmerzen auftreten, die oft zu einer Hospitalisierung führen. Ein Extrakt aus Schwarzkümmel-Samen (Auszugsmittel Ethanol) hemmte bei Ratten, die über 3 Tage mit den Pilzen gefüttert wurden oder in der Kontrollgruppe ein Synthetikum zur Stimulierung der Mastzellen-Degranulation (Histaminfreisetzung zur Provokation einer Immunantwort) erhielten, die durch den Pilz stimulierte Degranulation der Mastzellen, deren Zahl abnahm. Die Autoren vermuteten, dass der Extrakt die durch diesen Pilz induzierten Kopfschmerzen lindern könnte (Kilinc et al., 2017).

7.19. Antiparasitäre Wirkung

Bei Mäusen verstärkten Schwarzkümmel-Samen und -Samenöl die Wirkung von Chloroquin bei Malaria-befall. Die Überlebensrate betrug 100% bei Zusatz des Schwarzkümmel-Wirkstoffs versus 60% bei Gabe von Chloroquin allein (Emeka et al., 2014). Ein Methanol-Extrakt aus den Samen war stärker wirksam gegen *Plasmodium yoelli nigeriensis* als Chloroquin (Okeola et al., 2011). Schwarzkümmel-Samenöl war auf Trophozoiten von *Trichomonas vaginalis* gemessen an der Zellschädigung (Zellplasma-, Kernschädigung) toxischer als Extrakt aus den Samen (Auszugsmittel 85% Methanol) (Mahmoud et al., 2016). Das Öl, ein Methanol-Extrakt aus Samen und Thymoquinon hemmten die Wachstumsrate der amastigoten Formen (Anpassung bei intrazellulärer Lebensweise) von *Leishmania tropica* und *Leishmania infantum* (Mahmoudvand et al., 2015). Die Anzahl der in der Leber von Mäusen abgelegten Eier von *Schistosoma mansoni* war nach Zufuhr von Schwarzkümmel-Samenöl signifikant geringer (Ali et al. 2016).

In gemäßigten und tropischen Gebieten ist der Befall mit Saugwürmern (Fasciolosis, vor allem durch *Fasciola hepatica* und *F. gigantica*) weit verbreitet. Die zunehmende Resistenz auf Anthelminika macht es erforderlich, nach alternativen Behandlungen zu suchen. Nach 3 Stunden Kontamination der Egel mit 60 µM Thymoquinon war die Motilität der Egel herabgesetzt, doch war ihre Lebensfähigkeit trotz Schäden an der Oberfläche des Teguments nicht verringert. Während Thymoquinon stärker antioxidativ wirkte als Curcumin, besass Curcumin gemessen an der Interaktion mit den Aminosäuren der Endopeptidase Cathepsin L einen stärkeren penetrationshemmenden Effekt (Ullah et al., 2017).

Bei mit *Blastocystis hominis* infizierten Mäusen, waren nach Behandlung mit einem wässrigen Extrakt aus Schwarzkümmel-Samen die histopathologischen Veränderungen an der Dickdarmschleimhaut geringer ausgeprägt (Eida et al., 2016).

Bei mit *Toxoplasma gondii* infizierten Mäusen hatte Schwarzkümmel-Samenöl keine Wirkung auf die Protozoon. Aber zusammen mit Pyrimethamin war es der Kombination Pyrimethamin plus Clindamycin hinsichtlich längerer Überlebenszeit der Mäuse und abnehmender Protozoenzahl in Leber und Milz nicht unterlegen (Mady et al., 2016).

7.20. Toxikologische Untersuchungen

7.20.1. Biochemische und histopathologische Veränderungen

Im Unterschied zur oralen Gabe von 10 mg Indomethacin pro kg schädigte kalt gepresstes Schwarzkümmel-Öl in einer Dosis von 400 mg pro kg bei Ratten die Magenschleimhaut nicht. Auch Leber, Nieren, Herz und Milz zeigten histopathologisch keine Auffälligkeiten (Ibrahim et al., 2017). Bei Ratten, die über 28 Tage täglich 0,01 g/kg, 0,1 g/kg oder 1 g/kg Schwarzkümmel-Samenpulver erhalten hatten, wurde keine Beeinflussung der Transaminasen beobachtet. Histopathologisch fand sich kein Hinweis auf Lebertoxizität (Dollah et al., 2013).

Trächtige Ratten wurden an den Tagen 1 bis 10 der Gestation intravaginal mit Kochsalz oder einem Schwarzkümmel-Extrakt enthaltendem Pessar behandelt. Das Schwarzkümmel-Öl hatte keinen Einfluss auf die Schwangerschaft, die Anzahl und das Gewicht der Neugeborenen oder auf Totgeburten. Es wurden innerhalb von 30 Tagen nach der Geburt keine Deformitäten oder Auffälligkeiten im Verhalten der Jungen beobachtet. Im Konzentrationsbereich von 12,5-200 µg/mL beeinträchtigte der Ethanol-Extrakt die Lebensfähigkeit isolierter Eizellen nicht (Salarinia et al., 2016).

Für Thymoquinon und in Lipid-Nanopartikel inkorporiertes Thymoquinon wurde bei Mäusen beiden Geschlechts ein «no observed adverse effect level (NOAEL)» von 10 mg/kg/Tag ermittelt. Bei dieser Dosis fanden sich weder biochemisch noch histopathologisch Hinweise auf Toxizität (Ong et al., 2016).

Die orale LD₅₀-Dosis für Schwarzkümmel-Öl betrug 29 ml pro kg, die intraperitoneale LD₅₀-Dosis 2 mg pro kg. In der Studie zur chronischen Toxizität bei Ratten wurde über 12 Wochen täglich 2 ml Öl pro kg verabreicht. Diese Dosis wurde von den Tieren gut vertragen (Majdalawieh und Fayyad, 2016). Bei Mäusen betrug die LD₅₀-Dosis für Schwarzkümmel-Öl nach oraler Gabe 28,8 ml/kg, nach intraperitonealer Gabe 2,06 ml/kg. Zur Ermittlung der chronischen Toxizität erhielten Ratten über 12 Wochen 2 ml Schwarzkümmel-Öl pro kg. Histopathologisch wurden keine Veränderungen an den Organen (Herz, Leber, Niere, Pankreas) beobachtet. Die Leberenzyme blieben im Normbereich. Die Serumkonzentrationen von Cholesterin, des Triglyzerids und der Glukose sowie die weissen Blutkörperchen und die Thrombozyten nahmen signifikant ab, während das Hämoglobin und der Hämatokrit signifikant anstiegen. Unter dem Schwarzkümmel-Öl war die Gewichtszunahme der Ratten im Vergleich zu den Kontrolltieren geringer. Die Autoren empfehlen die weitere Abklärung der Blutbild-Veränderungen (Zaoui et al., 2009).

Um die LD₅₀ von oral verabreichten Extrakten aus Schwarzkümmel-Samen (Auszugsmittel Wasser, Methanol, Chloroform) zu ermitteln, erhielten Mäuse Dosen von 6, 9, 14 und 21 g/kg Extrakt pro Tag. Die Mortalität über 7 Tage wurde durch keinen Extrakt beeinflusst, aber es kam zu einem Gewichtsverlust durch den Methanolextrakt in allen Dosen und beim Chloroform-Extrakt in der Dosis von 21 g/kg. Nur bei wässrigem Extrakt kam es unter einer täglichen Dosis von 6 g/kg über 14 Tage zur Leberzellschädigung. Während die akute Toxizität der Extrakte gering war, muss die leberzellschädigende Wirkung des wässrigen Extrakts bei wiederholter Gabe weiter untersucht werden (Vahdati-Mashhadian et al., 2005). Darauf wies schon eine Studie aus dem Jahr 1991 hin (Tennekoon et al., 1991). An isolierten Leberzellen von Ratten wirkte Thymoquinon dosisabhängig zytotoxisch. Dies wurde anhand des Mitoseindex und der relativen Apoptosen und Nekrosen ermittelt (Kader et al., 2009).

7.20.2. Schutz vor genotoxischer und mutagener Wirkung

In der traditionellen Medizin im Iran wird u.a. Schwarzkümmel zur Behandlung der Unfruchtbarkeit beim Mann eingesetzt. Es wurde über eine bessere Beweglichkeit der Spermien und eine längere Lebenszeit der Spermien berichtet. In weiteren Studien erhöhte Schwarzkümmel-Öl den Prozentsatz lebender zu abgestorbener Spermien und verringerte die durch Wasserstoffperoxid induzierte Spermenschädigung. Andere Studien konnten das nicht bestätigen (Tahvilzadeh et al. 2016).

Je 20 männliche Mäuse erhielten über 3 Wochen jeden zweiten Tag oral Kochsalzlösung, Olivenöl, eine wässrige Suspension aus Schwarzkümmel-Samen (50 mg pro kg) oder ein Viertel der LD₅₀-Dosis von Tetrachlorkohlenstoff (CCl₄) mit und ohne Schwarzkümmel-Suspension. Durch die Schwarzkümmel-Suspension waren in den primären Spermatozyten die durch CCl₄ induzierten Chromosomen-Aberrationen reduziert. Nach Paarung der gengeschädigten Männchen mit gesunden Weibchen wurden von den mit Schwarzkümmel behandelten Männchen keine dominanten lethalen Mutationen auf die Weibchen übertragen. Die Autoren schlossen daraus, dass Schwarzkümmel vor Mutagenen schützen könnte (Abdel-Moneim et al., 2017). Weitere Untersuchungen zur antimutagenen Wirkung finden sich bei Majdalawieh und Fayyad (2016).

Um die prophylaktische Wirkung einer wässrigen Suspension aus Schwarzkümmel-Samen auf die durch Bleiazetat induzierte Schädigung der Reproduktionsorgane bei männlichen Ratten zu untersuchen, erhielten die Tiere 200 mg pro kg der Suspension über 4 Wochen oral vor der Applikation von 10 mg pro kg Bleiazetat über weitere 4 Wochen. Im Vergleich zu den Kontroll-Gruppen (destilliertes Wasser, Suspension ohne Nachbehandlung mit Bleiazetat) war die Spermienmenge und die Beweglichkeit der Spermien in der Gruppe mit der Suspensions-Vorbehandlung zwar geringer, aber höher als in der positiven Kontrollgruppe (Gabe von Bleiazetat) und der Prozentsatz abnormer Spermien war geringer. Histologisch waren die spermatogene Zellpopulation und die epididymale Spermareserve im Gegensatz zur positiven Kontrolle unauffällig. Durch die Vorbehandlung mit der Suspension waren die durch das Bleiazetat verursachten Abnahmen der Reproduktions-Hormone angestiegen. Thymoquinon besserte die Spermien-Parameter nicht nur aufgrund seiner antioxidativen und hypoglykämischen Wirkung, sondern auch durch Downregulierung von iNOS und NF-κB und Upregulierung der Aromatase-Expression in den Testes (Atta et al., 2017).

An isolierten Leberzellen von Ratten wirkte Thymoquinon genotoxisch. Die Genotoxizität wurde anhand der Chromosomen-Aberrationen und der Zellen mit Mikronuclei ermittelt (Kader et al., 2009). Die Leitsubstanz reduzierte aber die Häufigkeit von durch Cyclophosphamid induzierten Schwesterchromatidaustauschen bei menschlichen Lymphozyten *in vitro*. Dies weist auf eine genoprotektive Wirkung (Yuksel et al. 2017). Thymoquinon schützte männliche Mäuse auch vor einer Keimzellschädigung durch Methotrexat (Sheikhbahaei et al., 2016).

8. Humanpharmakologische Studien

8.1. Zentrale Wirkungen

In die Studie wurden 48 Heranwachsende im Alter zwischen 14 und 17 Jahren einbezogen. Sie erhielten über 4 Wochen randomisiert entweder 500 mg Schwarzkümmel-Samenpulver oder 500 mg Placebo (Floh-samen-Schalenpulver). Zur Dokumentation der Denkfähigkeit wurde vor und nach der Behandlung der modifizierte «California Verbal Learning Test-II verwendet, für die Stimmung das «Bond-Lader»-Messinstrument und für Ängste das «State-Trait Anxiety Inventory»-Instrument. Während sich die Parameter vor Beginn der Behandlung zwischen den Gruppen nicht unterschieden, kam es unter der Behandlung mit dem Schwarzkümmel-Samenpulver zur Besserung der kognitiven Leistungen mit Anheben der Stimmung und Abnahme der Ängste. Doch sollte dies in einer Langzeit-Studie belegt werden (Bin Sayeed et al., 2014).

In einer früheren Studie behandelten die Autoren 40 ältere Patienten über 9 Wochen randomisiert mit Schwarzkümmel-Samenpulver (1000 mg/Tag) oder Placebo (Floh-samen-Schalen). In verschiedenen neuropsychologischen Testen besserte sich unter der Schwarzkümmel-Behandlung die Merkfähigkeit, die Aufmerksamkeit und die Denkleistung. Doch sind Untersuchungen an einem grösseren Patientenkollektiv notwendig, um herauszufinden, ob Schwarzkümmel eventuell präventiv bei Alzheimer-Demenz eingesetzt werden könnte. Die biochemischen Marker der Herz-, Leber- und Nierenfunktion wurden im Behandlungszeitraum nicht beeinflusst (Bin Sayeed et al., 2013).

9. Klinische Studien

9.1. Bei Diabetes mellitus

In das systematische Review zur Wirksamkeit von Schwarzkümmel auf die Blutfette, den Blutzucker, den Blutdruck und anthropometrische Faktoren (Gewicht, Body-Mass-Index, Bauchumfang) konnten 18 von 23 Originalarbeiten mit 1531 Patienten einbezogen werden (2 Studien waren Duplikate, in 3 Studien war Schwarzkümmel Ko-Medikation). Die Studien sind in der Tabelle 1 gelistet. Nur in 4 der 9 Studien zur Wirksamkeit auf den Blutdruck, senkte Schwarzkümmel den Blutdruck. Der Nüchtern-Blutzucker nahm in 13 Studien signifikant ab und ebenso das HbA1c – wenn bestimmt. Nur in 2 von 8 Studien kam es zur Gewichtsabnahme und zur Abnahme des Bauchumfangs. Die Blutfette fluktuierten unter der Behandlung mit Produkten aus dem Schwarzkümmel und zeigten keine einheitliche Tendenz. Das Review weist daher auf eine Besserung der diabetischen Stoffwechsellage hin (Mohtashami und Entezari, 2016a). Auch Heshmati und Namazi (2015) kamen in ihrem systematischen Review, in das sie 2 klinische Studien, 14 Tiermodelle und 3 *in vivo/in vitro* Studien einbezogen, zu dem Schluss, dass Schwarzkümmel hohe Blutzucker- und Blutfettwerte senkt. Wobei neben der antioxidativen Wirkung auch eine Beeinflussung der Insulinsekretion, der Glukoseresorption, der Glukoneogenese und der Gen-Expression beteiligt sind.

Im Review nicht enthalten, waren folgende Studien:

Zur Wirksamkeit eines mit Schwarzkümmel-Samen gebackenen Brots auf Parameter des metabolischen Syndroms: In der randomisierten doppelblinden Cross-Over-Studie erhielten 51 Patienten im Alter von 20 bis 65 Jahren über 2 Monate entweder Schwarzkümmel-Brot oder gewöhnliches Brot. Nach einer 2-wöchigen Auswasch-Phase wurde jeweils das andere Brot verabreicht. Die Mess-Parameter Triglyzeride, Gesamt-Cholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin (Chol), Apolipoprotein-A und -B und hs-CRP unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen (Mohtashami et al., 2016b).

Die Langzeitstudie über ein Jahr bei 60 mit oralen Antidiabetika unzureichend eingestellten Diabetikern (Typ 2, HbA1c >7%): Sie erhielten zusätzlich zur Standardtherapie (nicht randomisiert) entweder 2 g Schwarzkümmel-Samenpulver pro Tag oder Kohlepulver. In der Verum-Gruppe hatte im Unterschied zur Kontroll-Gruppe das HbA1c signifikant abgenommen. Echokardiographisch war die systolische Funktion gemessen an der Ejektionsfraktion und der Verkürzungsfraktion nach 6 und 12 Monaten angestiegen, während die diastolische Funktion des linken Ventrikels unverändert blieb (Per Protokoll-Auswertung). In der Kontroll-Gruppe hatten sich die echokardiographischen Parameter verschlechtert. Die Autoren schlossen aus dem Ergebnis auf eine antidiabetogene und kardioprotektive Wirkung des Schwarzkümmel-Samenpulvers (Bamosa et al., 2015).

Die Langzeitstudie über 1 Jahr bei 114 Diabetikern (Typ II) unter oralen Antidiabetika: Sie erhielten randomisiert entweder 2 g Schwarzkümmel-Samenpulver pro Tag oder Kohlepulver. In der Per Protokoll-Auswertung hatte sich die diabetische Stoffwechsellage gemessen am Nüchtern-Blutzucker, dem HbA1c und den TBARS im Serum gebessert. Darüber hinaus waren die totale antioxidative Kapazität, die SOD und das GSH in der Verum-Gruppe angestiegen. Dies ging mit einer Abnahme der Insulinresistenz einher und einer gemessen am HOMA 2-Kalkulator vermehrten β -Zell-Aktivität der Bauchspeicheldrüse (Kaatabi et al. 2015). In einer vorausgehenden offenen Dosis-Findungsstudie erhielten Patienten mit Diabetes Typ 2 über 12 Wochen entweder 1, 2 oder 3 g Schwarzkümmel-Samenpulver pro Tag. Unter der Einnahme von 1 g Samenpulver kam es zum Anstieg von HDL-Chol. Unter Einnahme von 2 g Samenpulver nahmen das Gesamt-Chol, das LDL-Chol und die Triglyzeride im Serum ab und das Verhältnis HDL-Chol zu LDL-Chol stieg an. Diese Wirkung auf den Lipidstoffwechsel konnte durch die Erhöhung auf 3 g Samenpulver pro Tag nicht gesteigert werden (Kaatabi et al. 2012).

Die offene Studie bei Patienten mit diabetischer Nephropathie Stadium 3 oder 4: Sie erhielten über 12 Wochen täglich 2,5 ml Schwarzkümmel-Öl oder die übliche konservative Therapie. Unter dem Schwarzkümmel-Öl kam es zum Abfall des Blutzuckers, von Harnstoff und Kreatinin, der Eiweiss-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin sowie einem Anstieg der glomerulären Filtrationsrate und des ausgeschiedenen Harnvolumens (Ansari et al., 2017).

