

Version 14, 10.05.2004

Datum: 10-05-2004

GUTACHTEN ZU GLUTATHION ALS NAHRUNGSERGÄNZUNGSMITTEL

ZUSAMMENFASSUNG:

Glutathion wird bei ausgewogener Ernährung (z. B. Innereien) und gesunder Leber in ausreichender Menge synthetisiert. Glutathion hat eine zentrale Funktion im zellulären Schutzsystem des Menschen und ist damit auch für den Erhalt der Leistungsfähigkeit des Gehirns, für den Schutz des Gehirns vor Gedächtnisverlust bei oxidativem Streß und damit für den Schutz vor Gedächtnisstörungen gerade beim alternden Menschen von großer Bedeutung.

Primär durch die Ernährung muss der Mensch die Konzentration von Glutathion zur Erhaltung des Schutzes vor Gedächtnisstörungen im physiologischen Normalbereich halten. Dies geschieht durch die Bereitstellung der Bausteine, die der Mensch zur eigenen Synthese von Glutathion in der Leber benötigt. Ein Engpaß des Angebotes kann zuerst bei der Aminosäure L-Cystein (bzw. Cystin), dann bei Glutamin (als membrangängige Vorstufe von Glutaminsäure) und zuletzt bei Glycin entstehen. Bei Leberzellfunktionsstörungen mit reduzierter Glutathion-synthese kann trotz ausreichender Bereitstellung der Bausteine ein Mangel entstehen (7,28).

Für die physiologische Funktionalität des Glutathions sind ausreichende Konzentrationen der Spurenelemente Selen und Zink notwendig, da diese für die Aktivierung der für die Funktion des Glutathions erforderlichen Enzyme benötigt werden. Darüber hinaus ist eine optimale Glutathionfunktion von einer ausreichenden Verfügbarkeit antioxidativer Vitamine, z. B. C und E, abhängig, da die antioxidativen Mechanismen im Körper synergistisch zusammenarbeiten.

Mangan schützt Lipide im Gehirn vor Oxidation.

Das Vitamin Folsäure stützt die Gedächtniseinleistung und lindert bzw. heilt Gedächtnisstörungen.

Eine ausreichende Konzentration von Vitamin B12 ist eine notwendige Voraussetzung für die Wirksamkeit von Folsäure. Auch Phosphatidylserin hilft die Gedächtnisleistung bei zunehmendem Alter zu erhalten.

Glutathion ist auch Bestandteil der normalen Ernährung, kommt aber in wesentlichen Mengen nur in frischen Lebensmitteln und hier insbesondere in Innereien vor. Bei der durch industriell erzeugte Lebensmittel geprägten Ernährung ist die Zufuhr heute mit der Nahrung viel geringer als in früheren Zeiten.

Das Produkt wird als Nahrungsergänzungsmittel zur gezielten Versorgung mit Glutathion, und Vitalstoffen für die gesunde Funktion von Gehirn und Gedächtnis in den Verkehr gebracht.

Theoretisch wäre eine gezielte Glutathionzufuhr mit der Nahrung in Form von frischer Leber (zwischen 250 g bis zu 3.000 g täglich) zwar möglich, ist aber wegen der damit verbundenen Zufuhr unerwünschter Lebensmittelinhaltsstoffe (z. B. toxische Spurenelemente) nicht zu empfehlen. Aus ernährungsmedizinischer Sicht ist daher die Supplementierung mit Glutathion als Nahrungsergänzungsmittel in Dosen von 2 Kapseln notwendig, um auch bei der Leberinsuffizienz mit ausgeprägtem Glutathionmangel Gedächtnisstörungen zu lindern oder zu verhindern. Als Vitalstoffe sind pro Kapsel 400µg Folsäure, 10µg Cobalamin sowie die Spurenelemente Zink (10mg Zinkgluconat), 30µg Selen, 2mg Mangan, 75mg natürliches Vitamin C und 12mg Vitamin E zugesetzt, um die gesunde Funktion von Gehirn und Gedächtnis zu erhalten.

Glutathion, Folsäure und Vitamin B12 üben nicht nur eine Schutzfunktion aus, sondern sind sogar in der Lage, Gedächtnisstörungen nach Schlaganfall, nach Schädel-Hirn-Verletzungen, durch Sauerstoffmangel nach Herzinfarkten, bei Hirntumoren, bei und nach Hirnentzündungen, bei Depressionen, organischen Psychosen, bei Drogen- bzw. Alkoholmissbrauch oder bei der Alzheimerschen Krankheit zu lindern.

