

Studio randomizzato controllato con placebo sugli effetti della luteina e della zeaxantina sulla velocità di elaborazione visiva in soggetti giovani sani.

La velocità di elaborazione è una caratteristica particolarmente importante del sistema visivo.

Spesso una reazione comportamentale a uno stimolo visivo deve essere più veloce della percezione cosciente dello stimolo stesso, come nel caso di molti sport di reattività.

La psicofisica visiva fornisce un mezzo relativamente semplice e preciso per misurarne la velocità di elaborazione chiamata funzione di sensibilità al contrasto temporale (tCSF).

Studi precedenti hanno dimostrato che la densità ottica (MPOD) del pigmento maculare (una raccolta di xantofille, luteina (L), meso-zeaxantina (MZ) e zeaxantina (Z), presente nella retina) è correlata positivamente con il tCSF.

In questo studio, sono state trovate correlazioni simili durante il test di 102 soggetti giovani sani.

Come follow-up, sono stati randomizzati 69 soggetti a ricevere un placebo (n = 15) o uno dei due nutraceutici L e Z (n = 54).

MPOD e tCSF sono stati misurati psicofisicamente al basale e a 4 mesi.

Né MPOD né tCSF sono cambiati per la condizione del placebo, **ma entrambi sono migliorati significativamente a seguito dell'integrazione.**

Questi risultati mostrano che un intervento con L e Z può aumentare la velocità di elaborazione anche in soggetti giovani sani.

Introduzione

Una probabile manifestazione biologica è che una singola molecola, tipicamente e ampiamente disponibile, può spesso svolgere molti e diversi ruoli in tutta la natura.

La **luteina** (L)[1] e la **zeaxantina** (Z), ad esempio, svolgono un ruolo fondamentale nella fotosintesi delle piante [4] e nello sviluppo embrionale dei pulcini (dando il giallo al tuorlo d'uovo [18]).

L e Z sono anti-aterogeni [6], ma aiutano anche a prevenire la degradazione foto-ossidativa della pelle [24].

L e Z sono potenti antiossidanti e antinfiammatori a base di lipidi [31] ma fungono anche da filtri ottici all'interno della macula dell'occhio [13].

Danno il colore alla livrea degli animali [10]

Si i trovano all'interno di aree di elaborazione delle informazioni del cervello umano come l'ippocampo [30].

La loro diversità in tutta la natura si riflette in una biodiversità altrettanto impressionante all'interno della biologia umana.

Gli effetti comportamentali associati a L e Z non sembrano meno comprensivi.

Sono state segnalate relazioni significative tra densità ottica del pigmento maculare (MPOD); L e Z e meso-Z misurati nella retina e un gran numero di misurazioni visive tra cui disagio ottico nell'abbagliamento, **recupero da stress fotometrico** e contrasto cromatico [13].

Le quantità di L e Z all'interno della retina sembrano essere fortemente legate alle quantità di L e Z nel tessuto cerebrale [29] e la MPOD è stata anche collegata a valutazioni mediate dal cervello come la cognizione [15,9,23], le soglie uditive [33], il tempo di equilibrio, il tempo di reazione [22] e la visione temporale [11,21,2].

Presi insieme, L e Z sono importanti per la biologia in generale, e gli esseri umani non fanno eccezione.

In molti casi, la base dei loro effetti funzionali è stata ben caratterizzata.

Ad esempio, **nell'occhio, molti effetti sono dovuti semplicemente al filtraggio selettivo.**

Come (e davvero se) influenzano la funzione cerebrale, tuttavia, è meno chiaro.

Una possibilità è semplicemente la protezione dagli effetti accumulati dello stress ossidativo e infiammatorio.

I dati che collegano la MPOD ridotta alla demenza [19] e al deterioramento cognitivo [23] sono coerenti con questa possibilità.

Un'altra possibilità, più rilevante per gli individui più giovani e gli approcci palliativi, è un miglioramento diretto mediante un qualche tipo di interazione locale con le cellule neurali (la cosiddetta ipotesi dell'efficienza neurale [11,36,21]).

