



## L-Carnosine Orthomoleculaire therapie

### WERKING

Carnosine was tot nu toe voornamelijk bekend bij bodybuilders en atleten, vanwege de werking op vermoeide spieren. De laatste tijd komt het echter meer en meer in beeld, ondersteund door ruim 800 studies, als één van de belangrijkste supplementen tegen verouderingsprocessen. Carnosine gaat op meerdere fronten tegelijk de leeftijdsgebonden beschadiging en afbraak van lichaamseiwitten tegen. Een aantal fundamentele biochemische processen zoals glycosylering, carbonylering, crosslinking en beschadiging door vrije radicalen, kunnen de lichaamseiwitten beschadigen, wat functieverlies en op den duur degeneratie van weefsels en organen tot gevolg heeft. Naarmate men ouder wordt, wordt dit een steeds grotere bedreiging voor de gezondheid.

Carnosine is daarnaast een sterke beschermer van zenuwweefsel en het helpt bij het uitscheiden van toxische zware metalen. Als wateroplosbaar antioxidant heeft het de unieke eigenschap dat het in de celmembranen peroxidatie van de membraanlipiden tegengaat. Carnosine functioneert daarbij waarschijnlijk als wateroplosbare "partner" van vitamine E bij de bescherming van celmembranen.

Carnosine is het eerste peptide dat uit natuurlijk materiaal werd geïsoleerd. Al een eeuw geleden meldden de Russische onderzoekers Gulewitsch en Amiradzibi als eersten de succesvolle isolatie van een kristallijne stof uit Liebig's vleesextract, dat ze carnosine noemden. Vervolgens werd deze substantie geïdentificeerd als bèta-alanyl-L-histidine. Twee andere Russische onderzoekers hebben daarna een enorme bijdrage geleverd aan het onderzoek naar de biologische effecten en medische toepassingen van carnosine. Ondanks deze oude geschiedenis van carnosine, zijn de anti-verouderingseigenschappen pas in het laatste decennium, en met name pas in de laatste jaren bekend geworden. Een recent literatuuronderzoek leverde 780 gepubliceerde studies op, voornamelijk door Russische en Japanse onderzoekers, hoewel de laatste jaren ook Britse en Australische onderzoekers carnosine hebben ontdekt.

Carnosine is een dipeptide dat door het lichaam gevormd kan worden uit de aminozuren bèta-alanine en histidine met behulp van het enzym carnosinesynthetase. Het komt vooral voor in langlevende weefsels als zenuwweefsel en spierweefsel, evenals in andere geïmmunerveerde weefsels. Het kan weer worden afgebroken door de carnisinase-enzymen, die speciaal bedoeld zijn om carnosine in de weefsels of in het bloed te inactiveren. Bronnen van carnosine in de voeding zijn vlees, gevogelte en vis. De absorptie van carnosine uit voedsel is ongeveer 30-70%, afhankelijk van de hoeveelheid verschillende aminozuren in het voedsel. Gezuiverd carnosine (in supplementen) wordt voor meer dan 70% geabsorbeerd, voornamelijk in de dunne darm (jejunum). Vanuit het bloed gaat het naar de weefsels, met name spier- en hersenweefsel. Het plasma bevat geen meetbare hoeveelheden carnosine. In het hersen- en spierweefsel kan het enzym carnosinesynthetase carnosine vormen uit de aminozuren alanine en histidine. Een andere groep van enzymen, dipeptidases of carnosinases, inactiveren juist weer carnosine in het bloed en in andere weefsels.

In de loop der jaren zijn er verschillende dipeptiden gevonden die structureel verwant zijn aan carnosine (de aminoacyl aminozuren). Deze worden allen gesynthetiseerd door carnosinesynthetase. Wanneer carnosine gemethyleerd wordt, ontstaat anserine (bèta-alanyl-N1-methylhistidine). Creatine en anserine zijn de belangrijkste niet-eiwit stikstofverbindingen in spierweefsel. Deze stoffen kunnen 0,2 tot 0,5% van de netto spiermassa uitmaken. In het centrale zenuwstelsel komen vooral homocarnosine (combinatie van GABA en carnosine) en andere gamma-aminobutyryl (GABA) houdende dipeptiden voor. Deze hebben daar allen een functie als bestrijder van vrije radicalen, maar carnosine heeft een additioneel effect omdat het ook tegen glycosylering en andere manieren van eiwitafbraak werkt.