Zink, Mangan und Selen steigern die Hirnfunktion. Supplemente mit Glutathion und Vitalstoffen dienen ausschließlich Ernährungszwecken. Sie verfolgen keinen arzneilichen Zweck, wirken nicht pharmakologisch, sondern ausschließlich physiologisch.

Dementsprechend besteht bei Supplementen mit Glutathion, Folsäure, Vitamin B12, Phosphatidylserin, Zink, Selen und Mangan in medizinischen Fachkreisen eine klar lebensmittelgerichtete Verkehrsauffassung.

AUSFÜHRUNG:

Unter einer Störung des Gedächtnisses (Lern- und Merkfähigkeit) versteht man Schwierigkeiten, sich Informationen und Erlebtes einzuprägen, zu behalten und sich daran wieder zu erinnern.

Ein langsam einsetzendes Nachlassen der Merkfähigkeit bemerkt fast jeder Mensch mit zunehmendem Alter. Häufig können neue Namen oder Begriffe nicht mehr so gut wie früher behalten werden. Bei nachlassender Merkfähigkeit werden vermehrt Notizen angefertigt, um Geplantes nicht zu vergessen. Typisch für eine langsam einsetzende Gedächtnisstörung ist, dass neue Eindrücke schlechter behalten werden, während ältere Ereignisse gut erinnerlich sind. Häufig bleibt es bei dieser Vergesslichkeit, die sich im Lebensalltag zwar störend auswirkt, aber noch kein Krankheitssymptom darstellt.

Nimmt eine Gedächtnisstörung allerdings kontinuierlich zu oder tritt sie abrupt auf, ist die Ursache meist eine Erkrankung.

Bei zunehmender Gedächtnisstörung ist die Orientierung in weniger vertrauter Umgebung erschwert, weil dies ein gutes Erinnerungsvermögen voraussetzt.

Lern- und Gedächtnisstörungen treten häufig nach neurologischen Erkrankungen auf, wie z.B. Schlaganfall (Infarkt, Blutung), Schädel-Hirn-Verletzungen, Sauerstoffmangel nach Herzinfarkt (z.B. Hypoxie), Hirntumore und entzündliche Prozesse im Gehirn (z.B. Hirnhautentzündung). Aber auch psychische Erkrankungen gehen oft mit Gedächtnisstörungen einher, wie Depressionen, organische Psychosen, Drogen- und Alkoholmissbrauch oder die Alzheimersche Krankheit.

Klinisch wird von einer Störung gesprochen, wenn sich das Gedächtnis durch die Krankheit wesentlich verschlechtert hat und die Leistungen nicht mehr mit denen der Altersgruppe vergleichbar sind (18).

Im Alltag äußern sich solche Einschränkungen dadurch, dass Patienten mit Gedächtnisproblemen Schwierigkeiten haben, sich z.B. Situationen, Namen, Personen, Verabredungen, Termine oder Wege zu merken. In nicht vertrauter Umgebung finden sie sich schlecht zurecht oder können den Angehörigen nicht berichten, was sie tagsüber erlebt haben.

Ist die Gedächtnisfunktion anhaltend deutlich gestört, so wird diese als Demenz bezeichnet (18).

Die Substitution von Glutathion kann Gedächtnisstörungen bei Leberzellinsuffizienz lindern und deren Progredienz hemmen (11).

Glutathion ist ein körpereigenes Tripeptid, das aus Glycin, Cystein und Glutaminsäure besteht.

Die Biosynthese von Glutathion erfolgt in zwei ATP-abhängigen Schritten: aus Glutaminsäure und Cystein entsteht durch Katalyse der γ -Glutamylcysteinsynthetase γ -Glutamylcystein, das durch die Glutathionsynthetase mit Glycin zur reduzierten Form Glutathionsulfhydryl (GSH) verknüpft wird. Diese Form wirkt gegenüber aggressiven freien Sauerstoffradikalen als biologisches Redoxsystem. Die Wiederherstellung von GSH aus der oxidierten Form erfolgt durch die NADPH-abhängige Glutathionreduktion.