Die Dosis-Findungs-Studie bei 94 Diabetikern vom Typ 2: Sie erhielten über 3 Monate randomisiert und zusätzlich zu ihrer antidiabetischen Medikation entweder 1 g, 2 g oder 3 g Schwarzkümmel-Samen pro Tag. Der Behandlungserfolg wurde an den Parametern Blutzucker (nüchtern und 2 Stunden nach Glukose-

Belastung), HbA1c, C-Peptid und Körpergewicht gemessen sowie an der Insulinresistenz und der mit dem HOMA-2-Kalkulator ermittelten Beta-Zellfunktion. In der Gruppe, die 2 g Samen pro Tag erhielt, war der Behandlungserfolg auf den Zuckerstoffwechsel am besten. Das Gewicht wurde nicht beeinflusst. Das HbA1c war nach 12 Wochen um 1,5% abgesunken. Die Insulinresistenz hatte abgenommen und die Beta-Zellfunktion war angestiegen. In der Gruppe mit 1 g Samen pro Tag zeigte sich ein Trend zur Besserung der Stoffwechsellaage. In der Gruppe mit 3 g Samen pro Tag konnte die Stoffwechselsituation nicht weiter verbessert werden. Die Leber- und Nierenfunktion der Patienten wurde durch die Einnahme der Samen nicht beeinflusst (Bamosa et al., 2010).

9.2. Bei Bluthochdruck

Nach Durchsuchen der Datenbanken PubMed, Cochrane Collaboration Library und SCOPUS bis Ende August 2015 wurden 11 randomisierte kontrollierte Studien in eine Metaanalyse einbezogen (860 Personen mit normalem oder hohem Blutdruck). 10 der Studien verglichen Schwarzkümmel-Produkte gegen Plazebo, 1 Studie testete gegen eine antihypertensive Therapie. Nach 8-wöchiger Behandlung war der mittlere systolische Blutdruck von 133 auf 125 mmHg abgesunken, der diastolische Blutdruck von 83 auf 78 mmHg. Die Differenz der Abnahmen des systolischen und diastolischen Blutdrucks betrug je 3 mmHg. Studien mit einem beweisenden Studiendesign sind jetzt erforderlich, um diese Wirkgrößen zu bestätigen (Sahebkar et al., 2016a).

9.3. Bei Hyperlipidämie

Nach Durchsuchen der Datenbanken PubMed-Medline, SCOPUS, «Web of Science» und «Google Scholar» bis August 2015 wurden 17 randomisierte kontrollierte Studien in die Meta-Analyse einbezogen (Tabelle 2). Es errechnete sich eine signifikante Abnahme der gewichteten mittleren Differenz des Gesamt-Chol um 16 mg/dL, des LDL-Chol um 14 mg/dL und der Triglyzeride um 21 mg/dL. Das HDL-Chol wurde nicht beeinflusst. Schwarzkümmel-Öl senkte das Gesamt-Chol und das LDL-Chol mehr als Samenpulver. Ein Anstieg des HDL-Chol wurde nur unter dem Konsum des Samenpulvers gesehen. Auch hier müssen Studien mit einem beweisenden Studiendesign die Wirkgrößen bestätigen (Sahebkar et al., 2016b).

Im Review nicht enthalten war die offene, einfach blinde Studie bei 114 Typ-2-Diabetikern unter oraler Therapie mit Antidiabetika, die über ein Jahr entweder 2 g Schwarzkümmel-Samen (N=57) oder Plazebo (N=57) erhielten. Unter der Einnahme der Samen kam es zur Abnahme der erhöhten Konzentrationen an Triglyzeriden, LDL-Chol, der Quotienten Triglyzeride zu HDL-Chol und LDL- zu HDL-Chol. Der Anstieg des HDL-Chol war markant. Darüber hinaus hatten im Vergleich zur Kontrolle der Blutdruck (systolisch, diastolisch, mittlerer arterieller Druck) und die Herzfrequenz abgenommen (Per Protocol-Auswertung). Die Autoren schlossen daraus, dass Schwarzkümmel-Samen zur Senkung des erhöhten kardiovaskulären Risikos bei Diabetikern beitragen könnten. Da die Patienten aber nicht randomisiert waren, muss eine eventuelle Bevorteilung der Verum-Gruppe in Betracht gezogen werden (Badar et al., 2017, siehe Kaatabi et al., 2015).

In die randomisierte Doppelblindstudie über 8 Wochen wurden 300 Patienten mit Hyperlipidämie, die gemäss des «National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III» mit einem Statin behandelt wurden, einbezogen. Nach einer 4-wöchigen Stabilisierung mittels vorgeschriebener Diät erhielten die Patienten entweder 10 mg Simvastatin plus Plazebo oder anstelle des Plazebo 500 mg Schwarzkümmel-Samenpulver und 250 mg Knoblauchöl. 127 Männer und 131 Frauen beendeten die Studie. In der Per Protocol-Auswertung war die senkende Wirkung der Kombination von Simvastatin, Schwarzkümmel-Samenpulver und Knoblauchöl auf die Triglyzeride, das LDL- und das Gesamt-Chol signifikant stärker als die von Simvastatin mit Plazebo und das HDL-Chol war höher angestiegen. Doch muss das Ergebnis in einer Studie mit einem beweisenden Design überprüft werden (Ahmad Alobaidi, 2014).

Unter einer kalorienarmen Diät kam es in einer randomisierten Doppelblindstudie bei übergewichtigen Frauen in der Verum-Gruppe (N=25 unter 3 g Schwarzkümmel-Öl /Tag) im Vergleich zur Kontroll-Gruppe (N=25 unter 3 g Sonnenblumen-Öl /Tag) zur signifikanten Gewichtsabnahme (-4.8 vs. -1.4 kg) und zum Anstieg der SOD in den Erythrozyten (Per Protocol-Auswertung, N=49) (Namazi et al., 2015).

In einer randomisierten Doppelblindstudie erhielten 90 übergewichtige Frauen (BMI (Body-Mass-Index) 30 bis 34,9 kg/m²) im Alter von 25 bis 50 Jahren über 8 Wochen eine kalorienarme Diät mit zusätzlich entweder 3 g Schwarzkümmel-Öl pro Tag oder Plazebo. In der «Per Protocol»-Auswertung hatte TNF α im Serum um 41% vs 16% abgenommen und das hs-CRP um 55% vs 21%. Das Interleukin-6 im Serum blieb unverändert (Mahdavi et al. 2016).

9.4. Bei Auto-Immunerkrankungen

9.4.1. Rheumatoide Arthritis

In eine randomisierte Doppelblindstudie wurden 50 Patienten mit geringer bis mässiger rheumatoider Arthritis entsprechend der ACR-EULAR-Kriterien 2010 im Alter zwischen 20 und 50 Jahren aufgenommen. Zu den Einschlusskriterien gehörten: die Behandlung mit Methotrexat, Hydroxychloroquin und weniger als 10 mg Cortison pro Tag, keine Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika oder Zytokinhemmern in den vorausgehenden 2 Monaten und ein BMI unter 40 kg/m². Die Patienten erhielten über 8 Wochen entweder zweimal 0,5 g Schwarzkümmel-Öl oder Plazebo. Die Drop-Out-Rate betrug 8% in der Verum-Gruppe und 20% in der Plazebo-Gruppe. Der «Disease Activity Score» (DAS 28) hatte in der Verum-Gruppe mehr abgenommen als in der Plazebo-Gruppe. Dies ging im Serum mit höheren Interleukin-10-Konzentrationen und geringeren MDA- und NO-Konzentrationen einher. Kein Unterschied fand sich beim TNF- α , der SOD, der Catalase und in der antioxidativen Kapazität (Hadi et al., 2016).

Es gibt Hinweise, dass CD4(+)-, CD8(+)- und CD4(+)CD25(+)-T-Lymphocyten bei der Induktion bzw. der Bekämpfung der rheumatoiden Arthritis eine Rolle spielen. In einer randomisierten Doppelblindstudie über 2 Monate erhielten 43 Frauen mit rheumatoider Arthritis gemäss der ACR/EULAR 2010-Kriterien im Alter zwischen 20 und 50 Jahren entweder zweimal 500 mg kalt gepresstes Schwarzkümmel-Öl (N=23) oder Plazebo (N=20). Unter der Schwarzkümmel-Öl-Behandlung kam es zu einer Abnahme des erhöhten hs-CRP, des DAS-28 Scores und der Anzahl geschwollener Gelenke. Die mittels Durchflusszytometrie ermittelten CD8(+)-T-Zellen hatten abgenommen, die CD4(+)CD25(+)-T-Zellen zugenommen, wie auch das Verhältnis CD4(+) zu CD8(+). In der Verum-Gruppe fand sich eine negative Korrelation zwischen den Veränderungen CD8(+)- und CD4(+)CD25(+)-T-Zellen und eine positive Korrelation zwischen CD4(+)CD25(+)-T-Zellen und dem Verhältnis CD4(+) zu CD8(+) (Kheirouri et al., 2016).

In eine plazebokontrollierte Studie wurden 40 Frauen mit rheumatoider Arthritis gemäss der 2010 ACR/EULAR-Kriterien aufgenommen. Sie erhielten über einen Monat täglich zwei mit Stärke gefüllte Kapseln und im Anschluss über einen weiteren Monat zweimal täglich 500 mg Schwarzkümmel-Öl. Der etablierte DAS-28 nahm unter Schwarzkümmel-Öl im Vergleich zur Plazebo-Behandlung signifikant ab. Im Einklang damit nahm die Anzahl geschwollener Gelenke und die Dauer der Morgensteifigkeit ab sowie die Krankheits-Aktivität gemessen an den Responsekriterien ACR20 (um 43%) und EULAR (um 30%). Die zusätzliche Gabe von Schwarzkümmel-Öl zur Therapie mit DMARDs (disease modifying antirheumatic drugs) erscheint deshalb sinnvoll (Gheita et al., 2012).

9.4.2. Hashimoto Thyroiditis

Die Hashimoto Autoimmunkrankheit ist die häufigste Ursache der Schilddrüsen-Unterfunktion. 40 Patienten mit Hashimoto Thyroiditis im Alter zwischen 22 und 50 Jahren wurden über 8 Wochen entweder mit 2 g Schwarzkümmel-Samenpulver pro Tag oder mit Plazebo behandelt. Nach der Behandlung mit dem Pulver hatten das Gewicht und der BMI abgenommen. Die im Serum erhöhten TSH (Thyreotropin)-Konzentrationen und «anti-thyroid peroxidase»-Antikörper hatten ab- und die T₃ (Triiodthyronin)-Konzentrationen zugenommen. Dies ging mit einer Abnahme der Konzentrationen von VEGF-1 und Nesfatin-1 (nicht signifikant) einher. Nesfatin-1 reguliert im Hypothalamus den Hunger und die Fettreserve. Aus der multiplen Regressionsanalyse ging hervor, dass in der Schwarzkümmel-Gruppe die Änderungen im Taille-Hüft-Verhältnis und die Schilddrüsenhormone Prädiktoren für die Änderungen der Neuropeptide VEGF-1 und Nesfatin-1 waren (siehe Abb. 4, Farhangi et al., 2016).

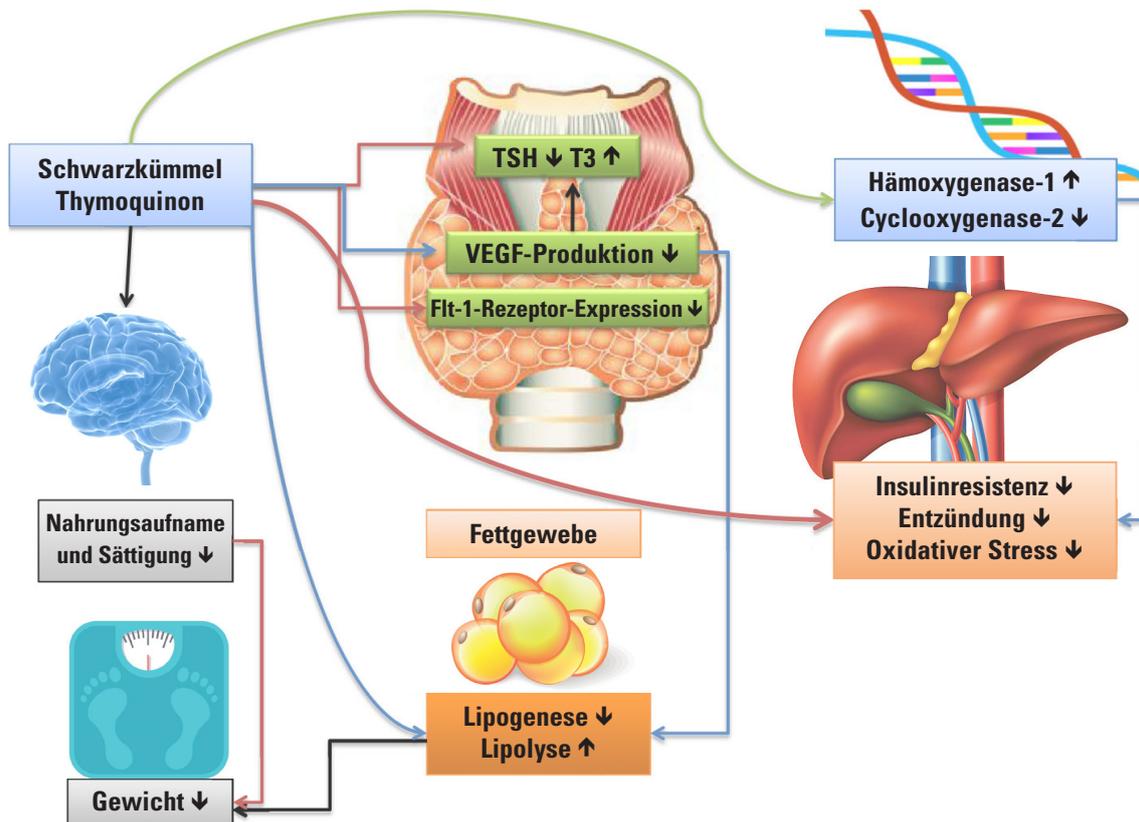


Abb. 4

Wirkungsmechanismus von Schwarzkümmel auf den Schilddrüsenstatus und das Körpergewicht (modifiziert nach Farhangi et al., 2016).

9.4.3. Vitiligo

Auch die Weissfleckenkrankheit zählt zu den Autoimmunkrankheiten. Durch Zerstörung der Melanozyten wird kein dunkler Hautfarbstoff (Melanin) mehr produziert. In die randomisierte Doppelblindstudie wurden 52 Patienten mit Vitiligo einbezogen. Sie behandelten die Läsionen über 6 Monate entweder zweimal täglich mit Schwarzkümmel-Öl oder Fisch-Öl. Die Läsionen wurden vor und im Verlauf der Behandlung an einem validierten Mess-Instrument dokumentiert. Unter der Behandlung mit dem Schwarzkümmel-Öl kam es ab dem 3. Monat der Behandlung zu einer signifikanten Abnahme der Vitiligo-Läsionen, die die der Fisch-Öl-Gruppe übertraf (siehe Abb.5, Ghorbanibirgani et al., 2014). Das Ergebnis sollte in einer Studie mit grösserer Fallzahl bestätigt werden.

9.4.4. Psoriasis und Neurodermitis

Auch wenn derzeit noch keine klinischen Studien bei Psoriasis und Neurodermitis vorliegen, scheint es aufgrund der vorliegenden experimentellen Untersuchungen (siehe 7.17.) plausibel, dass der Schwarzkümmel-Wirkstoff auch bei diesen Patienten die Beschwerden lindert.

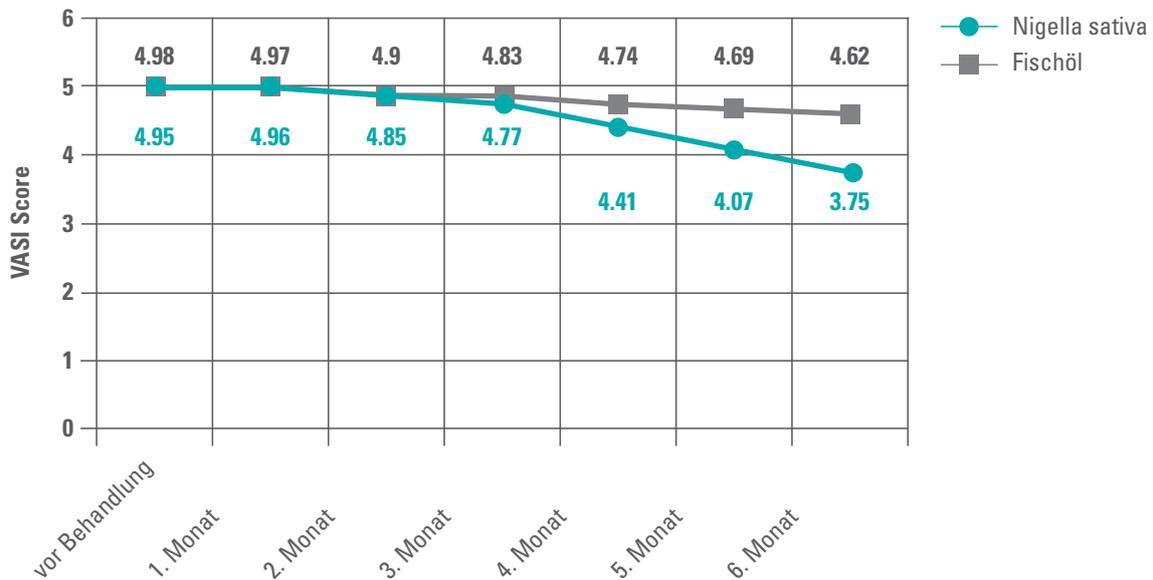


Abb. 5

Abnahme der Vitiligo-Veränderungen gemessen am «Vitiligo-Area-Score-Index (VASI)» unter topischer Behandlung mit Schwarzkümmel- und Fisch-Öl (modifiziert nach Ghorbanibirgani et al., 2014).