### De tot op heden ontdekte belangrijkste lichaamsfuncties van carnosine staan hieronder genoemd:

- **Anti-veroudering:** veel onderzoek in het afgelopen decennium concentreert zich op beschadiging van lichaamseiwitten als belangrijke oorzaak voor verouderingsprocessen. Door diverse oorzaken, waaronder oxidatie, carbonylering, glycosylering, lipideperoxidatie, crosslinking en de productie van AGE's (toelichting verderop) kunnen lichaamseiwitten veranderen en beschadigd raken, wat functieverlies tot gevolg heeft. Wanneer op den duur een significant deel van het lichaamseiwit in een dergelijke toestand is geraakt, wordt het lichaam gevoeliger voor degeneratieve ziekten. Een groot aantal wetenschappelijke studies, gepubliceerd in met name Russische en Japanse wetenschappelijke tijdschriften, maar ook in het Westen, wijst uit dat carnosine effectief is tegen al deze vormen van eiwitdenaturatie.
- **Anti-carbonylering:** carnosine lijkt de meest effectieve verbinding te zijn tegen carbonylering die tot nu toe is ontdekt. Carbonylering is een pathologische stap in de veroudering van eiwitten. Bij carbonylering hechten carbonylgroepen zich aan eiwitmoleculen (en fosfolipiden). Het resultaat is dat de eiwitten worden afgebroken (proteolyse) en dit kan uiteindelijk leiden tot het afsterven van de cel. Carnosine reageert met de carbonylgroep en vormt een inerte proteïne-carbonyl-carnosine-verbinding, waardoor de proteïnen worden beschermd en denaturatie wordt tegengegaan. Proteïnen zijn niet de enige moleculen die gedeneureerd worden door carbonylering, ook fosfolipiden kunnen het slachtoffer zijn. Carbonylering van fosfolipiden veroorzaakt vooral schade in het centrale en perifere zenuwstelsel, wat resulteert in geheugenverlies en vermindering van cognitieve vermogens. Omdat carnosine carbonylering van fosfolipiden tegengaat, is het niet vreemd dat het geweldige neuroprotectieve eigenschappen heeft.
- **Anti-glycosylering:** misschien wel de belangrijkste werking van carnosine is de anti-glycosylering-werking. Eén van de sleutelprocessen van veroudering is het proces van de glycosylering (ook wel glycatie genoemd). De enorme impact van dit proces op de gezondheid begint steeds meer door te dringen in de wetenschappelijke wereld. Met name bij hoge glucosespiegels in het bloed reageert het glucose (suikeraldehyden) met bepaalde aminozuren op waardevolle lichaamseiwitten, waardoor niet-functionerende eiwitstructuren ontstaan. De aldus aangedane eiwitten oxideren in enkele stappen verder tot uiteindelijk Advanced Glycation

Endproducts (AGE's).

Deze AGE's kunnen een vijftigvoudige stijging in de vorming van vrije radicalen geven. Eenmaal gevormde AGE's reageren met naburige eiwitten en veroorzaken zo pathologische crosslinking, wat een fundamenteel proces is in het verouderingsproces.

Crosslinking zorgt voor verlies van functionaliteit en verharding van weefsels. Schade door ophoping van AGE's draagt op zijn minst deels bij aan verschillende ouderdomsziekten, zoals verharding van de arteriën, diabetes, atherosclerose, cataract, beroerte, de ziekte van Alzheimer en veroudering van de huid.

Met name diabetici vormen relatief vroeg in hun leven al grote hoeveelheden AGE's.

