



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Σχολή Διατροφής & Διαιτολογίας

Τμήμα επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Εφαρμοσμένης
Διατολογίας-Διατροφής»

Κατεύθυνση «Μοριακή Διατροφή»



**«Επίδραση εκχυλίσματος λυκίσκου HOPs στα επίπεδα στρες και
άγχους σε άντρες ενήλικες»**

Ειρήνη Κωνσταντάκου

ΑΘΗΝΑ, 2018



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Σχολή Διατροφής & Διαιτολογίας

Τμήμα επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Εφαρμοσμένης
Διατολογίας-Διατροφής»**

Κατεύθυνση «Μοριακή Διατροφή»

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

**Τσίγκος Κωνσταντίνος (επιβλέπων καθηγητής) Καθηγητής Διατροφής
και Μεταβολισμού, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας- Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

**Γιαννακούρης Νίκος, Αναπληρωτής Καθηγητής Λειτουργικής
Βιολογίας- Ορμονικός Έλεγχος Μεταβολισμού, Τμήμα Επιστήμης
Διαιτολογίας- Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

**Μερόπη Κοντογιάννη, Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής,
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας- Διατροφής, Χαροκόπειο
Πανεπιστήμιο**

Η Ειρήνη Κωνσταντάκου

δηλώνω υπεύθυνα:

- 1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά διακιώματα τρίτων.**
- 2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.**

Ευχαριστίες

Με μεγάλη συγκίνηση θέλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την ψυχολογική υποστήριξη που μου παρείχε όλους τους μήνες της εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας & να την αφιερώσω στον αγαπημένο μου καθηγητή κ. Δημητροπουλάκη Πέτρο, που με τις γνώσεις του και την πολύτιμη βοήθειά του ολοκληρώθηκε επιτυχώς.

Περίληψη

Εισαγωγή: Οι σύγχρονες συνθήκες ζωής χαρακτηρίζονται από αυξημένο κοινωνικοοικονομικό στρες, με αρνητικές επιδράσεις στην υγεία και εκδηλώσεις ψυχικών (αγχωδών και άλλων) διαταραχών. Η κατάθλιψη και το άγχος, είναι σημαντικά προβλήματα δημόσιας υγείας παγκοσμίως κι ο επιπολασμός τους αυξάνεται ραγδαία. Ο λυκίσκος (*humulus lupulus*) έχει χρησιμοποιηθεί ως ήπιο ηρεμιστικό και βοηθά στη βελτίωση του ύπνου.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας Μεταπτυχιακής Διατριβής είναι να διερευνηθεί η πιθανή επίδραση εκχυλίσματος λυκίσκου (HOPS) στα επίπεδα στρες και άγχους σε ενήλικες άντρες.

Μεθοδολογία: Η έρευνα στην οποία βασίστηκε η μελέτη αυτή, είναι τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη παρέμβασης, με εικονικό σκεύασμα. Από ένα δείγμα 148 υγιών νεαρών αντρών, ηλικίας 18- 35 ετών, οι οποίοι συμπλήρωσαν το αυτο- αναφερόμενο ερωτηματολόγιο Depression Anxiety Stress Scale-21 (DASS21) για τη διερεύνηση της ύπαρξης συμπτωμάτων στρες, άγχους και κατάθλιψης, επιλέχθηκαν και τυχαιοποιήθηκαν 60 άτομα, τα οποία είχαν τουλάχιστον ήπια συμπτωματολογία. Η συνολική περίοδος παρέμβασης ήταν 4 εβδομάδες, στις οποίες οι εθελοντές είτε λάμβαναν το διατροφικό συμπλήρωμα HOPS (εκχύλισμα λυκίσκου) σε ποσότητα 0,4γρ το βράδυ προ ύπνου (2 κάψουλες), είτε εικονικό σκεύασμα (placebo) ίδιας δοσολογίας. Τη μελέτη ολοκλήρωσαν 39 εθελοντές (20 από την ομάδα που έλαβε HOPs και 19 από την ομάδα ελέγχου), οι οποίοι συμπλήρωσαν πριν και μετά την παρέμβαση τα ερωτηματολόγια DASS21, ενώ στις ίδιες χρονικές περιόδους έγιναν ανθρωπομετρικές μετρήσεις & μετρήσεις σύστασης σώματος με τη μέθοδο της Βιοηλεκτρικής Εμπέδησης.

Αποτελέσματα: Τόσο η χορήγηση εκχυλίσματος λυκίσκου, όσο και του placebo είχε ως αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση και στο συνολικό σκορ και στα 3 επί μέρους σκορ του ερωτηματολογίου DASS21 (κατάθλιψη, άγχος και στρες). Η βελτίωση όμως που παρατηρήθηκε με το HOPs ήταν περίπου διπλάσια και στατιστικά σημαντικά

μεγαλύτερη συγκριτικά με το εικονικό σκεύασμα ($p<0.01$), ενώ δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες.

Συμπέρασμα: Η χορήγηση συμπληρώματος εκχυλίσματος λυκίσκου (HOPs) για διάστημα 4 εβδομάδων σε νεαρούς άντρες βελτιώνει σημαντικά την υποκειμενική αντίληψη των επιπέδων στρες, άγχους και κατάθλιψης με βάση το ερωτηματολόγιο DASS21. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του εκχυλίσματος λυκίσκου σε μακροχρόνια χορήγηση.

Λέξεις κλειδιά: Άγχος, στρες, κατάθλιψη, εκχύλισμα λυκίσκου, ύπνος

Abstract

Introduction: Chronic stress is frequently manifested with anxiety and/or depressive symptomatology, which progressively may lead to a spectrum of behavioral and/or somatic disorders. Anxiety and mood disorders constitute the most prevalent mental health problems in modern societies, especially in view of increased socio-economic stress. Humulus lupulus (HOPs) has been used as a mild sedative and helps improve sleep.

Aim: To examine the possible effect of HOPs dry extract on stress, anxiety and depression symptomatology in adult men.

Methods: The study was a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. From a total sample of 148 healthy young men, aged 18-35 who completed the self-reported Depression Anxiety Stress Scale-21 (DASS21) questionnaire, we selected and randomized 60 individuals who were at least mildly symptomatic. The total intervention period was 4 weeks in which volunteers either received the HOPS supplement (0.4 g of hops dry extract) at bedtime (2 capsules), or placebo. The study was completed by 39 volunteers (20 from the group receiving HOPs and 19 from the control group), all of whom completed the DASS21 questionnaires before and after the intervention, while at the same time periods anthropometric measurements and measurements of body composition were made, using the Bioelectrical Impedance Analysis.

Results: Both the administration of hops extract and placebo, resulted in a significant improvement in both the overall score and the three partial scores of the DASS21 questionnaire (depression, anxiety and stress). However, the improvement observed with HOPs, was about 2-fold bigger compared to that of placebo, a difference that was statistically significant ($p < 0.01$). No side effects were observed with either intervention.

Conclusions: In young adult men, reporting at least mild depression, anxiety and stress symptoms, but otherwise healthy, daily supplementation with a HOPs dry extract can significantly improve all these symptoms over a 4-week period. Further

studies are required to investigate the efficacy and safety of HOPs extract in long-term administration.

Key words: anxiety, stress, depression, humulus lupulus extract, sleep

Περιεχόμενα

Κεφάλαιο 1	11
Εισαγωγή	11
Κεφάλαιο 2	12
Λυκίσκος	12
2.1 Φυτογεωγραφία	12
2.2 Ιστορική αναδρομή και φαρμακολογία	13
2.3 Βοτανολογία	14
2.4 Φυτοχημεία	15
2.5 Εκχύλισμα λυκίσκου	18
2.5.1 Ηρεμιστική δράση	18
2.5.2 Παρενέργειες	18
Κεφάλαιο 3	19
Φλαβονοειδή λυκίσκου	19
3.1 Επιδράσεις στην υγεία	19
3.1.1 Καρδιοπροστατευτική δράση	20
3.1.2 Αντιοξειδωτική δράση	20
3.1.3 Αντικαρκινογόνος δράση	21
3.1.4 Αντιφλεγμονώδης δράση	22
3.1.5 Οιστρογονική δράση	23
3.1.6 Αντιμικροβιακή δράση	24
3.1.7 Αντιδιαβητική δράση	24
Κεφάλαιο 4	25
Συμπληρώματα διατροφής και φυτικά εκχυλίσματα	25
Κεφάλαιο 5	26
Κατάθλιψη	26
Γενική γνωσιακή ευαλωτότητα-Μοντέλο Στρες για την κατάθλιψη	27
Γενική επεξεργασμένη γνωσιακή ευαλωτότητα-Διεκπαιρεωτικό Μοντέλο Στρες για την κατάθλιψη	28
Κεφάλαιο 6	31
Άγχος	31
Άγχος και συνοσηρότητα	34
Ποιότητα ζωής και άγχος	35
Κεφάλαιο 7	37

Στρες	37
Επιπτώσεις του στρες στην υγεία και στη συμπεριφορά	38
Κεφάλαιο 8	39
Ερωτηματολόγιο DASS	39
Κεφάλαιο 9	40
Σκοπός	40
Κεφάλαιο 10	41
Μεθοδολογία	41
10.1 Πλάνο μελέτης.....	41
10.2 Πληθυσμός μελέτης & παρέμβαση με το διατροφικό συμπλήρωμα HOPs	41
10.3 Κριτήρια εισαγωγής	41
10.4 Κριτήρια αποκλεισμού	42
10.5 Ερωτηματολόγια μελέτης.....	42
10.6 Ανθρωπομετρικές Μετρήσεις	43
10.7 Μετρήσεις Σύστασης Σώματος	43
10.8 Τυχαιοποίηση-Τυφλοποίηση	44
10.9 Σχεδιάγραμμα στρατολόγησης εθελοντών.....	45
10.9 Στατιστική Ανάλυση	45
Κεφάλαιο 11	46
Αποτελέσματα	46
Κεφάλαιο 12	53
Συζήτηση	53
Κεφάλαιο 13	55
Βιβλιογραφία	55

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

Από τις πιο συχνές εμπειρίες μεταξύ των ανθρώπων, είναι η έκθεση σε στρεσογόνα συμβάντα, με το άγχος να διεισδύει στην καθημερινότητα πολλών από εμάς, προκαλώντας διαταραχές και συμπτώματα άγχους, στρες και κατάθλιψης. Έτσι, το 22% των Αμερικανών βιώνει έντονο στρες στην καθημερινότητά του, ενώ το 44% των Αμερικανών αναφέρει πως το στρες του έχει αυξηθεί την τελευταία 5ετία (APA, 2012). Πέραν της στιγμιαίας ταλαιπωρίας που προξενείται από τις στρεσογόνες καταστάσεις της ζωής, πολλές έρευνες έχουν καταδείξει τη θετική συσχέτιση μεταξύ χρόνιου άγχους και στρες κι ενός εύρους ψυχοπαθολογικών διαταραχών [π.χ. Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή (Maes *et al.*, 2012, Weidenfeld & Yirmiya, 1996), Διαταραχή Μετα-Τραυματικού Στρες (Pace and Heim, 2011, Yehuda *et al.*, 2009), νευροεκφυλιστικές διαταραχές όπως η νόσος Alzheimer (Jeong *et al.*, 2006) και Parkinson (Macht *et al.*, 2005), καρδιαγγειακά νοσήματα (Black & Garbutt, 2002), σακχαρώδης διαβήτης, μεταβολικό σύνδρομο (Cohen *et al.*, 2010) και φλεγμονώδη νοσήματα (Elenkov & Chrousos, 2002, Sternberg, 2001)].