9.5. Bei allergischen Erkrankungen

In 2 plazebokontrollierten und 2 offenen Studien an insgesamt 152 Patienten wurde die Wirksamkeit von Schwarzkümmel-Samenöl bei Patienten mit allergischen Erkrankungen (Rhinitis, Asthma und atopischem Ekzem) untersucht. In Studie 1 erhielten 63 kortisonnaive Patienten mit positivem Haut-Test auf Allergene und serologischem Hinweis auf Allergie (IgE, Anzahl der Eosinophilen) beim Auftreten von Beschwerden über 8 Wochen entweder dreimal täglich 500 mg Schwarzkümmel-Samenöl (N=41) oder Plazebo (N=22). Bei 25 Patienten (61%) der Verum-Gruppe waren nach 8 Wochen die Beschwerden gebessert, in der Plazebogruppe nur bei 9 Patienten (50%). Die IgE-Konzentrationen waren in der Verum-Gruppe abgefallen. In Studie 2 erhielten 49 Patienten beim Auftreten von Beschwerden offen über 6 bis 8 Wochen 3 g Schwarzkümmel-Samenöl pro Tag. Nach der Behandlung waren die Beschwerden bei 37 Patienten gebessert. 9 Kinder litten nach der nüchternen Einnahme der Kapseln unter gastro-intestinalen Beschwerden. In Studie 3 erhielten 20 kortisonnaive Patienten mit allergischer Rhinitis und erhöhten IgE-Konzentrationen im Serum cross-over entweder Schwarzkümmel-Samenöl oder Plazebo. Weder die Dauer der Behandlung noch die tägliche konsumierte Samenöl-Menge sind genannt. Zwar hatten zu Behandlungsende die klinischen Beschwerden in der Verum-Gruppe mehr abgenommen als in der Plazebo-Gruppe, doch war der Unterschied nicht signifikant. In Studie 4 erhielten 20 Patienten mit allergischer Rhinitis über 28 Tage Schwarzkümmel-Samenöl (bei einem Gewicht unter 75 kg zweimal 1,5 g pro Tag, bei einem Gewicht über 75 kg zweimal 2 g pro Tag). Die klinischen Beschwerden besserten sich unter der Behandlung zunehmend. Die Triglyzeridkonzentration im Serum hatten abgenommen. Cortison und ACTH im Serum blieben unbeeinflusst. Die Autoren schlossen daraus, dass Schwarzkümmel-Öl ein nützliches Adjuvans bei Allergikern sein könnte (Kalus et al., 2003).

9.5.1. Asthma bronchiale

In die randomisierte Doppelblindstudie wurden 80 Asthmatiker einbezogen. Sie erhielten über 4 Wochen entweder zweimal 0,5 g Schwarzkümmel-Öl pro Tag oder Plazebo. Hauptzielkriterium war der Asthma-Score in den vorausgehenden 4 Wochen (pro Frage 1 – 5 Punkte, maximal 25 Punkte):

Frage 1: Wie oft hielt Dich das Asthma von der Alltagsarbeit ab?

Frage 2: Wie oft hattest Du Atemnot?

Frage 3: Wie oft haben Dich Asthmabeschwerden in der Nacht oder am frühen Morgen zum Aufwachen gebracht?

Frage 4: Brauchtest Du Inhalationstherapie?

Frage 5: Wie würdest Du den Erfolg Deiner jetzigen Behandlung beurteilen?

Nebenzielkriterien waren die Atemfunktion, die Eosinophilen im peripheren Blut und das IgE im Serum. Die Drop-Out-Rate pro Gruppe betrug 10. Obwohl der Asthmascore mit 21,1 Punkten nach der Behandlung mit dem Schwarzkümmel-Öl signifikant höher war als nach der Behandlung mit dem Plazebo, fand sich nur bei den ersten beiden Fragen ein Unterschied zwischen den Gruppen. Die Besserung im Lungenfunktionstest (forciertes Ausatemvolumen in einer Sekunde) zeigte einen Wirksamkeitstrend. Nur unter der Behandlung mit Schwarzkümmel-Öl normalisierten sich die erhöhten Eosinophilen im peripheren Blut (Koshak et al., 2017).

In einer einfach blinden Studie erhielten Patienten mit Asthma randomisiert über 3 Monate entweder 1 g oder 2 g Schwarzkümmel-Samen pro Tag (je N=26) oder Plazebo (N=24) zusätzlich zur Standard-Inhalationstherapie. 6 und 12 Wochen nach der Einnahme von 2 g Samen pro Tag waren die Vitalkapazität und das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde signifikant angestiegen, die Anzahl der Asthma-Anfälle hatte signifikant abgenommen. Der expiratorische Spitzenfluss war auch unter Einnahme von 1 g Samen pro Tag angestiegen. Unter Einnahme der Schwarzkümmel-Samen kam es zur Abnahme der fraktionierten ausgeatmeten NO-Menge und des IgE im Serum. Das Interferon- γ hatte zugenommen und die Atemfunktionstests hatten sich verbessert. Leider liegen keine Werte zu Asthma-Markern in Sputum oder Bronchial-Spülungen vor (Salem et al., 2017).

Um die bronchodilatatorische Wirkung von Schwarzkümmel-Extrakt zu untersuchen, wurden 15 Asthmatiker unter antiasthmatischer Therapie (Cortison-Spray, Salbutamol-Inhalation, Atrovent, Fluticason, Euphyllin) in eine offene Studie aufgenommen. Es wurde die Wirkung von 50 bzw. 100 mg/kg eines gekochten Extrakts aus Schwarzkümmel-Samen mit 6 mg/kg Euphyllin und 200 μ g Salbutamol verglichen. Folgende Lungenfunktionstests wurden vor Beginn und 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Gabe der Studienmedikation durchgeführt: (i) die Einsekundenkapazität (die Luftmenge, die ein Patient nach vollständigem Einatmen innerhalb einer Sekunde so schnell wie möglich wieder ausatmen kann (Absolutwert); (ii) der Peak Expiratory Flow (der maximale Atemstrom bei der Expiration); (iii) der maximale «Mid» Expiratory Flow*, (iv) der maximale Expiratory Flow bei 75, 50 und 25% der forcierten expiratorischen Vitalkapazität und (v) der spezifische Atemwegs-Leitwert. Nach Einnahme beider Extrakt-Dosen besserten sich die Lungenfunktionswerte, doch waren die Besserungen durch den Schwarzkümmel-Wirkstoff denen von Euphyllin und Salbutamol unterlegen. Die Untersuchung weist darauf hin, dass Schwarzkümmel eine potente antiasthmatische Wirkung besitzt (Boskabady et al., 2010). Dieser Untersuchung ging eine randomisierte kontrollierte Studie an 29 Asthmatikern voraus. Sie erhielten über 3 Monate entweder 15 mL/kg eines 0,1%igen gekochten Extrakts aus Schwarzkümmel-Samen (N=15) oder ein Plazebo (N=14). Unter der Schwarzkümmel-Behandlung besserten sich die Asthmabeschwerden (Häufigkeit der Beschwerden pro Woche, das spastische Atemgeräusch und die Lungenfunktionswerte) signifikant. Auch benötigten die Patienten der Verum-Gruppe zusätzlich weniger Antiasthmatica wie orale Beta-Agonisten, Cortison, Euphyllin bzw. Cortisonsprays (Boskabady et al., 2007).

*in Liter pro Sekunde. Theoretisch sollte der Wert mit dem «peak expiratory flow» identisch sein. Letzterer wird aber im Allgemeinen in Liter pro Minute angegeben.

9.5.2. Rhinitis

Nur Patienten mit allergischer Rhinitis und positivem Hauttest wurden in die Studie einbezogen: 19 Patienten mit geringen Beschwerden (Gruppe 1), 28 Patienten mit mässigen Beschwerden (Gruppe 2) und 21 Patienten mit starken Beschwerden (Gruppe 3). Sie erhielten über 6 Wochen entweder Schwarzkümmel-Öl oder gewöhnliches Öl als Nasentropfen. Nach 6 Wochen waren alle Patienten der Gruppe 1 beschwerdefrei, 69% der Patienten von Gruppe 2 (25% waren gebessert) und 58% der Patienten der Gruppe 3 (25% waren gebessert). Während insgesamt 92% der Patienten der Verum-Gruppe gebessert oder beschwerdefrei waren, war dies nur bei 30% in der Kontroll-Gruppe der Fall. Nach der 6-wöchigen topischen Behandlung vertrugen 55% der Verum-Gruppe die Exposition des Allergens besser, in der Kontroll-Gruppe 20%. Die Autoren schlossen aus dem Ergebnis, dass die topische Behandlung mit Schwarzkümmel-Öl zur Behandlung der allergischen Rhinitis geeignet ist (Alsamarai et al., 2014).

In eine prospektive randomisierte kontrollierte Cross-Over-Studie wurden 42 geriatrische Patienten mit Nasentrockenheit, verstopfter Nase, Juckreiz, brennenden Schmerzen in der Nase oder Verkrustungen einbezogen. Sie erhielten über 2 Wochen entweder Schwarzkümmel-Öl oder isotonische Kochsalzlösung zur lokalen Instillation (Auswaschphase zwischen den Behandlungen 3 Wochen). Unter der Schwarzkümmel-Behandlung waren die Symptome im Vergleich zur Kochsalz-Behandlung signifikant gebessert. Nasaler Juckreiz und brennende Schmerzen unterschieden sich dagegen nicht zwischen den Gruppen. Die mukoziliäre Clearance wurde durch die Behandlungen nicht beeinflusst. Das Ergebnis weist darauf hin, dass Schwarzkümmel-Öl dem Kochsalz bei der Behandlung altersbedingter Nasenprobleme überlegen sein könnte (Oysu et al., 2014).

In eine prospektive Doppelblindstudie wurden 66 Patienten mit allergischer Rhinitis (22 Männer, 44 Frauen, mittleres Alter 21 Jahre) einbezogen. Sie erhielten über einen Monat entweder 0,5 ml Schwarzkümmel-Öl oder ein Plazebo. Schon nach 2-wöchiger Einnahme des Öls waren die klinischen Beschwerden (verstopfte Nase, Juckreiz, Niesen, Naselaufen) mehr gebessert als unter Plazebo. Aufgrund der schlechten Qualität der Studie lässt sich das Ergebnis aber nicht zur Beurteilung der Wirksamkeit verwerten (Nikakhlagh et al., 2011).

In eine kontrollierte Studie wurden 31 Patienten mit Hausstaub-Allergie und allergischer Rhinitis aufgenommen. 24 dieser Patienten sowie weitere 8 gesunde Personen wurden über 2 Monate einmal pro Woche subkutan mit einer allergiespezifischen Immuntherapie behandelt. Die restlichen 7 Patienten erhielten anstelle der Immuntherapie Kochsalzinjektionen. Nach 1 Monat erhielten 12 der 24 Patienten und die gesunden Personen zusätzlich zur Immuntherapie 2 g Schwarzkümmel-Pulver pro Tag. Unter der Immuntherapie kam es zum Anstieg der phagozytotischen und intrazellulär apoptotischen Aktivität der polymorphen Neutrophilen im Blut. Die Anzahl der CD8-T-Lymphozyten stieg unter zusätzlicher Schwarzkümmel-Gabe mehr an als unter alleiniger Immuntherapie. Auch bei den gesunden Probanden nahm die Funktion der polymorphen Neutrophilen im Blut unter der Schwarzkümmel-Einnahme zu. Dies weist darauf hin, dass sich Schwarzkümmel-Pulver zur adjuvanten Therapie bei allergischer Rhinitis eignet (Işk et al., 2010).

9.5.3. Ekzem

In einer randomisierten Doppelblindstudie wurden je 20 Patienten mit Hand-Ekzemen (Alter: 18 bis 60 Jahre) über 4 Wochen zweimal täglich topisch mit einer 2%igen Schwarzkümmel-Ölzubereitung, 0,1% Betamethason oder Eucerin (pH 5-Lotion) behandelt. Hauptzielkriterien waren der Schweregrad des Ekzems gemessen am «Hand Eczema Severity Index» und die Lebensqualität gemessen an einem krankheitsspezifischen Messinstrument der Lebensqualität («Dermatology Life Quality Index»). Unter der Schwarzkümmel- und der Cortison-Behandlung besserte sich das Ekzem sehr viel schneller als unter der pH-5-Lösung (Abb. 6) und ebenso die Lebensqualität (Abb. 7). Zwischen der Schwarzkümmel-Gruppe und der Cortison-Gruppe fand sich kein Unterschied in beiden Zielkriterien (Yousefi et al., 2013). In Anbetracht der geringeren unerwünschten Wirkungen auf die Haut könnte sich die Zubereitung als alternative Option zu Cortison zur Therapie von Handekzemen eignen.

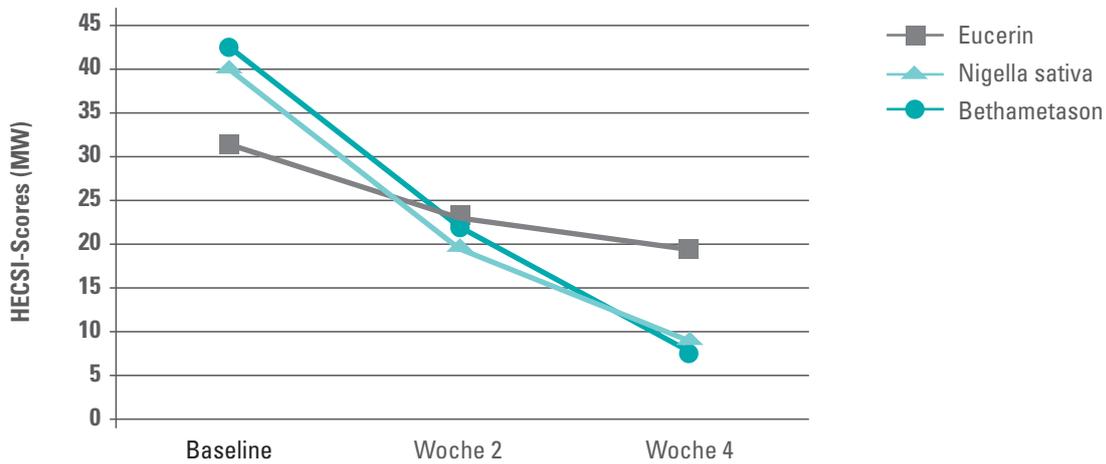


Abb. 6

Mittelwerte (MW) der «Hand Eczema Severity-Index (HECSI)»-Scores vor Beginn, nach 2 und 4 Wochen (modifiziert nach Yousefi et al., 2013).

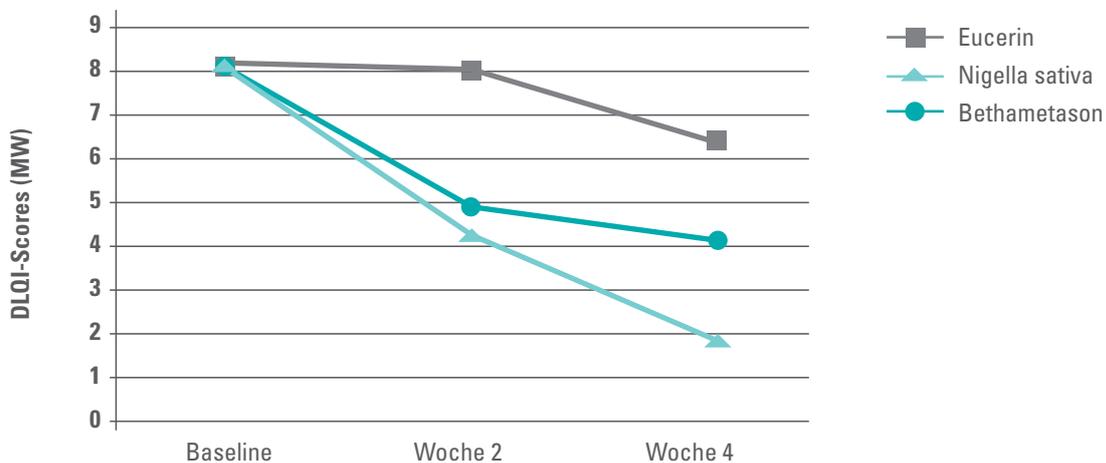


Abb. 7

Mittelwerte (MW) der «Dermatology Life Quality Index (DLQI)»-Scores vor Beginn, nach 2 und 4 Wochen (modifiziert nach Yousefi et al., 2013).

9.6. Bei Arthrose

In einer konfirmativ angelegten Studie erhielten 110 Patienten mit Kniearthrose entsprechend der Kriterien des American College of Rheumatology randomisiert und doppelblind über 12 Wochen entweder 2 g Schwarzkümmel-Pulver pro Tag oder Plazebo. In der «Per-Protocol»-Auswertung (N=37 (Verum), N=40 (Plazebo)) fand sich zwischen den Gruppen kein Unterschied im Hauptzielkriterium, dem «Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score». Auch der zusätzliche Verbrauch an Rescuemedikation (Acetaminophen) unterschied sich nicht. Das Pulver, das über 24 Stunden 1:2 in Essig eingeweicht, getrocknet und erneut pulverisiert wurde, eignete sich nicht zur Behandlung der Arthrose (Salimzadeh et al., 2017).

In einer Cross-Over-Studie erhielten 40 Seniorinnen (N=22) und Senioren (N=18) mit Kniearthrose über 3 Wochen entweder alle 8 Stunden eine Einreibung mit 1 ml Schwarzkümmel-Öl oder alle 8 Stunden 325 mg Acetaminophen. Die Wash-Out-Zeit zwischen den Behandlungen betrug 1 Monat. Die mit Hilfe einer visuellen Analogskala ermittelten Schmerzen nahmen in beiden Gruppen ab, unter der Behandlung mit dem Öl sogar mehr als unter der Medikation mit Acetaminophen. Doch muss dieses Ergebnis in einer beweisend angelegten Studie überprüft werden (Kooshki et al., 2016).

9.7. Bei Krebserkrankungen

Durch Methotrexat kann die Überlebensrate bei Kindern mit Leukämie verlängert werden, doch schränkt die Lebertoxizität von Methotrexat den Behandlungserfolg ein. Durch tägliche Gabe von 80 mg Schwarzkümmel-Öl pro kg über eine Woche konnte bei 20 Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie ein Anstieg des Bilirubins, der Transaminasen, der alkalischen Phosphatase und der Prothrombinzeit verhindert werden. Der Unterschied zur Placebo-Gruppe (N=20) war signifikant. Obwohl die Überlebenszeit bei den Kindern in der Verum-Gruppe nicht verlängert wurde, wiesen die Knochenmarkpunktate auf längere Remissionszeiten und eine Abnahme der akuten Schübe hin (Hagag et al., 2015).