Carnosine blokkeert deze schadelijke reactie. Carnosine heeft structurele verwantschap met de plaatsen die de reactieve aldehydeverbindingen (aldehyde- en ketosesuikers) aanvallen en het lijkt er dan ook op dat carnosine zichzelf "opoffert" om het doelwit te sparen. Carnosine bindt zich tevens aan reeds gevormde AGE's, het inactieveert ze en verwijdert ze (carnosylering/carnosylatie). Carnosine stimuleert tevens andere eliminatieroutes voor AGE's. Zo kunnen AGE's geïnactiveerd worden door macrofagen, die daarvoor speciale receptoren bezitten (RAGE's). Carnosine faciliteert deze eliminatieroute door de macrofagen te helpen AGE-moleculen beter te herkennen.

- **Antioxidant en membraanbeschermer:** carnosine vangt effectief de meest destructieve vrije radicalen weg, namelijk het hydroxylradicaal, evenals superoxide, singletzuurstof en het peroxyradicaal. Het wordt beschouwd als het wateroplosbare equivalent van vitamine E bij de bescherming van celmembranen tegen oxidatieve schade. Specifieker, als een wateroplosbare vrije radicaalvanger voorkomt het lipideperoxidatie in de celmembranen. De hydrofiele aard van carnosine geeft bescherming in het cytosol, waar vele lipide-peroxidatieproducten gevonden worden.  
In tegenstelling tot veel andere antioxidanten gaat carnosine niet alleen de vorming van vrije radicalen tegen, maar is het ook nog effectief tegen de schadelijke verbindingen die als gevolg van vrije radicaalschade kunnen ontstaan. Bijvoorbeeld, het hoogreactieve vrije radicaal malondialdehyde (MDA), eindproduct van de lipidenperoxidatie, wordt gedeactiveerd door carnosine door ermee te reageren. Daarbij "offert" carnosine zichzelf op. Malondialdehyde kan schade toebrengen aan lipiden, enzymen en DNA en speelt een rol bij atherosclerose, cataractvorming en veroudering in zijn algemeenheid. Malondialdehyde, eindproduct van de lipidenperoxidatie, vormt "adducten" met eiwitten en draagt zo bij aan de veroudering van eiwitten. Een andere reden waarom carnosine superieur is aan andere antioxidanten, is omdat het niet alleen beschermt tegen oxidatieve beschadiging, maar ook beschadiging door andere degeneratieve processen tegengaat zoals glycosylering en carbolysering.
- **Bescherming proteasomen:** Carnosine helpt de recycling van beschadigde eiwitten door de zogenaamde proteasomen te beschermen. Proteasomen zijn eiwitten die beschadigde en gedeneureerde eiwitten uit de cel kunnen verwijderen. Ze spelen een centrale rol in misschien wel alle celregulatieprocessen, zoals de celdelingscyclus, celdifferentiatie en apoptose (geprogrammeerde celdood). Door verschillende oorzaken kunnen de proteasomen geremd raken. Wanneer dat gebeurt kunnen misvormde, geoxideerde en anderszins beschadigde eiwitten zich ophopen in de cel en een aanleiding zijn voor celdood en neurodegeneratie.
- **Crosslinking:** als een sterk antioxidant voorkomt carnosine crosslinking van eiwitten, met als voorbeeld crosslinking van collageen in de huid.
- **Senescentie:** Carnosine heeft de opmerkelijke eigenschap om cellen te verjongen die tegen de zogenaamde "senescentie" (einde van de levenscyclus van delende cellen) aanzitten, waardoor het normale uiterlijk terugkeert en het leven van de cel wordt verlengd. Toevoeging van carnosine aan het groeimedium kon in onderzoek de overleving van cellen op een dosisafhankelijke manier verlengen.