Οι συνήθεις ψυχολογικές διαταραχές, όπως η κατάθλιψη και το άγχος, είναι σημαντικά προβλήματα δημόσιας υγείας παγκοσμίως (Prince *et al.*, 2007). Τα αυξημένα ποσοστά κατάθλιψης μπορεί να οφείλονται στο σύγχρονο τρόπο ζωής (Jacka, Mykletun & Berk, 2012), στη βελτίωση της διάγνωσης και στην αυξημένη αποδοχή από την κοινότητα (Compton *et al.*, 2006). Η κατάθλιψη συμβάλλει σε πολλές ανικανότητες (Silva *et al.*, 2015; Seligman & Nemeroff, 2015; Bhattacharya, Shen & Sambamoorthi, 2014) και χρονίως σε αυξημένη θνησιμότητα (Michal *et al.*, 2015). Θα μπορούσε να επηρεάσει δυσμενώς την κατάσταση της υγείας, την ποιότητα ζωής, καθώς και την ικανότητα εργασίας (Bar-Sela *et al.*, 2014; Sallis & Birkin, 2014). Η αγχώδης διαταραχή συνοδεύεται συχνά από γενικά σωματικά συμπτώματα όπως κόπωση, αίσθημα επιβράδυνσης ή ταραχή, ανησυχία και διαταραχή λειτουργικότητας ρόλων (Quilty *et al.*, 2003). Τα ακριβή αίτια της κατάθλιψης ή του άγχους δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί, ωστόσο περιβαλλοντικοί, γενετικοί και ψυχολογικοί παράγοντες μπορεί να συμβάλουν (Saveanu & Nemeroff, 2012). Πολλοί τροποποιησιμοι παράγοντες κινδύνου,

συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας, της καθιστικής ζωής, του καπνίσματος και της κακής διατροφής, έχουν μελετηθεί για τυχόν συσχετισμό με αυτές τις διαταραχές, αν και τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα (Bhattacharya , Shen & Sambamoorthi, 2014, Cassidy *et al.*, 2004; Vallance *et al.*, 2011; Bakhshaie, Zvolensky & Goodwin, 2014; Mojtabai & Crum, 2013; Murphy *et al.*, 2009).

Κεφάλαιο 2

Λυκίσκος

Ο λυκίσκος ή *Humulus lupulus* L. είναι φυτό που ανήκει στην οικογένεια των κανναβινοειδών. Παρουσιάζει μορφολογικές, φυτοχημικές και εθνοφαρμακολογικές πτυχές. Ευρέως διαδεδομένος στη βιομηχανία της μπύρας, που τα θηλυκά στελέχη του (ονομάζονται hop cones, συντομογραφικά hops) χρησιμοποιούνται για τη γνωστή πικρή της γεύση, χρησιμοποιείται επίσης ευρέως από παλιά στην παραδοσιακή ιατρική, ως μέσον για τη θεραπεία των διαταραχών του ύπνου. Ήδη από το 1950, ο λυκίσκος προσέλκυσε το ενδιαφέρον των ερευνητών, οι οποίοι εξέτασαν τους κώνους του λυκίσκου και άλλα μέρη του φυτού απομονώνοντας και ταυτοποιώντας φαρμακολογικές ενώσεις, όπως οι φλαβόνες, οι χαλκόνες και τα παράγωγα φλωρογλυκινολών. Άλλες χρήσεις του hops που αφορούν σε στομαχικές, αντιβακτηριακές και αντιμυκητιακές θεραπείες, έχουν διερευνηθεί από *in vitro* και *in vivo* μελέτες. Η προσοχή των ερευνητών τα τελευταία χρόνια έχει στραφεί σε κάποιες χαλκόνες που περιέχονται στο λυκίσκο, εξαιτίας των βιολογικών τους επιδράσεων (Zanolì & Zavatti, 2008). Πιο συγκεκριμένα, η ξανθοουμόλη, προάγει την χημειοπροστατευτική ιδιότητα έναντι του καρκίνου και η 8-πρενυλναρινγενίνη, αποτελεί ένα από τα σημαντικά φυτοοιστρογόνα.

2.1 Φυτογεωγραφία

Το γένος *Humulus*, ανήκοντας στην οικογένεια των κανναβινοειδών αποτελείται από τρία είδη: *Humulus lupulus* Linneus, *Humulus japonicus* και *Humulus yunnanensis* (Small, 1978; Neve, 1991; Murakami *et al.*, 2006a). Η καταγωγή του γένους εκτιμάται ότι προήλθε από την Κίνα, επειδή εκεί βρέθηκαν και τα τρία είδη του *Humulus* (Small, 1980; Neve, 1991). Έτσι από την Κίνα μετανάστευσε ανατολικά

προς την Ιαπωνία και την Αμερική και δυτικά προς την Ευρώπη. Στην κεντρική Ευρώπη ευδοκμεί το είδος *Humulus lupulus* ευρέως γνωστό ως hops. Ο Small (1978) ταξινόμησε σε πέντε ποικιλίες το είδος του *Humulus lupulus* βασιζόμενος στα μορφολογικά χαρακτηριστικά και στη γεωγραφική θέση. Οι πέντε ποικιλίες είναι οι εξής: *lupulus* για Ευρωπαϊκό hops, *cordifolius* για Ιαπωνικό hops, *neomexicanus*, *pubescens* και *lupuloides* για Βορειοαμερικάνικο hops. Τα νουκλεοτίδια του πυρήνα και το DNA των χλωροπλαστών, διαχωρίζουν πλήρως, τον ευρωπαϊκό hops από τον βορειοαμερικάνικο και ασιατικό, που μοιάζουν πολύ γενετικά μεταξύ τους (Murakami *et al.*, 2006a).

2.2 Ιστορική αναδρομή και φαρμακολογία

Σε αναφορά του Behre (1999), από την προϊστορική ήδη εποχή, υπήρχαν λίγα είδη του *Humulus lupulus* στην Ευρώπη, που μέχρι την εποχή του Μεσαίωνα αυξήθηκαν σε αριθμό και σε άλλες γεωγραφικές περιοχές, πιθανότατα εξαιτίας της χρήσης του φυτού στην παρασκευή μπίρας. Η πρώτη χρήση του λυκίσκου στην Ευρώπη για την παρασκευή μπίρας, έχει περιγραφεί από τον Wilson (1975). Αρχικά τα είδη του λυκίσκου ήταν άγρια, μετέπειτα άρχισαν να καλλιεργούνται στη Γερμανία, από τα μέσα του 9^{ου} αιώνα (μεταξύ του 859 και 875) και εξαπλώθηκαν σε όλη την κεντρική Ευρώπη. Πρωταρχικά, όπως αναφέρει ο Behre (1999), ο *Humulus lupulus* χρησιμοποιήθηκε σαν εναλλακτικό της *Myrica gale* που αποτελούσε μέχρι τότε το κυρίαρχο συστατικό της μπίρας στην Ευρώπη. Μετά το πέρας του 8^{ου} αιώνα αντικαταστάθηκε λόγω των καλύτερων συντηρητικών του ιδιοτήτων. Στις μέρες μας το 98% των παγκόσμιων καλλιεργειών λυκίσκου εκμεταλλεύεται από τη βιομηχανία παρασκευής μπίρας. Ουσιαστικά ο λυκίσκος χρησιμοποιήθηκε σα συντηρητικό για την αντιμικροβιακή του δραστηριότητα και αργότερα για την προσθήκη της πικρής του γεύσης στη μπίρα (Moir, 2000). Επιπλέον, εξαιτίας των υδρόφοβων α-ισο-οξέων του, σταθεροποιεί τον αφρό στη μπίρα (Smith *et al.*, 1998; Wilson *et al.*, 1998).

Η ιστορία του *Humulus lupulus* για τις θεραπευτικές του ιδιότητες, είναι πολυετής και μακρόχρονη. Συγκεκριμένα χρησιμοποιείται σαν ήπιο ηρεμιστικό για

τη θεραπεία της αϋπνίας και της νευρικότητας (Blumenthal, 1998). Παραδοσιακά χορηγείται για την ευερεθιστότητα κι ανησυχία, τη βελτίωση της όρεξης, τους πονοκεφάλους, τη πέψη, το πονόδοντο, το πόνο αυτιού και την νευραλγία (Grieve, 1971; Barnes *et al.*, 2002). Φυλές Αμερικανών ιθαγενών, χρησιμοποιούσαν το λυκίσκο σαν ηρεμιστικό, αντιρρευματικό, αναλγητικό, αντιφλεγμονώδες ακόμη και στην αποβολή πετρών μέσω διούρησης (Hamel and Chiltoskey, 1975; Blumenthal, 1998; Bown, 2001). Στην πνευμονία χρησιμοποιείτο σαν κατάπλασμα σε ζεστή μορφή (Carr & Westey, 1945) και συστήνεται για εντερικούς πόνους και πυρετό στη Ντακότα (Bown, 2001). Στην Αγιουβέρδικη Φαρμακοποιία, ο λυκίσκος προτείνεται για τη θεραπεία της ανησυχίας που σχετίζεται με υπερένταση, πονοκέφαλο και δυσπεψία (Karnick, 1994). Στην Κίνα στην παραδοσιακή ιατρική, θεράπευε την αϋπνία, την ανησυχία, τη δυσπεψία και την έλλειψη όρεξης, επιπρόσθετα αλκοολικά απόσταγμα χρησιμοποιούσαν για τη λέπρα, τη φυματίωση, την οξεία βακτηριακή δυσεντερία, τη πνευμονοκονίαση και τη δηλητηρίαση αμιάντου, με θετικές εκβάσεις (Blumenthal *et al.*, 2000). Για τη θεραπεία τραυμάτων, την ανακούφιση από μυϊκούς σπασμούς και νευρικούς πόνους χρησιμοποιούσαν κατά τόπους (Lawless, 1995; Tyler and Foster, 1999; Wichtl and Brinckmann, 2004).

Το 2007 αναφέρθηκε η χρήση του hops, από την Επιτροπή Ιατρικών Φυτικών Προϊόντων (HPMC for Herbal Medicinal Products Committe) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA for European Medicinal Agency) για την ανακούφιση ήπιων συμπτωμάτων στρες και αϋπνίας. Η Γερμανική Επιτροπή και ο Ευρωπαϊκός συνεταιρισμός Φυτοθεραπείας, αποδέχθηκαν το λυκίσκο σε θεραπεία διαταραχών της διάθεσης (ανησυχία, άγχος), ευερεθιστότητας και διαταραχών του ύπνου (Blumenthal, 1998).

