

Psychokardiologie

Wie Herzerkrankungen und Depressionen zusammenhängen

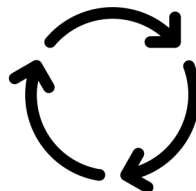
Vortrag
von
Prof. Dr. Michaela Döll

www.prof.drmdoell.de

1

Herz an Hirn – Hirn an Herz

- Herzerkrankungen können Angststörungen und Depressionen auslösen
- Psychische Belastungen, Depressionen können Herzerkrankungen begünstigen
- Erhöhung der Mortalitätsrate



Prof. Dr. rer.nat. Michaela Döll

2

Herz und Psyche - Fakten

- Nach **Herzinfarkt**: Etwa **40 % der Patienten** an Depressionen oder depressiver Verstimmung
 - Höhere Mortalität
- **Herzinsuffizienz**: Risiko für Depression um das 2- bis 4-fache erhöht
- **Depressive Menschen** : Risiko für Herzinfarkt/plötzlicher Herztod (innerhalb eines Jahres) **doppelt so hoch**
- Depression : Erhöht Wahrscheinlichkeit für Herzinfarkt **so stark wie Bluthochdruck**
- Erhöhtes Risiko **nach Bypass-OP** zu sterben mit **Depression** signifikant erhöht

Prof. Dr. rer.nat. Michaela Döll

3

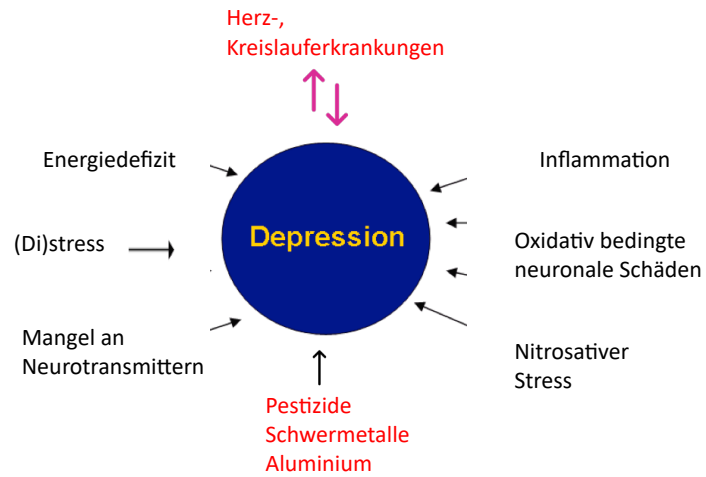
Welche Beschwerden können auf eine Depression hinweisen?

- Liegen – insbesondere mehrere – der folgenden Beschwerden länger als 2 Wochen vor:
- Gedrückte Stimmung
- Sozialer Rückzug
- Hoffnungslosigkeit und Zukunftsängste
- Schlafstörungen
- Mangelndes Selbstvertrauen und/oder Selbstwertgefühl
- Müdigkeit, Antriebslosigkeit
- Verminderter Appetit
- Schuldgefühle
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Suizidgedanken

Prof. Dr. rer.nat. Michaela Döll

4

Depressionen – pathogenetische Mechanismen



5

Umweltgifte als gemeinsame Schnittstelle für Herzerkrankungen und Depressionen



Prof. Dr. rer.nat. Michaela Döll

6

> Environ Health Perspect. 2014 Sep;122(9):984-91. doi: 10.1289/ehp.1307450. Epub 2014 Jun 6.

Pesticide exposure and depression among male private pesticide applicators in the agricultural health study

John D Beard ¹, David M Umbach, Jane A Hoppin, Marie Richards, Michael C R Alavanja, Aaron Blair, Dale P Sandler, Freya Kamel

Background: Pesticide exposure may be positively associated with depression. Few previous studies have considered the episodic nature of depression or examined individual pesticides.

Objective: We evaluated associations between pesticide exposure and depression among male private pesticide applicators in the Agricultural Health Study.

Methods: We analyzed data for 10 pesticide classes and 50 specific pesticides used by 21,208 applicators enrolled in 1993-1997 who completed a follow-up telephone interview in 2005-2010. We divided applicators who reported a physician diagnosis of depression (n = 1,702; 8%) into those who reported a previous diagnosis of depression at enrollment but not follow-up (n = 474; 28%), at both enrollment and follow-up (n = 540; 32%), and at follow-up but not enrollment (n = 688; 40%) and used polytomous logistic regression to estimate odds ratios (ORs) and 95% CIs. We used inverse probability weighting to adjust for potential confounders and to account for the exclusion of 3,315 applicators with missing covariate data and 24,619 who did not complete the follow-up interview.

Results: After weighting for potential confounders, missing covariate data, and dropout, ever-use of two pesticide classes, fumigants and organochlorine insecticides, and seven individual pesticides-the fumigants aluminum phosphide and ethylene dibromide; the phenoxy herbicide (2,4,5-trichlorophenoxy)acetic acid (2,4,5-T); the organochlorine insecticide dieldrin; and the organophosphate insecticides diazinon, malathion, and parathion-were all positively associated with depression in each case group, with ORs between 1.1 and 1.9.

Conclusions: Our study supports a positive association between pesticide exposure and depression, including associations with several specific pesticides.

3300 Landarbeiter untersucht:
Ausbringen von Pestiziden korreliert mit der Inzidenz von Depressionen (weitere Störfaktoren berücksichtigt)

7

Problemfall Aluminium



21.11.2019, 16:45 Uhr

Aluminium-Aufnahme überschreitet schnell den Grenzwert

Aluminium ist in Lebensmitteln enthalten, kann aber auch im Deo oder in der Zahnpasta stecken. Das Institut für Risikobewertung hat untersucht, wie viel davon in den menschlichen Körper gelangt: Schnell mehr, als gesundheitlich unbedenklich ist.