9.8. Bei therapieresistenten Krampfanfällen in der Pädiatrie

Bei Kindern mit schweren epileptischen Krampfanfällen ist die antioxidative Kapazität im Serum verringert. Aus einer prospektiven randomisierten einfachblinden Cross-Over-Studie geht hervor, dass die tägliche Gabe von 40 bis 80 mg Schwarzkümmel-Öl pro kg als Add-On-Therapie zur antiepileptischen Therapie die Stressmarker im Blut nicht beeinflusste und auch nicht die Häufigkeit und Schwere der epileptischen Krampfanfälle (Shawki et al., 2013).

Hingegen weist eine doppelblinde Cross-Over-Studie, in die 22 Kinder mit therapierefraktärer Epilepsie einbezogen wurden, darauf hin, dass unter der zusätzlichen Gabe von Thymoquinon (1 mg pro kg) zur antiepileptischen Therapie die Häufigkeit der Anfälle im Vergleich zur Zeit vor dem Beginn der Behandlung und im Vergleich zu Placebo signifikant abgenommen hatte. Als unerwünschte Wirkung wurde Nausea kurz nach der Einnahme der Kapsel beobachtet (9x Gruppe Thymoquinon, 6x Gruppe Placebo) (Akhondian et al., 2011). In einer vorausgehenden doppelblinden Cross-Over-Studie bei 23 Kindern im Alter von 13 Monaten bis 13 Jahre mit therapierefraktärer Epilepsie hatten die Autoren die Wirksamkeit von 8-stündlich verabreichtem Schwarzkümmel-Extrakt (40 mg pro kg) oder Placebo über 2 Wochen zusätzlich zur konventionellen antiepileptischen Therapie untersucht. Im Mittel nahm die Häufigkeit der Krampfanfälle unter der Schwarzkümmel-Behandlung ab (Akhondian et al., 2007).

9.9. Bei funktioneller Dyspepsie

Im Iran ist Schwarzkümmel-Honig ein populäres Heilmittel der traditionellen Medizin bei Oberbauchbeschwerden. Um dies zu prüfen, erhielten 70 Patienten mit funktioneller Dyspepsie gemäss der ROM-III-Kriterien in einer randomisierten Doppelblindstudie über 8 Wochen entweder täglich 5 ml Schwarzkümmel-Honig oder gewöhnlichen Honig. Patienten mit endoskopisch nachgewiesener Ursache der Beschwerden wurden von der Teilnahme ausgeschlossen. Alle Patienten erhielten ein H₂-Antihistaminikum zur Kontrolle der Magensäureproduktion. Gemessen am Hong Kong Index (Dyspepsie-Beschwerde-Skala) hatte in der Verum-Gruppe der mittlere Score signifikant abgenommen und ebenso die Anzahl der *H. pylori*-Infektionen im Atemtest. Unerwünschte Wirkungen wurden nicht beobachtet (Mohtashami et al., 2015).

9.10. Bei klimakterischen Beschwerden

In die offene Studie wurden 69 Frauen im Präklimakterium einbezogen. Sie erhielten über 3 Monate entweder 1,6 g Schwarzkümmel-Samenpulver und nach einer Auswaschphase von 2 Wochen ein Placebo. Gemessen an der «Greene Climacteric Scale» waren nach Einnahme des Schwarzkümmel-Pulvers der Gesamt-Score und die Scores für die Psyche und Ängste signifikant geringer als unter Placebo-Einnahme. Die Scores für Depressionen, somatische und vasomotorische Beschwerden unterschieden sich nicht. Dieses Ergebnis sollte in einer Doppelblindstudie überprüft werden (Latiff et al., 2014).

9.11. Bei rezidivierender Mastalgie

Zur Behandlung rezidivierender Mastalgien wurden 52 Frauen über 2 Monate mit zweimaliger täglicher Einreibung von 600 mg Schwarzkümmel-Öl auf der schmerzhaften Seite behandelt. In der randomisierten Doppelblindstudie erhielten 51 weitere Frauen lokal zweimal täglich Diclofenac 20 mg, 53 Frauen erhielten ein Placebo. Die Schmerzen wurden auf einer visuellen Analogskala (10 cm) registriert. Die Schmerzscores nahmen in beiden aktiven Behandlungs-Gruppen gleichermassen ab und signifikant mehr als in der Placebo-Gruppe. Unerwünschte Wirkungen wurden nicht beobachtet (Huseini et al., 2016).

9.12. Bei toxischer Lungenschädigung

In die Studie wurden 40 Kriegsoffer durch chemische Kampfstoffe einbezogen. Sie erhielten über 2 Monate randomisiert 0,375 mL/kg eines 50 %igen gekochten Extrakts aus Schwarzkümmel-Samen oder eine Plazebo-Lösung. Die Wirksamkeit wurde am Beschwerde-Score und an Atemfunktionstesten objektiviert. Die Atembeschwerden, die Spastik und die Lungenfunktions-Prüfung waren unter der Einnahme des Extrakts signifikant gebessert. Die Patienten benötigten weniger Beta-Sympathikomimetika und Cortison als die Kontroll-Gruppe. Das Ergebnis sollte in einer beweisend angelegten Studie bestätigt werden (Boskabady et al., 2008).

9.13. Bei Akne

Eine Mixtur aus Schwarzkümmel, Ammoniumchlorid, Natriumtetraborat und Essig wird seit Jahrhunderten im Iran lokal bei Hautaffektionen angewandt. Um die Wirksamkeit zu prüfen, wurden 40 Frauen mit Komedonen (primären Effloreszenzen der Akne), Papeln, Pusteln und Knötchen entsprechend geringer bis mässiger Acne vulgaris in einem Krankenhaus für orientalische (Unani)-Medizin in Bangalore über 1 Monat topisch mit einer entsprechenden Paste behandelt. Nach 30 Tagen Behandlung hatten sich die subjektiven und objektiven Messparameter gebessert. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet (Sultana et al., 2015).

9.14. Bei Unfruchtbarkeit

In die Studie wurden 80 Männer, die länger als 1 Jahr unter Unfruchtbarkeit litten, aufgenommen. Einschlusskriterien: weniger als 30% abnormalen Spermien, Spermienzahl unter 20×10^6 pro ml oder Spermien mit Typ A- bzw. Typ B-Beweglichkeit unter 25% (A) bzw. 50% (B). Sie erhielten über 2 Monate entweder 5 ml Schwarzkümmel-Öl oder Plazebo. Je 34 Patienten pro Gruppe beendeten die Studie. In der Verum-Gruppe hatte sich die Spermienzahl, die Beweglichkeit der Spermien, die Spermien-Morphologie, das Samenvolumen, der pH und der Anteil runder Zellen signifikant gebessert (Kolahdooz et al., 2014).

9.15. Bei Drogenabhängigkeit

Bei 35 Drogenabhängigen gemäss der DSM IV-Kriterien nahmen die Entzugserscheinungen unter der Einnahme von 500 mg Schwarzkümmel-Samen ab. Die vitalen Parameter (Blutdruck, Puls etc.) wurden nicht beeinflusst. Die Patienten hatten vermehrt Appetit, ohne dass ihr Gewicht zugenommen hätte. Weitere Untersuchungen sind notwendig, das Ergebnis zu erhärten (Sangi et al., 2008).

9.16. Bei bakteriellen und viralen Infektionen

Bei 34 Diabetikern mit infizierten Wunden wurde der Wund-Abstrich untersucht. 19 *Staphylococcus aureus*-Keime waren multiresistent. 8 der resistenten Keime sprachen auf Schwarzkümmel-Samenöl an. 11 Keime waren auch auf das Öl resistent. Die Autoren schlossen daraus, dass bei der Wundbehandlung von Diabetikern Schwarzkümmel-Öl in Betracht gezogen werden sollte (Emeka et al., 2015).

In einer offenen Studie erhielten 19 Patienten mit verifizierter *H. pylori*-Infektion (Harnstoff-Atemtest, Ausschlusskriterien: Magengeschwür, Magenkrebs oder gastrointestinale Blutung) über 2 Wochen dreimal täglich Schwarzkümmel-Samen in Honig (insgesamt 6 g Samen in 12 g Honig). Bei 8 der 14 Patienten, die die Studie beendeten, war der zweite Atemtest negativ. Der Gesamtscore der Dyspepsie-Beschwerden hatte sich von 5,5 (5 – 12) auf 1 (0 – 4) signifikant verbessert. Einer der Drop-Outs musste wegen des Auftretens von geringem Durchfall von der weiteren Einnahme des Honigs ausgeschlossen werden (Hashem-Dabaghian et al., 2016).

110 Patienten mit nachgewiesener *Helicobacter*-Infektion erhielten über 4 Wochen randomisiert entweder die konventionelle Therapie mit Clarithromycin, Amoxicillin und Omeprazol oder zusätzlich zur Omeprazol-Gabe von 40 mg 1 g, 2 g oder 3 g Schwarzkümmel-Samenpulver pro Tag. Ein negativer Stuhltest auf Helicobakter-Antigen wurde als Eradikation gewertet. In der «Per Protocol»-Auswertung war die Behandlung mit 1 g und 3 g Schwarzkümmel-Samenpulver pro Tag der konventionellen Behandlung unterlegen, während der Prozentsatz der Eradikation nach Einnahme von 2 g Schwarzkümmel-Pulver der der konventionellen Behandlung nicht unterlegen war. Im Einklang damit nahmen die Dyspepsie-Beschwerden ab. Weitere Studien sollten dieses Ergebnis untermauern (Salem et al., 2010).

In eine randomisierte offene Studie wurden 80 Kinder, deren Hirntumor mit Chemotherapie behandelt wurde, einbezogen. Die Eltern von 40 Kindern im Alter zwischen 2 und 18 Jahren erhielten alle

2 Wochen eine Vorratspackung Schwarzkümmel-Samen mit der Anweisung, dem Kind täglich 5 g Samen zu verabreichen. 38 der 40 Kinder nahmen die Samen 3 bis 9 Monate ein. Während in der Kontrollgruppe ohne Zusatztherapie 63 Fieberschübe mit Neutropenie und Hospitalisierung auftraten, wurden entsprechende Fieberschübe nur bei 8 Kindern der Verum-Gruppe beobachtet. Bei diesen Kindern betrug der mittlere Krankenhaus-Aufenthalt nur 2,5 anstelle von 5 Tagen (Kontroll-Gruppe). Dieses Ergebnis sollte nun in einer weiteren Studie, die auch die Lebensqualität der Kinder dokumentiert, reproduziert werden (Mousa et al. 2017).

Bei 40 ikterischen Neugeborenen wurden durch *Staphylococcus aureus* oder *S.epidermis* verursachte Hautpusteln lokal entweder mit einer 33%igen Schwarzkümmel-Zubereitung behandelt oder mit einer Antibiotika-Lösung. Nach etwa 3 Tagen unterschied sich der Behandlungserfolg bei den Gruppen kaum, so dass in Anbetracht der zunehmenden Resistenzentwicklung gegen Antibiotika die Behandlung mit einem Schwarzkümmel-Produkt in Erwägung gezogen werden sollte (Rafati et al., 2014).

In eine offene Studie wurden 30 Patienten mit Hepatitis C, die aus verschiedenen Gründen nicht mit Interferon und Ribavirin behandelt werden konnten, einbezogen. Sie erhielten über 3 Monate täglich dreimal eine Kapsel mit 450 mg Schwarzkümmel-Öl. Unter der Behandlung nahm die Viruslast ab und die antioxidative Kapazität im Serum nahm zu. Bei den Patienten mit normaler Stoffwechsellage wie auch bei den Diabetikern nahm der Blutzucker (nüchtern und 2 Stunden postprandial) signifikant ab. Ein Patient klagte über Gastritis, bei 5 Patienten kam es zur Hypoglykämie, ohne dass die Behandlung abgebrochen werden musste (Barakat et al., 2013).

In der Studie zur antiviralen Wirksamkeit bei AIDS (Onifadee et al., 2016) ist die Studienmedikation nicht charakterisiert, weshalb eine Schlussfolgerung bezogen auf den Schwarzkümmel nicht möglich ist.

Akute Tonsillopharyngitiden sind meist viral verursacht. In einer randomisierten Doppelblindstudie über 7 Tage erhielten 200 Patienten dreimal täglich ein Kombinationspräparat aus Schwarzkümmel-Extrakt (360 mg) und Extrakt aus *Phyllanthus niruri* (50 mg) oder Plazebo. Schon 5 bis 6 Stunden nach der ersten Einnahme waren die Halsschmerzen gemessen an den Schluckschmerzen und Schluckschwierigkeiten gebessert. Auch benötigten die Patienten der Verum-Gruppe weniger Rescue-Medikation Paracetamol. Nach 7 Tagen waren mehr Patienten in der Verum-Gruppe beschwerdefrei («Per Protocol-Analyse», Dirjomuljono et al., 2008).

9.17. Bei Nematoden

Die Wirksamkeit von Schwarzkümmel-Samen und eines daraus hergestellten Extrakts (Auszugsmittel Ethanol) wurde bei Kindern, die sich mit Bandwürmern infiziert hatten, am Prozentsatz der Reduktion der Wurmeier pro Gramm Stuhl ermittelt. Nach 7 und 15 Tagen unterschied sich die Reduktion des Wurmbefalls von 40 mg/kg Samen oder der äquivalenten Menge Extrakt nicht von der Behandlung mit dem synthetischen Molluskizid Niclosamid (50 mg/kg) (Akhtar et al., 1991).