- **Neuroprotectieve werking:** carnosine beschermt het hersenweefsel tegen crosslinking, glycosylering, overprikkeling en oxidatie. Carnosine gaat bijvoorbeeld de crosslinking van bèta-amyloïde tegen en vertraagt zo de ontwikkeling van Alzheimer-plaques. Het kan verder de microvasculatuur van de hersenen beschermen tegen de plaquevorming die kan leiden tot seniliteit of de ziekte van Alzheimer. Carnosine is verder een regulator van zink en koperconcentraties in zenuwcellen. Koper en zink zijn verbindingen die tijdens normale synaptische activiteit worden vrijgemaakt. In een licht verzuurde omgeving echter, die karakteristiek is voor bijvoorbeeld de ziekte van Alzheimer, worden ze gereduceerd tot hun ionische vormen en worden toxisch voor het zenuwstelsel. Onderzoek heeft uitgewezen dat carnosine koper en zinktoxiciteit kan bufferen in de hersenen, waardoor overstimulatie van zenuwen (en onderdrukking van GABA-gemedieerde remmende activiteit) door deze neuroactieve stoffen wordt voorkomen. Het diepe frontale gedeelte van de hersenen (entorhinale cortex) is waarschijnlijk een plek waar relatief hoge concentraties carnosine voorkomen. Het heeft daar onder meer een effect op GABA, dat zich bindt aan carnosine en zo wordt omgezet in homocarnosine. Carnosine speelt waarschijnlijk een belangrijke rol in de reukzenuw, mogelijk als neurotransmitter.  
Er is enige ophef geweest vanwege de mogelijkheid van carnosine om lipofuscine te vormen. Lipofuscine is het leeftijds pigment dat regelmatig voorkomt in verouderend hersenweefsel. Lipofuscine is meer een teken dat andere schadelijke reacties al hebben plaatsgevonden. Vrije radicalen en toxische aldehyden kunnen reageren met waardevolle lichaamseiwitten, waarbij lipofuscine een bijproduct is. Carnosine bindt zich actief aan deze reactieve verbindingen, voordat ze schade kunnen aanrichten. Het eindproduct van deze reactie kan (verder inactief) lipofuscine zijn.
- **Verbetering spierfunctie:** carnosine komt in grote hoeveelheden in spierweefsel voor en zorgt aldaar voor een effectievere contractie van spierweefsel. Het maakt de cellen gevoeliger voor calcium, dat de spiercontractie initieert. Daarnaast is het betrokken bij de detoxificatie van reactieve aldehyden uit de lipidenperoxidatie, die onder andere bij sportinspanningen in de skeletspieren worden gegenereerd. Carnosine wordt ook actief gesynthetiseerd door spiercellen. In verouderend (spier)weefsel of bij neuromusculaire aandoeningen kunnen verlaagde carnosineconcentraties een functionele verslechtering en structurele veranderingen induceren door een vermindering van de antioxidatieve werking. Deze verslechtering kan andere pathologische of atrofische mechanismen versterken.
- **Binding zware metalen:** Carnosine is een zware metalenbinder. Het kan toxische zware metalen cheleren en hen aldus uit het lichaam verwijderen. Zo kan het onder meer organisch kwik detoxificeren. Ook andere metalen, zoals mineralen, kunnen gecheleerd worden. Daarbij hangt de mate van chelatie af van het type metaalion. Wanneer carnosine met koper bindt, vermindert dat de reactiviteit van koper.
- **Maagzweren:** Russisch onderzoek wijst op een preventief en therapeutisch effect van carnosine tegen maagzweren, zonder dat de zuursecretie wordt beïnvloed. Het bestrijdt de *Helicobacter pylori* bacterie, die de oorzaak blijkt te zijn van veel maagzweren. Carnosine stimuleert de vorming van granuleringsweefsel. Een combinatie van carnosine en zink is op de markt als regulier medicijn voor de bestrijding van maag- en darmzweren (Polaprezinc).

