

DAL PROFONDO BLU LA RISORSA VERDE



Aphanizomenon flos aquae

Sono organismi unicellulari che vivono in colonie nelle acque dolci. I cianobatteri, o microalghe verdi-azzurre, sono in grado di effettuare la fotosintesi, come le alghe e le piante superiori, e contengono un ampio ventaglio di sostanze nutritive che va dalle proteine agli acidi grassi, dai minerali alle vitamine. Oltre agli aspetti nutrizionali, la ricerca recente si è focalizzata sulle loro attività biologiche in vari ambiti come quello neurologico, immunitario e metabolico.

*Danilo Carloni

Le alghe sono organismi strutturalmente molto semplici probabilmente apparsi sulla Terra miliardi di anni fa; dal punto di vista botanico, sono in parte classificate come Tallofite perché dotate di tallo e fotoautotrofe, cioè in grado di utilizzare la luce come fonte di energia per la sintesi di molecole organiche utilizzando sostanze inorganiche.

Il tallo è una struttura vegetativa che ha permesso un miglior adattamento alla vita acquatica; è attraverso il tallo che riescono ad assorbire acqua e sostanze nutritive; le alghe sono dotate di clorofilla, ma mancano di tessuti specializzati come foglie, radici, fusto; sono prive di apparato vascolare e di particolari organi sessuali (Maugini, 1994). Possono essere costituite da cellule isolate e molto poco specializzate o da cellule disposte in colonie o da complesse strutture macroscopiche. Sono state finora isolate ben 40.000 specie di alghe e il numero sembrerebbe aggiornato per difetto; variamente distribuite nel globo sono reperibili da un polo all'altro. Queste forme di vita differiscono fra loro non solo per il diverso areale di distribuzione ma anche per forma, colore, dimensioni e caratteristiche generali; il trait d'union che le accomuna è il fatto che tutte le alghe necessitano di un ambiente acquatico o umido per la loro sopravvivenza. Esistono anche alghe unicellulari, quindi prive di tallo e che misurano pochi micron se microalghe, men-

tre le pluricellulari (tallofite) possono raggiungere dimensioni ragguardevoli, raggiungendo alcune centinaia di metri di lunghezza come nel caso del genere *Macrocystis* (esempio: Alga Kelp, *Phaeophyceae* famiglia *Laminariaceae*).

La diversità filogenetica delle alghe è fortemente legata ai caratteri biochimici di ciascuna specie; alcune di queste vengono classificate come *Procariote* (*Procarion* = prima del nucleo) perché non presentano un vero e proprio nucleo, ma una zona definita *Nucleoide* o nucleoplasma, in cui si trova il genoma dell'organismo sotto forma di cromosoma circolare; le alghe azzurre cianofite sono procariote mentre le alghe rosse, brune e verdi sono *Eucariote* (hanno cioè un involucro nucleare che separa il DNA dal resto della cellula). La variabile cromatica è dipendente dai pigmenti dominanti; esistono poi differenze fra i vari prodotti derivanti dall'organizzazione del carbonio e fra i diversi costituenti chimici della parete cellulare. I diversi colori con cui le alghe "macchiano" le aree colonizzate derivano dalla presenza di pigmenti, definiti accessori perché presenti nel cloroplasto assieme alla clorofilla, considerata pigmento principale. Sono i cosiddetti pigmenti *ficobilinici*, classificabili chimicamente come tetrapirroli a catena aperta e con un ruolo molto importante per la vita delle alghe; ne permettono inoltre lo sviluppo anche in acque profonde e quindi con scarsa luminosità (Bianchi, 2012). Questi pigmenti, per poter svolgere correttamente la funzione di captazione della luce, devono essere coniugati a proteine formando dei complessi definiti *ficobiliproteine*; le ficobiliproteine si organizza-