2.3 Βοτανολογία

Σαν αιωνόβιο φυτό, ο λυκίσκος ανθοφορεί κάθε άνοιξη από ρίζες υπεδάφους. Η ανάπτυξή του μοιάζει με αυτή των αμπελιών, καθώς παράγει ετήσια στελέχη τα οποία είναι λεπτά, αναρριχώμενα και φτάνουν από έξι έως εννέα μέτρα, συχνά είναι άκαμπτα (Burgess, 1964; Neve, 1991). Οι μίσχοι του φυτού γυρίζουν

δεξιόστροφα και η ονομασία *Lurulus*, προήλθε από τη λατινική λέξη *lurys*, που σημαίνει ο λύκος που αναρριχάται σε ένα πρόβατο, λόγω της αναρριχόμενης ανάπτυξής του (Grieve, 1991). Όμως και στα αγγλικά η λέξη *hor* προέρχεται από το αγγλοσαξονικό *horpan* που θα πει σκαρφαλώνω. Επιπρόσθετα, η προέλευση της ονομασίας *Lurulus* είναι αμφίβολη, αλλά προτείνεται να προέρχεται από το *humus*, που σημαίνει, το πλούσιο σε υγρασία έδαφος που το φυτό αναπτύσσεται.

Το φύλλωμά του έχει σχήμα καρδιάς και χρώμα σκούρο πράσινο, με τρεις έως πέντε λοβούς, με οδοντωτές γωνίες και με πολύ τραχιά επιφάνεια. Συνήθως βρίσκονται αντικριστά μεταξύ τους στο μίσχο, αλλά μερικές φορές τα πάνω φύλλα είναι διατεταγμένα ξεχωριστά πάνω στο μίσχο. Πρόκειται για ένα φυτό με 2 φύλλα, αρσενικό και θηλυκό σε ξεχωριστά φυτά. Διακρίνονται εύκολα μεταξύ τους εξαιτίας των διαφορετικών ανθών τους, δηλαδή τα αρσενικά έχουν βοτρυοειδές σχήμα μήκους 7,5 έως 12,5 εκατοστών, ενώ τα θηλυκά έχουν κωνοειδές σχήμα (ονομάζονται στρόβιλοι), μήκους 2,5 έως 5 εκατοστών.

2.4 Φυτοχημεία

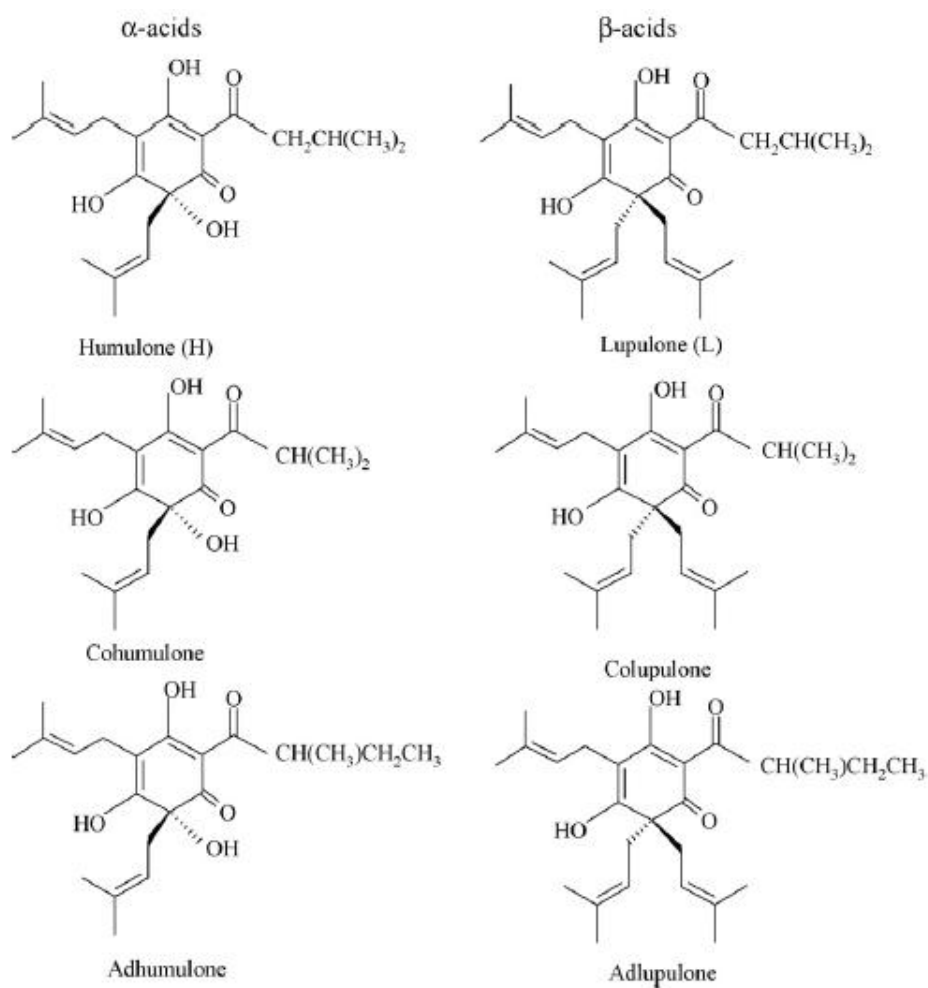
Οι χημικές ενώσεις που ταυτοποιήθηκαν στους ώριμους κώνους του λυκίσκου συμπεριλαμβάνουν τερπένια, πικρά οξέα και χαλκόνες, υπάρχουν ακόμη γλυκοσίδες φλαβονολών (καεμφερόλη, κουερσετίνη, κουερσιτρίνη, ρουτίνη) (Sägeser & Deinzer, 1996) και κατεχίνες (γαλατική κατεχίνη, γαλατική επικατεχίνη) (Gorissen *et al.*, 1968).

Στα πτητικά έλαια του φυτού, έχουν ταυτοποιηθεί εκατοντάδες ενώσεις τερπενοειδών (0,3-1,0%) (β-καρυοφυλλένια, φαρνεσένια, χουμουλένια, μυρκενία) (Malizia *et al.*, 1999; Eri *et al.*, 2000).

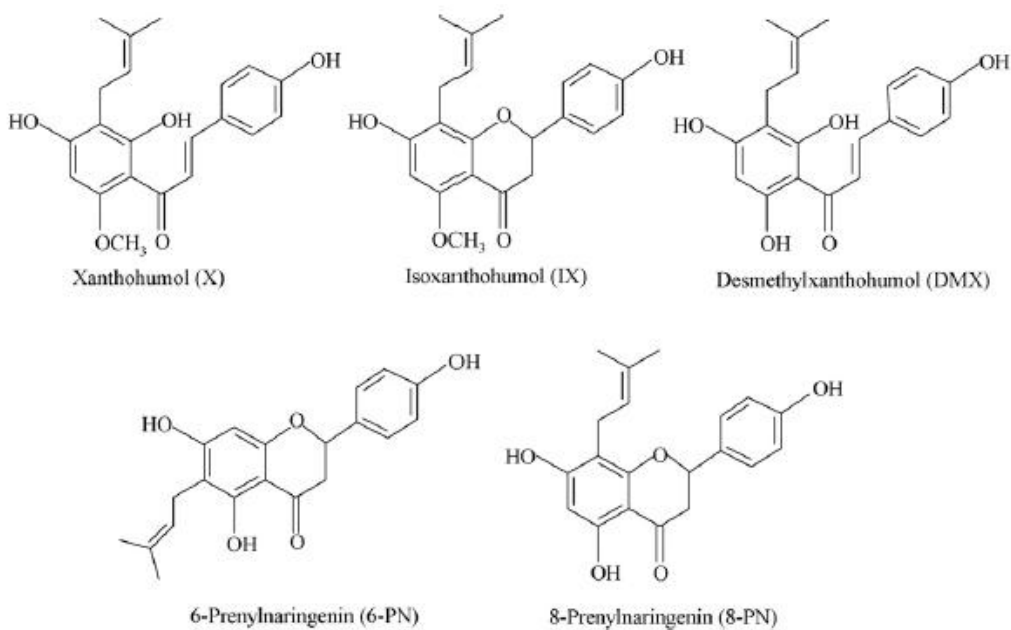
Τα πικρά οξέα (5-20%) είναι φλωρογλυκινολικά παράγωγα και διαχωρίζονται σε α-οξέα και β-οξέα. Τα β-οξέα διαφέρουν για μία επιπλέον πρενυλική ομάδα που έχουν σε σχέση με τα α-οξέα. Τα πικρά οξέα του λυκίσκου απαντώνται σε ποικίλες συστάσεις και συγκεντρώσεις. Τα κυριότερα α-οξέα είναι χουμουλόνες (35-70%), κοχουμουλόνες (20-65%) και αδχουμουλόνες (30-55%), τα

αντίστοιχα β-οξέα, (Σχήμα 1), είναι λουπουλόνες (30-55%), κολουπολόνες και αδλουπουλόνες (Verzele & Keukeleire, 1991). Τα α-οξέα είναι ζωτικής σημασίας για την ποιότητα του λυκίσκου που χρησιμοποιείται στη βιομηχανία της μπίρας, λόγω της συνεισφοράς τους στη σταθεροποίηση του αφρού και της αντιβακτηριακής δράσης τους. Σε υψηλές θερμοκρασίες και υψηλό pH ισομερίζονται σε α-ισο-οξέα, που είναι υδατοδιαλυτά και πιο πικρά από τα προγονικά τους α-οξέα. Αυτά ευθύνονται κυρίως για την τυπική γεύση της μπίρας, τη σταθεροποίηση του αφρού και τις αντιβακτηριακές της ιδιότητες.

Πέραν των πτητικών ελαίων και των πικρών οξέων, στους κώνους του hops προσδιορίστηκαν διάφορα πρενυλφλαβονοειδή (Stevens *et al.*, 1997) (Σχήμα 2) με πιο γνωστή τη χαλκόνη ξανθοχουμόλη (XH) (έως 1% σε ξηρούς κώνους λυκίσκου) (Stevens *et al.*, 1999), η οποία μετατρέπεται στην πρενυλφλαβανόνη ισοξανθοχουμόλη (IX) σε περιβάλλον με υψηλή θερμοκρασία και pH (Stevens *et al.*, 1998, 1999). Η ισοξανθοχουμόλη είναι το κύριο πρενυλφλαβονοειδές που περιέχεται στη μπίρα. Επίσης οι χαλκόνες με ισομερισμό μετατρέπονται στις αντίστοιχες φλαβανόνες. Μέσω του χημικού ισομερισμού γεννώνται τα κυριότερα οιστρογόνα του λυκίσκου, 8-πρενυλναρινγενίνη (8-PN) και 6-πρενυλναρινγενίνη (6-PN) (Hänsel & Schulz, 1988). Στον άνθρωπο το 8-PN, προέρχεται από την ενεργοποίηση του IX μέσω της εντερικής μικροχλωρίδας (Possemiers *et al.*, 2006) ή του ηπατικού ενζύμου κυτόχρωμα P450 (Guo *et al.*, 2006).