10. Literatur

- Abbas AS, Sheikh N. Counter effects of *N. Sativa* L. and *P. ovate* L. on indicative markers of non alcoholic fatty liver disease. *Pak J Pharm Sci* 2016;29:185-91.
- Abbasnezhad A, Niazmand S, Mahmoudabady M, Soukhtanloo M, Rezaee SA, Mousavi SM. *Nigella sativa* seed decreases endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rat aorta. *Avicenna J Phytomed* 2016;6:67-76.
- Abd-Elbaset M, Arafa EA, El Sherbiny GA, Abdel-Bakky MS, Elgendy AN. Thymoquinone mitigate ischemia-reperfusion-induced liver injury in rats: a pivotal role of nitric oxide signaling pathway. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2017;390:69-76.
- Abdelghany AH, BaSalamah MA, Idris S, Ahmad J, Refaat B. The fibrolytic potentials of vitamin D and thymoquinone remedial therapies: insights from liver fibrosis established by CCl4 in rats. *J Transl Med* 2016;14:281.
- Abdel-Aziz M, Abass A, Zalata K, Abd Al-Galel T, Allam U, Karrouf G. Effect of dexamethasone and *Nigella sativa* on inducible nitric oxide synthase in the lungs of a murine model of allergic Asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2014;13:324-34.
- Abdel-Daim MM, Ghazy EW. Effects of *Nigella sativa* oil and ascorbic acid against oxytetracycline-induced hepato-renal toxicity in rabbits. *Iran J Basic Med Sci* 2015;18:221-7.
- Abdel-Moneim AM, Essawy AE, Hamed SS, Abou-Gabal AA, Alzergy AA. Protective effect of *Nigella sativa* seeds against spermatocyte chromosomal aberrations and genotoxicity induced by carbon tetrachloride in mice. *Environ Sci Pollut Res Int* 2017;24:11677-11682.
- AO, Abdel-Rahman MS, ELwasei FM. Blockade of nitric oxide overproduction and oxidative stress by *Nigella sativa* oil attenuates morphine-induced tolerance and dependence in mice. *Neurochem Res* 2010;35:1557-65.
- Abidi A, Robbe A, Kourda N, Ben Khamsa S, Lgrand A. *Nigella sativa*, a traditional Tunisian herbal medicine, attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in a rat model. *Biomed Pharmacother* 2017;90:626-637.
- Adam GO Abdel-Zaher, Rahman MM, Lee SJ, Kim GB, Kang HS, Kim JS, Kim SJ. Hepatoprotective effects of *Nigella sativa* seed extract against acetaminophen-induced oxidative stress. *Asian Pac J Trop Med* 2016;9:221-7.
- Ahmad A, Khan RM, Alkharfy KM, Raish M, Al-Jenoobi FI, Al-Mohizea AM. Effects of Thymoquinone on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glibenclamide in a rat model. *Nat Prod Commun* 2015;10:1395-8.
- Ahmad Alobaidi AH. Effect of *Nigella sativa* and *Allium sativum* coadministered with simvastatin in dyslipidemia patients: a prospective, randomized, double-blind trial. *Antinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2014;13:68-74.
- Ahmad SS, Najmi AK, Kaundal M, Akhtar M. Gastroprotective effect of thymoquinone on water immersion restraint stress induced ulceration in rats. *Drug Res (Stuttg)* 2017;67:366-372.
- Ahamad Bustamam MS, Hadithon KA, Mediani A, Abas F, Rukayadi Y, Lajis N, Shaari K, Safinar Ismail I. Stability study of Algerian *Nigella sativa* seeds stored under different conditions. *J Anal Methods Chem* 2017;2017:7891434.
- Ahmed MM, El-Shamy KA, El-Nabarawy SK, Elbaioy MA, El-Qattan GM. *Nigella sativa* tea improved serum paraoxonase-1 activity, glycemic control and lipid profile in type 2 diabetes mellitus. *J Appl Sci Res* 2012;8:5897-902.
- Ahmed JH, Abdulmajeed IM. Effect of *Nigella sativa* (black seeds) against methotrexate-induced nephrotoxicity in mice. *J Intercult Ethnopharmacol* 2016;6:9-13.
- Akhondian J, Parsa A, Rakhshande H. The effect of *Nigella sativa* L. (black cumin seed) on intractable pediatric seizures. *Med Sci Monit* 2007;13:CR555-9.
- Akhondian J, Kianifar H, Raoofiaee M, Moayyadpour A, Toosi MB, Khajedaluee M. The effect of thymoquinone on intractable pediatric seizures (pilot study). *Epilepsy Res* 2011;93:39-43.
- Akhtar MS, Riffat S. Field trial of *Saussurea lappa* roots against nematodes and *Nigella sativa* seeds against cestodes in children. *J Pak Med Assoc* 1991;41:185-7.
- Akintunde JK, Abubakar OK. Novel therapeutic approaches of natural oil from black seeds and its underlying mechanisms against kidney dysfunctions in haloperidol-induced male rats. *Drug Metab Pers Ther* 2017;32:97-107.
- Al-Gareeb AI. The subtle central effect of nutraceuticals: Is it placebo or nocebo? *J Intercult Ethnopharmacol* 2015;4:221-3.
- Ali B, Amin S, Ahmad J, Ali A; Mohd Ali, Mir SR. Bioavailability enhancement studies of amoxicillin with *Nigella*. *Indian J Med Res* 2012;135:555-9.
- Ali M, Eldahab MA, Mansour HA, Nigm A. *Schistosoma mansoni*: Antiparasitic effects of orally administered *Nigella sativa* oil and/or *Chroococcus turgidus* extract. *Acta Biol Hung* 2016;67:247-60.
- Al-Jenoobi FI, Al-Thukair AA, Abbas FA, Ansari MJ, Alkharfy KM, Al-Mohizea AM, Al-Suwayeh SA, Jamil S. Effect of black seed on dextromethorphan O- and N-demethylation in human liver microsomes and healthy human subjects. *Drug Metab Lett* 2010;4:51-5.
- Al-Jenoobi FI, Al-Suwayeh SA, Muzaffar I, Alam MA, Al-Kharfy KM, Korashy HM, Al-Mohizea AM, Ahad A, Raish M. Effects of *Nigella sativa* and *Lepidium sativum* on cyclosporine pharmacokinetics. *Biomed Res Int* 2013;2013:953520.
- Al-Jenoobi F, Korashy HM, Ahad A, Raish M, Al-Mohizea AM, Alam MA, Al-Suwayeh SA, Alkharfy KM. Potential inhibitory effect of herbal medicines on rat hepatic cytochrome P450 2D gene expression and metabolic activity. *Pharmazie* 2014;69:799-803.
- Al-Jenoobi FI, Ahad A, Mahrous GM, Al-Mohizea AM, Alkharfy KM, Al-Suwayeh SA. Effects of fenugreek, garden cress, and black seed on theophylline pharmacokinetics in beagle dogs. *Pharm Biol* 2015;53:296-300.
- Alkharfy KM, Al-Jenoobi F, Al-Mohizea AM, Al-Suwayeh SA, Khan RM, Ahmad A. Effects of *Lepidium sativum*, *Nigella sativa* and *Trigonella foenum-graecum* on phenytoin pharmacokinetics in beagle dogs. *Phytother Res* 2013;27:1800-4.
- Al-Mohizea AM1, Ahad A, El-Maghraby GM, Al-Jenoobi FI, Alkharfy KM, Al-Suwayeh SA. Effects of *Nigella sativa*, *Lepidium sativum* and *Trigonella foenum-graecum* on sildenafil disposition in beagle dogs. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2015;40:219-24.
- Alsamarai AM, Abdulsatar M, Ahmed Alobaidi AH. Evaluation of topical black seed oil in the treatment of allergic rhinitis. *Antinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2014;13:75-82.
- Al-Seeni MN, El Rabey HA, Zamzami MA, Alnefayee AM. The hepatoprotective activity of olive oil and *Nigella sativa* oil against CCl4 induced hepatotoxicity in male rats. *BMC Complement Altern Med* 2016;16:438.
- Al-Shahab NA, Husain FM, Ahmed F, Khan RA3 Ahmad I, Alsharaeh E, Khan MS, Hussain A, Rehman MT, Yusuf M, Hassan I, Khan JM, Ashraf GM, Alsalmeh AM, Al-Ajmi MF, Tarasov VV, Aliev G. Biogenic synthesis of Zinc oxide nanostructures from *Nigella sativa* seed: Prospective role as food packaging material inhibiting broad-spectrum quorum sensing and biofilm. *Sci Rep* 2016;6:36761.
- Al-Trad B, Al-Batayneh K, El-Metwally S, Alhazimi A, Ginawi I, Alaraj M, Alkofahi E, Aljumaili O, Kosba A. *Nigella sativa* oil and thymoquinone ameliorate albuminuria and renal extracellular matrix accumulation in the experimental diabetic rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:2680-8.
- Amin S, Kohli K, Khar RK, Mir SR, Pillai KK. Mechanism of *in vitro* percutaneous absorption enhancement of carvedilol by penetration enhancers. *Pharm Dev Technol* 2008;13:533-9.
- Amin F, Islam N, Anila N, Gilani AH. Clinical efficacy of the co-administration of Turmeric and Black seeds (Kalongi) in metabolic syndrome – a double blind randomized controlled trial - TAK-MetS trial. *Complement Ther Med* 2015;23:165-74.
- Amini M, Fallah Huseini H, Mohtashami R, Sadeqi Z, Ghamarcherdi MA. Hypolipidemic effects of *Nigella sativa* L. seeds oil in healthy volunteers: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Med Plants* 2011;4:133-8.
- Ansari ZM, Nasiruddin M, Khan RA, Haque SF. Protective role of *Nigella sativa* in diabetic nephropathy: A randomized clinical trial. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017;28:9-14.
- Arif M, Thakur SC, Datta K. Implication of thymoquinone as a remedy for polycystic ovary in rat. *Pharm Biol* 2016;54:674-85.
- Arslan E, Sayin S, Demiras S, Cakar M, Somak NG, Yesilkaya S, Saglam K. A case study report of acute renal failure associated with *Nigella sativa* in a diabetic patient. *J Integr Med* 2013;11:64-6.
- Arumugam P, Subramanian R, Priyadharsini JV, Gopalswamy J. Thymoquinone inhibits the migration of mouse neuroblastoma (Neuro-2a) cells by down-regulating MMP-2 and MMP-9. *Chin J Nat Med* 2016;14:904-912.
- Asaduzzaman Khan MA, Tania M, Fu S, Fu J. Thymoquinone, as an anticancer molecule: from basic research to clinical investigation. *Oncotarget* 2017;8:51907-51919.
- Asiaei F, Fazel A, Rajabzadeh AA, Hosseini M, Beheshti F, Seghatoleslam M. Neuroprotective effects of *Nigella sativa* extract upon the hippocampus in PTU-induced hypothyroidism juvenile rats: A stereological study. *Metab Brain Dis* 2017;32:1755-1765.
- Assi MA, Hezme MN, Abba Y, Yusuf MS, Haron AW, Rajion MA, Al-Zuhairy MA. Prophylactic effect of *Nigella sativa* against lead acetate induced changes in spermogram, reproductive hormones and gonadal histology of rats. *Vet World* 2016;9:1305-1311.
- Atta MS, Almadaly EA, El-Far AH, Saleh RM, Assar DH, Al Jaouni SK, Mousa SA. Thymoquinone Defeats Diabetes-Induced Testicular Damage in Rats Targeting Antioxidant, Inflammatory and Aromatase Expression. *Int J Mol Sci* 2017;18: E919.
- Badar A, Kaatabi H, Bamosa A1, Al-Elq A, Abou-Hozaifa B, Lebda F, Alkhadra A, Al-Almaie S. Effect of *Nigella sativa* supplementation over a one-year period on lipid levels, blood pressure and heart rate in type-2 diabetic patients receiving oral hypoglycemic agents: nonrandomized clinical trial. *Ann Saudi Med* 2017;37:56-63.
- Bakal SN, Bereswill S, Heimesaat MM. Finding novel antibiotic substances from medicinal plants - antimicrobial properties of *Nigella sativa* directed against multidrug-resistant bacteria. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 2017;7:92-98.
- Balaha MF, Tanaka H, Yamashita H, Abdel Rahman MN, Inagaki N. Oral *Nigella sativa* oil ameliorates ovalbumin-induced bronchial asthma in mice. *Int Immunopharmacol* 2012;14:224-31.
- Balbaa M, El-Zeftawy M, Ghareeb D, Taha N, Mandour AW. *Nigella sativa* relieves the altered insulin receptor signaling in streptozotocin-induced diabetic rats fed with a high-fat diet. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:2492107.
- Balbaa M, Abdulmalek SA, Khalil S. Oxidative stress and expression of insulin signaling proteins in the brain of diabetic rats: Role of *Nigella sativa* oil and antidiabetic drugs. *PLoS One* 2017;12:e0172429.
- Bamosa AO, Kaatabi H, Lebdaa FM, Elq AM, Al-Sultanb A. Effect of *Nigella sativa* seeds on the glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Physiol Pharmacol* 2010;54:344-54.

- Bamosa A, Kaatabi H, Badar A, Al-Khadra A, Al Elq A, Abou-Hozafa B, Lebda F, Al-Almaie S. *Nigella sativa*: A potential natural protective agent against cardiac dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Family Community Med* 2015;22:88-95.
- Banerjee S, Kaseb AO, Wang Z, Kong D, Mohammad M, Padhye S, Sarkar FH, Mohammad RM. Antitumor activity of gemcitabine and oxaliplatin is augmented by thymoquinone in pancreatic cancer. *Cancer Res* 2009;69:5575-83.
- Bano F, Ahmed A, Parveen T, Haider S. Anxiolytic and hyperlocomotive effects of aqueous extract of *Nigella sativa* L. seeds in rats. *Pak J Pharm Sci* 2014;27(5 Spec no):1547-52.
- Barakat EM, El Wakeel LM, Hagag RS. Effects of *Nigella sativa* on outcome of hepatitis C in Egypt. *World J Gastroenterol* 2013;19:2529-36.
- Bargi R, Asgharzadeh F, Beheshti F, Hosseini M, Sadeghnia HR, Khazaei M. The effects of thymoquinone on hippocampal cytokine level, brain oxidative stress status and memory deficits induced by lipopolysaccharide in rats. *Cytokine* 2017;96:173-184.
- Bashir MU, Qureshi HJ. Analgesic effect of *Nigella sativa* seeds extract on experimentally induced pain in albino mice. *J Coll Physicians Surg Pak* 2010;20:464-7.
- Bashir MU, Qureshi HJ, Saleem T. Comparison of antiinflammatory activity of *Nigella sativa* and diclofenac sodium in albino rats. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2015;27:523-6.
- Benhelima A, Kaid-Omar Z, Hemida H, Benmahdi T, Addou A. Nephroprotective and diuretic effect of *Nigella sativa* seed oil on lithiasic Wistar rats. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2016;13:204-214.
- Beyazcicek E, Ankarali S, Beyazcicek O, Ankarali H, Demir S, Ozmerdivenli R. Effects of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Neurosciences (Riyadh)* 2016;21:131-7.
- Bin Sayeed MS, Asaduzzaman M, Morshed H, Hossain MM, Kadir MF, Rahman MR. The effect of *Nigella sativa* Linn. seed on memory, attention and cognition in healthy human volunteers. *J Ethnopharmacol* 2013;148:780-6.
- Bin Sayeed MS, Shams T, Fahim Hossain S, Rahman MR, Mostofa A, Fahim Kadir M, Mahmood S, Asaduzzaman M. *Nigella sativa* L. seeds modulate mood, anxiety and cognition in healthy adolescent males. *J Ethnopharmacol* 2014;152:156-62.
- Bonhomme A, Poreaux C, Jouen F, Schmutz JL, Gillet P, Barbaud A. Bulbous drug eruption to *Nigella sativa* oil: Consideration of the use of a herbal medicine – clinical report and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:e217-e219.
- Boudiaf K, Hurtado-Nedelec M, Belambri SA, Marie JC, Derradji Y, Benboubetra M, El-Benna J, Dang PM. Thymoquinone strongly inhibits fMLF-induced neutrophil functions and exhibits anti-inflammatory properties in vivo. *Biochem Pharmacol* 2016;104:62-73.
- Boskabady MH, Javan H, Sajady M, Rakhshandeh H. The possible prophylactic effect of *Nigella sativa* seed extract in asthmatic patients. *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21:559-66.
- Boskabady MH, Farhadi J. The possible prophylactic effect of *Nigella sativa* seed aqueous extract on respiratory symptoms and pulmonary function tests on chemical war victims: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Altern Complement Med* 2008;14:1137-44.
- Boskabady MH, Mohsenpoor N, Takaloo L. Antiasthmatic effect of *Nigella sativa* in airways of asthmatic patients. *Phytomedicine* 2010;17:707-13.
- Büyükköztürk S, Gelincik A, Özşeker F, Genç S, Savran FO, Kiran B, Yillar G, Erden S, Aydın F, Colakoglu B, Dal M, Ozer H, Bilir A. *Nigella sativa* (black seed) oil does not affect the T-helper 1 and T-helper 2 type cytokine production from splenic mononuclear cells in allergen sensitized mice. *J Ethnopharmacol* 2005;100:295-8.
- Bukhari MH, Khalil J, Qamar S, Qamar Z, Zahid M, Ansari N, Bakhshi IM. Comparative gastroprotective effects of natural honey, *Nigella sativa* and cimetidine against acetylsalicylic acid induced gastric ulcer in albino rats. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011;21:151-6.
- Canayakin D, Bayir Y, Kilic Baygutalp N, Sezen Karaoglan E, Atmaca HT, Kocak Ozgeris FB, Keles MS, Halici Z. Paracetamol-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats: the protective role of *Nigella sativa*. *Pharm Biol* 2016;54:2082-91.
- Caskurlu T, Kanter M, Erbogga M, Erbogga ZF, Ozgul M, Atis G. Protective effect of *Nigella Sativa* on renal reperfusion injury in rat. *Iran J Kidney Di.* 2016;10:135-43.
- Cheema MA, Nawaz S, Gul S, Salman T, Naqvi S, Dar A, Haleem DJ. Neurochemical and behavioral effects of *Nigella sativa* and *Olea europaea* oil in rats. *Nutr Neurosci* 2016:1-10.
- Chen MC, Lee NH, Hsu HH, Ho TJ, Tu CC, Hsieh DJ, Lin YM, Chen LM, Kuo WW, Huang CY. Thymoquinone induces caspase-independent, autophagic cell death in CPT-11-resistant lovo colon cancer via mitochondrial dysfunction and activation of JNK and p38. *J Agric Food Chem* 2015;63:1540-6.
- Chen L, Li B, Chen B, Shao Y, Luo Q, Shi X, Chen Y. Thymoquinone alleviates the experimental diabetic peripheral neuropathy by modulation of inflammation. *Sci Rep* 2016 22:6:31656.
- Cherkaoui-Tangi K, Israili ZH, Lyoussi B. Vasorelaxant effect of essential oil isolated from *Nigella sativa* L. seeds in rat aorta: Proposed mechanism. *Pak J Pharm Sci* 2016;29:1-8.
- Cingi C, Eskizmir G, Burukoğlu D, Erdoğan N, Ural A, Ünlü H. The histopathological effect of thymoquinone on experimentally induced rhinosinusitis in rats. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:e268-72.
- Cobourne-Duval MK, Taka E, Mendonca P, Bauer D, Soliman KF. The anti-oxidant effects of thymoquinone in activated BV-2 murine microglial cells. *Neurochem Res* 2016;41:3227-3238.
- Dastjerdi MN, Mehdiabady EM, Iranpour FG, Bahramian H. Effect of thymoquinone on p53 gene expression and consequence apoptosis in breast cancer cell line. *Int J Prev Med* 2016;7:66.
- Datau EA, Wardhana, Surachmanto EE, Pandelaki K, Langi JA, Fias. Efficacy of *Nigella sativa* on serum free testosterone and metabolic disturbances in central obese male. *Acta Med Indones* 2010;42:130-4.
- Davidson E, Cameron M, Chrubasik S. Factors affecting the effectiveness of topical NSAIDs. *Am J Ther Am J Ther*, 2016; 23: e977-e978
- Dehkordi FR, Kamkha AF. Antihypertensive effect of *Nigella sativa* seed extract in patients with mild hypertension. *Fundam Clin Pharmacol* 2008;22:447-52.
- Dirican A, Erten C, Atmaca H, Bozkurt E, Kucukzeybek Y, Varol U, Oktay Tarhan M, Karaca B, Uslu R. Enhanced cytotoxicity and apoptosis by thymoquinone in combination with zoledronic acid in hormone- and drug-resistant prostate cancer cell lines. *J BUON* 2014;19:1055-61.
- Dirjomuljono M, Kristyono I, Tjandrawinata RR, Nofriany D. Symptomatic treatment of acute tonsillo-pharyngitis patients with a combination of *Nigella sativa* and *Phyllanthus niruri* extract. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:295-306.
- Dollah MA, Parhizkar S, Latiff LA, Bin Hassan MH. Toxicity effect of *Nigella sativa* on the liver function of rats. *Adv Pharm Bull* 2013;3:97-102.
- Duncker SC, Philippe D, Martin-Paschoud C, Moser M, Mercenier A, Nutten S. *Nigella sativa* (black cumin) seed extract alleviates symptoms of allergic diarrhea in mice, involving opioid receptors. *PLoS One* 2012;7:e39841.
- Dur A, Kose H, Kocycigit A, Kocaman O, Ismayilova M, Sonmez FC. The anti-inflammatory and antioxidant effects of thymoquinone on cerulein induced acute pancreatitis in rats. *Bratisk Lek Listy* 2016;117:614-618.
- Dwarampudi LP, Palaniswamy D, Nithyanantham M, Raghu PS. Antiparasitic activity and cytotoxicity of ethanolic extract of *Nigella sativa* seeds. *Pharmacogn Mag* 2012;8:268-72.
- Ebrahimi SS, Oryan S, Izadpanah E, Hassanzadeh K. Thymoquinone exerts neuroprotective effect in animal model of Parkinson's disease. *Toxicol Lett* 2017;276:108-114.
- Edizer DT, Yigit O, Cinar Z, Gul M, Kara E4 Yigitcan B, Hayir D, Atas A. Protective role of intratympanic *Nigella sativa* oil against gentamicin induced hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017;97:83-88.
- Effenberger-Neidnicht K, Schobert R. Combinatorial effects of thymoquinone on the anti-cancer activity of doxorubicin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;67:867-74.
- Eida OM, El-Shafei HA, Nemeir YA, El Safhi MB. In vivo and in vitro efficacy of *Nigella sativa* aqueous extract on *Blastocystis hominis*. *J Egypt Soc Parasitol.* 2016;46:27-34.
- Elbarbry F, Ragheb A, Marfleet T, Shoker A. Modulation of hepatic drug metabolizing enzymes by dietary doses of thymoquinone in female New Zealand White rabbits. *Phytother Res* 2012;26:1726-30.
- El-Ebiary AA, El-Ghaiesh S, Hantash E, Alomar S. Mitigation of cadmium-induced lung injury by *Nigella sativa* oil. *Environ Sci Pollut Res Int* 2016;23:25356-25363.
- El-Far AH, Korshom MA, Mandour AA, El-Bessoumy AA, El-Sayed YS. Hepatoprotective efficacy of *Nigella sativa* seeds dietary supplementation against lead acetate-induced oxidative damage in rabbit – Purification and characterization of glutathione peroxidase. *Biomed Pharmacother* 2017;89:711-718.
- Elkady AI, Hussein RA, El-Assouli SM. Mechanism of action of *Nigella sativa* on human colon cancer cells: the suppression of AP-1 and NF-κB transcription factors and the induction of cytoprotective genes. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:7943-57.
- Elkhatay ES, Alorainy MS, El-Ashmawy IM, Fat'hi S. Potential antidepressant constituents of *Nigella sativa* seeds. *Pharmacogn Mag* 2016;12(Suppl 1):S27-31.
- EIKhoely A, Hafez HF, Ashmawy AM, Badary O, Abdelaziz A, Mostafa A, Shouman SA. Chemopreventive and therapeutic potentials of thymoquinone in HepG2 cells: mechanistic perspectives. *J Nat Med* 2015;69:313-23.
- Elmaci I, Altinoz MA. Thymoquinone: An edible redox-active quinone for the pharmacotherapy of neurodegenerative conditions and glial brain tumors. A short review. *Biomed Pharmacother* 2016;83:635-640.
- El-Naggar T, Carretero ME, Arce C, Gómez-Serranillos MP. Methanol extract of *Nigella sativa* seed induces changes in the levels of neurotransmitter amino acids in male rat brain regions. *Pharm Biol* 2017;55:1415-1422.
- El Rabey HA, Al-Seeni MN, Bakhashwain AS. The Antidiabetic Activity of *Nigella sativa* and propolis on streptozotocin-induced dDiabetes and diabetic nephropathy in male rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017;2017:5439645.
- EIrehamy M, Elbawb Elsaid ME, Younis HA, Mhmoud AM. Therapeutic effect of *Nigella sativa* on patients with coronary artery disease. *AAMJ* 2012;10:12-25.
- El-Sheikh AA, Morsy MA, Hamouda AH. Protective mechanisms of thymoquinone on methotrexate-induced intestinal toxicity in rats. *Pharmacogn Mag* 2016;12(Suppl 1):S76-81.
- Elsherbiny NM, Maysarah NM, El-Sherbiny M, Al-Gayyar MM. Renal protective effects of thymoquinone against sodium nitrite-induced chronic toxicity in rats: Impact on inflammation and apoptosis. *Life Sci* 2017;180:1-8.
- Eltony SA, Elgayar SA. Histological study on effect of *Nigella sativa* on aged olfactory system of female albino rat. *Rom J Morphol Embryol* 2014;55:325-34.
- Emeka PM, Badger-Emeka LI, Eneh CM3, Khan TM. Dietary supplementation of chloroquine with *Nigella sativa* seed and oil extracts in the treatment of malaria induced in mice with plasmodium berghei. *Pharmacogn Mag* 2014;10(Suppl 2):S357-62.