no a livello delle membrane fotosintetiche in grossi aggregati ad alto peso molecolare e, a seconda del pigmento dominante, possono assorbire energia luminosa di diverse lunghezze d'onda comprese quelle non captate dalla clorofilla. Si comprende quindi che il colore delle alghe è legato alla presenza del pigmento dominante: sarà il verde della clorofilla a prevalere nelle alghe verdi; queste vivono in ambienti luminosi e più in superficie, dove giungono principalmente le radiazioni del rosso, che essendo assorbite dalla clorofilla, non potranno comparire; accade il contrario con le alghe rosse (pigmento dominante la ficoeritrina), che non assorbono le radiazioni rosse ma quelle blu e verdi, che raggiungono profondità più elevate permettendo la vita di queste specie di alghe anche a profondità importanti se in acque limpide; le alghe brune (pigmento dominante la bruna fucoxantina) hanno una capacità di assorbimento luminoso un po' verso tutte le radiazioni, si adattano quindi a vivere a profondità variabili; nelle alghe verdi-azzurre il colore deriva dalla contemporanea presenza di clorofilla *a* e di due pigmenti ficobilinici: la *c*-ficoecianina azzurra più abbondante e la *c*-ficoeritrina di colore rosso.

Alle origini della vita

Le alghe o micro-alghe verdi-azzurre sono oggi più correttamente classificate con il termine di cianobatteri; costituiscono un vasto gruppo di microrganismi procarioti, cioè cellule prive di nucleo, appartenenti al phylum *Cyanophyta* e sono in grado di svolgere i meccanismi fotosintetici alla stregua delle alghe e delle piante superiori. Rappresentano la più antica forma di vita

terrestre in grado di effettuare la fotosintesi. Possono vivere sia in acque dolci che salmastre, colonizzare rocce o terreni umidi preparandoli per le specie più evolute. Organizzate in colonie, sono la forma di vita più indipendente mai studiata cui sarebbero legate le origini della vita terrestre; si ritiene che la prima forma di vita comparsa sul pianeta fosse rappresentata proprio dai cianobatteri che trasformarono, grazie alla funzione fotosintetica, l'inospitale atmosfera della terra in un ambiente ossigenato, promuovendo la fondazione biologica della vita. Le alghe hanno da sempre rivestito un ruolo rilevante per l'alimentazione umana, in Oriente ormai da secoli e oggi anche in Occidente: sono pochi coloro che non hanno mai apprezzato un *hosomaki* a base di riso e pesce avvolti da un foglio di alga Nori! In Europa il Parlamento Europeo ha approvato le alghe come Novel Food che potranno quindi essere liberamente utilizzate come alimento nella UE.

Le alghe verdi-azzurre rientrano perfettamente nel gruppo delle alghe dotate di elevate proprietà nutrizionali; ne costituisce un esempio clamoroso l'alga *Spirulina* (*Arthrospira platensis*) definita dalla FAO come "cibo del futuro". In effetti questo cianobatterio, dalla caratteristica forma a spirale, è ritenuto una delle migliori fonti proteiche del mondo vegetale; dal punto di vista biochimico le proteine della *Spirulina* sono a elevato valore biologico: presenti nell'alga con un contenuto che oscilla fra il 55 e il 70% del peso secco (Phang *et al.*, 2000) sono in grado di fornire tutti gli aminoacidi essenziali; il contenuto in carboidrati si aggira attorno al