GSH reduziert in Erythrozyten Methämoglobin (Fe^{3+}) zu Hämoglobin (Fe^{2+}).

Die Glutathionperoxidase baut das Zellgift Wasserstoffperoxid (H_2O_2) zu Wasser (H_2O) und oxidiertem Glutathion ab (27,43). Die Glutathionperoxidase gehört zu den Oxidoreduktasen, die Wasserstoffperoxid (H_2O_2) als Oxidationsmittel nutzen und mit Glutathion Wasserstoff auf Wasserstoffperoxid übertragen, so dass zwei Moleküle Wasser entstehen.

Die Konzentration an reduziertem Glutathion (GSH) im Blut steigt vom Säuglings- zum Kleinkindalter an, ist dann vom zweiten bis zum 40sten Lebensjahr nahezu konstant und fällt nach dem 40sten Lebensjahr relevant und signifikant ab. In einer Untersuchung bei 25 Säuglingen wurden die Mittelwerte von $1137,7 \pm 12,7 \mu\text{mol/l}$, bei 28 zwei bis elf jährigen $1234,9 \pm 24,7$, bei 23 zwölf bis 24 jährigen $1257,1 \pm 20,6$, bei 40 25 bis 40 jährigen $1226,2 \pm 13,1$ und bei 60 41 bis 69 jährigen $1023,7 \mu\text{mol/l} \pm 17,7$ Glutathion im Vollblut ermittelt (15). In einer weiteren Untersuchung wurde die intrazelluläre Glutathionkonzentration in mononukleären Zellen bei jungen Menschen von $45,1 \pm 16,5 \mu\text{mol/mg}$ Protein und bei älteren Personen von $27,9 \pm 14,1 \mu\text{mol/mg}$ Protein bestimmt (20).

Beide Untersuchungen zeigen einen deutlichen Abfall mit zunehmendem Alter auf. Die oxidierte Form nimmt mit zunehmendem Alter zu, so dass das Verhältnis von reduzierter zu oxidiert Form von 28,0 +/-0,8 bei Kindern über 27,3 +/-0,7 bei jungen Erwachsenen auf 12,0 +/-0,3 bei Personen über 40 Jahren abfällt.

Der natürliche Abfall von Glutathion mit zunehmendem Alter über 40 wird dadurch beschleunigt, dass viele Menschen wegen der Schadstoffbelastung den Verzehr der Innereien von Schlachttieren als die Hauptquelle von Glutathion vermeiden.

Glutathion ist das bedeutendste und stärkste intrazelluläre Antioxidans. Es schützt in den Zellen Enzyme mit Sulfhydrylgruppen vor der schädigenden Oxidation. Insbesondere in den Mitochondrien (Organelle als Energiequelle der Zelle) liegt im Normalfall die reduzierte Form in hoher Konzentration vor (16,34). Die Wasserstoffperoxidmoleküle (H_2O_2 -Radikale) nehmen in den Mitochondrien mit zunehmendem Alter zu und dementsprechend steigt der oxidative Schaden an der Desoxyribonukleinsäure (Träger des Erbgutes) an (22,39). Dies ist mit einer Reduktion der Energiefreisetzung verbunden und kann Symptome wie Gedächtnis- (geschädigte Nervenzelle) und Muskelschwäche (geschädigte Muskelzelle), Blutarmut und Müdigkeit (geschädigter Erythrozyt) verursachen (1,6,19,21,29,58). Die Abnahme der Energiebereitstellung durch die Mitochondrien ist auch mit morphologischen Veränderungen verbunden, und es findet sich eine steigende Vakuolisierung (Zunahme von Hohlräumen in den Mitochondrien) mit zunehmendem Alter (13,45,46,50). Somit scheint der mitochondriale Schaden eine Schlüsselrolle im Alterungsprozess einzunehmen (45). Neben den Mitochondrien werden Lipide und Proteine durch Oxidation geschädigt, wenn die Konzentration von reduziertem Glutathion abnimmt. Auch dies begünstigt das Auftreten und die Progredienz altersabhängiger Erkrankungen (2,18).