Tali interazioni (al contrario di una protezione semplicemente rafforzata) implicherebbero che l'integrazione in un periodo di tempo relativamente breve (ma abbastanza lungo da aumentare

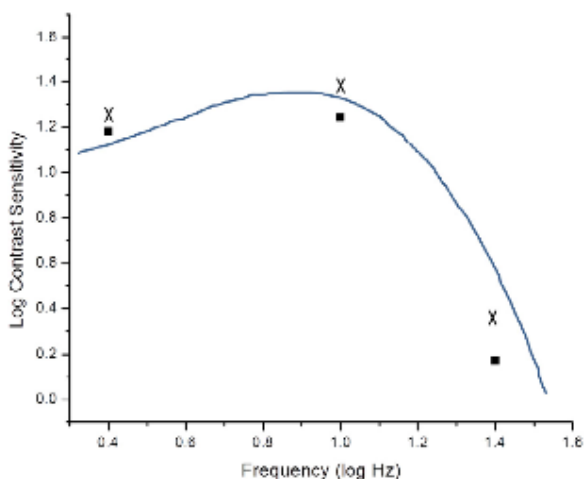


Fig. 1. I valori medi di tCSF al basale per i soggetti nelle condizioni placebo (X) e di trattamento (quadrati). La forma della curva modello rappresentata dalla linea continua è stata derivata da Wooten et al. [35]. La somiglianza nella forma suggerisce che le nostre misure temporali erano una stima valida della funzione generale di sensibilità al contrasto temporale.

MPOD) in soggetti giovani sani produrrebbe miglioramenti comportamentali in compiti generalmente mediati dal sistema nervoso centrale.

Per testare questa idea, abbiamo **misurato la MPOD e la visione temporale** (nello specifico, la funzione di **sensibilità al contrasto temporale, tCSF**) in un gruppo di giovani soggetti sani.

Abbiamo scelto il tCSF perché gli stimoli possono essere progettati per ovviare alle differenze individuali mediate da effetti ottici (ad esempio, l'influenza dell'assorbimento della luce da parte della retina L e Z viene eliminata utilizzando lunghezze d'onda non assorbite da MP) e perché **la retina è nota seguire stimoli temporalmente variabili molto più velocemente del cervello**, quindi, **le soglie ad alta frequenza sono determinate dal limitatore di frequenza che, in questo caso, sembra essere la corteccia visiva [32]**.

Un esempio del tCSF, con i punti specifici che abbiamo valutato, è mostrato in Fig. 1. Renzi e Hammond [21] originariamente trovarono che MPOD era correlato con tCSF.

Nella prima fase del nostro studio, abbiamo correlato tCSF con MPOD in 102 soggetti. Nella seconda fase, abbiamo utilizzato un disegno controllato con placebo e soggetti randomizzati a ricevere placebo (n = 15) o un integratore contenente xantofille (n = 54).

Metodo

Soggetti giovani adulti (età 18-32 anni) sono stati reclutati dalla comunità dell'Università della Georgia e di Atene, GA, per uno studio di integrazione in doppio cieco di quattro mesi.

Al momento dell'arruolamento, i soggetti sono stati assegnati in modo casuale (semplice randomizzazione senza sostituzione) a uno dei tre gruppi di trattamento.

I gruppi di trattamento erano 20 mg Z/giorno (N = 29; EyePromise Zeaxanthin, ZeaVision, LLC; Chesterfield, MO) o una condizione "multipla" 26 mg Z + 8 mg L + 190 mg di acidi grassi ns misti/giorno (N = 25; EyePromise vizual EDGE, ZeaVision, LLC; Chesterfield, MO).

Un totale di 15 soggetti ha ricevuto un placebo.

Gli integratori sono stati forniti ai soggetti in un flacone non contrassegnato e sono stati istruiti a seguire le istruzioni di dosaggio elencate sotto il tappo per ogni giorno se assunti con un pasto.

Tutti i metodi e le procedure sono stati approvati dall'Institutional Review Board dell'Università della Georgia e hanno aderito ai principi della Dichiarazione di Helsinki.