- Emeka LB, Emeka PM, Khan TM. Antimicrobial activity of *Nigella sativa* L. seed oil against multi-drug resistant *Staphylococcus aureus* isolated from diabetic wounds. *Pak J Pharm Sci* 2015;28:1985-90.
- Erboga M, Kanter M, Aktas C, Sener U, Fidanol Erboga Z, Bozdemir Donmez Y, Gurel A. Thymoquinone ameliorates cadmium-induced nephrotoxicity, apoptosis, and oxidative stress in rats is based on its anti-apoptotic and anti-oxidant properties. *Biol Trace Elem Res* 2016;170:165-72.
- Erkut A, Cure MC, Kalkan Y, Balik MS, Guvercin Y, Yaprak E, Yuces S, Sehitoglu I, Cure E. Protective effects of thymoquinone and alpha-tocopherol on the sciatic nerve and femoral muscle due to lower limb ischemia-reperfusion injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:1192-202.
- Ezirganli S, Kazancioglu HO, Ozdemir H, Inan DS, Tek M. The effects of *Nigella sativa* seed extract on bone healing in an experimental model. *J Craniofac Surg* 2016;27:1905-1909.
- Fallah Huseini H, Amini M, Mohtashami R, Ghamarchehre ME, Sadeqi Z, Kianbakht S, Fallah Huseini A. Blood pressure lowering effect of *Nigella sativa* L. seed oil in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res* 2013;27:1849-53.
- Farhangi MA, Dehghan P, Tajmiri S, Abbasi MM. The effects of *Nigella sativa* on thyroid function, serum Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-1, Nesfatin-1 and anthropometric features in patients with Hashimoto's thyroiditis: a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med* 2016 Nov 16;16:471.
- Farooqui Z, Ahmed F, Rizwan S, Shahid F, Khan AA, Khan F. Protective effect of *Nigella sativa* oil on cisplatin induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney. *Biomed Pharmacoth*. 2017;85:7-15.
- Farzaneh E, Nia FR, Mehrtash M, Mirmoieni FS, Jalilvand M. The effects of 8-week *Nigella sativa* supplementation and aerobic training on lipid profile and VO2 max in sedentary overweight females. *Int J Prev Med* 2014;5:210-6.
- Ganji-Harsini S, Khazaei M, Rashidi Z, Ghanbari A. Thymoquinone could increase the efficacy of tamoxifen induced apoptosis in human breast cancer cells: An *in vitro* study. *Cell J* 2016;18:245-54.
- Gelot P, Bara-Passot C, Gimenez-Arnau E, Beneton N, Maillard H, Celerier P. Bullous drug eruption with *Nigella sativa* oil. *Ann Dermatol Venerol* 2012;139:287-91.
- Gheita TA, Kenawy SA. Effectiveness of *Nigella sativa* oil in the management of rheumatoid arthritis patients: a placebo controlled study. *Phytother Res* 2012;26:1246-8.
- Ghorbanibirgani A, Khalili A, Rokhfarooz D. Comparing *Nigella sativa* oil and fish oil in treatment of vitiligo. *Iran Red Crescent Med J* 2014;16:e4515.
- Gholamzad Z, Rafatpanah H, Sadeghnia HR, Boskabady MH. Immunomodulatory and cytotoxic effects of *Nigella sativa* and thymoquinone on rat splenocytes. *Food Chem Toxicol* 2015;86:72-80.
- Gilhotra N, Dhingra D. Thymoquinone produced antianxiety-like effects in mice through modulation of GABA and NO levels. *Pharmacol Rep* 2011;63:660-9.
- Gökçe EC, Kahveci R, Gökçe A, Cemil B, Aksoy N, Sargon MF, Kısa Ü, Erdoğan B, Güvenç Y, Alagöz F, Kahveci O. Neuroprotective effects of thymoquinone against spinal cord ischemia-reperfusion injury by attenuation of inflammation, oxidative stress, and apoptosis. *J Neurosurg Spine* 2016;24:949-59.
- Gore PR, Prajapati CP, Mahajan UB, Goyal SN, Belemkar S, Ojha S, Patil CR. Protective effect of thymoquinone against cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis through inhibiting DNA damage and upregulation of Nrf2 expression. *Int J Biol Sci* 2016 7;12:944-53.
- Gray JP, Burgos DZ, Yuan T, Seeram N, Rebar R, Follmer R, Heart EA. Thymoquinone, a bioactive component of *Nigella sativa*, normalizes insulin secretion from pancreatic β -cells under glucose overload via regulation of malonyl-CoA. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016;310:E394-404.
- Gülmez Mİ, Okuyucu Ş, Dokuyucu R, Gökçe H. The effect of caffeic acid phenethyl ester and thymoquinone on otitis media with effusion in rats. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017;96:94-99.
- Gülşen İ, Ak H, Kara M, Gökalp A, Akyol V, Koçak ÖF, Rağbetli MÇ. The acute effects of thymoquinone on acute peripheral nerve injury: an experimental study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2016;22:526-530.
- Hadi V, Kheirouri S, Alizadeh M, Khabbazi A, Hosseini H. Effects of *Nigella sativa* oil extract on inflammatory cytokine response and oxidative stress status in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Avicenna J Phytomed* 2016;6:34-43.
- Hadzadeh MA, Rad AK, Rajaei Z, Tehranipour M, Monavar N. The preventive effect of N-butanol fraction of *Nigella sativa* on ethylene glycol-induced kidney calculi in rats. *Pharmacogn Mag* 2011;7:338-43.
- Hagag AA, AbdElal AM, Elfaragay MS, Hassan SM, Elzamarany EA. Therapeutic value of black seed oil in methotrexate hepatotoxicity in Egyptian children with acute lymphoblastic leukemia. *Infect Disord Drug Targets* 2015;15:64-71.
- Hammad FT, Lubbad L. The effect of thymoquinone on the renal functions following ischemia-reperfusion injury in the rat. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2016;8:152-159.
- Haq SH, Nasiruddin M, Najmi A. Indigenous herbal product *Nigella sativa* proved effective as an anti-obesity therapy in metabolic syndrome. *Int J Med Res* 2011;1:173-6.
- Hariharan P, Paul-Satyaseela M, Gnanamani A. *In vitro* profiling of antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus* activity of thymoquinone against selected type and clinical strains. *Lett Appl Microbiol* 2016;62:283-9.
- Hashem-Dabaghian F, Agah S, Taghavi-Shirazi M, Ghobadi A. Combination of *Nigella sativa* and honey in eradication of gastric *Helicobacter pylori* infection. *Iran Red Crescent Med J* 2016;18:e23771.
- Hassan W, Noreen H, Khalil S, Hussain A, Rehman S, Sajjad S, Rahman A, da Rocha JB. Ethanolic extract of *Nigella sativa* protects Fe(II) induced lipid peroxidation in rat's brain, kidney and liver homogenates. *Pak J Pharm Sci* 2016;29:231-7.
- Hassanein KM, El-Amir YO. Protective effects of thymoquinone and avenanthramides on titanium dioxide nanoparticles induced toxicity in Sprague-Dawley rats. *Pathol Res Pract* 2017;213:13-22.
- Hassanien MF, Assiri AM, Alzohairy AM, Oraby HF. Health-promoting value and food applications of black cumin essential oil: an overview. *J Food Sci Technol* 2015;52:6136-42.
- Hebi M, Zeggwagh N, Hajj L, Bouhali BE, Eddouks M. Cardiovascular effect of *Nigella sativa* L. aqueous extract in normal rats. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2016;16:47-55.
- Heshmati J, Namazi N, Memarzadeh MR, Taghizadeh M, Koolahdooz F. *Nigella sativa* oil affects glucose metabolism and lipid concentrations in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Food Res Int* 2015;70:87-93.
- Heshmati J, Namazi N. Effects of black seed (*Nigella sativa*) on metabolic parameters in diabetes mellitus: a systematic review. *Complement Ther Med* 2015;23:275-82.
- Hoseini MS, Mirkarimi SA, Amini M, Mohtashami R, Kianbakht S, Fallah Hoseini H. Effects of *Nigella sativa* L. seed oil in type II diabetic Patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Med Plants* 2013;12:93-9.
- Hoseini MS, Mirkarimi SA, Amini M, Mohtashami R, Kianbakht S, Fallah Hoseini H. Effects of *Nigella sativa* L. seed oil in type II diabetic Patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Med Plants*. 2013;12:93-9.
- Hosseini S, Khajavi Rad A, Hadjzadeh MA, Mohamadian Roshan N, Havakah S, Shafiee S. The protective effect of *Nigella sativa* against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Avicenna J Phytomed* 2016;6:44-54.
- Hosseini S, Rad AK, Bideskan AE, Soukhtanloo M, Sadeghnia H, Shafei MN, Motejaddi F, Mohebbati R, Shahraki S, Beheshti F. Thymoquinone ameliorates renal damage in unilateral ureteral obstruction in rats. *Pharmacol Rep* 2017;69:648-657.
- Hossen MJ, Yang WS, Kim D, Aravinthan A, Kim JH, Cho JY. Thymoquinone: An IRAK1 inhibitor with *in vivo* and *in vitro* anti-inflammatory activities. *Sci Rep* 2017;7:42995.
- Hosseinzadeh H, Tafaghodi M, Mosavi MJ, Taghiabadi E. Effect of aqueous and ethanolic extracts of *Nigella sativa* seeds on milk production in rats. *J Acupunct Meridian Stud* 2013;6:18-23.
- Hosseinzadeh H, Parvardeh S, Masoudi A, Moghimi M, Mahboobifard F. Attenuation of morphine tolerance and dependence by thymoquinone in mice. *Avicenna J Phytomed* 2016;6:55-66.
- Hou WK, Meng LS, Zheng F, Wen YR, Zhu WH, Jiang CS, He XJ, Zhou Y, Lu SM. Methotrexate ameliorates pristane-induced arthritis by decreasing IFN- γ and IL-17A expressions. *J Zhejiang Univ Sci B* 2011;12:40-6.
- Houdkova M, Rondevaldova J, Doskocil I, Kokoska L. Evaluation of antibacterial potential and toxicity of plant volatile compounds using new broth microdilution volatilization method and modified MTT assay. *Fitoterapia* 2017;118:56-62.
- Huseini HF, Kianbakht S, Mirshamsi MH, Zarch AB. Effectiveness of topical *Nigella sativa* seed oil in the treatment of cyclic mastalgia: A randomized, triple-blind, active, and placebo-controlled clinical trial. *Planta Med* 2016;82:285-8.
- Hussain MB, Hannan A, Absar M, Butt N. *In vitro* susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to honey. *Complement Ther Clin Pract* 2017;27:57-60.
- Ibrahim RM, Hamdan NS, Ismail M, Saini SM, Abd Rashid SN, Abd Latif L, Mahmud R. Protective effects of *Nigella sativa* on metabolic syndrome in menopausal women. *Adv Pharm Bull* 2014a;4:29-33.
- Ibrahim RM, Hamdan NS, Mahmud R, Imam MU, Saini SM, Rashid SN, Abd Ghafar SA, Latif LA, Ismail M. A randomized controlled trial on hypolipidemic effects of *Nigella Sativa* seeds powder in menopausal women. *J Transl Med* 2014;12:82.
- Ibrahim FM, Attia HN, Maklad YA, Ahmed KA, Ramadan MF. Biochemical characterization, anti-inflammatory properties and ulcerogenic traits of some cold-pressed oils in experimental animals. *Pharm Biol* 2017;55:740-748.
- Ibrahim AbdE Fattah L, Zickri MB, Aal LA, Heikal O, Osama E. The effect of thymoquinone, $\alpha 7$ receptor agonist and $\alpha 7$ receptor allosteric modulator on the cerebral cortex in experimentally induced Alzheimer's Disease in relation to MSCs activation. *Int J Stem Cells* 2016;9:230-238.
- Imam A, Ajao MS, Amin A, Abdulmajeed WI, Ibrahim A, Olajide OJ, Ajibola MI, Alli-Oluwafuyi A, Balogun WG. *Cannabis*-induced mto-cognitive dysfunction in Wistar rats: Ameliorative efficacy of *Nigella Sativa*. *Malays J Med Sci* 2016;23:17-28.
- Imani S, Wei C, Cheng J, Khan MA, Fu S, Yang L, Tania M, Zhang X, Xiao X, Zhang X, Fu J. MicroRNA-34a targets epithelial to mesenchymal transition-inducing transcription factors (EMT-TFs) and inhibits breast cancer cell migration and invasion. *Oncotarget* 2017;8:21362-21379.
- Işık H, Cevikbaş A, Güler US, Kiran B, Uresin Y, Rayaman P, Rayaman E, Gürbüz B, Büyükoztürk S. Potential adjuvant effects of *Nigella sativa* seeds to improve specific immunotherapy in allergic rhinitis patients. *Med Princ Pract* 2010;19:206-11.
- Isik F, Tunali Akbay T, Yarat A, Genc Z, Pisirciler R, Caliskan-Ak E, Cetinel S, Altintas A, Sener G. Protective effects of black cumin (*Nigella sativa*) oil on TNBS-induced experimental colitis in rats. *Dig Dis Sci* 2011;56:721-30.