Durch Glutathion-S-Transferase (bes. in Leber und Niere) kann Glutathion mit elektrophilen, hydrophoben Substanzen, die den Körper zu Abwehrreaktionen veranlassen (Xenobiotika, z.B. Giftstoffe wie organische Halogenverbindungen), durch Biotransformation inaktive Verbindungen (Konjugate) bilden. Dadurch entstehen wasserlösliche, leicht eliminierbare Mercaptursäuren. Diese werden über die Niere ausgeschieden und der Körper damit entgiftet (27,43).

Die zunehmende Schwermetallbelastung und die schlechtere Entsorgung und Elimination der Schwermetallionen bei einer Abnahme von GSH kann zu einer Muskelschwäche, Blutarmut und zu Schäden am Gehirn führen (1,6,19,21,29,58).

Selen ist Bestandteil der Glutathionperoxidase. Selen schützt das Gehirn vor der Neurotoxizität von Schwermetallen, wie z. B. Cadmium und Quecksilber (55,59). Ein extremer Mangel führt zu einer Herz- und Muskelschwäche. Selen hat einen antioxidativen Effekt und stimuliert NO (17). Selen entfaltet einen Schutzeffekt bei der Parkinsonschen Erkrankung (9,60).

Deshalb sollte Selen zusammen mit Glutathion verabreicht werden. Die Zufuhr sollte 30 - 300 µg pro Tag betragen. Hauptquellen sind Hülsenfrüchte. Fisch, Fleisch und Innereien

Zink dient zur Proteinstabilisierung und ist Bestandteil vieler Enzyme. Zink hat ebenfalls eine antioxidative Wirkung und interagiert mit der Glutathionreduktase (49). Zink wird zusammen mit Neurotransmittern ausgeschüttet. Experimente am Hippocampus der Ratte und am Sehzentrum des Affen belegen die ungestörte Funktion in der Anwesenheit von einer ausreichenden Konzentration von Zink (14,25,53).

Zink schützt das Gehirn vor Schwermetallionen wie Cadmium (10). Dadurch sollte Zink zusammen mit Glutathion und Selen substituiert werden, um den oben genannten Symptomen vorzubeugen. Dies wird im Alter besonders notwendig, wie eine Studie in Neuseeland zeigt, in der bei randomisiert ausgewählten Frauen im mittleren Alter von 75 Jahren zu niedrige Zink- und Selenspiegel gefunden wurden (12). Der Tagesbedarf beträgt circa 15 mg. Hohe Zinkanteile sind in Meeresfrüchten, Fischen, Fleisch und Innereien vorhanden.

Mangan schützt das Gehirn vor Oxidation (56). Die Neurotransmitterfreisetzung hängt von der Mangankonzentration ab (54). Auch werden Enzyme aktiviert, z. B. Mn Superoxid-dismutase, die als Antioxidans Glutathion unterstützen (27,31,41). Der Bedarf ist 2 bis 5 mg täglich. Quellen sind Soja, Weizenkleie, Haselnüsse, Hirse und Reis.

Folsäure wirkt vorwiegend als Coenzym. Es ist am Stoffwechsel von Proteinen und Nukleinsäuren (DNS) beteiligt. Die Beteiligung an der Synthese zu einem Vorstufenprodukt der DNS gehört zu den wichtigsten Aufgaben des Vitamins. Bei einigen Reaktionen im Stoffwechsel ist Folsäure auf die Anwesenheit von Cobalamin angewiesen. Ist Cobalamin nicht in ausreichenden Mengen vorhanden, kommt es zu indirekten Mangelerscheinungen an Folsäure. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfiehlt eine Zufuhr von 400 µg Folsäure pro Tag für Jugendliche und Erwachsene. Wer zu wenig Folsäure aufnimmt, kann unter Müdigkeit, Schlafstörungen, Schleimhautveränderungen oder Gedächtnisstörung, bis hin zur Alzheimerschen Erkrankung leiden (51). Ein Folsäuremangel lässt den Homocysteinspiegel ansteigen (4,40).

Vitamin B12 (Cobalamin) ist beteiligt an verschiedenen Stoffwechselreaktionen im Körper. Es spielt auch eine wesentliche Rolle bei der Überführung der Speicher- und Transportformen der Folsäure in ihre Wirkform und ist unentbehrlich für die normale Erythropoese (Bildung von roten Blutkörperchen) und für die Nervenzellfunktion. Ein Mangel an Cobalamin führt zur verminderten Zellteilung mit einer megaloblastären Anämie, Atrophie (Zurückbildung) von Darm-, Mund- und Zungenschleimhaut, führt zur allgemeinen Schwäche und zur Ermüdung, Sensibilitätsstörungen, Reflexstörungen, psychiatrischen Symptomen wie: Halluzinationen, Paranoia und Psychosen. Weiterhin kommt es bei unzureichender Vitamin B12-Zufuhr zur Erhöhung des totalen Serum-Homocysteinspiegels.