## INDICATIES

**Carnosine kan worden ingezet bij de volgende indicaties:**

- **Epilepsie:** epilepsie behoort tot die aandoeningen waar oxidatieve stress en carbonylatie de hersencellen beschadigen. Carnosine bestrijdt deze reacties. In een studie bij 75 epileptische kinderen bleek carnosine EEG-afwijkingen te verbeteren en de cognitieve ontwikkeling bij zware epileptici te verbeteren, zelfs wanneer EEG of toeval-frequentie niet werden beïnvloed. De benodigde doseringen zijn voor epilepsie hoger dan nodig is voor autisme (800-2000 mg per dag). Toen ouders van de onderzochte kinderen ook verbeteringen van de expressieve vermogens, alertheid en andere cognitieve vermogens meldden na afloop van de studie,

motiveerde dat de onderzoekers om carnosine ook bij autisme in te zetten.

- **Autisme:** behandeling met carnosine bleek autistische kinderen de expressieve en receptieve taalvermogens significant te verbeteren (dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek, 800 mg per dag), evenals een aantal andere parameters van autisme. Er lopen nu (of zijn gepland) vervolgstudies naar de toepassing van carnosine bij ADHD en Tourette-syndroom.
- **Energie en uithoudingsvermogen:** carnosine is gedurende vele jaren aan Russische atleten en zwemmers gegeven, omdat het opmerkelijke effecten zou hebben op het energieniveau en het uithoudingsvermogen. Carnosine is betrokken bij de detoxificatie van reactieve aldehyden uit de lipidenperoxidatie, die onder andere bij sportinspanningen in de skeletspieren worden gegenereerd.
- **Wondgenezing/huidverzorging:** carnosine heeft een verjongend effect op bindweefselcellen en draagt zo bij aan wondgenezingsprocessen. Onderzoek in Australië en Rusland wijst uit dat carnosine gebruikt kan worden ter verzorging van de huid en voor het verminderen van rimpelvorming. Carnosine remt en voorkomt crosslinking van collageen in de huid, wat kan leiden tot verlies van elasticiteit, rimpels en verlies van extracellulaire matrix. Een effect van carnosine bij deze toepassingen kan waarschijnlijk pas op de lange termijn worden gezien.
- **Veroudering:** recente studies melden dat carnosine het vermogen heeft om oude cellen die bijna tegen hun senescentie (levenseinde) aanlopen nieuw leven in te blazen. Dit hangt waarschijnlijk samen met het feit dat carnosine naast een antioxidant en vrije radicaalvanger ook een membraanbeschermer is, de glycosylering tegengaat en mogelijk ook immuunversterkend werkt. De spierniveaus van carnosine blijken te correleren met de maximum levensduur van dieren. Maar ook met stijgende leeftijd worden de weefselconcentraties carnosine minder. Tussen de leeftijd van 10 jaar en 70 jaar nemen de lichaamsconcentraties carnosine gestaag af met in totaal 63%. Om deze reden wordt de leeftijdsgebonden afname in spierkracht en -functie in verband gebracht met verminderde weefselconcentraties van carnosine.
- **(Neuro)musculaire aandoeningen:** bij verschillende neuromusculaire aandoeningen wordt gedacht dat beschadigingen van structuren door vrije radicalen belangrijke oorzakelijke factoren zijn. Spierweefsel is extra gevoelig voor beschadiging door vrije radicalen vanwege de sterk oxidatieve stofwisseling. Wanneer de beschermingsmechanismen dan tekortschieten, kunnen neuromusculaire structuren beschadigd raken. Bij spierbiopsies bij patiënten met Amyotrofische Laterale Sclerose (ALS) zijn significant verlaagde carnosineconcentraties gevonden. Het is waarschijnlijk dat dit een gevolg is van de voortdurende denervatie die bij ALS optreedt. Denervatie van spieren geeft namelijk aanleiding tot een sterke daling van histidine bevattende dipeptiden (zoals carnosine) in het weefsel, en dit mechanisme kan meespelen bij de leeftijdsgebonden afname van de weefselcarnosinespiegels.
- **Alzheimer:** ophoping van bèta-amyloïd in hersenweefsel is een bepalende factor bij de ziekte van Alzheimer. In in vitro experimenten bleek behandeling met carnosine in staat om de celschade door bèta-amyloïd gedeeltelijk of soms zelf geheel terug te dringen. Carnosine blokkeert en inactieveert bèta-amyloïd en beschermt het zenuwweefsel zo tegen ziekten als dementie. Volgens de onderzoekers komt de beschermende werking van carnosine door de antioxidatieve en anti-glycosylerings-eigenschappen
- **Diabetes en diabetescomplicaties:** Om dezelfde reden kan carnosine van nut zijn bij de preventie en behandeling van diabetes en diabetescomplicaties zoals cataract, neuropathie en nierfalen. Diabetes gaat gepaard met een overvloed aan AGE's, waarbij de arteriën, de lens en de retina van het oog, de perifere zenuwen en de nieren met name worden aangevallen. Door de glycosylatie tegen te gaan, kunnen bijvoorbeeld schade en ontstekingsprocessen aan de glomeruli in de nieren, en de resulterende nierdegradatie, worden verminderd.
- **Cataract:** cataract lijkt een typisch gevolg te zijn van glycosylatie en de vorming van AGE's. Bij cataract blijken de carnosineconcentraties in de lens erg laag te zijn. Hoe lager de carnosineconcentratie, des te ernstiger de aandoening. Recent zijn door Russische wetenschappers oogdruppels ontwikkeld die carnosine bevatten (20 mM). Intensief gebruik van deze oogdruppels (3-4 x daags 1-2 druppels in het oog, gedurende 3 tot 6 maanden bij bijna 1000 patiënten) bleek effectief tegen seniele cataract. Het zicht verbeterde en de verandering in transparantie van de ooglens was de maatstaf om de effectiviteit te beoordelen. Bij primaire seniele cataract trad in 100% van de gevallen verbetering op, bij mature (rijpe) seniele cataract was dat percentage 80%. In ander onderzoek verbeterden de oogdruppels ook bij patiënten (48-60 jaar oud) met andere leeftijdsgebonden oogaandoeningen (zonder tekenen van cataract) het gezichtsvermogen. De proefpersonen meldden een helderder zicht en meer ontspannen ogen.
- **Maagzweren:** verschillende recente onderzoeken suggereren dat een combinatie van zink en carnosine goede bescherming biedt van de maagwand tegen verschillende stimulantia, en minstens zo effectief is als de reguliere maagzuurremmers.
- **Bloeddruk:** carnosine heeft een bloeddrukverlagende werking, waarschijnlijk voor een belangrijk deel samenhangend met verbetering van de elasticiteit van de arteriën.
- **Immuunzwakte:** carnosine zou de rijping van immuuncellen stimuleren en ontsteking verminderen.
- **Artritis:** al in 1935 werd carnosine erkend als behandelmethode bij artritis. Sindsdien zijn er echter weinig onderzoeken naar deze toepassing van carnosine gepubliceerd. De wetenschappelijke onderbouwing bij deze toepassing is dan ook mager. \_