I soggetti hanno fornito il consenso scritto.

Sebbene non si possa escludere un effetto puramente protettivo. Anche i soggetti giovani possono spesso avere livelli piuttosto elevati di stress infiammatorio e ossidativo [5] e dal loro miglioramento deriverebbero probabilmente miglioramenti funzionali.

MPOD e funzione visiva temporale sono stati misurati in due occasioni separate durante una singola settimana al fine di

determinare un valore di base stabile (abbiamo quindi utilizzato la media per le correlazioni di base mostrate nella Tabella 1).

Alla seconda visita, i soggetti hanno ricevuto i flaconi di pillole mascherati e sono stati istruiti a prendere il contenuto con un pasto e ad astenersi dall'apportare modifiche sostanziali alla loro dieta durante l'intervento.

La compliance è stata valutata interrogando i soggetti due volte durante e una volta alla conclusione dell'intervento.

Valutazione del pigmento maculare

La densità ottica del pigmento maculare (MPOD) è stata determinata a 30 minuti di eccentricità retinica utilizzando una fotometria a sfarfallio eterocromatica personalizzata con un dispositivo da tavolo descritto da [34].

In breve, un diodo a emissione di luce (LED) da 460 nm viene presentato in alternanza ad onda quadra con un LED da 570 nm che crea la percezione dello sfarfallio, che viene presentato a una frequenza personalizzata individualmente.

La differenza di energia del LED da 460 nm necessaria per eliminare lo sfarfallio nella fovea (dove si accumula il pigmento maculare) rispetto alla parafovea (un'area della retina priva di pigmento maculare) è stata utilizzata per derivare la MPOD.

Valutazione della sensibilità al contrasto temporale

La sensibilità al contrasto temporale è stata valutata dal dispositivo da tavolo personalizzato a LED descritto da Wooten et al. [35].

Lo stimolo del test consisteva in un bersaglio di 1 grado a 660 nm al centro di un contorno di 5,5 gradi a 660 nm, separato da un intervallo di 4 minuti d'arco.

Per le misurazioni foveali è stato utilizzato un punto di fissazione al centro del bersaglio.

A differenza della densità MP, che è stata misurata solo nel 1° grado centrale, abbiamo anche valutato la sensibilità temporale parafoveale.

Per ottenere queste misure, i soggetti hanno fissato un piccolo punto rosso posto a 7 gradi nel campo visivo nasale. I soggetti hanno visto gli stimoli attraverso una pupilla artificiale di 3 mm. Le misurazioni della sensibilità al contrasto temporale si sono verificate a 0,4, 1,0 e 1,4 log di frequenza (cioè, i LED sono stati presentati in onda sinusoidale a 2,51, 10 e 25 Hz, rispettivamente).

I valori di sensibilità al contrasto temporale sono stati derivati dalle soglie di contrasto temporale, o dalla profondità di modulazione alla quale il bersaglio sembrava lampeggiare per la prima volta.

La profondità di modulazione si riferisce alla modulazione di ampiezza dell'onda sinusoidale, o la differenza tra la luminanza massima e minima dell'onda.

Per ogni impostazione di frequenza, l'obiettivo è stato inizialmente fissato allo 0% di profondità di modulazione (e quindi percettivamente fuso) e aumentato fino a quando il

soggetto ha segnalato il rilevamento dello sfarfallio, per un totale di cinque prove ascendenti per ciascuna impostazione di frequenza.

Analisi statistiche

I risultati sono stati analizzati con SPSS 17.0. Le relazioni di base sono state valutate utilizzando una correlazione del momento del prodotto Pearson analisi con criteri a una coda.

I cambiamenti nella sensibilità al contrasto temporale dopo l'integrazione sono stati valutati con campioni appaiati t-test con significatività fissata anche a $p < 0.05$.

Le correzioni di Bonferroni per più t-test sono state effettuate in base alla condizione e al gruppo di trattamento.