Für eine Studie hat das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), geschätzt und bewertet, wie viel Aluminium die Menschen in Deutschland über die Nahrung und die Haut insgesamt aufnehmen. Das kann in einer Woche deutlich mehr sein als die Menge, die als gesundheitlich unbedenklich gilt.

IQ - Wissenschaft und Forschung vom 21.11.2019 - 18:05 Uhr

8

Wieviel Aluminium ist akzeptabel?

- Metaanalyse der EFSA : Aufnahme von ca. 15 mg Aluminium/Tag
 - Erwachsene. 0,2 mg/KG/Tag
 - Säuglinge und Kinder: 0,35 mg/KG/Tag
- EFSA: Tolerable Weekly Intake: 0,14 mg/KG/Tag
- → Ein beträchtlicher Teil der Bevölkerung überschreitet TWI !

Prof. Dr. rer.nat. Michaela Döll

9

Aluminium wirkt neurotoxisch



- Küche (Kochgeschirr, Espressomaschinen, Folienverpackung, Kaffeekapseln)
- Lebensmittel (Zusatzstoffe, z. B. Backtriebmittel)
- Kosmetika (schweißreduzierende Wirkung)
- Arbeitsplatz (Schweißen, Schleifen)
- Medikamente (z. B. Antazida)
- Nano-Alumina (Lacke, Kunststoffe)

Prof. Dr. Michaela Döll

10

Klassische und nichtklassische Herz-, Kreislauf-Risikofaktoren

- Dyslipoproteinämien
- Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Übergewicht/Adipositas
- Hyperhomocysteinämie
- Subklinische Entzündungen
- Durchblutungsstörungen
- *Depressionen!*
- Lebensstilfaktoren
 - Rauchen
 - Bewegungsmangel
 - Stress

Prof. Dr. rer.nat. Michaela Döll

11

Wie kann eine Depression eine Herz-, Kreislauferkrankung begünstigen?

- Depression bedingt Störung der Sympathikus/Parasympathikus-Balance
 - Überaktivierung des Sympathikus
 - Schnellerer Puls
 - Gefahr für Herz-Rhythmusstörungen
- Stressreaktion über Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse)
 - Vermehrte Ausschüttung von Kortisol (bei 50% aller Menschen mit Depressionen)
- Störungen im Insulin- und Fettmetabolismus
- Proinflammatorische Zytokine steigen an (hs-CRP, IL-1, IL-6)
 - Erhöhtes Risiko für endotheliale Dysfunktion
- Veränderungen im Aldosteron-System
 - Bindeglied zum stressinduzierten Bluthochdruck
- Störungen im Blutgerinnungssystem
 - Erhöhtes Risiko für Thromben

Prof. Dr. rer.nat. Michaela Döll

12

Broken Heart Syndrom

- Stress-Kardiomyopathie
- Brustschmerzen, Atemnot, Blutdruckabfall
- Vegetatives Nervensystem gerät aus dem Gleichgewicht
 - Sympathikus dominiert, Parasympathikus untergeordnet
 - Puls, Herzfrequenz steigen
 - Herzschlag passt sich nicht mehr adäquat den Belastungen an
- In seltenen Fällen Kammerflimmern, kardiogener Schock, Herzversagen

Prof. Dr. rer.nat. Michaela Döll

13

Broken Heart Syndrom - Vorgänge

Überflutung von
Herz/Kreislauf mit
Adrenalin/Noradrenalin



Herzmuskulatur
wird
beeinträchtigt
(besonders
Herzspitze)



Kalzium wird
aus den
Herzmuskelzell
en mobilisiert



Anregung
bestimmter
Muskelproteine ->
Kontraktion



Herzmuskelzellen
(etliche) verkürzen sich
stark -> können nicht
mehr erschlaffen ->
verkrampfen sich



Prof. Dr. rer.nat. Michaela Döll

14

Diabetes mellitus und Psyche

- **Depressivität erhöht Morbidität und Mortalität bei Typ-1 und Typ-2-Diabetes**
- **Risiko Depression zu entwickeln bei Diabetikern um Faktor 2 erhöht**
- Psychosoziale Belastungen und psychische Symptome (Depressivität, Ängste, Essstörungen und Abhängigkeitssyndrome (v. a. Tabak und Alkohol) behindern Therapie
- Angststörungen (inkl. krankheitsspezifischer Formen wie pathologische Hypoglykämieangst oder Spritzenphobie) verschlechtern die Lebensqualität und die Stoffwechselregulierung bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes

Prof. Dr. rer.nat. Michaela Döll

15

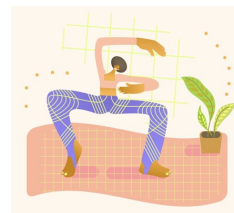
Depressionen

Sport hilft so gut wie Antidepressivum

Den Körper auf Trab zu halten, vertreibt Kummer und Sorgen bei Depressionskranken sowie Patienten mit Angststörungen wohl ebenso gut wie eine Behandlung mit Antidepressiva oder Anxiolytika. Darauf deutet eine Gesamtanalyse aller bekannten Studien zu dem Thema.

SAN DIEGO. Antidepressive Effekte durch Sport werden immer wieder postuliert und in großen Studien beobachtet. Wie die bisherige Evidenz dazu aussieht, haben nun Wissenschaftler um Dr. Henning Budde von der Medical School Hamburg (MSH) in einer Mega-Analyse eruiert.

Dazu schauten sie sich 39 Metaanalysen an, die ihrerseits insgesamt fast 1600 Studien mit zusammen 142.000 Teilnehmer umfassten. Die Studien stammten alle aus den vergangenen 23 Jahren.