20% e la presenza di sostanze lipidiche è molto scarsa, 10 g di *Spirulina* forniscono solamente 1,3 mg di colesterolo; sono invece rilevanti le quantità di acidi grassi polinsaturi come l'acido linoleico e il gamma-linolenico. Fra i micronutrienti spiccano le vitamine A, D, K, B₃ e B₁₂, inoltre ferro, calcio, fosforo e potassio (Anzalone-Consonni 2008). Poiché non contiene cellulosa, ha un alto grado di digeribilità, superiore a quello di altre microalghe note in campo alimentare e medicinale come quelle del genere *Chlorella* (Henrikson 2010). *Arthrospira platensis* è un cianobatterio ricco di pigmenti fotosintetici: oltre la clorofilla sono presenti le blu ficocianine e ampie quantità di carotenoidi come beta-carotene e zeaxantina. La singolare composizione fitochimica della *Spirulina* consente l'ingresso di quest'alga verde-azzurra anche in campo medicinale, dove ha già dimostrato effetti positivi sul sostegno dell'azione immunitaria e antivirale grazie anche al componente calcio spirulano, un polisaccaride solfato, e di stimolo dell'emopoiesi (Kalafati, 2010). Vanta poi importanti potenzialità in campo dermatologico nel trattamento e nella prevenzione degli effetti legati all'invecchiamento, contribuendo significativamente ad aumentare il grado di idratazione cutanea e, visto l'elevato apporto di aminoacidi, polisaccaridi e GLA, a un importante miglioramento dell'assetto idro-lipidico cutaneo (Delsin *et al.*, 2015). *Spirulina* viene consumata in polvere, contenuta in alimenti funzionali o in compresse/capsule alla dose giornaliera variabile fra i 500 mg e i 5 grammi.

Alga Klamath

Alla grande famiglia delle alghe verdi-azzurre appartiene anche quella singolare specie che si sviluppa spontaneamente nelle acque del lago Klamath in Oregon; in termini botanici è conosciuta come *Aphanisomenon flos aquae* (etimologicamente "fiore dell'acqua dalla durata breve") o alga del lago Klamath. La definizione di alga per questa specie è impropria poiché l'Alga Klamath è in realtà un cianobatterio (phylum *Cyanophyta*) quindi un organismo procariota unicellulare, che però vive organizzato in colonie. Le proprietà nutrizionali e le potenzialità terapeutiche di *Aphanisomenon flos aquae* sono indissolubilmente legate sia alla grande salubrità che alla natura chimica dell'habitat in cui l'alga cresce. Il lago Klamath, collocato a un'altitudine di 1300 metri, è situato all'interno di una grande riserva naturale protetta, le Cascade Mountains, si estende per circa 250 km² e vanta un microclima unico: assolato per 300 giorni all'anno e di scarsa profondità, mediamente una decina di metri, ha una temperatura dell'acqua molto mite che permette facilmente lo sviluppo delle alghe (la crescita dei cianobatteri può avvenire anche a bassa temperatura ma la "fioritura" di questi procarioti è significativamente maggiore al di sopra dei 15 °C); sono acque incontaminate che bagnano rocce vulcaniche ricche di depositi minerali. Il lago è poi sovrastato da un altro bacino vulcanico, il Crater Lake, molto più profondo (circa 1770 m), dal quale riceve acque purissime e ricche di materiale inorganico. La raccolta delle alghe Klamath avviene direttamente sul posto; vengono prelevate solo le più

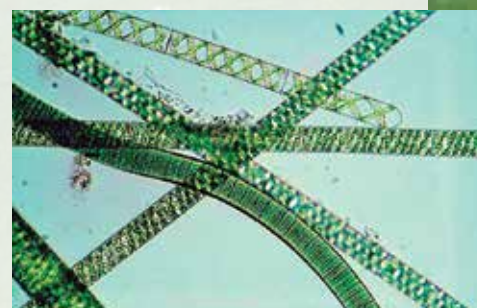
superficiali per sottoporle, dopo accurate filtrazioni, all'essiccazione a basse temperature.