Eine Hyperhomocysteinämie ist ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Erkrankung (5,37,48,52,57). Reversible Gedächtnisstörungen und neuropsychiatrische Veränderungen können mit einem Folsäure und Vitamin B12- Defizit einhergehen (3,40). Die Hyperhomocysteinämie ist ein starker Risikofaktor für cerebrale Durchblutungsstörung und die Alzheimersche Erkrankung (26,30,33,42,57).

600mg Glutathion, 800µg Folsäure, 36 µg Vitamin B12 und 100mg Phosphatidylserin üben nicht nur eine Schutzfunktion für das Gehirn aus, sondern sind sogar in der Lage, Gedächtnisstörungen nach Schlaganfall nach Schädel-Hirn-Verletzungen, durch Sauerstoffmangel nach Herzinfarkten bei Hirntumoren, bei und nach Hirnentzündungen, bei Depressionen, organischen Psychosen, bei Drogen- bzw. Alkoholmissbrauch oder bei der Alzheimerschen Krankheit zu lindern oder sogar zu heilen.

Phosphatidylserin (PS) ist das wichtigste saure Phospholipid im Gehirn. Es kommt ubiquitär vor und wird auch endogen gebildet. PS ist ein Grundbaustein der Zellmembran. Mit Hilfe der Membranphospholipide kommunizieren die Zellen und übertragen biochemische Signale in das Zellinnere, durch die zelluläre Reaktionen ausgelöst werden. Das einwandfreie Funktionieren dieser Prozesse garantiert ein gutes Gedächtnis (8,32). Die PS-Supplementation stabilisiert die neuronalen Membranen und den Zellstoffwechsel. Neurotransmittersysteme, darunter das Azetylcholin-, das Noradrenalin-, das Serotonin- und das Dopaminsystem werden stabilisiert.

Zahlreiche klinische Studien belegen, dass PS eine signifikante positive Wirkung auf die kognitiven Funktionen aufweist, insbesondere auf die Gedächtnis- und Sprachleistung sowie Lern- und Konzentrationsfähigkeit, die mit zunehmendem Alter nachlassen (24,35,36,47).

Neben 300mg Glutathion sind pro Kapsel 75mg natürliches Vitamin C, 12mg Vitamin E sowie die Spurenelemente Zink (10mg Zinkgluconat), 30µg Selen, 2mg Mangan, 400µg Folsäure, 10µg Vitamin B12 und 50 mg Phosphatidylserin enthalten. Für die Gewährleistung einer einwandfreien Gedächtnisfunktion ist die Einnahme von zwei Kapseln täglich notwendig.

LITERATUR:

1. Adams .J.D. et al., Brain oxidative stress-analytical chemistry and thermo-dynamics of glutathione and NADPH., *CurrTop Med Chem.*; 1(6):473-82. Review 2001
2. Ames R. G., Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1,90(17):7915-22. Review, 1993
3. Arnold SE et al., Reversible dementias. *Med Clin North Am.* 1993 Jan;77(1):215-30 Review
4. Bjorkegren K et al., Serum cobalamin, folate, methylmalonic acid and total homocysteine as vitamin B12 and folate tissue deficiency markers amongst elderly Swedes--a population-based study. *J Intern Med.* 2001 May;249(5):423-32.
5. Bostom AG, Rosenber IH, Silbershatz H, Jacques PF, Selhub .J, D'Agostino RB, Wilson PWF, Wolf PA, Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: The Framingham Study, *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 352-355
6. Canesi L., Heavy metals and glutathione metabolism in mussel tissues, *Comp Biochem Physiol C Harmacol Toxicol Endocrinol.*; 46(1):67-76, 1999