Σχήμα 1. Χημική δομή πικρών οξέων λυκίσκου (Zanoli & Zavatti, 2008)



Σχήμα 2. Χημική δομή πρενυλφλαβονοειδών που περιέχονται στο λυκίσκο (Zanoli & Zavatti, 2008)

2.5 Εκχύλισμα λυκίσκου

Αμέσως μετά τη συγκομιδή, οι κώνοι λυκίσκου ξηραίνονται με τεχνητή ξήρανση. Για την αποθήκευσή τους, το ποσοστό υγρασίας πρέπει να μειωθεί από 65-80% σε 8-10%. Λόγω της λιπόφιλης φύσης τους, πλήθος διαλυτών όπως αλκοόλες, χλωροφόρμιο, ακετόνες και εξάνια, χρησιμοποιούνται για να διαλύσουν τις ρητίνες. Όμως, η ανησυχία υπολειμμάτων ρητινών, έκανε αναγκαία τη βελτίωση της μεθόδου με εκχύλιση υγρού ή υπερέκκριση διοξειδίου του άνθρακα. Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι οι μέθοδοι εκχύλισης επηρεάζουν την απόδοση και τη σύσταση του μίγματος πικρών και πτητικών ενώσεων. Μετά από ποικίλους συνδυασμούς, φάνηκε ότι η θερμοκρασία 40°C και η πίεση 200bar, είναι οι καλύτερες συνθήκες εκχύλισης και για τις πικρές και για τις πτητικές ενώσεις, με στόχο τη τυποποίηση και τον έλεγχο ποιότητας του εκχυλίσματος.

2.5.1 Ηρεμιστική δράση

Παραδοσιακά η χρήση του λυκίσκου σαν ήπιο ηρεμιστικό, ξεκίνησε από την παρατήρηση των γεωργών στις καλλιέργειες του λυκίσκου που παρουσίαζαν υπνηλία και κόπωση κατά τη διάρκεια συγκομιδής των ανθών του. Πιθανότατα λόγω μεταφοράς ρητίνης από τα χέρια τους στο στόμα τους (Tyler, 1987)

2.5.2 Παρενέργειες

Ο *Humulus lupulus* μπορεί να είναι υπεύθυνος για αλλεργικές αντιδράσεις σε ευαίσθητα υποκείμενα. Έχει παρατηρηθεί βρογχικός ερεθισμός, ξηρός βήχας και δύσπνοια σε εργάτες βιομηχανιών επεξεργασίας λυκίσκου (Meznar & Kajba, 1990; Skórska *et al.*, 2003). Αναπνευστική ανεπάρκεια μαζί με ανοσολογικές αντιδράσεις (αύξηση στα επίπεδα ορού της IgE) αναφέρθηκαν σε εργάτες ζυθοποιίας που εκτίθενται σε οργανικές σκόνες, όπως ο λυκίσκος, το κριθάρι και η μαγιά ζυθοποιίας (Godnic-Cvar *et al.*, 1999). Δερματίτιδα εξεπαφής με το λυκίσκο, αρχικά αναφέρθηκε από τον Badham το 1834 (Cookson & Lawton, 1953), έπειτα αρκετές περιπτώσεις επαγγελματικής δερματίτιδας, είτε με ξηρό, είτε με φρέσκο λυκίσκο έχουν αναφερθεί από πολλούς συγγραφείς (Cookson & Lawton, 1953; Raith & Jäger, 1984; Spiewak & Dutkiewicz, 2002). Παρόλα αυτά, μέχρι σήμερα δεν έχει δημοσιευθεί αλλεργική αντίδραση ή αναφυλαξία από τη θεραπευτική χρήση του hops.

Κεφάλαιο 3

Φλαβονοειδή λυκίσκου

Τα φλαβονοειδή βρίσκονται σε όλα τα μέρη των κώνων του hops, με το μεγαλύτερο μέρος τους να είναι στους σπόρους και στους μίσχους του φυτού. Εξαιρεση αποτελούν τα προνυλοφλαβονοειδή που παρασκευάζονται στους αδένες της λουπουλίνης μαζί με τις ρητίνες του λυκίσκου και τα αιθέρια έλαιά του. Το περιεχόμενο των φλαβονοειδών ποικίλει ανάλογα με την ποικιλία λυκίσκου, το κλίμα, την περιοχή της καλλιέργειάς του, τις συνθήκες αποθήκευσής του, κτλ. Το μέσο περιεχόμενο των σημαντικότερων φλαβονοειδών hops φαίνεται στον Πίνακα 1, μεταξύ δύο διαφορετικών μελετών.

Group of flavonoids	Content in hop cones (mg/kg)	
	(de Keukeleire et al., 1999)	(Forster and Back, 1999)
Proanthocyanidins	600-1500	100-600
Flavanols	300-1100	30-200
Glycosides of quercetin	500-2000	50-250
Glycosides of kaempferol	500-700	50-300
Flavonols	<100-200	1-10
Prenylflavonoids	-	100-10000

Πίνακας 1

3.1 Επιδράσεις στην υγεία

Επιδημιολογικές μελέτες in vivo και in vitro έχουν αποδείξει ότι η μακροχρόνια χρήση φλαβονοειδών μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο σοβαρών ασθενειών. Από τη μελέτη των Hodek και των συνεργατών του, το 2002, τα φλαβονοειδή έχουν προταθεί σαν χημειοπροληπτικοί παράγοντες για καρδιαγγειακές και ηπατικές παθήσεις, καθώς και σε διάφορους τύπους καρκίνου. Η βιολογική δραστηριότητά τους, σχετίζεται με τις χημικές δομές και το προσανατολισμό των πλευρικών ομάδων στο μόριό τους. Ακόμα και απειροελάχιστες αλλαγές στη δομή τους έχουν σημαντικές επιπτώσεις στη βιολογικές τους δραστηριότητες. Οι τελευταίες συνδέονται συχνά με τις αντιοξειδωτικές τους ιδιότητες (π.χ. η οξειδοαναγωγική δραστηριότητα, η οποία συμβάλει στην άμυνα έναντι των ελεύθερων ριζών), τη διέγερση ορισμένων

ορμονών και νευροδιαβιβαστών, στο σχηματισμό διαφόρων ενζύμων και κυτταρικών υποδοχέων (Havsteen, 2002). Έχουν αντιμικροβιακή δράση, αντιφλεγμονώδη, αναλγητική, οιστρογονική και αντιαλλεργική, σύμφωνα με τις μελέτες των Ross & Kasum το 2002.

3.1.1 Καρδιοπροστατευτική δράση

Από πληθυσμιακές μελέτες, είναι γνωστό ότι η πρόσληψη φλαβονοειδών σχετίζεται αντίστροφα με τα καρδιαγγειακά (Hertog et al., 1993). Επιπλέον επιδημιολογικές μελέτες *in vitro* και σε ζώα δείχνουν ευεργετικές επιδράσεις σχετικά με την αθηροσκλήρωση, συμπεριλαμβανομένης της οξείδωσης των λιποπρωτεϊνών, της συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων και της αγγειακής πλαστικότητας (Mladenka et al., 2010). Αυτή η καρδιοπροστατευτική δράση τους μπορεί να αποδοθεί στο αντιοξειδωτικό, αντιφλεγμονώδες, αντιθρομβωτικό και υπολιπιδαιμικό προφίλ τους. Επιπρόσθετα, η υψηλή πρόσληψη φλαβονοειδών, διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στο μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (Velayutham et al., 2008).

3.1.2 Αντιοξειδωτική δράση

Οι ελεύθερες ρίζες στον οργανισμό παράγονται φυσιολογικά κατά των αερόβιο μεταβολισμό και μπορούν να προκαλέσουν καταστροφή στο DNA, στις πρωτεΐνες και στα λιπίδια (Cooke et al., 2003; Pietta, 2000; Ross & Kasum, 2002; Salvi et al., 2001), γι' αυτό το λόγο ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη καρκίνου, αθηροσκλήρωση, την καρδιακή ανεπάρκεια, το διαβήτη ή τη νόσο του Parkinson (Mladenka et al., 2010). Τα φλαβονοειδή είναι αποτελεσματικά αντιοξειδωτικά σε μια ευρεία ποικιλία χημικών οξειδώσεων, όπως απορροφώντας οξυγονωμένα δραστικά είδη, σαν ανασταλτικά ένζυμα (λιποξυγενάσες, οξειδάση ξανθίνης και οξειδάση NADPH) και σαν χηλικά ιχνοστοιχεία (μεταλλικά δισθενή κατιόντα) που εμπλέκονται στην παραγωγή ελευθέρων ριζών, αποτρέποντας τις καταλυτικές επιδράσεις τους. Η αντιοξειδωτική τους δραστηριότητα καθορίζεται από τη χημική δομή κι ιδιαίτερα την κατάσταση υδροξυλίωσης των αρωματικών τους δακτυλίων.

Τα φλαβονοειδή κι ιδιαίτερα τα πρενυλφλαβονοειδή, έχουν την ικανότητα χηλίωσης δισθενών μετάλλων με αποτέλεσμα την αποτροπή οξείδωσης της LDL, μια από τις κυριότερες αιτίες της αθηροσκλήρωσης. Τα δισθενή κατιόντα (Cu^{+2})

προκαλούν τη μετατροπή των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σε λιποπρωτεΐνες, σε συζευγμένα διένια και υδροϋπεροξειδία (Miranda *et al.*, 2000b). Οι λιποξυγενάσες είναι υπεύθυνες για τη διοξειδωση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σε λιπίδια. Τα φλαβονοειδή εμποδίζουν τη δράση των λιποξυγενασών μέσω της μείωσης του σιδήρου ή χηλίωσης (Mladenka *et al.*, 2010). Πέραν των πρενυλφλαβονοειδών, και τα φλαβονοειδή του λυκίσκου είναι γνωστά για τις ιδιότητες χηλίωσης και σταθεροποίησης ιόντων σιδήρου (Ferrali *et al.*, 1997).

Επιπλέον η ξανθοουμόλη και σε μικρότερο βαθμό η ισοξανθοουμόλη και η 8-πρενυλναρινγενίνη, μειώνουν το ρυθμό υπεροξειδωσης των λιπιδίων και το σχετιζόμενο σχηματισμό αντιδρώντων ενώσεων του θειοβαρβιτουρικού οξέος (TBARS), καθώς και την αναστολή οξειδωσης υπολλειμάτων τρυπτοφάνης (Miranda *et al.*, 2000b).

3.1.3 Αντικαρκινογόνος δράση

Τα τελευταία χρόνια, μελέτες έχουν αποδείξει τη δυνητική αντικαρκινογόνο δράση του λυκίσκου κι ιδιαίτερα οι φαινολικές ενώσεις του. Τα φλαβονοειδή είναι ικανά να αναστείλουν τον πολλαπλασιασμό των ογκοκυττάρων, να σταματήσουν την ανάπτυξη του όγκου, να αναστείλουν την καρκινογένεση σε πρώιμα στάδια, κατά τη διάρκεια ανάπτυξης και σε τελικά στάδια του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Οι αντικαρκινογόνες δράσεις των φλαβονοειδών έχουν αποδοθεί σε μια ευρεία ποικιλία μηχανισμών. Πιο σημαντικές, η αναστολή της μεταβολικής ενεργοποίησης των προκαρκινογόνων κι η ενζυματική επαγωγή αποτοξίνωσης καρκινογόνων. Σε προχωρημένα στάδια ανάπτυξης όγκων, τα φλαβονοειδή είναι ικανά να καθυστερήσουν τη διαδικασία, αναστέλλοντας τη σύνθεση του DNA, αναστέλλοντας την αγγειογένεση και επάγοντας την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων (Gerhauser, 2005a; Ramos, 2008).