Ergebnis: Moderate Wirkung, aber vergleichbare mit psychotherapeutischer Betreuung oder Anwendung von Medikamenten

Prof. Dr. rer.nat. Michaela Döll

16

Hypercholesterinämie und Psyche

- Metaanalyse mit 45 000 Probandinnen/Probanden
- Beziehung zwischen Depression und Hypercholesterinämie
- Ergebnis: **Inverse Korrelation zwischen erhöhten Gesamtcholesterinwerten und Depression**
- Interessant: Selbstverletzungsrisiko und Suizidrisiko mit niedrigen Cholesterinspiegeln assoziiert
- Möglicherweise veränderte Zusammensetzung der Lipoproteine bei depressiven Personen, derzeit noch unklar

Prof. Dr. rer.nat. Michaela Döll

17

Lipidsenker im Alter wirkungslos?

Einer neuen Studienanalyse zufolge scheinen Erwachsene über 65 Jahre nicht von einer primären kardiovaskulären Prävention durch Statine zu profitieren.



© peshkova - Fotolia.com

Kardiovaskuläre Erkrankungen gehören zu den häufigsten Todesursachen weltweit. Statine wirken präventiv bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko – so der Tenor der letzten Jahre. Bei jungen Menschen ist dies hinreichend belegt. Anders hingegen könnte es sich bei Senioren ab dem 65. Lebensjahr verhalten. Nach den Ergebnissen einer Post-hoc Subanalyse der großen randomisierten, lang angelegten, multizentrischen Open-Label Studie ALLHAT-LLT kommen Wissenschaftler zu dem Ergebnis (2017; DOI:10.1001/jamainternmed.2017.1442), dass Senioren nicht unbedingt von Statinen zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen profitieren. Möglicherweise

schaden **Lipidsenker** im Alter sogar eher, als dass sie nutzen.

Auswertung: Signifikanter Trend einer höheren Gesamtmortalität

Am Anfang der Untersuchungsreihe der post-hoc-Analyse lag die durchschnittliche LDL-Cholesterolkonzentration in beiden Gruppen bei 148 mg/dl (147,7 Verumgruppe vs. 147,6 mg/dl Kontrollgruppe). Sechs Jahre später unterschieden sich die Werte. In der Pravastatin-Gruppe wurden 109,1 mg/dl gemessen, in der Kontrollgruppe 128,8 mg/dl. **Trotz differenter Werte ergaben sich jedoch keine Unterschiede bei der Ereignisrate kardiovaskulärer Krankheiten und in der Gesamtmortalität.** Im Gegenteil: Die Forscher erkannten einen signifikanten Trend einer höheren Gesamtmortalität bei Senioren ab dem 75. Lebensjahr. Damit unterscheidet sich das Resultat beispielsweise von dem der Markov Modeling-Studie aus dem Jahr 2015.

Quelle: Gelbe Liste 26.06.2017

18



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

30.03.2011

Statine: Schlafstörungen, Gedächtnisverlust, sexuelle Störungen, Depression und interstitielle Pneumopathie als mögliche Klasseneffekte

Wirkstoff: Statine

19

Mögliche Nebenwirkungen von Statinen

- Magen-, Darmstörungen
 - Blähungen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Obstipation
- Muskelschmerzen
- Hautirritationen
 - Rötungen, Juckreiz
- Kopfschmerzen, Migräne
- Sodbrennen
- Schwindel
- Sehstörungen
- Schlafstörungen
- Geschmacksstörungen
- Leberschädigung
- Nierenschäden
- Gelenkprobleme
- Atembeschwerden
- Haarausfall
- **Psychische Störungen**
- Diabetes mellitus
- Blutbildveränderungen



20

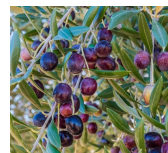


Zum Nachlesen.
Südwestverlag,
14,95 Euro

21

Pflanzenextrakte mit gefäßprotektiver Wirkung

- Aroniabeeren
- Trauben – und Traubenkernextrakt
- Mangoextrakt
- Olivenextrakt
- Mikronährstoffe



Prof. Dr. rer.nat. Michaela Döll

22

Metaanalyse zur kardioprotektiven Wirkung von Polyphenolen

Int J Mol Sci. 2018 Feb 28;19(3). pii: E694. doi: 10.3390/ijms19030694.

Meta-Analysis of the Effects of Foods and Derived Products Containing Ellagitannins and Anthocyanins on Cardiometabolic Biomarkers: Analysis of Factors Influencing Variability of the Individual Responses.

García-Conesa MT¹, Chambers K², Combet E³, Pinto P^{4,5}, García-Aloy M^{6,7}, Andrés-Lacueva C^{8,9}, de Pascual-Teresa S¹⁰, Mena P¹¹, Konic Ristic A^{12,13}, Hollands WJ¹⁴, Kroon PA¹⁵, Rodríguez-Mateos A¹⁶, Istas G¹⁷, Kontogiorgis CA¹⁸, Rai DK¹⁹, Gibney ER²⁰, Morand C²¹, Espín JC²², González-Sarrías A²³.

Author information

Abstract

Understanding interindividual variability in response to dietary polyphenols remains essential to elucidate their effects on cardiometabolic disease development. A meta-analysis of 128 randomized clinical trials was conducted to investigate the effects of berries and red grapes/wine as sources of anthocyanins and of nuts and pomegranate as sources of ellagitannins on a range of cardiometabolic risk biomarkers. The potential influence of various demographic and lifestyle factors on the variability in the response to these products were explored. Both anthocyanin- and ellagitannin-containing products reduced total-cholesterol with nuts and berries yielding more significant effects than pomegranate and grapes. Blood pressure was significantly reduced by the two main sources of anthocyanins, berries and red grapes/wine, whereas waist circumference, LDL-cholesterol, triglycerides, and glucose were most significantly lowered by the ellagitannin-products, particularly nuts. Additionally, we found an indication of a small increase in HDL-cholesterol most significant with nuts and, in flow-mediated dilation by nuts and berries. Most of these effects were detected in obese/overweight people but we found limited or non-evidence in normoweight individuals or of the influence of sex or smoking status. The effects of other factors, i.e., habitual diet, health status or country where the study was conducted, were inconsistent and require further investigation.