- Ismail N, Ismail M, Azmi NH, Abu Bakar MF, Basri H, Abdullah MA. Modulation of hydrogen peroxide-induced oxidative stress in human neuronal cells by thymoquinone-rich fraction and thymoquinone via transcriptional regulation of antioxidant and apoptotic signaling genes. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:2528935.
- Jaarin K, Foong WD, Yeoh MH, Kamarul ZY, Qodriyah HM, Azman A, Zuhair JS, Juliana AH, Kamisah Y. Mechanisms of the antihypertensive effects of *Nigella sativa* oil in L-NAME-induced hypertensive rats. *Clinics (Sao Paulo)* 2015;70:751-7.
- Jafri SH, Glass J, Shi R, Zhang S, Prince M, Kleiner-Hancock H. Thymoquinone and cisplatin as a therapeutic combination in lung cancer: *In vitro* and *in vivo*. *J Exp Clin Cancer Res* 2010;29:87.
- Jalili C, Salahshoor MR, Hoseini M, Roshankhah S, Sohrabi M, Shabani-zadeh A. Protective effect of thymoquinone against morphine injuries to kidneys of mice. *Iran J Kidney Dis* 2017;11:142-150.
- Jaswal A, Sharma M, Raghuvanshi S, Sharma S, Reshi MS, Uthra C, Shukla S. Therapeutic efficacy of *Nigella sativa* Linn. against antituberculosis drug-induced hepatic injury in Wistar rats. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2016;35:59-71.
- Kaatabi H, Bamasa AO, Lebda FM, Al Elq AH, Al-Sultan AI. Favorable impact of *Nigella sativa* seeds on lipid profile in type 2 diabetic patients. *J Family Community Med* 2012;19:155-61.
- Kaatabi H, Bamasa AO, Badar A, Al-Elq A, Abou-Hozafa B, Lebda F, Al-Khadra A, Al-Almaie S. *Nigella sativa* improves glycemic control and ameliorates oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: placebo controlled participant blinded clinical trial. *PLoS One* 2015;10:e0113486.
- Kalus U, Pruss A, Bystron J, Jurecka M, Smekalova A, Lichius JJ, Kiese-wetter H. Effect of *Nigella sativa* (black seed) on subjective feeling in patients with allergic diseases. *Phytother Res* 2003;17:1209-14.
- Karaca G, Aydin O, Zehilvanli F, Altunkaya C, Uzun H, Güler O. Effectiveness of thymoquinone, zeolite, and platelet-rich plasma in model of corrosive oesophagitis induced in rats. *Ann Surg Treat Res* 2017;92:396-401.
- Khatab MM, Nagi MN. Thymoquinone supplementation attenuates hypertension and renal damage in nitric oxide deficient hypertensive rats. *Phytother Res* 2007;21:410-4.
- Kensara OA, El-Shemi AG, Mohamed AM, Refaat B, Idris S, Ahmad J. Thymoquinone subdues tumor growth and potentiates the chemopreventive effect of 5-fluorouracil on the early stages of colorectal carcinogenesis in rats. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:2239-53.
- Keyhanmanesh R, Bagban H, Nazemiyeh H, Mirzaei Bafil F, Alipour MR, Ahmady M. The relaxant effects of different methanolic fractions of *Nigella sativa* on guinea pig tracheal chains. *Iran J Basic Med Sci* 2013;16:123-8.
- Khader M, Bresgen N, Eckl PM. *In vitro* toxicological properties of thymoquinone. *Food Chem Toxicol* 2009;47:129-33.
- Khalife R, Hodroj MH, Fakhoury R, Rizk S. Thymoquinone from *Nigella sativa* seeds promotes the antitumor activity of noncytotoxic doses of topotecan in human colorectal cancer cells *in vitro*. *Planta Med* 2016;82:312-21.
- Khan MA. Chemical composition and medicinal properties of *Nigella sativa* Linn. *Inflammopharmacology* 1999;7:15-35.
- Khazaei M, Pazhouhi M. Temozolomide-Mediated Apoptotic Death Is Improved by Thymoquinone in U87MG Cell Line. *Cancer Invest* 2017;35:225-236. Siehe auch Pazhouhi M, Sariri R, Rabzia A, Khazaei M. Thymoquinone synergistically potentiates temozolomide cytotoxicity through the inhibition of autophagy in U87MG cell line. *Iran J Basic Med Sci* 2016;19:890-898.
- Kheirouri S, Hadi V, Alizadeh M. Immunomodulatory effect of *Nigella sativa* oil on T lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis. *Immunol Invest* 2016;45:271-83.
- Kilinc E, Dagistan Y, Kotan B, Cetinkaya A. Effects of *Nigella sativa* seeds and certain species of fungi extracts on number and activation of dural mast cells in rats. *Physiol Int* 2017;104:15-24.
- Kolahdoz M, Nasri S, Modarres SZ, Kianbakht S, Huseini HF. Effects of *Nigella sativa* L. seed oil on abnormal semen quality in infertile men: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytotherapy* 2014;21:901-5.
- Kooshki A, Forouzan R, Rakhshani MH, Mohammadi M. Effect of Topical application of *Nigella sativa* oil and oral acetaminophen on pain in elderly with knee osteoarthritis: A crossover clinical trial. *Electron Physician* 2016;8:3193-3197.
- Korashy HM, Al-Jenoobi FI, Raish M, Ahad A, Al-Mohizea AM, Alam MA, Alkharfy KM, Al-Suwayah SA. Impact of herbal medicines like *Nigella sativa*, *Trigonella foenum-graecum*, and *Ferula asafoetida*, on cytochrome P450 2C11 gene expression in rat liver. *Drug Res (Stuttg)* 2015;65:366-72.
- Koshak A, Wei L, Koshak E, Wali S, Alamoudi O, Demerdash A, Qutub M, Pushparaj PN, Heinrich M. *Nigella sativa* supplementation improves asthma control and biomarkers: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytother Res* 2017;31:403-409.
- Laskar AA, Khan MA, Rahmani AH, Fatima S, Younus H. Thymoquinone, an active constituent of *Nigella sativa* seeds, binds with bilirubin and protects mice from hyperbilirubinemia and cyclophosphamide-induced hepatotoxicity. *Biochimie* 2016;127:205-13.
- Laskar AA, Khan MA, Askari F, Younus H. Thymoquinone binds and activates human salivary aldehyde dehydrogenase: Potential therapy for the mitigation of aldehyde toxicity and maintenance of oral health. *Int J Biol Macromol* 2017;103:99-110.
- Latiff LA, Parhizkar S, Dollah MA, Hassan ST. Alternative supplement for enhancement of reproductive health and metabolic profile among perimenopausal women: a novel role of *Nigella sativa*. *Iran J Basic Med Sci* 2014;17:980-5.
- Lei X, Lv X, Liu M, Yang Z, Ji M, Guo X, Dong W. Thymoquinone inhibits growth and augments 5-fluorouracil-induced apoptosis in gastric cancer cells both *in vitro* and *in vivo*. *Biochem Biophys Res Commun* 2012a;417:864-8.
- Lei X, Liu M, Yang Z, Ji M, Guo X, Dong W. Thymoquinone prevents and ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Dig Dis Sci* 2012b;57:2296-303.
- Liu X, Park JH, Abd El-Aty AM, Assayed ME, Shimoda M, Shim JH. Isolation of volatiles from *Nigella sativa* seeds using microwave-assisted extraction: effect of whole extracts on canine and murine CYP1A. *Biomed Chromatogr* 2013;27:938-45.
- Liu H, Liu HY, Jiang YN, Li N. Protective effect of thymoquinone improves cardiovascular function, and attenuates oxidative stress, inflammation and apoptosis by mediating the PI3K/Akt pathway in diabetic rats. *Mol Med Res* 2016;13:2836-42.
- Luo Q, Zhu L, Ren Z, Shao Y, Xie Y, Feng Y, Li B, Chen Y. Involvement of microRNA-146a in the inflammatory response of status epilepticus rats. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2017;16:686-693.
- Mabrouk A, Bel Hadj Salah I, Chaieb W, Ben Cheikh H. Protective effect of thymoquinone against lead-induced hepatic toxicity in rats. *Environ Sci Pollut Res Int* 2016a;23:12206-15.
- Mabrouk A, Ben Cheikh H. Thymoquinone ameliorates lead-induced suppression of the antioxidant system in rat kidneys. *Libyan J Med* 2016b;11:31018.
- Mady RF, El-Hadidy W, Elachy S. Effect of *Nigella sativa* oil on experimental toxoplasmosis. *Parasitol Res* 2016;115:379-90.
- Magdy MA, Hanan el-A, Nabila el-M. Thymoquinone: Novel gastroprotective mechanisms. *Eur J Pharmacol* 2012;697:126-31.
- Mahdavi R, Namazi N, Alizadeh M, Farajnia S. *Nigella sativa* oil with a calorie-restricted diet can improve biomarkers of systemic inflammation in obese women: A randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Lipidol* 2016;10:1203-11.
- Mahmoud MA, Aminou HA, Hashem HA. Are the fatty acids responsible for the higher effect of oil and alcoholic extract of *Nigella sativa* over its aqueous extract on *Trichomonas vaginalis* trophozoites? *J Parasit Dis* 2016;40:22-31. Aminou HA, Alam-Eldin YH, Hashem HA. Effect of *Nigella sativa* alcoholic extract and oil, as well as *Phaseolus vulgaris* (kidney bean) lectin on the ultrastructure of *Trichomonas vaginalis* trophozoites. *J Parasit Dis* 2016;40:707-13.
- Mahmud HA, Seo H, Kim S, Islam MI, Nam KW, Cho HD, Song HY. Thymoquinone (TQ) inhibits the replication of intracellular *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages and modulates nitric oxide production. *BMC Complement Altern Med* 2017;17:279.
- Mahmoudvand H, Tavakoli R, Shariffar F, Minaie K, Ezatpour B, Jahanbakhsh S, Sharifi I. Leishmanicidal and cytotoxic activities of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone. *Pharm Biol* 2015;53:1052-7.
- Majdalawieh AF, Fayyad MW. Recent advances on the anti-cancer properties of *Nigella sativa*, a widely used food additive. *J Ayurveda Integr Med* 2016;7:173-180.
- Majdalawieh AF, Fayyad MW. Immunomodulatory and anti-inflammatory action of *Nigella sativa* and thymoquinone: A comprehensive review. *Int Immunopharmacol* 2015;28:295-304.
- Majdalawieh AF, Fayyad MW, Nasrallah GK. Anti-cancer properties and mechanisms of action of thymoquinone, the major active ingredient of *Nigella sativa*. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57:3911-3928.
- Malik T, Hasan S, Pervez S, Fatima T, Haleem DJ. *Nigella sativa* oil reduces extrapyramidal sSymptoms (EPS)-like behavior in haloperidol-treated rats. *Neurochem Res* 2016;41:3386-3398.
- Manjegowda SB, Rajagopal HM, Dharmesh SM. Polysaccharide of black cumin (*Nigella sativa*) modulates molecular signaling cascade of gastric ulcer pathogenesis. *Int J Biol Macromol*. 2017;101:823-836.
- Mansour SW, Sangi S, Harsha S, Khaleel MA, Ibrahim AR. Sensibility of male rats fertility against olive oil, *Nigella sativa* oil and pomegranate extract. *Asian Pac J Trop Biomed* 2013;3:563-8.
- Maucher IV, Rühl M, Kretschmer SB, Hofmann B, Kühn B, Fettel J, Vogel A, Flügel KT, Manolikakes G, Hellmuth N, Häfner AK, Golghalyani V, Ball AK, Piesche M, Matrone C, Geisslinger G, Parnham MJ, Karas M, Steinhilber D, Roos J, Maier TJ. Michael acceptor containing drugs are a novel class of 5-lipoxygenase inhibitor targeting the surface cysteines C416 and C418. *Biochem Pharmacol* 2017;125:55-74.
- Meral I, Esrefoglu M, Dar KA, Ustunova S, Aydin MS, Demirtas M, Arifoglu Y. Effects of *Nigella sativa* on apoptosis and GABA receptor density in cerebral cortical and hippocampal neurons in pentylenetetrazol induced kindling in rats. *Biotech Histochem* 2016;91:493-500.
- Moeen-ud-din H, Murad S, Fatima A. Placebo controlled study on comparison of effects of *Nigella sativa* and nicotinic acid along with low fat diet and physical exercise in LDL cholesterol and HDL cholesterol. *P J M H S* 2014;8:306-9.
- Mohtashami R, Amini M, Fallah Huseini H, Ghamarchehre M, Sadeqhi Z, Hajjagae R, et al. Blood glucose lowering effects of *Nigella Sativa* L. seeds oil in healthy volunteers: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Med Plants* 2011;10:90-4.
- Mohajeri D, Kaffashi Elahi R. Effects of *Nigella sativa* on heat-induced testis damage in mouse. *Bratisl Lek Listy* 2015;116:264-9.
- Mohamed A, Waris HM, Ramadan H, Quereshi M, Kalra J. Amelioration of chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis (cr-ee) using thymoquinone - biomed 2009. *Biomed Sci Instrum* 2009;45:274-9.
- Mohtashami R, Huseini HF, Heydari M, Amini M, Sadeqhi Z, Ghaznavi H, Mehrzadi S. Efficacy and safety of honey based formulation of *Nigella sativa* seed oil in functional dyspepsia: A double blind randomized controlled clinical trial. *J Ethnopharmacol* 2015;175:147-52.
- Mohtashami A, Entezari MH. Effects of *Nigella sativa* supplementation on blood parameters and anthropometric indices in adults: A systematic review on clinical trials. *J Res Med Sci* 2016a;21:3.