La composizione chimica di *Aphanizomenon flos aquae* evidenzia come per Spirulina, una rilevante componente proteica che viene stimata attorno al 60-65% del peso secco e che comprende 20 aminoacidi, inclusi quelli essenziali, in proporzione praticamente identica a quella ritenuta ottimale per il corpo umano. La componente glucidica è rappresentata per il 18% circa ed è costituita in prevalenza da un amido cianofita, la cianoficina a base di glucosio, e da una lipoglicoproteina, sostanza complessa simile al glicogeno umano. La frazione lipidica, localizzata a livello della membrana cellulare, è evidenziata da un'ampia porzione di acidi grassi omega-3 e omega-6 nell'ottimo rapporto di 2:1; va evidenziato che il contenuto di omega-3 nella Spirulina è pressoché nullo. La rappresentanza vitaminica è completa e mostra un elevato livello di cianocobalamina, presenza difficilmente riscontrabile in altre specie vegetali (Baroni *et al.* 2009). Per ciò che riguarda il contenuto in minerali, si riporta la presenza di ben 70 elementi fra cui calcio (40% in più rispetto Spirulina) e magnesio; potassio e sodio nell'ottimo rapporto di 16/1; cromo, assente in Spirulina e ridotti i livelli di jodio e sodio. Alga Klamath dispone inoltre di un corredo di pigmenti antiossidanti di tutto rispetto; oltre alle già note e importanti ficocianine (15% circa del peso secco), sono stati isolati ben 15 carotenoidi fra cui spiccano varie xantofille come cantaxantina, luteina, zeaxantina, astaxantina e licopene (Fonte Nutrigea).

Proprietà biologiche e salutistiche

È evidente quindi che il consumo alimentare dell'Alga Klamath possa sicuramente determinare positivi effetti di tipo salutistico, ma recentemente, a seguito di numerosi lavori scientifici, sono emersi anche importanti benefici nei confronti di svariate patologie. Una delle attività di spicco dell'Alga Klamath è senz'altro quella antiossidante; è a questa proprietà che si devono, almeno in parte, gli effetti emersi da alcune ricerche condotte in campo neurologico, immunitario e metabolico. Uno studio preliminare, *in vivo* sull'uomo, realizzato presso l'Università di Urbino, ha valutato l'azione di un estratto titolato in ficocianine da Alga Klamath nei confronti del processo di perossidazione lipidica; da questo lavoro è emerso che i livelli ematici di lipoperossidi sono stati significativamente ridotti grazie all'azione dell'estratto al quale, al contempo, si devono l'innalzamento dei livelli plasmatici di glutazione ridotto (+16,8%) e di retinolo (+60%) (Benedetti *et al.*, 2004). Oltre a ciò le proprietà antiossidanti delle ficocianine e dei carotenoidi da Alga Klamath sono state valutate in uno studio su modello animale, condotto da ricercatori Indiani, nei confronti dei danni da stress ossidativo prodotti a carico della funzione renale a seguito della somministrazione di cis-platino; il risultato di questo lavoro ha confermato il ruolo protettivo e normalizzante la funzione renale da parte dell'estratto, evidenziando il ripristino dei valori serici di creatina, della clearance dell'urea e dei livelli di GSH, SOD e catalasi (Kuriakose-Kurup, 2008). La stessa équipe ha successivamente confermato l'attività

antiossidante dell'alga verso un quadro di intossicazione epatica da paracetamolo; i componenti il fitocomplesso di *Aphanizomenon flos aquae* hanno evidenziato un ruolo di epatoprotezione in maniera analoga a quello mostrato dalla silimarina (Kuriakose-Kurup, 2010). Queste proprietà sono riconducibili alla particolare composizione dell'alga che affianca alla presenza di interessanti quantità di omega 3 e di carotenoidi, quella di esclusive subunità di ficocianine: le ficoeritrocianine il cui attivo è la ficoviolobulina (pigmento viola), in grado di formare dei complessi con le comuni C-ficocianine e Allo-ficocianine, dall'elevato potere antiossidante (Benedetti *et al.*, 2010). Analogamente, anche l'azione di modulazione/riduzione del processo infiammatorio sarebbe riconducibile ai componenti descritti; è un'attività risultata efficace e in grado di mostrare un buon grado di selettività verso le COX₂ e amplificata dall'inibizione esercitata nei confronti delle 5-lipossigenasi (Reddy *et al.*, 2000); questa azione (Alga Klamath mostrerebbe valori di inibizione del 60-70%) è inferiore a quella dei noti inibitori selettivi di sintesi (100%) e superiore a quella dimostrata dalla Spirulina (40%). Studi su modello animale confermano gli effetti antiflogistici di Alga Klamath, i



Filamenti di Spirulina

cui estratti si sono dimostrati efficaci nei confronti di un quadro infiammatorio indotto artificialmente con la somministrazione di capsaicina, sia a livello dello stomaco che del tratto urinario (Canestrari *et al.* 2006).