→ LDL-Cholesterin, Triglyzeride, Blutdruck, Nüchternblutzuckerspiegel deutlich gesenkt, HDL-Cholesterin leicht erhöht

23

Randomized Controlled Trial > Clin Nutr. 2022 Nov;41(11):2549-2561.

doi: 10.1016/j.clnu.2022.08.024. Epub 2022 Sep 6.

The effects of Aronia berry (poly)phenol supplementation on arterial function and the gut microbiome in middle aged men and women: Results from a randomized controlled trial

Melanie Le Sayec¹, Yifan Xu¹, Manolo Laiola², Fabiola Alvarez Gallego¹, Daphne Katsikioti¹, Chandler Durbridge¹, Uku Kivisild¹, Sarah Armes¹, Manon Lecomte³, Pascale Fança-Berthon³, Emilie Fromentin³, Florian Plaza Oñate², J Kennedy Cruickshank¹, Ana Rodriguez-Mateos⁴

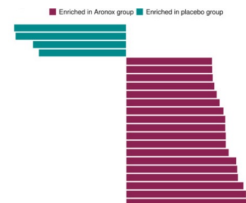
Background: Hypercholesterolemia increases cholesterol concentration in erythrocyte membranes, which results in decrease of membrane fluidity and decreases the deformability of red blood cells. The fruits of Aronia melanocarpa contains many of polyphenols and other compounds that have beneficial health effects.

Material/methods: The aim of the study was to estimate the influence of 2-month supplementation of extract from Aronia melanocarpa (100 mg Aronox, three times per day) on cholesterol concentration, lipid peroxidation, membrane fluidity, level of thiol groups and activity of ATPase in erythrocytes from patients with hypercholesterolemia. The study involved 25 patients with hypercholesterolemia without pharmacological treatment and 20 healthy individuals as a control group. Blood samples were collected before, and after 1 and 2 months of Aronia administration.

Results: The 2-month Aronia supplementation resulted in a decrease of cholesterol concentration (by 22%) and a decrease of lipid peroxidation (by 40%), and an increase of membrane fluidity. No statistically significant increase of the concentration of thiol groups and of ATPase activity were observed.

Conclusions: Our study shows that supplementation of extract from Aronia melanocarpa has a beneficial effect on rheological properties of erythrocytes.

Deutlich mehr
Butyratbildner



Prof. Dr. rer.nat.Michaela Döll

24

Trauben – und Traubenkernextrakt

- ungesättigte Fettsäuren (einfach und mehrfach gesättigte Fettsäuren)
- Linolsäure (Omega-6-Fettsäure)
- Alpha-Linolensäure (Omega-3-Fettsäure-ähnliche Wirkung)
- Stearin- und Palmitinsäure
- Ölsäure (Omega-9-Fettsäure)
- Vitamin E (Tocopherole)
- Beta-Sitosterin (Phytosterin)
- Campesterol (Phytosterin)
- Stigmasterin (Phytosterin)
- Vitamin A
- Vitamin C
- Carotinoide (fettlösliche Pflanzenfarbstoffe)
- Oligomere Pro(antho)cyanidine
- Vitamin K (Phyllochinon)
- Salicylate
- Lecithin
- Mineralstoffe
- Spurenelemente



Prof. Dr. rer. nat. Michaela Döll

25

Wirkungen von Traubenkern- und Traubenextrakt

- Antiinflammatorisch
- Lipidregulierend
- Antioxidativ
- Antihypertensiv
- Verbesserung der Blutrheologie

Prof. Dr. rer. nat. Michaela Döll

26

Mediterrane Ernährung vergleichbar Statinwirkung

Die mediterrane Kost bleibt die Ernährungsweise mit der besten Evidenz zur Vorbeugung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

«New England Journal of Medicine» (2013)

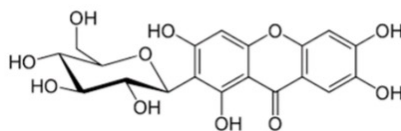
- PERIMED Studie: 7447 Probanden mit Risikofaktoren (Übergewicht, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie)
- 3 Gruppen:
 - mediterran, 4 Teel. Olivenöl nativ extra/Tag
 - mediterran mit 1 Handvoll Walnüssen, Haselnüssen, Mandeln/Tag
 - Fettarm (Vollkornbrot, Nudeln, Obst, Gemüse, Fisch, wenig Backwaren)
- Ergebnis: Studie wurde vorzeitig nach 5 Jahren beendet
- Weniger Herz-, Kreislauferkrankungen (vor allem Schlaganfälle) in den beiden ersten Gruppen
- Risikosenkung vergleichbar Statine

Prof. Dr. rer. nat. Michaela Döll

27

Mangifera indica - “Kili-mooku” Spezieller Mangofruchtextrakt

- Studiengeprüft
- Bio-Qualität
- Gentechnik-frei
- Standardisiert auf Mangiferin
- Bei voller Reife geerntet



28

Qualität des Mangofruchtextraktes

- Careflow ist ein **100% reines Mango-Fruchtpulver**, aus der speziellen Mango-Sorte, Mangifera indica - "Kili-mooku".
- Mit voller Reife geerntet
- Careflow ist auf **Mangiferin** standardisiert.
- Die empfohlene Tagesdosis beträgt 100 mg.
- Careflow erfüllt die höchsten Qualitätsstandards und die Lieferkette ist vollkommen rückverfolgbar.