## CONTRA-INDICATIES

In de aangegeven dosering zijn van L-carnosine geen contra-indicaties bekend.

## BIJWERKINGEN

Er zijn geen schadelijke lichamelijke bijwerkingen van carnosine gevonden. Bij sommige manische en/of hyperactieve autistische patiënten blijkt een te hoge dosis (meerdere grammen per dag) overstimulatie te kunnen geven van de frontale kwabben, wat aanleiding kan geven tot geïrriteerdheid, hyperactiviteit of slapeloosheid. Deze symptomen verdwijnen weer wanneer de dosis carnosine of andere medicatie wordt verlaagd.

## INTERACTIES

In de aangegeven doseringen zijn van carnosine geen interacties met (natuur)geneesmiddelen bekend. Toch kunnen interacties met reguliere- of natuurgeneesmiddelen wel mogelijk zijn. Raadpleeg hiervoor een deskundige.

## DOSERING

Wij adviseren 400-1000 mg carnosine per dag, ondanks dat de exacte werkzame dosering nog niet duidelijk is vastgesteld. Bij humane studies worden doseringen van 800 mg per dag (autisme) tot zelfs meer dan een gram per dag (800-2000 mg, epilepsie) gebruikt. Het argument om dergelijke hoge doseringen te gebruiken, is dat het lichaam carnosine afbreekt met behulp van het enzym carnosinase. Maar andere wetenschappers beweren dat ook lage doseringen carnosine al effectief kunnen zijn. Zo hebben doseringen van 50-200 mg al een effect op de uitscheiding van malondialdehyde (eindproduct van lipidenperoxidatie) en dit effect zou niet noemenswaardig verbeteren bij verhoging van de dosering tot 500-1000 mg. Wat de meest ideale dosering is, is dus discutabel en zal in de praktijk per patiënt moeten worden vastgesteld.

## SYNERGISME

Carnosine werkt samen met andere antioxidanten, zoals vitamine C, co-enzym Q10 en in de membranen vooral met vitamine E, en heeft een sparende werking op deze antioxidanten. Suppletie met (relatief kleine doses) van deze nutriënten kan zodoende de werking van carnosine nog versterken. Eventuele tekorten aan vitamine E kunnen op korte termijn door carnosine worden opgevangen. Extra zink heeft waarschijnlijk een synergetisch effect op de neuroprotectieve eigenschappen van carnosine.