- Mohtashami A, Mahaki B, Azadbakht L, Entezari MH. Effects of bread with *Nigella sativa* on lipid profiles, apolipoproteins and inflammatory factor in metabolic syndrome patients. *Clin Nutr Res* 2016b;5:89-95.
- Mousa HFM, Abd-El-Fatah NK, Darwish OA, Shehata SF, Fadel SH. Effect of *Nigella sativa* seed administration on prevention of febrile neutropenia during chemotherapy among children with brain tumors. *Childs Nerv Syst* 2017;33:793-800.
- Muneera KE, Majeed A, Naveed AK. Comparative evaluation of *Nigella sativa* (Kalonji) and simvastatin for the treatment of hyperlipidemia and in the induction of hepatotoxicity. *Pak J Pharm Sci* 2015;28:493-8.
- Muralidharan-Chari V, Kim J, Abuwad A, Naeem M, Cui H, Mousa SA. Thymoquinone modulates blood coagulation *in vitro* via its effects on inflammatory and coagulation pathways. *Int J Mol Sci* 2016;17:474.
- Najmi A, Haque S, Khan R, Nasiruddin M. Therapeutic effect of *Nigella Sativa* oil on different clinical and biochemical parameters in metabolic syndrome. *Int J Pharm* 2007;5:13.
- Najmi A, Nasiruddin M, Khan RA, Haque SF. Effect of *Nigella sativa* oil on various clinical and biochemical parameters of insulin resistance syndrome. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2008;28:11-4.
- Najmi A, Nasiruddin M, Khan RA, Haque SF. Therapeutic effect of *Nigella sativa* in patients of poor glycemic control. *Asian J Pharm Clin Res* 2012;5:224-8.
- Najmi A, Nasiruddin M, Khan RA, Haque SF. Indigenous herbal product *Nigella sativa* proved effective as an antihypertensive in metabolic syndrome. *Asian J Pharm Clin Res* 2013;6:6-4.
- Namazi N, Mahdavi R, Alizadeh M, Farajnia S. Oxidative stress responses to *Nigella sativa* oil concurrent with a low-calorie diet in obese women: A randomized, double-blind controlled Clinical trial. *Phytother Res* 2015;29:1722-8.
- Niazmand S, Fereidouni E, Mahmoudabady M, Mousavi SM. Endothelium-independent vasorelaxant effects of hydroalcoholic extract from *Nigella sativa* seed in rat aorta: the roles of Ca²⁺ and K⁺ channels. *Biomed Res Int* 2014;2014:247054.
- Nikakhlagh S, Rahim F, Aryani FH, Syahpoush A, Brougerdnyia MG, Saki N. Herbal treatment of allergic rhinitis: the use of *Nigella sativa*. *Am J Otolaryngol* 2011;32:402-7.
- Noor NA, Fahmy HM, Mohammed FF, Elsayed AA, Radwan NM. *Nigella sativa* ameliorates inflammation and demyelination in the experimental autoimmune encephalomyelitis-induced Wistar rats. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:6269-86.
- Normandin K, Lavallée JF, Futter M, Beautrait A, Duchaine J, Guiral S, Marinier A, Archambault V. Identification of polo-like kinase 1 interaction inhibitors using a novel cell-based assay. *Sci Rep* 2016;5:37581.
- Norouzi F, Abareshi A, Asgharzadeh F, Beheshti F, Hosseini M, Farzadnia M, Khazaei M. The effect of *Nigella sativa* on inflammation-induced myocardial fibrosis in male rats. *Res Pharm Sci* 2017;12:74-81.
- Nosbaum A, Ben Said B, Halpern SJ, Nicolas JF, Bérard F. Systemic allergic contact dermatitis to black cumin essential oil expressing as generalized erythema multiforme. *Eur J Dermatol*. 2011 May-Jun;21(3):447-8.
- Ong YS, Saiful Yazan L, Ng WK, Noordin MM, Sapuan S, Foo JB, Tor YS. Acute and subacute toxicity profiles of thymoquinone-loaded nanostructured lipid carrier in BALB/c mice. *Int J Nanomedicine* 2016;11:5905-5915.
- Onifadee AA, Jewel AP, Okesina AB. Virologic and immunologic outcome of treatment of HIV infection with a herbal concoction, α -Zam, among clients seeking herbal remedy in Nigeria. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2011;8:37-44.
- Ogurlu M, Celebi Erdivanli O, Tumkaya L, Ozgur A, Ozergin Coskun Z, Terzi S, Demirci M, Dursun E. The therapeutic effect of thymoquinone on acoustic trauma-induced hearing loss in rats. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274:743-749.
- Okeola VO, Adaramoye OA, Nneji CM, Falade CO, Farombi EO, Ademowo OG. Antimalarial and antioxidant activities of methanolic extract of *Nigella sativa* seeds (black cumin) in mice infected with *Plasmodium yoelii nigeriensis*. *Parasitol Res* 2011;108:1507-12.
- Orhon ZN, Uzal C, Kanter M, Erbogaa M, Demiroglu M. Protective effects of *Nigella sativa* on gamma radiation-induced jejunal mucosal damage in rats. *Pathol Res Pract* 2016;212:437-43.
- Oyero OG, Toyama M, Mitsuhiro N, Onifade AA, Hidaka A, Okamoto M, Baba M. Selective inhibition of hepatitis C virus replication by alpha-Zam, a *Nigella sativa* seed formulation. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2016;13:144-148.
- Oysu C, Tosun A, Yilmaz HB, Sahin-Yilmaz A, Korkmaz D, Karaaslan A. Topical *Nigella Sativa* for nasal symptoms in elderly. *Auris Nasus Larynx* 2014;41:269-72.
- Ozer EK, Goktas MT, Tokar A, Pehlivan S, Bariskaner H, Ugurluoglu C, Iskit AB. Thymoquinone protects against the sepsis induced mortality, mesenteric hypoperfusion, aortic dysfunction and multiple organ damage in rats. *Pharmacol Rep* 2017;69:683-690.
- Pang J, Shen N, Yan F, Zhao N, Dou L, Wu LC, Seiler CL, Yu L, Yang K, Bachanova V, Weaver E, Tretyakova NY, Liu S. Thymoquinone exerts potent growth-suppressive activity on leukemia through DNA hypermethylation reversal in leukemia cells. *Oncotarget* 2017;8:34453-34467.
- Parand R, Yousofvand N, Ghorbani R. The enhancing effects of alcoholic extract of *Nigella sativa* seed on fertility potential, plasma gonadotropins and testosterone in male rats. *Iran J Reprod Med* 2012;10:355-62.
- Park EJ, Chauhan AK, Min KJ, Park DC, Kwon TK. Thymoquinone induces apoptosis through downregulation of c-FLIP and Bcl-2 in renal carcinoma Caki cells. *Oncol Rep* 2016;36:2261-7.
- Parhizkar S, Latiff LA, Parsa A. Effect of *Nigella sativa* on reproductive system in experimental menopause rat model. *Avicenna J Phytomed* 2016;6:95-103.
- Pei X, Li X, Chen H, Han Y, Fan Y. Thymoquinone inhibits angiotensin II-induced proliferation and migration of vascular smooth muscle cells through the AMPK/PPAR γ /PGC-1 α pathway. *DNA Cell Biol* 2016;35:426-33.
- Pejman L, Omrani H, Mirzamohammadi Z, Keyhanmanesh R. Thymoquinone, the main constituent of *Nigella sativa*, affects adenosine receptors in asthmatic guinea pigs. *Iran J Basic Med Sci* 2014;17:1012-9.
- Perveen T, Haider S, Zuberi NA, Saleem S, Sadaf S, Batool Z. Increased 5-HT levels following repeated administration of *Nigella sativa* L. (Black Seed) oil produce antidepressant effects in rats. *Sci Pharm* 2013;82:161-70.
- Pourgholamhossein F, Shariffar F, Rasooli R, Pourgholi L, Nakhaijpour F, Samareh-Fekri H, Iranpour M, Mandegary A. Thymoquinone effectively alleviates lung fibrosis induced by paraquat herbicide through down-regulation of pro-fibrotic genes and inhibition of oxidative stress. *Environ Toxicol Pharmacol* 2016;45:340-5.
- Qidwai W, Hamza HB, Qureshi R, Gilani A. Effectiveness, safety, and tolerability of powdered *Nigella sativa* (kalonji) seed in capsules on serum lipid levels, blood sugar, blood pressure, and body weight in adults: results of a randomized, double-blind controlled trial. *J Altern Complement Med* 2009;15:639-44.
- Rafati S, Niakan M, Naseri M. Anti-microbial effect of *Nigella sativa* seed extract against staphylococcal skin infection. *Med J Islam Repub Iran* 2014;28:42.
- Rahman M, Yang DK, Kim GB, Lee SJ, Kim SJ. *Nigella sativa* seed extract attenuates the fatigue induced by exhaustive swimming in rats. *Biomed Rep* 2017;6:468-474.
- Randhawa MA, Alenazy AK, Alrowaili MG, Basha J. An active principle of *Nigella sativa* L., thymoquinone, showing significant antimicrobial activity against anaerobic bacteria. *J Intercult Ethnopharmacol* 2016;6:97-101.
- Relles D, Chipitsyna GI, Gong Q, Yeo CJ, Arafat HA. Thymoquinone promotes pancreatic cancer cell death and reduction of tumor size through combined inhibition of histone deacetylation and induction of histone acetylation. *Adv Prev Med*. 2016;2016:1407840.
- Rizk FH, Ibrahim MAA, Abd-Elsalam MM, Soliman NA, Abd-Elsalam SM. Gastroprotective effects of montelukast and *Nigella sativa* oil against corticosteroid-induced gastric damage: they are much more than antiasthmatic drugs. *Can J Physiol Pharmacol* 2017;95:714-20.
- Rushmi ZT, Akter N, Mow RJ, Afroz M, Kazi M, de Matas M, Rahman M, Shariar MH. The impact of formulation attributes and process parameters on black seed oil loaded liposomes and their performance in animal models of analgesia. *Saudi Pharm J* 2017;25:404-412.
- Riyaz A, Nazir S, Khushfar M, Mishra A, Jahan Y, Ahmad A. Effect of *Nigella sativa* L. seed extract on cisplatin-induced delay in gastric emptying in Sprague-Dawley rats. *Nat Prod Res* 2017;31:588-592.
- Sabzghabae AM, Dianatkah M, Sarrafzadegan N, Asgary S, Ghannadi A. Clinical evaluation of *Nigella sativa* seeds for the treatment of hyperlipidemia: a randomized, placebo controlled clinical trial. *Med Arch* 2012;66:198-200.
- Sahebkar A, Soranna D, Liu X, Thomopoulos C, Simental-Mendia LE, Derosa G, Maffioli P, Parati G. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials investigating the effects of supplementation with *Nigella sativa* (black seed) on blood pressure. *J Hypertens* 2016a;34:2127-35.
- Sahebkar A, Beccuti G, Simental-Mendia LE, Nobili V, Bo S. *Nigella sativa* (black seed) effects on plasma lipid concentrations in humans: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Pharmacol Res* 2016b;106:37-50.
- Salarinia R, Rakhshandeh H, Oliaee D, Gul Ghasemi S, Ghorbani A. Safety evaluation of Phytovagex, a pessary formulation of *Nigella sativa*, on pregnant rats. *Avicenna J Phytomed* 2016;6:117-23.
- Salem ML, Hossain MS. Protective effect of black seed oil from *Nigella sativa* against murine cytomegalovirus infection. *Int J Immunopharmacol* 2000;22:729-40.
- Salem EM, Yar T, Bamasa AO, Al-Quorain A, Yasawy MI, Alsulaiman RM, Randhawa MA. Comparative study of *Nigella Sativa* and triple therapy in eradication of *Helicobacter Pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *Saudi J Gastroenterol* 2010;16:207-14.
- Salem NA, Mahmoud OM1, Al Badawi MH, Gab-Alla AA. Role of *Nigella sativa* seed oil on corneal injury induced by formaldehyde in adult male albino rats. *Folia Morphol (Warsz)* 2016;75:518-526.
- Salem AM, Bamasa AO1, Qutub HO, Gupta RK, Badar A, Elnour A, Afzal MN. Effect of *Nigella sativa* supplementation on lung function and inflammatory mediators in partly controlled asthma: a randomized controlled trial. *Ann Saudi Med* 2017;37:64-71.
- Salimzadeh A, Ghourchian A, Chooapani R, Hajimehdipoor H, Kamalinejad M, Abolhasani M. Effect of an orally formulated processed black cumin, from Iranian traditional medicine pharmacopoeia, in relieving symptoms of knee osteoarthritis: A prospective, randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial. *Int J Rheum Dis* 2017;20:691-701.
- Sangi S, Ahmed SP, Channa MA, Ashfaq M, Mastoi SM. A new and novel treatment of opioid dependence: *Nigella sativa* 500 mg. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2008;20:118-24.
- Sangi SM. Potential therapeutic agents for the treatment of fatty degeneration of liver and atheromatous plaques: An experimental study in rats. *Pharmacogn Mag* 2016;12(Suppl 4):S414-S423.
- Sapmaz H, Sarsilmaz M, Gödekmerdan A, Ügetürk M, Taş U, Köse E. Effects of formaldehyde inhalation on humoral immunity and protective effect of *Nigella sativa* oil: An experimental study. *Toxicol Ind Health* 2016;32:1564-9.

- Sapmaz E, Sapmaz HI, Vardi N3, Tas U, Sarsilmaz M, Toplu Y, Arici A, Uysal M. Harmful effects of formaldehyde and possible protective effect of *Nigella sativa* on the trachea of rats. *Niger J Clin Pract* 2017;20:523-529.
- Sarman H, Bayram R, Benek SB. Anticancer drugs with chemotherapeutic interactions with thymoquinone in osteosarcoma cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:1263-70.
- Shaarani S, Hamid SS, Mohd Kaus NH. The influence of puronic F68 and F127 nanocarrier on physicochemical properties, *In vitro* release, and antiproliferative activity of thymoquinone drug. *Pharmacognosy Res* 2017;9:12-20.
- Shah AS, Khan GM, Badshah A, Shah SU, Shah KU, Mirza SA, Shah KU, Khan KA. *Nigella sativa* provides protection against metabolic syndrome. *Afr J Biotechnol* 2012;11:10919-10925.
- Shahid F, Farooqui Z, Rizwan S, Abidi S, Parwez I, Khan F. Oral administration of *Nigella sativa* oil ameliorates the effect of cisplatin on brush border membrane enzymes, carbohydrate metabolism and antioxidant system in rat intestine. *Exp Toxicol Pathol* 2017;69:299-306.
- Shahroudi MJ, Mehri S, Hosseinzadeh H. Anti-aging effect of *Nigella sativa* fixed oil on D-galactose-induced aging in mice. *J Pharmacopuncture* 2017;20:29-35.
- Shao Y, Feng Y, Xie Y, Luo Q, Chen L, Li B, Chen Y. Protective effects of thymoquinone against convulsant activity induced by lithium-pilocarpine in a model of status epilepticus. *Neurochem Res* 2016;41:3399-3406.
- Shao YY, Li B, Huang YM, Luo Q, Xie YM, Chen YH. Thymoquinone attenuates brain injury via an anti-oxidative pathway in a status epilepticus rat model. *Transl Neurosci* 2017;8:9-14.
- Shawki M, El Wakeel L, Shatla R, El-Saeed G, Ibrahim S, Badary O. The clinical outcome of adjuvant therapy with black seed oil on intractable paediatric seizures: a pilot study. *Epileptic Disord* 2013;15:295-301.
- Shawky H, Maghraby AS, Solliman Mel-D, El-Mokadem MT, Sherif MM, Arafa A, Bahgat MM. Expression, immunogenicity and diagnostic value of envelope proteins from an Egyptian hepatitis C virus isolate. *Arch Virol* 2015;160:945-58.
- Sheikhabaei F, Khazaei M, Rabzia A, Mansouri K, Ghanbari A. Protective effects of thymoquinone against methotrexate-induced germ cell apoptosis in male mice. *Int J Fertil Steril* 2016;9:541-7.
- Sium M, Kareru P, Keriko J, Girmay B, Medhanie G, Debretson S. Profile of trace elements in selected medicinal plants used for the treatment of diabetes in Eritrea. *ScientificWorldJournal* 2016;2016:2752836.
- Siveen KS, Mustafa N, Li F, Kannaiyan R, Ahn KS, Kumar AP, Chng WJ, Sethi G. Thymoquinone overcomes chemoresistance and enhances the anticancer effects of bortezomib through abrogation of NF- κ B regulated gene products in multiple myeloma xenograft mouse model. *Oncotarget* 2014;5:634-48.
- Sobhi W, Stevigny C, Duez P, Calderon BB, Atmani D, Benboubetra M. Effect of lipid extracts of *Nigella sativa* L. seeds on the liver ATP reduction and alpha-glucosidase inhibition. *Pak J Pharm Sci* 2016;29:111-7.
- Soleimannejad K, Rahmani A, Hatefi M, Khataminia M, Hafezi Ahmadi MR, Asadollahi K. Effects of *Nigella sativa* extract on markers of cerebral angiogenesis after global ischemia of brain in rats. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26:1514-1520.
- Somboonwong J, Yusuksawad M, Keelawat S, Thongruay S, Pomsuk U. Minimization of the risk of diabetic microangiopathy in rats by *Nigella sativa*. *Pharmacogn Mag* 2016;12(Suppl 2):S175-80.
- Steinmann A, Schätzle M, Agathos M, Breit R. Allergic contact dermatitis from black cummin (*Nigella sativa*) oil after topical use. *Contact Dermatitis* 1997;36:268-9.
- Su X, Ren Y, Yu N, Kong L, Kang J. Thymoquinone inhibits inflammation, neoangiogenesis and vascular remodeling in asthma mice. *Int Immunopharmacol* 2016;38:70-80.
- Suddek GM. Protective role of thymoquinone against liver damage induced by tamoxifen in female rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2014;92:640-4.
- Sultana S, Zulkifle M, Ansari AH, Shahnawaz. Efficacy of local application of an Unani formulation in acne vulgaris. *Anc Sci Life* 2015;35:124-8.
- Taha MM, Sheikh BY, Salim LZ, Mohan S, Khan A, Kamalidehghan B, Ahmadipour F, Abdelwahab SI. Thymoquinone induces apoptosis and increase ROS in ovarian cancer cell line. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2016;62:97-101.
- Tahvilzadeh M, Hajimahmoodi M, Toliyat T, Karimi M, Rahimi R. An evidence-based approach to medicinal plants for the treatment of sperm abnormalities in traditional Persian medicine. *Andrologia* 2016;48:860-79.
- Talib WH, Abukhader MM. Combinatorial Effects of Thymoquinone on the Anticancer Activity and Hepatotoxicity of the Prodrug CB 1954. *Sci Pharm*. 2013 Apr-Jun;81(2):519-30.
- Tang D, Chen QB, Xin XL, Aisa HA. Anti-diabetic effect of three new norditerpenoid alkaloids *in vitro* and potential mechanism via PI3K/Akt signaling pathway. *Biomed Pharmacother* 2017;87:145-152.
- Tennekoon KH, Jeevathayaparan S, Kurukulasooriya AP, Karunanayake EH. Possible hepatotoxicity of *Nigella sativa* seeds and *Dregea volubilis* leaves. *J Ethnopharmacol* 1991;31:283-9.
- Thummuri D, Jeengar MK, Shrivastava S, Nemani H, Ramavay RN, Chaudhari P, Naidu VG. Thymoquinone prevents RANKL-induced osteoclastogenesis activation and osteolysis in an in vivo model of inflammation by suppressing NF- κ B and MAPK Signalling. *Pharmacol Res* 2015;99:63-73.
- Traibi I, Achour S, Souirti Z, El Midaoui A, Messouak O, Belahsen F. Neurologic toxicity of *Nigella*. *Rev Neurol (Paris)* 2013;169:911-2.
- Turkey MJ. Therapeutic potential of *Nigella sativa* oil against cyclophosphamide-induced DNA damage and hepatotoxicity. *Nutr Cancer* 2017;69:498-504.
- Ugur AR, Dagi HT, Ozturk B, Tekin G, Findik D. Assessment of *In vitro* Antibacterial Activity and Cytotoxicity Effect of *Nigella sativa* Oil. *Pharmacogn Mag* 2016;12(Suppl 4):S471-S474.
- Ullah R, Rehman A, Zafeer MF, Rehman L, Khan YA, Khan MA, Khan SN, Khan AU, Abidi SM. Anthelmintic potential of thymoquinone and curcumin on *Fasciola gigantica*. *PLoS One* 2017;12:e0171267.
- Vahdati-Mashhadian N, Rakhshandeh H, Omid A. An investigation on LD50 and subacute hepatic toxicity of *Nigella sativa* seed extracts in mice. *Pharmazie* 2005;60:544-7.
- Vaillancourt F, Silva P, Shi Q, Fahmi H, Fernandes JC, Benderdour M. Elucidation of molecular mechanisms underlying the protective effects of thymoquinone against rheumatoid arthritis. *J Cell Biochem* 2011;112:107-17.
- Velagapudi R, Kumar A, Bhatia HS, El-Bakoush A, Lepiarz I, Fiebich BL, Olajide OA. Inhibition of neuroinflammation by thymoquinone requires activation of Nrf2/ARE signalling. *Int Immunopharmacol* 2017a;48:17-29.
- Velagapudi R, El-Bakoush A, Lepiarz I, Ogunrinade F, Olajide OA. AMPK and SIRT1 activation contribute to inhibition of neuroinflammation by thymoquinone in BV2 microglia. *Mol Cell Biochem* 2017.
- Velho-Pereira R, Kumar A, Pandey BN, Jagtap AG, Mishra KP. Radiosensitization in human breast carcinoma cells by thymoquinone: role of cell cycle and apoptosis. *Cell Biol Int* 2011;35:1025-9.
- Wilson AJ, Saskowski J, Barham W, Yull F, Khabele D. Thymoquinone enhances cisplatin-response through direct tumor effects in a syngeneic mouse model of ovarian cancer. *J Ovarian Res* 2015;8:46.
- Yang Y, Bai T, Yao YL, Zhang DQ, Wu YL, Lian LH, Nan JX. Upregulation of SIRT1-AMPK by thymoquinone in hepatic stellate cells ameliorates liver injury. *Toxicol Lett* 2016;262:80-91.
- Yoruk O, Tatar A, Keles ON, Cakir A. The value of *Nigella sativa* in the treatment of experimentally induced rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2017;37:32-37.
- Yousefi M, Barikbin B, Kamalinejad M, Abolhasani E, Ebadi A, Younespour S, Manouchehran M, Hejazi S. Comparison of therapeutic effect of topical *Nigella* with Betamethasone and Eucerin in hand eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:1498-504.
- Yu SM, Kim SJ. The thymoquinone-induced production of reactive oxygen species promotes dedifferentiation through the ERK pathway and inflammation through the p38 and PI3K pathways in rabbit articular chondrocytes. *Int J Mol Med*. 2015 Feb;35(2):325-32.
- Yuksel S, Tasdemir S, Korkmaz S. Protective effect of thymoquinone against cyclophosphamide-induced genotoxic damage in human lymphocytes. *Bratisl Lek Listy* 2017;118:208-211.
- Zaoui A, Cherrah Y, Lacaille-Dubois MA, Settaf A, Amarouch H, Hassar M. Diuretic and hypotensive effects of *Nigella sativa* in the spontaneously hypertensive rat. *Therapie* 2000;55:379-82.
- Zaoui A, Cherrah Y, Mahassini N, Alaoui K, Amarouch H, Hassar M. Acute and chronic toxicity of *Nigella sativa* fixed oil. *Phytomedicine* 2002;9:69-74.
- Zedlitz S, Kaufmann R, Boehncke WH. Allergic contact dermatitis from black cummin (*Nigella sativa*) oil-containing ointment. *Contact Dermatitis* 2002;46:188.
- Zeren S, Bayhan Z, Kocak FE, Kocak C, Akcilar R, Bayat Z, Simsek H, Duzgun SA. Gastroprotective effects of sulforaphane and thymoquinone against acetylsalicylic acid-induced gastric ulcer in rats. *J Surg Res* 2016;203:348-59.
- Zhang L, Bai Y, Yang Y. Thymoquinone chemosensitizes colon cancer cells through inhibition of NF- κ B. *Oncol Lett* 2016;12:2840-2845.
- Zhu N, Zhao X, Xiang Y, Ye S, Huang J, Hu W, Lv L, Zeng C. Thymoquinone attenuates monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension via inhibiting pulmonary arterial remodeling in rats. *Int J Cardiol* 2016;221:587-96.