Risultati

Table 1
Baseline correlations between macular pigment and measures of temporal vision and temporal contrast sensitivity ($N = 102$).

	Macular pigment (30' eccentricity)	
	r-Value	p-Value (one tailed)
<i>Foveal temporal contrast sensitivity</i>		
1.4 log hertz	0.29	<0.005
1.0 log hertz	0.27	<0.005
0.4 log hertz	0.26	<0.005
<i>Parafoveal temporal contrast sensitivity</i>		
1.4 log hertz	0.21	<0.025
1.0 log hertz	0.26	<0.005
0.4 log hertz	0.26	<0.005

Come mostrato nella Tabella 1, e in modo simile agli studi precedenti, abbiamo trovato forti relazioni statistiche tra la MPOD e tCSF attraverso le tre frequenze che abbiamo testato.

Queste forti relazioni sono state riscontrate sia nella fovea, dove MP è densa, sia nella parafovea.

Questa relazione iniziale ha motivato la seconda fase dello studio che è stata progettata per valutare se l'aumento di MPOD

potrebbe effettivamente comportare un cambiamento nell'elaborazione temporale.

Sessantanove soggetti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere placebo o un integratore di zeaxantina pura o multi contenente xantofille per 4 mesi.

Table 2
Macular pigment at baseline and after 4 months of supplementation for each group.

Group	N	Baseline	Final	Change	t-Value	p-Value
Placebo	15	0.37 ± 0.15	0.35 ± 0.16	-0.02	1.28	0.22
Zeaxanthin	29	0.40 ± 0.15	0.49 ± 0.16	+0.09	4.44 ²	<0.01
Multi	25	0.33 ± 0.15	0.42 ± 0.16	+0.09	4.67 ²	<0.01

Come mostrato nella Tabella 2, la MPOD non è cambiata nel

gruppo placebo, ma è aumentato significativamente in entrambe le condizioni di integrazione. In generale, entrambe le condizioni hanno aumentato la MPOD di quasi 0,10 unità logaritmiche.

L'aumento della MPOD si è tradotto in un concomitante aumento della velocità di elaborazione temporale per i soggetti integrati. Questi dati sono mostrati in forma aggregata per aumentare il potere statistico (vedi Tabella 3). Come mostrato nella tabella, i valori di tCSF foveale non sono cambiati per i placebo ma sono migliorati significativamente nel gruppo di trattamento.

Un risultato simile è stato trovato per le valutazioni parafoveali: nessun cambiamento statisticamente significativo per il placebo ma aumenti significativi per il gruppo di trattamento (vedere Tabella 3).

Table 3
Changes in measures of foveal and parafoveal temporal contrast sensitivity for subjects either in an active treatment group (N = 54) or the placebo group (N = 15).

Temporal frequency	Group	Baseline	Final	Change	t-Value	p-Value ^a
Foveal 1.4 log hertz	Treatment	0.17 ± 0.15	0.25 ± 0.14	+0.08	5.53	<0.003
	Placebo	0.32 ± 0.18	0.32 ± 0.19	0.00	0.34	2.22
Foveal 1.0 log hertz	Treatment	1.24 ± 0.13	1.37 ± 0.16	+0.13	6.44	<0.003
	Placebo	1.34 ± 0.14	1.37 ± 0.10	+0.03	0.80	1.32
Foveal 0.4 log hertz	Treatment	1.18 ± 0.15	1.27 ± 0.13	+0.09	4.71	<0.003
	Placebo	1.25 ± 0.16	1.27 ± 0.10	+0.02	0.37	2.16
Parafoveal 1.4 log hertz	Treatment	0.39 ± 0.16	0.44 ± 0.15	+0.05	2.89	0.02
	Placebo	0.40 ± 0.23	0.45 ± 0.21	+0.05	1.45	0.51
Parafoveal 1.0 log hertz	Treatment	1.10 ± 0.13	1.19 ± 0.13	+0.09	6.48	<0.003
	Placebo	1.14 ± 0.15	1.20 ± 0.11	+0.06	1.88	0.24
Parafoveal 0.4 log hertz	Treatment	0.99 ± 0.14	1.09 ± 0.11	+0.10	5.41	<0.003
	Placebo	1.06 ± 0.16	1.11 ± 0.11	+0.05	1.35	0.60

^a p-Values reflect Bonferroni correction for multiple comparisons.