7. Cannon VT et al., Amino acid transporters involved in luminal transport of mercuric conjugates of cysteine in rabbit proximal tubule. *J Pharmacol Exp Ther.*; 298:780-789, 2001
8. Cenacchi T et al., Cognitive decline in the elderly: a double-blind, placebo-controlled multicenter study on efficacy of phosphatidylserine administration. *Aging (Milano)*. 1993 *Api*; 5(2); 123-33
9. .Chen J et al., Selenium and selenoproteins in the brain and brain diseases. *J Neurochem*. 2003 Jul; 86(1): 1-12. Review
10. Chung R S et al., A role for extracellular metallothioneins in CNS injury and repair. *Neuroscience*. 2004; 123(3): 595-9.
11. Cruz R et al., Glutathione in cognitive function and neurodegeneration. *Rev Neurol*. 2003 May 1-15;36(9):877-86
12. de Jong N. et al., Selenium and zinc status are suboptimal in a sample of older New Zealand women in a community-based study, *J Nutr.*; 131(10):2677-84 2001
13. De la Cruz J., Morphological and functional studies during aging at mitochondrial level. Action of drugs. *Int J Biochem.*;22(7):729.-35, 1990
14. Dyck R H et al.. Experience-dependent regulation of the zincergic innervation of visual cortex in adult monkeys. *Cereb Cortex*. 2003 Oct; 13(10): 1094-109
15. Erden-Inal M., et al., Age-related changes in the glutathione redox system. *Cell Biochem Funct*; 20(1):61-66, 2002
16. Flemming J.C. Is cell aging caused by respiration-dependent injury to the mitochondrial genome? *Gerontology.*; 28(1):44-53. Review, 1982
17. Guzman et al, Antioxidant effects of selenium in rat brain and the stimulating role of nitric oxide. *Nutr Neurosci*. 2003 Jun; 6(3): 177-82
18. Harrison's innere Medizin Übersetzung der 15. Auflage, McGraw-Hill Europe 2002
19. Head E. et al., Oxidative damage increases with age in a canine model of human brain aging, *J Neurochem.*; 82(2):375-81 2002
20. Hernanz A., et al., Changes in the intracellular homocysteine and glutathione content associated with aging. *Ute Sci*. 4;67(11):1317-24, 2000
21. Ishibashi N. et al., Inflammatory response and glutathione peroxidase in a model of stroke, *J Immunol* 168(4):1926-33 2002
22. Johns D.R., Mitochondrial DNA and disease, *N Engl J Med*. 7;333(10):638-44. Review, 1995
23. Jones S. P. et al., Role of intracellular antioxidant enzymes after in vivo myocardial ischemia and reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 24; H277-H282, 2003
24. Jorissen BL et al., The influence of soy-derived phosphatidylserine on cognition in age-associated memory impairment. *Nutr Neurosci*. 2001;4(2):121-34.

25. Kay AR, Evidence for chelatable zinc in the extracellular space of the hippocampus, but little evidence for synaptic release of Zn, *J Neurosci*. 2003 Jul 30, 23(17): 6847-55.
26. Leboeuf R. Homocysteine and Alzheimer's disease. *J Am Diet Assoc*. 2003 Mar;103(3):304-7. Review
27. Lehninger Albert L.: *Biochemie*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2001
28. Lu S. C., Regulation of hepatic glutathione synthesis: current concepts and controversies, *FASEB J.*; 13(10):1169-83. Review 1999
29. Mates J. M. et al., Glutamine and its relationship with intracellular redox status, oxidative stress and cell proliferation/death. *Int. J Biochem Cell Biol.*, 34(5):439-58. Review. 2002
30. Matsui T et al. Elevated plasma homocysteine levels and risk of silent brain infarction in elderly people. *Stroke*. 2001 May, 32(5):1116-9.
31. Maxmillan-Crow L. A., Invited review: manganese superoxide dismutase in disease., *Free Radic Res.*; 34(4): 325-36, 2001
32. McDaniel MA et al., "Brain-specific" nutrients: a memory cure? *Nutrition*, 2003 Nov-Dec; 19(11-12):957.-75. Review.
33. Miller AL. The methionine-homocysteine cycle and its effects on cognitive diseases. *Altern Med Rev*. 2003 Feb;8(1):7-19. Review
34. Miquel J., Mitochondrial role in cell aging. *Exp Gerontol.*;15(6):575-91 Review, 1980
35. Monteleone P et al., Blunting by chronic phosphatidylserine administration of the stress-induced activation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in healthy men. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;42(4):385-8
36. Monteleone P et al Effects of phosphatidylserine on the neuroendocrine response to physical stress in humans. *Neuroendocrinology*. 1990 Sep; 52(3):243-8
37. Nair KG, Nair SR, Ashavaid TF, Dalal JJ, Eghlim FF. Methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and hyperhomocysteinemia and a risk factor for coronary heart disease in the Indian population, *J Assoc Physicians India* 2002 May; 50: Suppl: 9-15
38. Nilsson K et al., Treatment of cobalamin deficiency in dementia, evaluated clinically and with cerebral blood flow measurements. *Aging (Milano)*. 2000 Jun;12(3):199-207.
39. Nohl H., Do mitochondria produce oxygen radicals in vivo? *Eur J Biochem.*; 82(2):563-7,1978
40. Peterson JC et al., Vitamins and progression of atherosclerosis in hyperhomocyst(e)inaemia. *Lancet*, 1998 Jan 24;351(9098):263
41. Plymate S. R., Increased manganese superoxide dismutase (SOD-2) is part of the mechanism for prostate tumor suppression by Mac25/insulin-like growth factor binding-protein-related protein-1., *Oncogene*; 22: 1024-1034, 2003
42. Polyak Z et al., Hyperhomocysteinemia and vitamin score: correlations with silent brain ischemic lesions and brain atrophy. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;16(1):39-45.