Il consumo regolare di Alga Klamath ha prodotto, nell'uomo, effetti positivi sul grado di attenzione, sul tono dell'umore, sulla capacità mnemonica nonché azioni di contrasto dell'irritabilità nervosa e dell'insonnia; queste evidenze sono state verificate rispetto al placebo in uno studio in doppio cieco realizzato in collaborazione con l'Università del New Mexico (Atti 3° World Congress on Brain Injury 1999); mediante dEEG (elettroencefalogramma digitale) *Aphanizomenon Flos Aquae* ha mostrato di normalizzare il tracciato EEG nei partecipanti che presentavano alterazioni subcliniche del tracciato stesso. Traccianti alterati o mancanza di integrazione tra le varie regioni del cervello sono associati a una perdita di attenzione, cattiva memoria, irritabilità, disturbi del ritmo sonno-veglia, depressione e altre alterazioni nervose. La mole di testimonianze di coloro che attribuiscono al consumo delle alghe Klamath una accresciuta attenzione e concentrazione mentale e lo studio precedentemente descritto, suggerirebbero che *Aphanizomenon* possa essere in grado di stimolare specifiche aree cerebrali producendo un accrescimento delle funzioni cognitive.

Ancora nel settore neurologico, lavori condotti in ambito pediatrico con un estratto registrato di Alga Klamath, hanno mostrato effetti molto interessanti nel controllo delle manifestazioni cliniche legate alla sindrome da Deficit dell'Attenzione e Disordi-

ni legati all'Iperattività (ADHD); ADHD è una manifestazione cronica a esordio infantile, caratterizzata in modo evidente, da alterazioni della capacità di attenzione e iperattività motoria, con gravi ripercussioni sullo sviluppo e inserimento sociale del bambino. L'estratto è stato somministrato a trenta bambini di età dai 6 ai 15 anni, con diagnosi di ADHD secondo i criteri imposti dal Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-4 TR); il percorso terapeutico stabilito è stato di 6 mesi, al termine dei quali sono stati valutati i parametri biochimici come emocromo completo, analisi delle urine, assetto ormonale oltre alla funzionalità epatica e renale; tutti i parametri sono rientrati nella normalità; le valutazioni comportamentali sono state basate sia sulla capacità compilativa di un questionario che sull'osservazione diretta: sono stati apprezzati effetti positivi nei confronti dell'iperattività-impulsività, sulla capacità di attenzione, sulle funzioni esecutive, sulla memoria verbale a breve, sul ragionamento aritmetico e sulla capacità di non distrarsi; va notato che questi risultati positivi sono stati confermati dalla valutazione espressa dai genitori dei bambini coinvolti nello studio (Cremonte *et al.*, 2017). I ricercatori ritengono che i risultati conseguiti sarebbero riconducibili alla presenza, nella Klamath, di significative ed esclusive quantità di ficocianine che sarebbero in grado di esprimere un potente ruolo inibitorio sulle MAO-B, notoriamente coinvolte nel metabolismo di vari neurotrasmettitori e al contempo dalla presenza del componente beta-fenilettilamina (circa 15mg/100 g di alga). Beta-fenilettilamina o PEA è una