## REFERENTIES

1. Babizhayev MA, Deyev AI, Yermakova VN, et al. Efficacy of N-acetylcarnosine in the treatment of cataracts. *Drugs R D* 2002;3(2):87-103
2. Chez MG, Buchanan CP, Aimonovitch MC, Becker M, Schaefer K, Black C, Komen J. Double-blind, placebo-controlled study of L-carnosine supplementation in children with autistic spectrum disorders. *J Child Neurol* 2002 Nov;17(11):833-7.
3. Chez, Michael G., Buchanan, Cathleen P., and Jamie Komen. L-Carnosine Therapy for Intractable Epilepsy in Childhood: Effect on EEG. *Epilepsia* 2002; 43(7): 65.
4. Dukic-Stefanovic S, Schinzel R, Riederer P, Munch G. AGES in brain ageing: AGE-inhibitors as neuroprotective and anti-dementia drugs? *Biogerontology*. 2001;2(1):19-34.
5. Gariballa SE, Sinclair AJ. Carnosine: physiological properties and therapeutic potential. *Age Ageing*. 2000 May;29(3):207-10.
6. Hipkiss AR, Brownson C, Bertani MF, Ruiz E, Ferro A. Reaction of carnosine with aged proteins: another protective process? *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Apr;959:285-94.
7. Hipkiss AR, Brownson C. A possible new role for the anti-ageing peptide carnosine. *Cell Mol Life Sci*. 2000 May;57(5):747-53.
8. Hipkiss AR. Carnosine. a protective, anti-ageing peptide? *Int J Biochem Cell Biol*. 1998, 30: S63-868.
9. Hipkiss AR, Brownson C. Carnosine reacts with protein carbonyl groups: another possible role for the anti-ageing peptide? *Biogerontology*. 2000;1(3):217-23.
10. Hipkiss AR et al. Protective effects of carnosine against protein modification mediated by nialondialdehyde and hypochlorite. *Bioch Biophys Acta* 1998, 1380:46-54.
11. Horning MS, Blakemore LJ, Trombley PQ. Endogenous mechanisms of neuroprotection: role of zinc, copper, and carnosine. *Brain Res*. 2000 Jan 3;852(1):56-61.
12. Maichuk luF, Formaziuk VF, Sergienku VI. Development of carnosine eye drops and assessing their efficiency in corneal diseases. *Vestn Oftalmol* 1997.1 13(ft);27-31.
13. Marchis, S. De.; Modena, C.; Peretto, P.; Migheli, A.; Margolis, F.L.; & A. Fasolo. Carnosine-Related Dipeptides in Neurons and Glia. *Biochemistry (Moscow)*. Vol. 65 (7) 2000, 824-833.
14. Preston J et al. Toxic effects of B-amyloid on immortalised rat brain endothelial cell: protection by carnosine, homocarnosine and B-alanine. *Neuroscience letters* 1998, 242; 105-108.
15. Quinn PJ, Boldyrev AA, Formazyuk VE. Carnosine: its properties, functions and potential therapeutic applications. *Mol Aspects Med*. 1992;13(5):379-444.
16. Stuerenburg HJ. The roles of carnosine in aging of skeletal muscle and in neuromuscular diseases. *Biochemistry (Mosc)*. 2000 Jul;65(7):862-5.
17. Stvolinsky SL, Dobrota D. Anti-ischemic activity of carnosine. *Biochemistry (Mosc)*. 2000 Jul;65(7):849-55.
18. Trombley, P.Q.; Horning, M.S.; & L.J. Blakemore. Interactions between Carnosine and Zinc and Copper: Implications for Neuromodulation and Neuroprotection. *Biochemistry Moscow*. Vol. 65 (7) 2000, 949-960.
19. Wang AM, Ma C, Xie ZH, Shen F. Use of carnosine as a natural anti-senescence drug for human beings. *Biochemistry (Mosc)* 2000 Jul;65(7):869-71.