Prof. Dr. rer.nat. Michaela Döll

29

Spezieller Mangofruchtextrakt

- In vitro- und Humanstudien haben gezeigt, dass Careflow **das Enzyme eNOS aktiviert** und so die **Durchblutung und den Sauerstoff im Blut erhöht** und damit die körperliche Leistungsfähigkeit und ein gesundes Herz unterstützt.



Prof. Dr. rer.nat. Michaela Döll

30

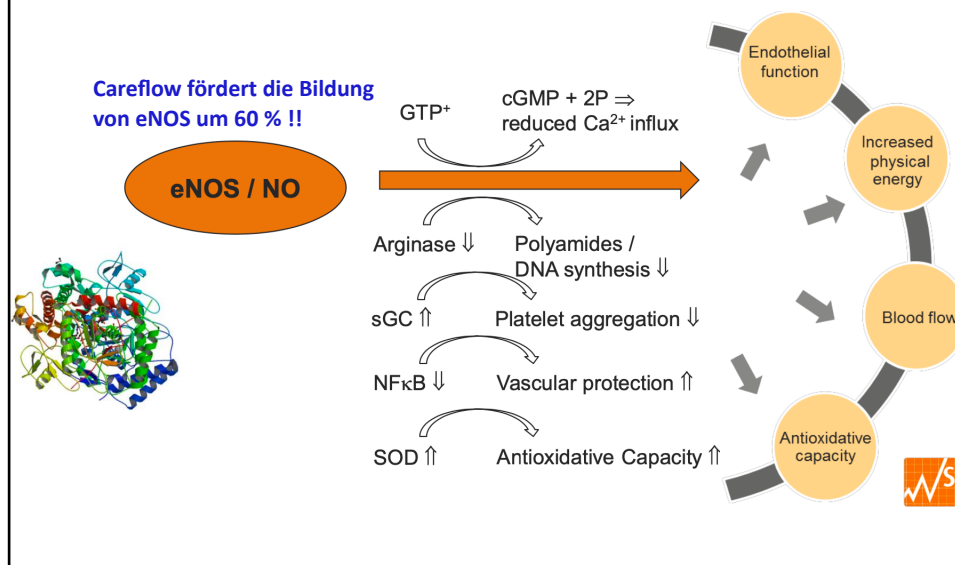
eNOS – nicht nur für die Durchblutung wichtig

- **Gefäßweitstellung:** Verbesselter Blutfluss und damit bessere Sauerstoff- und Nährstoffversorgung sowie Blutdruckregulation
- **Cholesterin:** Verminderung der Entstehung LDLox
- **Verminderung des Entzündungsrisikos**
- Hemmung des Wachstums glatter Muskelzellen
- **Antithrombotische Wirkung**
- **Scavengerfunktion:** Verminderung von oxidativem Stress