piccola molecola che ha dimostrato di possedere una nutrita serie di funzioni interessanti; PEA è il prodotto di decarbossilazione della fenilalanina, questa reazione è riscontrata in numerose specie di batteri e viene catalizzata dall'enzima tirosina decarbossilasi. Va sottolineato che nell'Alga Klamath sono evidenti notevoli livelli di fenilalanina. PEA, la cui presenza è stata ritrovata nel cervello umano e in quello di altri mammiferi (Pater-son *et al.*, 1990), è idrosolubile (Cashin 1972; Shannon *et al.*, 1982), ha in genere un'emivita breve ma è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica; il suo derivato metilato è l'amfetamina e, come quest'ultima, ha la capacità di favorire il rilascio di amine biogene come dopamina e serotonina (Rothmann et Baumann, 2006); diversamente dall'amfetamina le concentrazioni plasmatiche di PEA non rimangono a lungo nell'organismo umano: la sua metabolizzazione in acido fenilacetico a opera della MAO B ne minimizza la tossicità. Va poi sottolineato che l'acido fenilacetico contribuisce ai positivi effetti neurologici della Klamath, in quanto agirebbe analogamente alle manifestazioni espresse dalle endorfine naturali e meglio conosciute con il nome di "runners high" (Meredith *et al.*, 2014). Va detto inoltre che la fenilettilamina da sola viene metabolizzata velocemente a livello gastro-enterico, ma nell'Alga Klamath, grazie al sinergismo con le ficocianine la sua emivita e la capacità di permeare la barriera ematoencefalica risultano significative. PEA è un neurotrasmettitore monoamminico che fa parte di quel particolare gruppo definito delle "amine-traccia", in quanto in concentrazione ampiamente

inferiore a quella delle amine biogene e di altri neurotrasmettitori. Si ritiene da più parti che queste amine-traccia siano dotate di un particolare meccanismo d'azione attraverso il quale possono legare un particolare recettore accoppiato alla proteina-G e definito TAAR1, che verrebbe attivato anche da sostanze come le amfetamine (Babusyte *et al.*, 2013). Questo meccanismo è ancora in fase di studio ma sembrerebbe essere in grado di determinare un blocco dei processi di trasporto delle MAO e conseguentemente di aumentare i livelli nelle sinapsi di dopamina, serotonina e noradrenalina. Al metilfenidato (Ritalin®), farmaco attualmente di prima scelta nel trattamento della ADHD, viene attribuito un meccanismo d'azione analogo a quello appena descritto.

Gli effetti neuromodulatori dell'Alga Klamath sono stati estesi e apprezzati nei confronti di sindromi ansioso-depressive in donne in menopausa (Genazzani *et al.*, 2010) e in post-menopausa (Scoglio *et al.*, 2009). I risultati fin qui ottenuti suggeriscono il prosieguo della ricerca sugli effetti dell'Alga Klamath in campo medicinale; il lungo utilizzo in campo nutrizionale ne confermerebbe la sicurezza di impiego che dovrà essere avvalorata da una accurata selezione e preparazione degli estratti al fine di poter escludere ogni tipo di contaminazione. Gli estratti utilizzati negli studi citati, fanno riferimento a un dosaggio variabile a seconda del peso corporeo, fra i 200 e 1200 mg/die.