Cambiamenti significativi sono stati mantenuti quando sono state eseguite analisi per ciascuna condizione di trattamento considerata separatamente (vedere Tabella 4).

Table 4
Changes in measures of foveal and parafoveal temporal contrast sensitivity for subjects in different active treatment groups.

Temporal frequency	Group ^a	Baseline	Final	Change	t-Value	p-Value ^b
Foveal 1.4 log hertz	Zeaxanthin	0.18 ± 0.19	0.25 ± 0.17	+0.07	3.51	0.006
	Multi	0.17 ± 0.10	0.24 ± 0.10	+0.07	4.61	<0.003
Foveal 1.0 log hertz	Zeaxanthin	1.25 ± 0.17	1.42 ± 0.17	+0.17	6.27	<0.003
	Multi	1.24 ± 0.07	1.30 ± 0.11	+0.06	3.09	0.02
Foveal 0.4 log hertz	Zeaxanthin	1.19 ± 0.19	1.29 ± 0.15	+0.10	3.12	0.01
	Multi	1.17 ± 0.07	1.24 ± 0.09	+0.07	4.52	<0.003
Parafoveal 1.4 log hertz	Zeaxanthin	0.40 ± 0.19	0.43 ± 0.15	+0.03	0.96	1.05
	Multi	0.38 ± 0.12	0.46 ± 0.15	+0.08	3.35	0.009
Parafoveal 1.0 log hertz	Zeaxanthin	1.08 ± 0.16	1.19 ± 0.15	+0.11	5.24	<0.003
	Multi	1.12 ± 0.06	1.19 ± 0.10	+0.07	3.90	0.003
Parafoveal 0.4 log hertz	Zeaxanthin	0.99 ± 0.15	1.09 ± 0.13	+0.10	4.78	<0.003
	Multi	0.99 ± 0.15	1.09 ± 0.09	+0.10	3.17	0.01

^a Zeaxanthin Group, N = 28; Multi Group, N = 25.

^b p-Values reflect Bonferroni correction for multiple comparisons.

Discussione

In questo studio abbiamo scoperto che la MPOD era correlata positivamente con la velocità di elaborazione temporale anche quando venivano trattati soggetti giovani sani.

Quest'ultimo punto è significativo poiché i soggetti giovani sani sono generalmente considerati al massimo dell'efficienza e ci si potrebbe aspettare che siano più resistenti al cambiamento a causa degli effetti del soffitto. Tuttavia, sia la MPOD che tCSF sono aumentati di circa 0,10 unità log. Questa grandezza di cambiamento si traduce in un aumento di circa il 20% in MPOD e un aumento medio simile (20%) nella velocità di elaborazione temporale.

L'intervento ha comportato un cambiamento più ampio di quanto si potesse prevedere sulla base del relativamente moderato (ma coerenti) relazioni trasversali che tendono a spiegare i riferimenti solo circa il 10% della varianza.

Questi dati empirici sono coerenti con l'idea che l'aumento dei livelli centrali di carotenoidi xantofille può avere un effetto generalmente positivo sulla funzione cerebrale.

Definiamo questo come salubre sulla base dell'osservazione che l'invecchiamento [26] e le malattie degenerative (es. Alzheimer; [7]; encefalopatia epatica minima; [25]; sclerosi multipla; [8]) tendono a influenzare in modo sproporzionato (es. lenta) elaborazione temporale. L'elaborazione visiva più rapida tende ad essere correlata positivamente, ad esempio, con migliori prestazioni sportive [12] e sicurezza del conducente [20], velocità di lettura [14] e funzione cognitiva esecutiva [1].