Prof. Dr. rer.nat. Michaela Döll

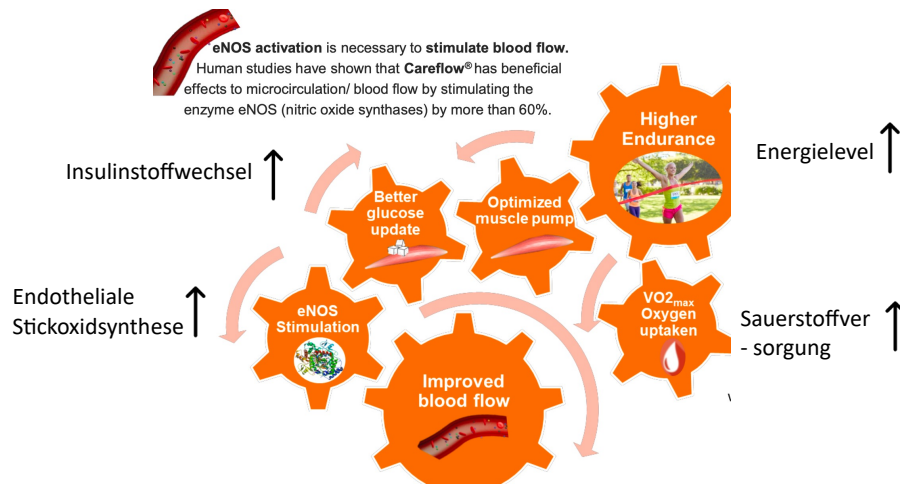
31

Mangofruchtextrakt: Gefäßprotektion und höheres Energielevel



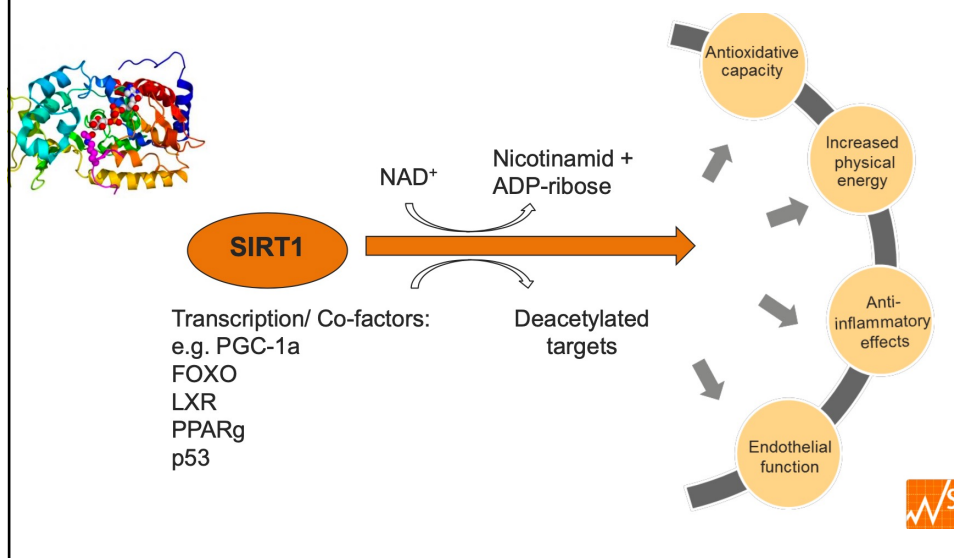
32

Spezielles Mangopulver verbessert metabolische Werte und Durchblutung



33

Mangofruchtextrakt verbessert Sirtuin-Aktivität um 30%



34

Bedeutung von B-Vitaminen bei Stress und Depressionen

- **Vitamin B12** : Synthese von GTP(Guanosintriphosphat) → Hydroxylierung von L-Tryptophan in 5-HT
- **Vitamin B6**: Cofaktor bei der Umwandlung von L-Tryptophan in Serotonin, Mangel hemmt enzymatische Umwandlung und führt zu L-Tryptophandefizit
- **Niacin**: Vermeidung des „L-Tryptophan-Verlustes“ durch Metabolisierung zum Niacin
- **Folsäure**: Beteiligung an der Synthese und Methylierung von Neurotransmittern, Biosynthese von Phosphatidylcholin und SAM, Homocysteinentgiftung
- **Pantothenensäure** : Synthese der Kortikosteroide, Synthese von Neurotransmittern (Acetylcholin)

Prof. Dr. Michaela Döll

35

Hyperhomocysteinämie ist ein Risikofaktor für Demenzen

- Direkt toxische Wirkung auf das vaskuläre Endothel
- Umwandlung in exzitatorisch wirkende Agonisten des NMDA- (N- Methyl-D-Aspartat) Rezeptors
 - ➔ Stimulierung der NMDA-Rezeptoren und damit übermäßige neuronale Erregung
 - ➔ **neuronale Schäden !!**
- Proinflammatorische Wirkung
- Erhöhung des oxidativen Stress

36

Hyperhomocysteinämie – Demenzen und Depressionen

- Assoziation zwischen Hyperhomocysteinämie der Atrophie des medialen Stirnlappens mit dem Hippocampus sowie auch kleinerem Hippocampus bei älteren Menschen (> 70 Jahre)
- Assoziation zum Rückgang der weißen Substanz im Alter
- Hoher Homocysteinspiegel : niedriger Spiegel an L-Tryptophan

37

Polyphenole können zur Senkung des Homocysteinspiegels beitragen

J Neurol Sci. 2010 Dec 15;299(1-2):175-8. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.050. Epub 2010 Sep 20.

Effect of an antioxidant drink on homocysteine levels in Alzheimer's patients.

Morillas-Ruiz JM, Rubio-Perez JM, Albaladejo MD, Zafriila P, Parra S, Vidal-Guevara ML.

Department of Food and Nutrition Technology, Catholic University of San Antonio, Campus de los Jerónimos, s/n Guadalupe, Murcia, C.P. 30107, Spain. jmmorillas@pdi.ucam.edu

Abstract

BACKGROUND: A large body of evidence supports a role of oxidative stress in Alzheimer disease (AD) and in cerebrovascular disease. Blood levels of homocysteine may be increased in AD and hyperhomocysteinemia may contribute to disease pathophysiology by vascular and direct neurotoxic mechanisms. Even in the absence of vitamin deficiency, plasma total homocysteine (tHcy) concentration may be influenced by administration of polyphenols.

DESIGN, SETTING, AND PATIENTS: A multicenter, randomized, double-blind controlled clinical trial of polyphenols supplementation in 100 subjects (52 of control group, 24 AD patients in initial phase and 24 AD patients in moderate phase) (Mini-Mental State Examination scores between 14 and 26, inclusive). Fasting plasma concentrations of tHcy, folate and vitamin B(12) were measured before (Ti) and after (Tf) the ingestion of the beverage. The study was conducted at clinical research places of the Catholic University San Antonio and University Hospital Virgen de la Arrixaca of Murcia (Spain).

CONCLUSIONS: The regular ingestion of polyphenols contained in an antioxidant beverage may decrease tHcy plasmatic concentrations in Alzheimer's patients.

38

Gefäßschutz pur: Fruchtpolyphenole in Kombination mit Mikronährstoffen



Nahrungsergänzungsmittel:	
Inhaltsstoffe	4 Kapseln % NRV*
Bio-Aroniabeerenextrakt	400 mg
davon Polyphenole	44 mg
davon Anthocyane	20 mg
Traubenkern- Olivenextrakt	150 mg
davon Polyphenole	162 mg
davon oligomere Proanthocyanidine (OPC)	45 mg
Mangoextrakt	100 mg
Vitamin C	12 mg 15 %
Thiamin	0,99 mg 90 %
Riboflavin	1,26 mg 90 %
Niacin	14,4 mg NE 90 %
Vitamin B6	1,26 µg 90 %
Folsäure	180 µg 90 %
Vitamin B12	2,25 µg 90 %
Biotin	45 µg 90 %
Panthenol	5,4 mg 90 %
Magnesium	187,5 mg
Coenzym Q10	20 mg

*NRV = Nährstoffbezugswert (für Erwachsene nach der Lebensmittel-Informationsverordnung)

<https://rubyni.com>

39

Pflanzenextrakte mit neuroprotektiver

- Fruchtpolyphenole (Johannisbeerextrakt)
- Citicolin (Cytisin-Diphosphat-Cholin)
- Studiengeprüfter Salbeiextrakt
- Mikronährstoffe