Η προσοχή κυρίως στρέφεται στα πρενυλοφλαβονοειδή που έχουν ισχυρές και ευρέους φάσματος αντικαρκινογόνες δραστηριότητες (Gerhauser, 2005b). Ο Araujo κι οι συνεργάτες του (2011), αναφέρθηκαν στην κουερσίνη και την μυρικετίνη. Ιδιαίτερα η κουερσετίνη, στις αντικαρκινικές ιδιότητες της οποίας, συμπεριλαμβάνονται η ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, η αναστροφή αντοχής

πολλαπλών φαρμάκων και η επαγωγή απόπτωσης του κυτταρικού όγκου (Thangasamy et al., 2008). Η καμφερόλη επίσης, αναφέρεται ότι αναστέλλει την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων και αγγειογένεσης και προκαλεί απόπτωση στα καρκινικά κύτταρα (Chen and Chen, 2013). Η ξανθοουμόλη και η ισοξανθοουμόλη είναι ικανές να αναστέλλουν τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, τα οποία μπορούν να μετατρέψουν εξωγενώς και ενδογενώς προκαρκινογόνα στις δραστικές καρκινογόνες μορφές τους (Hodek et al., 2002; Moon et al., 2006).

Επιπλέον το κύριο πρενυλφλαβονοειδές του λυκίσκου, η ξανθοουμόλη, μπορεί να αναστείλει την ανάπτυξη ή να προκαλέσει απόπτωση σε ένα ευρύ φάσμα τύπων καρκίνου *in vitro* και *in vivo* με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Η δράση της αφορά στον καρκίνο των ωοθηκών (Drenzek et al., 2011), στον καρκίνο του μαστού (Monteiro et al., 2008), στον καρκίνο του προστάτη (Deeb et al., 2010; Delmulle et al., 2006), του παχέος εντέρου (Hudcova et al., 2014b; Miranda et al., 1999; Pan et al., 2005), τον ηπατικό καρκίνο (Dorn et al., 2010) και τη λευχαιμία (Benelli et al., 2012).

3.1.4 Αντιφλεγμονώδης δράση

Η χρόνια φλεγμονή σχετίζεται με το 18% περίπου όλων των καρκίνων, όπως αναφέρθηκε στη μελέτη του Gerhauser (2009). Η υπερβολική παραγωγή προσταγλαδινών, που είναι ενεργοποιητικοί ιστοί και νιτρικών οξειδίων, προκαλούν μια γενικότερη φλεγμονώδη απόκριση. Τα φλαβονοειδή αναστέλλουν τα βασικά ένζυμα που εμπλέκονται στη βιοσύνθεση αυτών των ιστών (Gerhauser et al., 2002). Το αραχιδονικό οξύ, αποτελεί ενδιάμεσο μεταβολίτη για τη βιοσύνθεση των προσταγλανδινών και συνεπώς η απελευθέρωσή του είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη φλεγμονής (Ferrandiz & Alcaraz, 1991). Τα φλαβονοειδή σαν αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, είναι αποτελεσματικοί αναστολείς του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος μέσω αναστολής της γονιδιακής έκφρασης των ενζύμων κυκλοοξυγενάσης 1 (COX-1) και κυκλοοξυγενάσης 2 (COX-2) (Gerhauser, 2005a). Σε δοκιμασία ίδιων συνθηκών η ισοξανθοουμόλη (Gerhauser et al., 2002) δεν παρουσίασε τέτοια δραστηριότητα, ενώ η 8-πρενυλναρινγενίνη αναστέλλει τη σύνθεση προσταγλανδινών COX-2 (Paoletti et al., 2009). Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι τα φλαβονοειδή κι ιδιαίτερα τα πρενυλφλαβονοειδή, όπως

η ξανθοουμόλη, αναστέλλουν την απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου από την άμεση αναστολή της επαγωγίσιμης συνθάσης του νιτρικού οξέος (iNOS). Τα φλαβονοειδή που περιέχουν πολλές ομάδες υδροξυλίου είναι ασθενώς δραστικά, όμως με μεθυλίωση ή ακετυλίωση μιας υδροξυλομάδας, βελτιώνουν τις δράσεις τους (Mladenka *et al.*, 2010).

3.1.5 Οιστρογονική δράση

Οι οιστρογονικές δράσεις μερικών φλαβονοειδών κι ιδιαίτερα των πρενυλφλαβονοειδών, μιμούνται τα ανθρώπινα στερεοειδή (17-β-οιστραδιόλη) (Chadwick *et al.*, 2006). Οι δομικές ομοιότητες μεταξύ οιστρογόνων και φλαβονοειδών, παρέχουν στα τελευταία τη συναγωνιστική ή ανταγωνιστική δράση τους με τα οιστρογόνα. Το φλαβονοειδές, 8-πρενυλναρινγενίνη, αναγνωρίστηκε ως το πιο γνωστό έως σήμερα φυτοοιστρογόνο. Μελέτες έδειξαν ότι μπορεί γενικά να μιμείται τη δράση της 17-β-οιστραδιόλης, αν και με μικρότερη ισχύ (10-20,000 φορές) (ομοίως).

Θεωρείται ότι η πρόσληψη φλαβονοειδών με οιστρογονική δράση σχετίζεται θετικά με την πρόληψη της οστεοπόρωσης και της προστασίας της υγείας των οστών. Ακόμη ο μηχανισμός δράσης τους δεν είναι πλήρως κατανοητός, θεωρείται ωστόσο, ότι τα πρενυλφλαβονοειδή μπορούν να διαμορφώσουν τη γονιδιακή έκφραση των οστικών κυττάρων, ενισχύοντας την έκφραση των οστεοβλαστών (κύτταρα που ευθύνονται για το σχηματισμό του οστού) και καταστέλλοντας την έκφραση των οστεοκλαστών (κύτταρα που απορροφούν οστικό ιστό). Αποδείχθηκε ότι η 8-πρενυλναρινγενίνη και η ναρινγενίνη βελτίωσε σημαντικά τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών (Ming *et al.*, 2012). Το 2011 ο Jeong κι οι συνεργάτες του διερεύνησαν την ικανότητα της ξανθοουμόλης να αυξήσει την έκφραση και μεταγραφή του RUNX2, ενός κύριου γονιδίου διαφοροποίησης οστεοβλαστών. Το 2013 ο Suh κι οι συνεργάτες του, απέδειξαν την ικανότητα της ξανθοουμόλης να καταστέλλει τον υποδοχέα ενεργοποίησης του NF-κβ, η οποία διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην οστεοκλασματογένεση και συνεπώς στην απορρόφηση οστού.

3.1.6 Αντιμικροβιακή δράση

Τα φλαβονοειδή έχουν ευρεία αντιμικροβιακή δράση έναντι ιών, βακτηρίων, πρωτοζώων και μυκητών (Gerhauser, 2005b). Έχει διαπιστωθεί ότι η ξανθοουμόλη αναστέλλει την ανάπτυξη των gram θετικών βακτηρίων όπως του *Staphylococcus aureus* και του *Streptococcus mutans* (ομοίως). Το βακτήριο *Burkholderia ceracia* που είναι αρκετά ανεκτικό σε πολλά φάρμακα, οι εντερόκοκκοι που είναι ανθεκτικοί στη βανκομυκίνη κι άλλοι σημαντικοί μικροοργανισμοί όπως ο *Klebsiella pneumoniae* και *Staphylococcus epidermidis*, έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλεται η ανάπτυξή τους με τη μυρικετίνη (Xu and Lee, 2001). Η αντιϊκή δραστηριότητα της ξανθοουμόλης σε συνδυασμό με την ιντερφερόνη α2-b, έχει αποδειχθεί έναντι του ιού της διάρροιας των βοοειδών, ο οποίος παρουσιάζει σημαντικές ομοιότητες με τον ιό της ανθρώπινης ηπατίτιδας C, έναντι του ιού του απλού έρπητα, έναντι του κυτταρομεγαλοϊού και του rhinovirus (Buckwold *et al.*, 2004; Zhang *et al.*, 2010). Η ανακάλυψη και η ανάπτυξη των φλαβονοειδών ως αντι-HIV παράγοντες έχουν επεκταθεί (Wang *et al.*, 2004) και οι περισσότερες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στη φλαβονοειδή αναστολή της αντίστροφης μεταγραφάσης ή στην κατευθυνόμενη από RNA σε DNA πολυμεράση (Ono *et al.*, 1990). Η δραστηριότητα της ξανθοουμόλης να καταστέλλει διάφορα κρίσιμα βήματα στην αντιγραφή του HIV-1, όπως για παράδειγμα η παρεμβολή στους υποδοχείς του, μελετήθηκε από τους Wang και του συνεργάτες του, το 2004. Έχουν αναθεωρηθεί οι αντι-HIV δραστηριότητες έναντι του HIV-1 της κουερσετίνης και των παραγώγων της (Xu *et al.*, 2000).

3.1.7 Αντιδιαβητική δράση

Τα φλαβονοειδή (κυρίως η ξανθοουμόλη) επιδεικνύουν αντιδιαβητική δράση μέσω της αναστολής της α-γλυκοσιδάσης (Liu *et al.*, 2014a), ένα ένζυμο το οποίο ελέγχει τη μεταγευματική γλυκόζη αίματος κι εμποδίζει την απορρόφησή της. Δυσνητικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 (Havsteen, 2002).

Η κουερσετίνη ακόμη αποδείχθηκε πως είναι αναστολέας της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου, η οποία είναι ένζυμο κλειδί στη ρύθμιση του

μεταβολισμού του γλυκογόνου. Η αναστολή αυτού του ενζύμου θεωρείται ότι είναι ευεργετική στη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 (Kantsadi *et al.*, 2014).

Κεφάλαιο 4

Συμπληρώματα διατροφής και φυτικά εκχυλίσματα

Η χρήση των συμπληρωμάτων διατροφής για την προαγωγή της υγείας, ξεκινά από τη χρήση αντιοξειδωτικών για την μείωση κινδύνου του καρκίνου και των καρδιαγγειακών και καταλήγει στη λήψη προβιοτικών για τη φυσική ενίσχυση της εντερικής χλωρίδας (Farnworth, 2008; Zulet *et al.*, 2005; Dulac, 2005; Riccioni, 2008). Τα συμπληρώματα διατροφής χρησιμοποιούνται κυρίως για βασικούς θρεπτικούς σκοπούς και για την αντιμετώπιση εκφυλιστικών νευρολογικών παθήσεων όπως η νόσος του Parkinson, η νόσος Alzheimer και η αθηροσκλήρωση (Ji & Zhang, 2008; Plourde & Cunnane, 2007; Janssens *et al.*, 2009; Weinreb *et al.*, 2004; Joseph *et al.*, 2009). Επιπλέον, πολυάριθμες μελέτες υποστηρίζουν τη δημοφιλή χρήση συμπληρωμάτων διατροφής για βελτίωση της διάθεσης, της συγκέντρωσης, της συμπεριφοράς και των επιπέδων ενέργειας (Joseph *et al.*, 2009; Kuroda & Nozawa, 2008; Stahl *et al.*, 2008; McDougall *et al.*, 2005; Willis *et al.*, 2009).