*** Farmacista, Erborista,
Membro SIFit**

Bibliografia

- Elena Maugini, *Manuale di botanica farmaceutica*, VII edizione aggiornata Ed. Piccin
- Ivo e Valentina Bianchi, *Medicina Naturale Manuale di terapia vegetale* Ed. Mos Maiorum
- S.M. Phang M.S. Miah B.G. Yeoh M.A. Hashim, Spirulina cultivation in digested sago starch factory wastewater. *Journal of Applied Phycology* October 2000, Volume 12, Issue 3-5, pp 395-400
- V. Anzalone F. Consonni, *Prontuario di alimentazione nutriceutica con le alghe*, I edizione Ed. Consonni Corona Corporation Milano
- Robert Henrikson, *Earth food Spirulina*. Ed. Ronore Ent. Inc. PO Box 909 Hawaii
- M. Kalafati, AZ. Jamurtas, MG Nikolaidis, V. Paschalis, AA Theodorou, GK Sakkellariou, Y. Koutedakis, D. Kouretas Ergogenic and antioxidant effects of spirulina supplementation in humans *Med. S. Sports Exerc.* 2010 Jan : 42(1): 142-51
- Delsin SD, Mercurio DG, Fossa MM and Maia Campos PMBG Clinical Efficacy of Dermocosmetic Formulations Containing Spirulina Extract on Young and Mature Skin: Effects on the Skin Hydrolipidic Barrier and Structural Properties. *Clin Pharmacol Biopharm* 2015, 4:4
- Baroni L, Scoglio S, Benedetti S, Bonetto C, Pagliarani S, Benedetti Y, Rocchi M, Canestrari F. Effect of a Klamath algae product ("AFA-B12") on blood levels of vitamin B12 and homocysteine in vegan subjects: a pilot study. *Int J Vitam Nutr Res.* 2009 Mar;79(2):117-23
- Benedetti S, Benvenuti F, Pagliarani S, Francogli S, Scoglio S, Canestrari F Antioxidant properties of a novel phycocyanin extract from the blue-green alga *Aphanizomenon flos-aquae*. *Life Sci.* 2004 Sep 24;75(19)
- Kuriakose GC, Kurup MG Evaluation of renoprotective effect of *Aphanizomenon flos-aquae* on cisplatin-induced renal dysfunction in rats. *Ren Fail.* 2008;30(7):717-25
- Kuriakose GC, Kurup MG Antioxidant and hepatoprotective activity of *Aphanizomenon flos-aquae* Linn against paracetamol intoxication in rats. *Indian J Exp Biol.* 2010 Nov;48(11)
- Benedetti S, Benvenuti F, Scoglio S, Canestrari F. Oxygen Radical Absorbance Capacity of Phycocyanin and Phycocyanobilin from the Food Supplement *Aphanizomenon flos-aquae*. *Journal of medicinal food* 13(1):223-7 - February 2010
- Reddy C.M., *et al.*, Selective Inhibition of cyclooxygenase-2 by C-phycocyanin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 277(3): 599-603
- Canestrari F, Scoglio S, Benedetti S, Zolla L. : "Proprietà antiinfiammatorie della ficocianina da estratto algale di *Aphanizomenon flos-aquae*", *Progress in nutrition*, vol. 8, 2006, pag. 99-103, XP00816811
- Sedriep S, Xia X, Marotta F, Zhou L, Yadao H, Yang H, Soresi V, Catanzaro R, Zhong K, Polimeni A, Chui DH Beneficial nutraceutical modulation of cerebral erythropoietin expression and oxidative stress: an experimental study. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2011 Apr-Jun;25(2):187-94
- Maurizio Cremonte, Davide Sisti, Ilaria Maraucci, Simona Giribone, Evelin Colombo, Marco Bruno Luigi Rocchi, Stefano Scoglio The Effect of Experimental Supplementation with the Klamath Algae Extract Klamath on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Med Food* 20 (12) 2017, 1-7
- I. A. Paterson A. V. Juorio A. A. Boulton 2-Phenylethylamine: A Modulator of Catecholamine Transmission in the Mammalian Central Nervous System? *Journal of Neurochemistry* December 1990
- C.H.Cashin Effect of sympathomimetic drugs in eliciting hypertensive responses to reserpine in the rat, after pretreatment with monoamineoxidase inhibitors. *British Journal of Pharmacology* February 1972
- Rothman RB, Baumann MH Balance between Dopamine and Serotonin Release Modulates Behavioral Effects of Amphetamine-Type Drugs. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1074(1):245-60 September 2006
- Meredith Irsfeld, Matthew Spadafore, Dr. Birgit M. Prütz β -phenylethylamine, a small molecule with a large impact. *PMC* 2014 Jan 28
- Babusyte A, Kotthoff M, Fiedler J, Krautwurst D, Biogenic amines activate blood leukocytes via trace amine-associated receptors TAAR1 and TAAR2. *Journal of leukocyte biology* 93(3) January 2013
- A. D. Genazzani, E. Chierchia, C. Lanzoni, R E Nappi, Effects of Klamath Algae extract on psychological disorders and depression in menopausal women: A pilot study. *Minerva ginecologica* 62(5):381-8 October 2010