43. Psyrembel, Klinisches Wörterbuch 259., neu bearb. Auflage - Verlag Walter de Gruyter, Berlin-New York. 2002
44. Roze E et al., Neuropsychiatric disturbances in presumed late-onset cobalamin C disease. *Arch Neurol*, 2003 Oct; 60(10):1451-62
45. Sastre J, Glutathione, oxidative stress and aging, *AGE*, Vol.19, 129-139, 1996
46. Scalettar B. A., Dynamics, structure, and function are coupled in the mitochondrial matrix. *Proc Natl Acad Sci USA*. 15;88(18):8057-61, 1991
47. Schreiber S et al., An open trial of plant-source derived phosphatidylserine for treatment of age-related cognitive decline. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2000;37(4):302-7
48. Selhub J et al., Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis, *N Engl J Med*, 1995; 332: 280-291
49. Serafini M. T et al., Zn(II), Cd(II) and Cu(II) interactions on glutathione reductase and glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Biochem Int.*; 18(4):793-802 1989
50. Shigenaga M. K.. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 8;91(23):10771-8. Review, 1994
51. Snowdon DA et al., Serum folate and the severity of atrophy of the neocortex in Alzheimer disease: findings from the Nun study. *Am J Clin Nutr*. 2000 Apr; 71(4):993-8.
52. Stampfer M, Malinow M, Willet W, Newcomer L, Upson B, Ullmann D, Tishler P, Hennekens C, A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians, *JAMA*, 1992; 268: 877-881
53. Takeda A et al., Differential effects of zinc on glutamatergic anti GABAergic neurotransmitter systems in the hippocampus. *J Neurosci Res*. 2004 Jan 15; 75(2): 225-9
54. Takeda A et al., Influence of manganese on the release of neurotransmitters in rat striatum. *Brain Res*. 2003 Mar 7; 965(1-2): 279-82
55. Ulusu N et al., Inhibition of glutathione reductase by cadmium ion in some rabbit tissues and the protective role of dietary selenium. *Biol Trace Elem Res*. 2003 Feb; 91(2):151-6.
56. Vajrgupta O et al, Manganese complexes of curcumin and its derivatives: evaluation for the radical scavenging ability and neuroprotective activity. *Free Radic Biol Med*. 2003 Dec15; 35(12): 1632-44.
57. Vermeer SE et al., Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol*. 2002 Mar; 51(3):285-9.
58. Vohra B.P. et al., Age-dependent variations in mitochondrial anti cytosolic antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different regions of central nervous system of guinea pigs, *Indian J Biochem Biophys.*;38(5):321-326, 2001
59. Whanger P.D ., Selenium and the brain: a review, *Nutr Neurosci.*; 4(2):81-97, 2001
60. Zafar K S et al. Dose-dependent protective effect of selenium in rat model of Parkinson's disease: neurobehavioral and neurochemical evidences *J Neurochem* 2003 Feb 84(3):438-46