In questa fase, non ci sono abbastanza informazioni per speculare in modo produttivo su come L e Z potrebbero influenzare la velocità di elaborazione. Alcune osservazioni, tuttavia, sono degne di nota. Il primo è che abbiamo trovato miglioramenti significativi nella parafovea (vedi Tabelle 3 e 4), dove la densità MP è minima, suggerendo inoltre che il luogo dell'effetto è, almeno in parte, il cervello stesso. Inoltre, dato il decorso temporale che si osserva in genere (ad esempio, quanto tempo occorre per aumentare MPOD) è improbabile che L e Z agiscano come stimolanti del sistema nervoso come la caffeina (gli stimolanti tendono ad aumentare la velocità di elaborazione visiva rapidamente e in modo relativamente transitorio ; [28]). Sebbene sia possibile che i pigmenti agiscano per creare un cambiamento strutturale (ad esempio, migliorando la comunicazione delle giunzioni gap) all'interno o attraverso i neuroni o la glia, e questo porterebbe a un miglioramento più duraturo nella velocità di elaborazione, non è chiaro se le quantità all'interno del tessuto cerebrale sono sufficienti per questo scopo (L e Z nel cervello sono espressi in quantità

picomolari rispetto alla retina che è nanomolare; [29]). Gli effetti diretti sul DNA potrebbero amplificare gli effetti della dieta L e Z sul cervello e ci sono alcune prove che L e Z possono avere tali capacità [27,3,17]. In ogni caso, sappiamo che L e Z sono nel cervello e la loro presenza sembra essere più il risultato di meccanismi attivi rispetto a quelli passivi (poiché le quantità sono superiori a quanto si potrebbe prevedere in base all'assunzione alimentare; [16]) . Queste osservazioni, combinate con i risultati empirici, implicano che L e Z possono alterare direttamente la funzione cerebrale, probabilmente per tutta la durata della vita. Più in generale, questi dati si inseriscono in una letteratura sempre più ampia che ha collegato la dieta alla funzione del sistema nervoso centrale anche nei soggetti giovani. Si può generalmente osservare che il miglioramento della dieta non è semplicemente per prevenire malattie acquisite o da carenza, ma piuttosto per ottimizzare la funzione per tutta la vita.

- [1] K. Ball, J.D. Edwards, L.A. Ross, J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci. 62 (1) (2007) 19–31 (special issue).
- [2] E.R. Bovier, L.M. Renzi, B.R. Hammond, PLoS ONE 9 (9) (2014) e108178.
- [3] Q. Bian, S. Gao, J. Zhou, J. Qin, A. Taylor, E.J. Johnson, G. Tang, J.R. Sparrow, D. Gierhart, F. Shang, Free Radical Biol. Med. 53 (6) (2012) 1298–1307.
- [4] C.I. Cazzonelli, B.J. Pogson, Trends Plant Sci. 15 (5) (2010) 266–274.
- [5] K.J. Chuang, C.C. Chan, T.C. Su, C.T. Lee, C.S. Tang, Am. J. Respir. Crit. Care Med.

176 (4) (2007) 370–376.

[6] M.M. Ciccone, F. Cortese, M. Gesualdo, S. Carbonara, A. Zito, G. Ricci, G. Riccioni, *Mediators Inflamm.* 2013 (2013) 1–11.

[7] S. Curran, J. Wattis, *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 15 (2) (2000) 103–112.

[8] M.L. Daley, R.L. Swank, C.M. Ellison, *Arch. Neurol.* 36 (5) (1979) 292–295.

[9] J. Feeney, C. Finucane, G.M. Savva, H. Cronin, S. Beatty, J.M. Nolan, R.A. Kenny, *Neurobiol. Aging* 34 (11) (2013) 2449–2456.

[10] E. García-de Blas, R. Mateo, J. Viñuela, L. Pérez-Rodríguez, C. Alonso-Alvarez, *Physiol. Biochem. Zool.* 86 (5) (2013) 483–498.

[11] B.R. Hammond, B.R. Wooten, *Ophthalmic Physiol. Opt.* 25 (4) (2005) 315–319.

[12] B.R. Hammond, L.M. Fletcher, *Am. J. Clin. Nutr.* 96 (5) (2012) 1207S–1213S.