Η νευροφαρμακολογία των διατροφικών συμπληρωμάτων αρχικά επικεντρώθηκε στην ανακάλυψη και χρήση φυσικών αντικαταθλιπτικών, αγχολυτικών, ηρεμιστικών και βοηθημάτων ύπνου (Saletu *et al.*, 2002; Cauffi & Forbes, 1999; Turner & Blackwell, 2005; Deng *et al.*, 2007; Kennedy *et al.*, 2006; Abdou *et al.*, 2006; Krystal, 2007). Για παράδειγμα, στον άνθρωπο δόσεις 400-900mg τη μέρα βαλεριάνα, είτε σε σκεύασμα είτε σε αφέψημα, έχουν αποδεδειγμένη αγχολυτική δράση, μειώνουν την ανησυχία και τη σωματική διέγερση και βοηθούν στην έλευση του ύπνου (Leathwood *et al.*, 1982; Balderer & Borbely, 1985; Koetter *et al.*, 2007; Dimpfel & Suter, 2008; Kohnen & Oswald, 1988; Lindahl & Lindwall, 1989; Wheatley, 2005; Herrera-Arellano *et al.*, 2001; Andreatini *et al.*, 2002; Muller & Klement, 2006; Bhattacharyya *et al.*, 2007; Kennedy *et al.*, 2006). Σε κάποιες εξ αυτών μελέτες, παρατηρήθηκε αγχολυτική κι αντιστρεσογόνος δράση, όταν συνδυάστηκε η βαλεριάνα με το λυκίσκο (Koetter *et al.*, 2007; Dimpfel

& Suter, 2008) ή το βάλσαμο λεμονιού (*Melissa officinalis*) (Müller & Klement, 2006; Kennedy *et al.*, 2006). Παραδοσιακά εκχυλίσματα βοτάνων με αγχολυτικές ιδιότητες, όπως το skullcap του γένους *Scutellaria* (αλλιώς «σκούφος»), ο λυκίσκος του γένους *Humulus Lupulus* και το βάλσαμο λεμονιού (*Melissa officinalis*), έχουν αποδειχθεί πως ελαττώνουν το άγχος και ανακουφίζουν από το στρες και βελτιώνουν τον ύπνο στους ανθρώπους σε μελέτες με εικονικό φάρμακο (Koetter *et al.*, 2007; Dimpfel & Suter, 2008; Kennedy *et al.*, 2006; Wolfson & Hoffmann, 2003; Dimpfel *et al.*, 2004; Kennedy *et al.*, 2004).

Κεφάλαιο 5

Κατάθλιψη

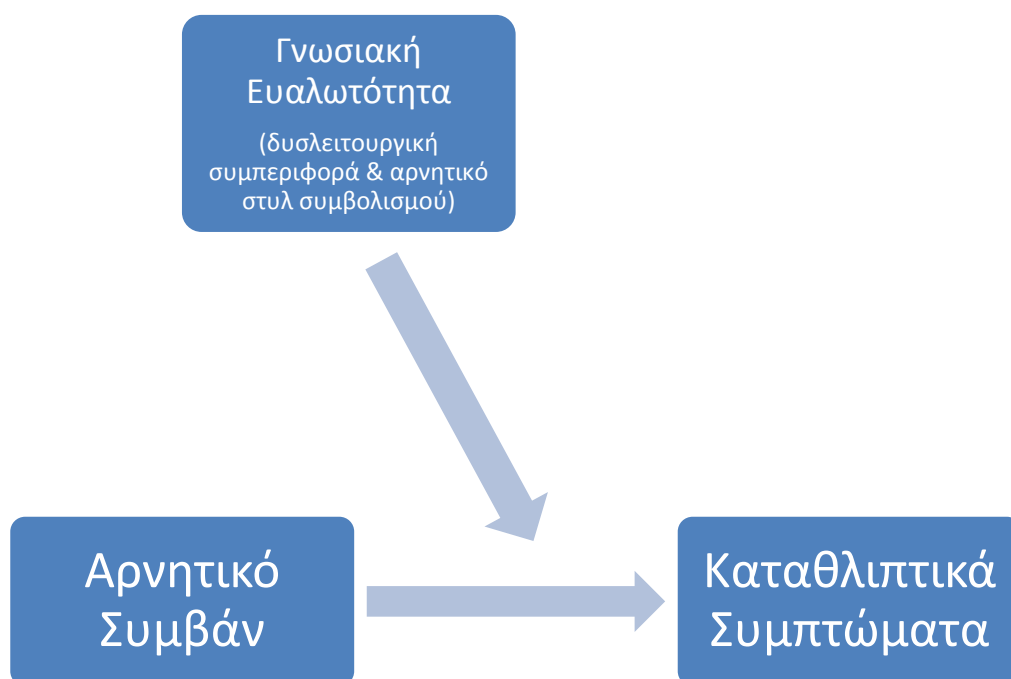
Η καταθλιπτική διάθεση ορίζεται, το αίσθημα θλίψης ή δυστυχίας, για μια απροσδιόριστη χρονική περίοδο, χωρίς να σημαίνει πως συνυπάρχουν ή είναι απόντα άλλα συμπτώματα. Η καταθλιπτική διαταραχή έχει διαγνωστικά κριτήρια και ορίζεται σύμφωνα με τα υποκείμενα καταθλιπτικά συμπτώματα (π.χ. έλλειψη ύπνου, αλλαγές στην όρεξη, προβλήματα συγκέντρωσης, κλπ.), που είναι παρόντα για συγκεκριμένη χρονική περίοδο (π.χ. τουλάχιστον 2 εβδομάδων) σε συνδυασμό με λειτουργικές διαταραχές. Μέχρι σήμερα στην επιστημονική κοινότητα υπάρχει ελάχιστη συμφωνία, για το αν η κατάθλιψη είναι μια συνέχεια της καταθλιπτικής διαταραχής ή αν η καταθλιπτική διαταραχή είναι θεμελιωδώς διαφορετική από την κατάθλιψη (Coyne, 1994). Προτιμάται η επιλογή, πως η καταθλιπτική διάθεση και η καταθλιπτική διαταραχή αντιμετωπίζονται καλύτερα όταν διαχωρίζονται διακριτώς (Lewinsohn *et al.*, 2000; Flett *et al.*, 1997), για το λόγο πως η καταθλιπτική διάθεση, ενέχει κινδύνους εμφάνισης καταθλιπτικής διαταραχής (Harrington *et al.*, 1990; Pine *et al.*, 1999 & Weissman *et al.*, 1999). Επιπλέον τις τελευταίες δεκαετίες, τα συμπτώματα κατάθλιψης αυξάνονται ανησυχητικά. Μέτρια καταθλιπτικά συμπτώματα συνδέονται με δυσκολίες στα ακαδημαϊκά χρόνια και συνολική φτωχή ψυχοκοινωνική δυσλειτουργία (Gotlib *et al.*, 1995) και μπορούν να προηγούνται ενός καταθλιπτικού επεισοδίου. Ωστόσο πολλοί με καταθλιπτική διάθεση δεν θα αναπτύξουν μια διαταραχή (Pine *et al.*, 1998).

Η καταθλιπτική διαταραχή εμφανίζει σημαντική συννοσηρότητα με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές, ειδικά με το άγχος, την εξωτερίκευση και τις διατροφικές διαταραχές (Newman *et al.*, 1996; Angold, Costello & Erkanli, 1999). Συμπεράσματα από προοπτικές μελέτες κοινότητας (Cohen *et al.*, 1993; Cole *et al.*, 1999; Pine *et al.*, 1998; Reinherz *et al.*, 1993; Kovacs & Devlin, 1998), δείχνουν πως περισσότερα κορίτσια από ό,τι αγόρια, έχουν διαταραχή άγχους και συχνά αυτή προηγείται της εμφάνισης καταθλιπτικής διαταραχής. Ακόμη, περισσότερα κορίτσια από ό,τι αγόρια εμφανίζουν κατάθλιψη γύρω στην ηλικία των 13 ετών. Το χρονοδιάγραμμα για την κατάθλιψη δείχνει ότι, τόσο τα αγόρια όσο και τα κορίτσια βιώνουν ταχεία αύξηση της κατάθλιψης σε όλη την εφηβεία και η συννοσηρότητα από τις μελέτες, σχετίζεται ιδιαίτερα με την κατάθλιψη κι όχι με όλη την ψυχοπαθολογία. Επιπρόσθετα, τα κορίτσια είναι πιο αγχωμένα κι έχουν περισσότερες διατροφικές διαταραχές και διαταραχές άγχους από τα αγόρια. Το άγχος συχνά προηγείται της κατάθλιψης κι αυξάνει το κίνδυνο για μεταγενέστερη κατάθλιψη. Τέλος, τα κορίτσια είναι περισσότερο επιθετικά από τα αγόρια στις διαπροσωπικές τους σχέσεις κι αυτή η ενδοσχισιακή επιθετικότητα συνδέεται με την κατάθλιψη.

Γενική γνωσιακή ευαλωτότητα-Μοντέλο Στρες για την κατάθλιψη

Η ουσία του γνωσιακού μοντέλου ευαλωτότητας είναι, ότι ένα άτομο με γνωσιακή ευαλωτότητα, είναι πιο πιθανό να γίνει καταθλιπτικό από ένα μη ευάλωτο άτομο, όταν έρχεται αντιμέτωπο με ένα αρνητικό συμβάν κι ερμηνεύει το γεγονός με αρνητικό μεροληπτικό τρόπο (δυσλειτουργική συμπεριφορά, Beck, 1987) ή/και βγάζει αρνητικά συμπεράσματα σχετικά με την αιτία, τις συνέπειες ή τις επιπλοκές του γεγονότος (αρνητικό στυλ συμβολισμού, Abramson *et al.*, 1989). Ένα άτομο με δυσλειτουργική συμπεριφορά, μπορεί να σκέφτεται ότι η αυταξία του έγκειται στο να είναι «τέλειο» ή να χαίρει της αποδοχής των άλλων. Για παράδειγμα, η δυσλειτουργική στάση «Δεν είμαι καλός, εκτός αν οι άλλοι με αποδέχονται ή εγκρίνουν», μπορεί να ενεργοποιηθεί εάν ένας συνάδελφος δεν το χαιρετήσει στο γραφείο. Αντίστοιχα, στο αρνητικό στυλ συμβολισμού, ένα άτομο που αποτυγχάνει σε κάποια εξέταση, μπορεί να αποδώσει τη χαμηλή επίδοση σε σταθερές και παγκόσμιες αιτίες «Πάντα ήμουν και είμαι χαζός σε όλους τους

ακαδημαϊκούς τομείς» και να συμπεράνει πως δε θα πάρει ποτέ μια δουλειά κι ότι είναι ανώφελο. Τυπικές μέθοδοι μέτρησης της γνωσιακής ευαλωτότητας περιλαμβάνουν αυτο-συμπληρούμενα ερωτηματολόγια και διαδικασίες επεξεργασίας πληροφοριών (Abramson *et al.*, 2002; Ingram, Miranda & Segal, 1998).