Prof. Dr. rer.nat.Michaela Döll

40

Schwarze Johannisbeeren



Prof. Dr. rer.nat. Michaela Döll

41

Circulation: Cardiovascular
Quality and Outcomes



Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2016; 9: A135

Complementary-Medicine Prevention of Alzheimer's Disease by Blackcurrant Extract

G. Siegel^{1,2,3}, F.H.M.E. Mockenhaupt¹, A. Pircher⁴, E. Ermllov^{1,2}, S. Hammersen⁶

¹Charité – University Clinic Berlin, 10117 Berlin, Germany

²University of Uppsala Biomedical Center, 751 23 Uppsala, Sweden

³St. George's University School of Arts & Sciences, Grenada

⁴IPRONA AG/SPA, 39011 Lana (BZ), Italy

⁵Federal Institute for Materials Research and Testing (BAM), 12489 Berlin, Germany

⁶Clinic Friedrichshain Department of Neurosurgery, 10249 Berlin, Germany

Background: Every 3.2 s, an individual falls ill with dementia, the number of persons concerned will almost be trebled by 2050, scientists communicated in London at the World Alzheimer Report 2015. They called upon government and employers to invest more in prevention. At present, 46.8 million people live with a demential disease worldwide. From a public health point of view, this high prevalence should motivate to greater efforts regarding prevention and treatment of the *vascular* component of the disease, because this has the potential to markedly reduce the occurrence of dementia.

Methods: Flow-dependent isometric tension was measured in segments of isolated human intracerebral arteries from consciousness areas (brain surgery). Flow variations of the Krebs solution were 3, 5, 20, 40 and 100 mL/min. Krebs without and with addition of either 0.01% membrane filtered blackcurrant extract (BCE, Code 70140015, BerryPharma[®]) or ethanol extracted BCE was used as superfusate. Biosensor ellipsometry and EIAs were applied. VLDLapoE4/E4 (10 mg/dL) from genotyped patients and human β -amyloid $A\beta_{42}$ were used in ellipsometry.

Results: In controls (n = 14), brain arteries relaxed from 1.416 g (T_3) to 1.011 g (T_{100}), i.e. by 28.6% of their initial tone. Under BCE 70140015 (n = 5), vascular tone decreased from 1.390 g to 0.803 g (against control p < 0.0354). This is a 42.2% reduction in tension, a 45.2% increase in flow relaxation, and a 50.7% rise in blood perfusion. Ethanol extracted BCE, however, showed against controls an even slightly impaired relaxation (contraction by 3.6%). – BCE is bound to membrane proteoglycan sulfate (HS-PG), the natural flow sensor and peripheral lipoprotein receptor. Addition of VLDLapoE4/E4, $A\beta_{42}$, and Ca^{2+} ions to HS-PG adsorbed to a silica surface led to quaternary Alzheimer plaque formation. Preincubation of HS-PG with BCE reduced VLDL docking by 5.9%, ternary plaques with $A\beta_{42}$ by 11.6%, and quaternary calcified Alzheimer nanoplaques by 17.3%.

Conclusion: The flow experiments show that membrane filtered BCE clearly improved endothelial function by an additional NO release, while ethanol extracted did not. This vasodilatation together with the reduction of Alzheimer nanoplaques may have a beneficial effect on cognitive functions in dementiae of the Alzheimer type, in prevention of TIA and stroke.

° CURRANTCRAFT[®]

° Untersuchung an menschlichen Zerebralarterien

° Messung strömungsabhängiger isometrischer Spannung

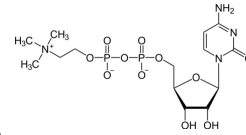
° Ergebnis:

45% bessere Gefäßrelaxation

50% bessere Durchblutung

42

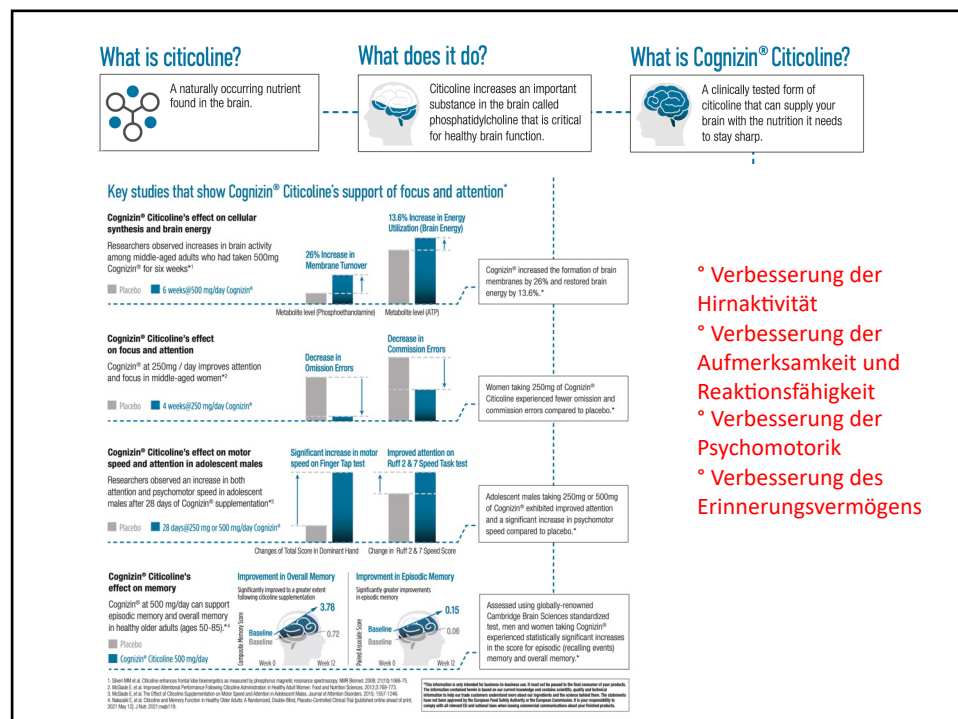
Brainbooster – Citicoline - Cytisin-Diphosphat-Cholin