[13] B.R. Hammond, L.M. Fletcher, J.G. Elliott, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 54 (1) (2013) 476–481.

[14] M.D. Jackson, J.L. McClelland, *J. Exp. Psychol. Gen.* 108 (2) (1979) 151.

[15] E.J. Johnson, K. McDonald, S.M. Caldarella, H.Y. Chung, A.M. Troen, D.M. Snodderly, *Nutr. Neurosci.* 11 (2) (2008) 75–83.

[16] E.J. Johnson, *Nutr. Rev.* 72 (9) (2014) 605–612.

[17] M. Kuchan, F. Wang, Y. Geng, B. Feng, C. Lai, Lutein stimulates the differentiation of human stem cells to neural progenitor Cells in vitro. Presented at Advances and Controversies in Clinical Nutrition, Washington DC, 2013. Abstract No.23.

[18] A. Lucas, J. Morales, A. Velando, *J. Exp. Biol.* 217 (8) (2014) 1253–1262.

[19] J.M. Nolan, E. Loskutova, A.N. Howard, R. Moran, R. Mulcahy, J. Stack, S. Beatty, *J. Alzheimers Dis.* 42 (4) (2014) 1191–

1202.

- [20] C. Owsley, K. Ball, G. McGwin Jr, M.E. Sloane, D.L. Roenker, M.F. White, E.T. Overley, *JAMA* 279 (14) (1998) 1083–1088.
- [21] L.M. Renzi, B.R. Hammond, *Ophthalmic Physiol. Opt.* 30 (4) (2010) 351–357.
- [22] L.M. Renzi, E.R. Bovier, B.R. Hammond, *Nutr. Neurosci.* 16 (6) (2013) 262–268.
- [23] L.M. Renzi, M.J. Dengler, A. Puente, L.S. Miller, B.R. Hammond Jr, *Neurobiol. Aging* 35 (7) (2014) 1695–1699.
- [24] R.L. Roberts, *Am. J. Lifestyle Med.* 7 (3) (2013) 182–185.
- [25] M. Romero-Gómez, J. Córdoba, R. Jover, J.A. del Olmo, M. Ramírez, R. Rey, V. Felipo, *Hepatology* 45 (4) (2007) 879–885.
- [26] T.A. Salthouse, *Psychol. Rev.* 103 (3) (1996) 403.
- [27] J.M. Serpeloni, I.M.D.S. Cólus, F.S.D. Oliveira, A.F. Aissa, A.Z. Mercadante, M.L.P. Bianchi, L.M.G. Antunes, *Food Chem. Toxicol.* (2014).
- [28] J.M. Smith, H. Misiak, *Psychopharmacology* 47 (2) (1976) 175–182.
- [29] R. Vishwanathan, M. Neuringer, D.M. Snodderly, W. Schalch, E.J. Johnson, *Nutr. Neurosci.* 16 (1) (2013) 21–29.
- [30] R. Vishwanathan, M.J. Kuchan, S. Sen, E.J. Johnson, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* (2014).
- [31] M.X. Wang, J.H. Jiao, Z.Y. Li, R.R. Liu, Q. Shi, L. Ma, *Atherosclerosis* 227 (2) (2013) 380–385.
- [32] E.F. Wells, G.M. Bernstein, B.W. Scott, P.J. Bennett, J.R. Mendelson, *Exp. Brain Res.* 139 (1) (2001) 106–110.
- [33] J.C. Wong, H.S. Kaplan, B.R. Hammond, *Nutr. Neurosci.* (2014).
- [34] B.R. Wooten, B.R. Hammond, R.I. Land, D.M. Snodderly, *Invest. Ophth. Vis. Sci.* 40 (1999) 2481–2489.
- [35] B.R. Wooten, L.M. Renzi, R. Moore, B.R. Hammond, *Biomed.*

Opt. Express 1 (1) (2010) 47–58.

[36] J.P. Zimmer, B.R. Hammond Jr., Clin. Ophthalmol. 1 (1) (2007) 25.