Σχ. 1 Σχηματικό διάγραμμα γενικής γνωσιακής ευαλωτότητας-Μοντέλο Στρες για την κατάθλιψη

Γενική επεξεργασμένη γνωσιακή ευαλωτότητα-Διεκπαιρεωτικό Μοντέλο Στρες για την κατάθλιψη

Η δύναμη αυτού του αναβαθμισμένου μοντέλου, έγκειται στο γεγονός πως μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προβλέψει και να εξηγήσει την εξέλιξη της κατάθλιψης γενικά, καθώς και ειδικοί παράγοντες μπορούν να εξαχθούν από το γενικό μοντέλο, όπως στην περίπτωση διαχωρισμού του φύλου. Στο Σχ.2 βλέπουμε πως η αιτιατή αλυσίδα ξεκινά με το αρνητικό συμβάν (ανεξάρτητο/ εξαρτημένο), το οποίο οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων αρνητικής επίδρασης (αρνητικά συναισθήματα όπως: άγχος, κατάθλιψη και θυμό). Για τη μέτρηση αρνητικής επίδρασης υπάρχουν διάφοροι μέθοδοι, όπως τα αυτό-συμπληρούμενα ερωτηματολόγια, συνεντεύξεις, παρατήρηση και ψυχοφυσιολογική εκτίμηση

(Ekman & Davidson, 1994; Lewis & Haviland-Jones, 2000; Watson, 2000). Καθώς η αρνητική επίδραση αυξάνεται και αν παραμένει κιάλας, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, όπως δυσκολία στον ύπνο και χαμηλή συγκέντρωση. Έτσι, ουσιαστικά το ενδιάμεσο βήμα που προστέθηκε στο αρχικό μοντέλο είναι εκατέρωθεν του αρχικού συμβάντος και των καταθλιπτικών συμπτωμάτων για τρεις λόγους.

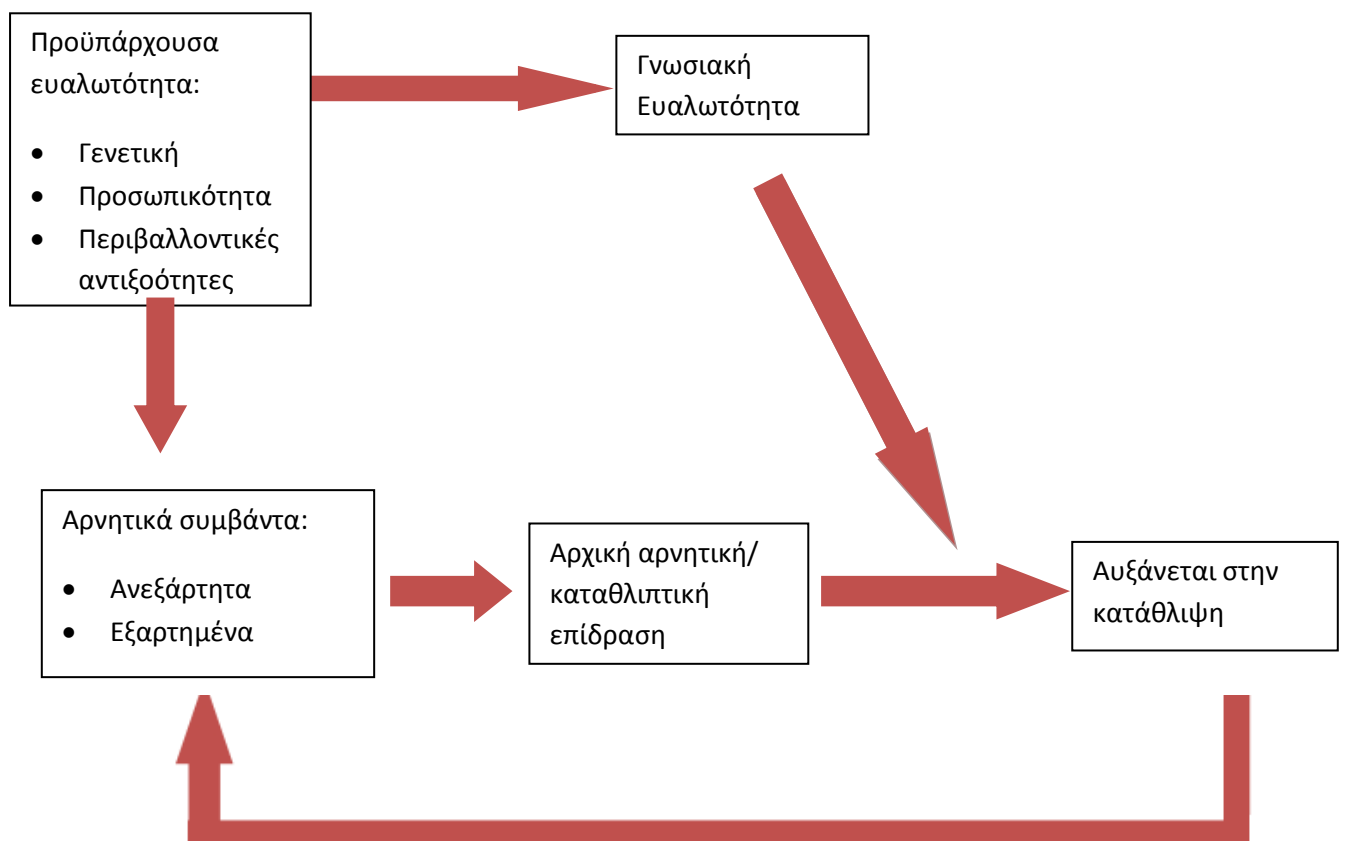
Πρώτον, οι έρευνες που εξετάζουν τη χρονική αλληλουχία μεταξύ αρνητικών γεγονότων και αύξησης καταθλιπτικών συμπτωμάτων, έχουν δείξει ότι οι αρχικές αυξήσεις των μη ειδικών αρνητικών επιδράσεων έπονται της εμφάνισης ενός αρνητικού γεγονότος. Δηλαδή, σε προοπτικές και διασταυρούμενες μελέτες αποδείχθηκε ότι τα αρνητικά συμβάντα οδήγησαν σε ευρείες αρνητικές επιδράσεις και καταθλιπτικά συμπτώματα (Compas, Grant & Ey, 1994). Μελέτες που αξιολόγησαν προοπτικά την αρνητική επίδραση φυσικών στρεσογόνων καταστάσεων, όπως ένας σεισμός ή μια γραπτή εξέταση, διαπίστωσαν ότι η αρνητική επίδραση αυξάνεται αρχικά για τους περισσότερους ανθρώπους μετά το αρνητικό συμβάν, αλλά αυτή η αρχική αύξηση διατηρείται για τα άτομα που είναι επιρρεπή γνωσιακά (Metalsky, Halberstadt & Abramson, 1987; Metalsky *et al.*, 1993; Nolen-Hoeksema & Morrow, 1991; Ralph & Mineka, 1998). Έρευνες που μελετούν την ειδικότητα της επίδρασης, αξιολογώντας την κατάθλιψη μαζί με άλλες μορφές αρνητικών επιπτώσεων, διαπίστωσαν ότι τα αρνητικά γεγονότα είναι ένας μη ειδικός παράγοντας κινδύνου για ευρείες αρνητικές επιδράσεις και μια ευρεία σειρά ψυχολογικών συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένου του άγχους (Cohen, Burt & Bjorck, 1987; Compas *et al.*, 1989; Lewinsohn, Seeley & Gotlib, 1997; Ralph & Mineka, 1998; Wagner & Compas, 1990; Watson, 2000) και εξωτερικευμένων συμπεριφορών (Hankin & Abramson, 2001; Lewinsohn *et al.*, 1997; Robinson *et al.*, 1995; Stanger *et al.*, 1992; Windle, 1992).

Δεύτερον, συμπεριλαμβάνοντας στην αιτιατή αλυσίδα τη γενική αρνητική επίδραση σε βήμα, διευκρινίζεται το αίνιγμα της συννοσηρότητας της κατάθλιψης. Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, η κατάθλιψη συνυπάρχει συνήθως με άλλες ψυχολογικές διαταραχές, ιδιαίτερα το άγχος και τις διαταραχές συμπεριφοράς. Η ευρεία αρνητική επίδραση, έχει χαρακτηριστεί ως κοινός κεντρικός παράγοντας που

αποτελεί τη βάση της συσχέτισης μεταξύ κατάθλιψης και συνυπάρχουσας ανησυχίας και συμπτωμάτων εξωτερικευμένης συμπεριφοράς (Brady & Kendall, 1992; Brown, Chorpita, & Barlow, 1998; Chorpita, Albano, & Barlow, 1998; Clark &

Watson, 1991; Cole, Truglio, & Peeke, 1997; del Barrio, *et al.*, 1997; Goodyer *et al.*, 1993; Joiner, Catanzaro, & Laurent, 1996; Krueger *et al.*, 1996; Mineka, Watson, & Clark, 1998). Στο επεξεργασμένο μοντέλο, η συννοσηρότητα της κατάθλιψης δεν είναι πρόβλημα, γιατί θέτουμε ρητά ότι η αρχική αρνητική επίδραση είναι αποτέλεσμα της εμφάνισης ενός αρνητικού συμβάντος.

Τέλος, το στάδιο της αρχικής γενικής επίδρασης ακολουθούμενο από ένα αρνητικό γεγονός, είναι σε συμφωνία με τη χρονική δυναμική του αποτελέσματος και του συναισθήματος. Πιο συγκεκριμένα, ο Weiner (1985), τόνισε ότι μια συναισθηματική εμπειρία ακολουθούμενη ενός γεγονότος, είναι καλύτερα κατανοητή, σαν μια χρονική αλληλουχία που περιλαμβάνει γνωστικές προσεγγίσεις της αυξανόμενης πολυπλοκότητας που βελτιώνουν διαδοχικά και διαφοροποιούν τη συναισθηματική ανταπόκριση. Δηλαδή, όταν οι άνθρωποι αντιλαμβάνονται πως έχει συμβεί ένα γεγονός, αρχικά βιώνουν μια αρχέγονη συναισθηματική απάντηση. Τα αρχέγονα συναισθήματα περιλαμβάνουν, την ευτυχία για την επιτυχία και την απογοήτευση ή τη λύπη για την αποτυχία κι ουσιαστικά ορίζονται ως εξαρτώμενα από την έκβαση και ανεξάρτητα από το αποτέλεσμα, διότι καθορίζονται από την επίτευξη ή μη ενός επιθυμητού στόχου κι όχι από την αιτιώδη συνεισφορά του αποτελέσματος (ομοίως). Έτσι, μετά την άμεση συναισθηματική αντίδραση θα επιδιωχθεί μια αιτιότητα (ιδίως αν το αποτέλεσμα είναι αρνητικό, απροσδόκητο ή σημαντικό) και ένα πιο διαφοροποιημένο σύνολο συναισθημάτων θα δημιουργηθεί από την επιλεγμένη απόδοση (συναισθήματα εξαρτώμενα της απόδοσης). Με λίγα λόγια, οι γνωστικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στη ρύθμιση των επιπτώσεων, μειώνοντας την αρχική απόκριση και διατηρώντας ή βελτιώνοντας από την αρνητική επίδραση που προξενείται από ένα αρνητικό συμβάν (Davidson, 2000; Davidson, Jackson, & Kalin, 2000)