- Studiengeprüfter Naturstoff
- Vorstufen für Phospholipidsynthese
- Bildung Neurotransmitter (Acetylcholin, Dopamin)
- Verbesserung der Energieversorgung der Neuronen
- Verbesserung kognitiver Eigenschaften (Konzentration, Aufmerksamkeit, Erinnerungsvermögen)

Prof. Dr. rer.nat. Michaela Döll

43



- ° Verbesserung der Hirnaktivität
- ° Verbesserung der Aufmerksamkeit und Reaktionsfähigkeit
- ° Verbesserung der Psychomotorik
- ° Verbesserung des Erinnerungsvermögens

44

Salbei – *Salvia lavandulifolia* und *officinalis*

- Ätherische Öle (Thujon, 1,8-Cineol und Kampfer)
- Lamiaceengerbstoffe, Flavonoide und Triterpene
- Bitterstoffe und Vitamin C
- Wirkungen:
 - Antiinflammatorisch
 - Antioxidativ
 - Antimikrobiell
 - Adstringierend
 - Karminativ
 - Spasmolytisch

Prof. Dr. rer.nat. Michaela Döll

45

Ergebnisse der ersten Studie

- | | |
|--|---|
| 🔥 Acute effect (single dose) confirmed in one task
in accordance with previous clinical trial on individual sage | ✓ |
| 🔥 Significant improvement showed for 3 tasks | ✓ |
| 🔥 Chronic effect confirmed in human (3 tasks)
in accordance with in vivo trial on Cognivia™ | ✓ |
| 🔥 Cognivia™ benefit increases over 1 month administration | ✓ |
| 🔥 Working memory improvement in active healthy people
Hardly implicated in speed of learning, reasoning and interpretation | ✓ |

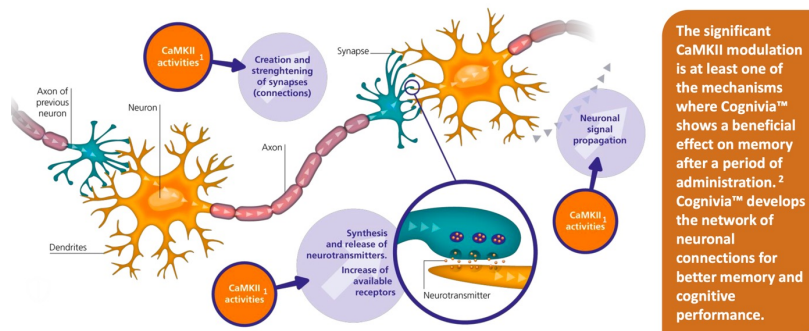


Prof. Dr. rer.nat. Michaela Döll

46

Organischer spanischer Salbei - Wirkweise

Mechanism of action highlighted *in vivo*



Prof. Dr. rer.nat. Michaela Döll

47

Verbesserung der mentalen Leistungsfähigkeit In insgesamt 5 klinischen Studien belegt

Clinical studies:

Placebo controlled, double blind, **single dose**, multiple time assessment

Studies	Intervention	Population	Significant effects of Sage
Tildesley <i>et al.</i> 2003	<i>S. lavandulifolia</i> EO 50 to 150 µL. (best = 50 µL)	2 studies: 19 & 23 years old	Quality and speed of memory Long term Memory
Tildesley <i>et al.</i> 2005	<i>S. lavandulifolia</i> EO 25 and 50 µL. (best = 50 µL)	23 years old	Quality and Speed of memory Long term memory
Kennedy <i>et al.</i> 2011	<i>S. lavandulifolia</i> EO 50 µL	24 years old	Alertness Long term memory
Kennedy <i>et al.</i> 2006	<i>S. officinalis</i> dried leaf 300 to 600 mg	24 years old	Attention
Scholey <i>et al.</i> 2008	<i>S. officinalis</i> EtOH ext. Eq. to 1.13 gr to 9 gr of leaf (best = 2.25 gr)	73 years old	Long term memory Alertness

Prof. Dr. rer.nat. Michaela Döll

48

Fruchtpolyphenole, Salbei und Cytisin-Diphosphat-Cholin



Nahrungsergänzungsmittel		
Inhaltsstoffe	4 Kapseln	% NRV*
Johannisbeerenextrakt	600 mg	
davon Polyphenole	147 mg	
davon Anthocyane	66 mg	
Bio-Salbeiblattextrakt	600 mg	
Citicolin	400 mg	
Thiamin	1,1 mg	100 %
Riboflavin	1,4 mg	100 %
Niacin	16 mg	100 %
Vitamin B6	1,4 mg	100 %
Folsäure	200 µg	100 %
Vitamin B12	2,5 µg	100 %
Biotin	50 µg	100 %
Pantothensäure	6 mg	100 %
Zink	4 mg	40 %

Nahrungsergänzungsmittel mit Vitaminen,
Mineral- und Pflanzenstoffen und Citicolin

CurrentCraft lactosefrei glutenfrei vegan

*NRV = Nährstoffbezugswert (für Erwachsene nach der Lebensmittel-Informationsverordnung)

Nach dem Öffnen mit Trockenbeutel 4 Monate haltbar.
Mindestens haltbar bis Ende / Los siehe Boden.

<https://rubyni.com>

49

Zusammenfassung

- Die Bedeutung der Psychokardiologie wird noch unterschätzt
- Bei kardiologischen Fragestellungen auch auf psychische und psychosomatische Störungen achten
- „Herz – und hirnfreundlicher“ Lebensstil gefragt
- Verbesserung der **Mikrozirkulation, der Insulinresistenz der Hyperlipidämien und der Hyperhomocysteinämie** wichtig
- Unterstützung durch Phytokomplex, in Kombination mit B-Vitaminen und L-Arginin: „Herz im Glück“

Prof. Dr. rer.nat.Michaela Döll

50