Σχ. 2 Σχηματικό διάγραμμα της προτεινόμενης γενικής επεξεργασμένης γνωσιακής ευαλωτότητας-Διεκπαιρευτικό Μοντέλο Στρες για την κατάθλιψη

Κεφάλαιο 6

Άγχος

Άγχος ορίζεται, μια ψυχολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από ανησυχητική προσδοκία ή φόβο και συγκαταλέγεται στα πιο συχνά απαντούμενα ψυχιατρικά συμπτώματα (DSM-5, 2013). Οι διαταραχές άγχους είναι ένα μείζον, παγκόσμιο πρόβλημα υγείας με σημαντικό ψυχολογικό, κοινωνικό και οικονομικό κόστος (Beddington *et al.*, 2008). Ο αντίκτυπος του άγχους στη γνωστική λειτουργία είναι ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στο κόστος αυτό. Δεδομένα από την Εθνική Μελέτη Συνοσηρότητας στις Ηνωμένες Πολιτείες, δείχνουν πως ο επιπολασμός κατά τη διάρκεια ζωής για οποιαδήποτε διαταραχή άγχους, είναι ένας στους τρεις, περισσότερο από οποιαδήποτε άλλη διαγνωστική κατηγορία (Kessler *et al.*, 2012). Κοινό κριτήριο αυτών των διαταραχών, είναι η αύξηση συμπτωμάτων άγχους, είτε συναισθηματικών (φόβος, ανησυχία), είτε φυσιολογικών (ταχυπαλμία,

τρέμουλο). Ωστόσο, άλλα διαγνωστικά κριτήρια για τις διαταραχές άγχους μπορεί να είναι αρκετά ετερογενή, όπως η συχνότητα κι η σοβαρότητα των συμπτωμάτων, καθώς επίσης κι αν τα αίτια των συμπτωμάτων είναι γενικότερα ή ειδικότερα, αναλόγως την περίπτωση.

Οι διαταραχές του άγχους μπορούν να προωθήσουν μια ανησυχητική εστίαση στα αρνητικά γεγονότα της ζωής, δυσχεραίνοντας έτσι τη συγκέντρωση κι οδηγώντας κατά συνέπεια, σε προβλήματα τόσο σε κοινωνικό όσο και σε εργασιακό περιβάλλον. Σε τέτοιες περιπτώσεις η κατάσταση του άγχους μπορεί να χαρακτηριστεί ως δυσπροσαρμοστική. Ωστόσο, το άγχος μπορεί να βελτιώσει την ικανότητα ανίχνευσης και αποφυγής κινδύνου, που κάτω από τις κατάλληλες περιστάσεις, π.χ. όταν περπατάμε μόνοι στο σκοτάδι πηγαίνοντας σπίτι, μπορεί να είναι προσαρμοστικό. Ωστόσο, η ακριβής επίδραση του άγχους γνωσιακά είναι ασαφής. Για το σκοπό αυτό, άγχος ορίζεται ως η απάντηση σε μια παρατεταμένη, απρόβλεπτη απειλή, απάντηση η οποία περιλαμβάνει φυσιολογικές, συναισθηματικές και γνωσιακές αλλαγές (Grillon *et al.*, 1991; Grillon, 2008; Davis *et al.*, 2010). Σύμφωνα με αυτό τον ορισμό, το άγχος είναι διαφορετικό από το φόβο, που αποτελεί απάντηση σε οξείες προβλέψιμες απειλές. Ο φόβος και το άγχος διαχωρίζονται μεταξύ τους σε συμπεριφορικό, νευρικό και φαρμακολογικό επίπεδο (ομοίως). Επιπλέον, οι καταστάσεις άγχους φαίνεται να είναι καλά διατηρημένες σε πολλά είδη και ως εκ τούτου παρέχουν προσαρμοστική αξία. Πιο συγκεκριμένα, σε άγνωστα και αβέβαια περιβάλλοντα, η προσεκτική αποφυγή, διατηρώντας παράλληλα αυξημένη επαγρύπνηση και ετοιμότητα δράσης στα σημάδια κινδύνου, βελτιώνει τις πιθανότητες επιβίωσης (Kalin & Shelton, 1989). Αν παρόλα αυτά όμως, η συμπεριφορά αυτή υιοθετηθεί μόνιμα, γίνεται δυσπροσαρμοστική και χρονίως μπορεί να οδηγήσει σε καρδιομεταβολικές διαταραχές. Οι διαταραχές άγχους συνοδεύονται συχνά, από γενικά σωματικά συμπτώματα, όπως κόπωση, απώλεια ενέργειας, αίσθημα επιβράδυνσης ή αναστάτωση, ανησυχία και διαταραχή λειτουργικότητας ρόλων (Quilty *et al.*, 2003). Τα συνοδά συμπτώματα άγχους μπορούν να επηρεάσουν τη ψυχοκοινωνική λειτουργία των ατόμων και να απαιτήσουν τη χρήση πόρων υγείας (Haller *et al.*, 2014). Το άγχος αποτελεί παράγοντα κινδύνου για χαμηλότερη ποιότητα ζωής (Stein *et al.*, 2005), αυξημένο

κίνδυνο θνησιμότητας όλων των αιτιών (Tolmunen *et al.*, 2014) και μια ποικιλία προβλημάτων σωματικής υγείας, ιδιαίτερα στα καρδιαγγειακά νοσήματα.

Για τη μείωση του άγχους, αρκετές εμπειρικά υποστηριζόμενες θεραπείες έχουν δείξει αποτελέσματα, όπως η γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία (Barlow, 2014; Barlow *et al.*, 2000; Butler *et al.*, 2006) και τα ψυχοτρόπα φάρμακα, ιδιαίτερα οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) (Barlow *et al.*, 2000; Karczinski *et al.*, 2003; Stahl *et al.*, 2003; Davidson *et al.*, 2004). Όμως, οι παραπάνω μέθοδοι, έχουν πολλά μειονεκτήματα και εμπόδια θεραπείας. Λόγου χάρη, οι SSRIs μπορεί να είναι αποτελεσματικοί για μερικούς, αλλά δεν είναι αποτελεσματικοί για όλους και μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες παρενέργειες (Baldwin *et al.*, 2005), οι οποίες τελικά να οδηγήσουν σε απόρριψη της θεραπείας (Pampallona *et al.*, 2002). Η γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία, παρόλο που έχει εμπειρική υποστήριξη ως δομημένη παρέμβαση στις διαταραχές άγχους, η πρόσβασή της μπορεί να περιοριστεί από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της διαθεσιμότητας εκπαιδευμένων συμβούλων και οικονομικών προβλημάτων (Gunter & Whittal, 2010). Τέτοια θέματα αποτελούν τροχοπέδη στην αποτελεσματική θεραπεία ατόμων με αυξημένο άγχος, δημιουργώντας την ανάγκη για εναλλακτικές θεραπείες.

Η άσκηση μπορεί να αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη, οικονομικά προσιτή κι εύκολα προσβάσιμη επιλογή θεραπείας για τα άτομα που έχουν άγχος. Διακρίνεται από άλλες μορφές σωματικής δραστηριότητας, καθώς είναι μια προγραμματισμένη, δομημένη, επαναλαμβανόμενη προσπάθεια, με στόχο τη βελτίωση της φυσικής κατάστασης (Caspersen *et al.*, 1985). Μερικές μελέτες παρατήρησης τεκμηριώνουν αρνητική συσχέτιση μεταξύ άσκησης και συμπτωμάτων άγχους. Για παράδειγμα, σε μελέτη 8.098 ενηλίκων (Goodwin, 2003), τα άτομα που ασκούσαν σε τακτική βάση εμφάνισαν μειωμένο κίνδυνο διάγνωσης διαταραχής άγχους, σε σύγκριση με τα άτομα που ακολουθούσαν καθιστική ζωή (με OR από 0,64 σε 0,78 για τους ασκούμενους). Σε νορβηγική μελέτη 19.288 συμμετεχόντων, τα άτομα που ασκούσαν για 240 λεπτά εβδομαδιαία, μέτριας έντασης άσκηση, ανέφεραν λιγότερο άγχος και νευρωτισμό, σε σχέση με τους μη ασκούμενους (De Moor *et al.*, 2006). Αν και ενθαρρυντικά, τα αποτελέσματα από

μελέτες παρατήρησης δεν μπορούν να αποδείξουν ότι η άσκηση προκάλεσε μειωμένο κίνδυνο για διαταραχή άγχους. Είναι πιθανό τα αγχωτικά άτομα, να είναι λιγότερο σωματικά δραστήρια και να μην ασκούνται.

Άγχος και συνοσηρότητα

Το άγχος μπορεί να είναι το πιο διαδεδομένο ψυχιατρικό σύμπτωμα στο γενικό πληθυσμό. Η ομάδα των διαταραχών άγχους, έχει συνδυαστικό ποσοστό επιπολασμού κατά τη διάρκεια ζωής, γύρω στο 28% του πληθυσμού (Kessler *et al.*, 2005). Σε συνδυασμό με τις καταθλιπτικές διαταραχές, τη συνοσηρότητά τους ή την πρωτογενή διάγνωσή τους, περιλαμβάνουν παραπάνω από τα τρία τέταρτα των ψυχιατρικών διαταραχών που εξετάστηκαν σε πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες. Ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών που παρουσιάζονται για ψυχιατρική θεραπεία έχουν κάποια επίπεδα «άγχους», ακόμα κι αν δεν το περιγράφουν ή δε το βιώνουν ως έχει (π.χ. θα μπορούσε να θεωρηθεί ως εσωτερική αναταραχή ή ταραχή, χωρίς υποκειμενική ανησυχία ή αναγνώριση της «νευρικότητας» ή του «άγχους»). Επιπλέον, η κλινική και επιστημονική εμπειρία έχουν δείξει ότι το άγχος έχει δυσχερέστερη πορεία και ανταπόκριση στη θεραπεία, όταν συνοδεύει άλλες διαταραχές.

Το άγχος και η κατάθλιψη έχουν μια γενετική επιβάρυνση (Saveanu & Nemeroff, 2012), αλλά επηρεάζονται επίσης από επιγενετικές τροποποιήσεις, μέσω περιβαλλοντικών και ψυχολογικών στρατηγικών (Saveanu & Nemeroff, 2012; Vallance *et al.*, 2011; Bakhshaie, Zvolensky & Goodwin, 2014; Murphy *et al.*, 2009; Lorpinzi & Mahoney, 2014). Δεδομένα ερευνών δείχνουν, ότι η εμφάνιση πολλαπλών συμπεριφορών ενίσχυσης της υγείας μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη του άγχους και της κατάθλιψης. Δεδομένου της επιβάρυνσης των ασθενειών, τα οφέλη ακόμα και από την ελάχιστη επίπτωση στον επιπολασμό της κατάθλιψης ή του άγχους, θα είναι σημαντικά για όλο τον πληθυσμό. Επιπρόσθετα, πολλαπλές συμπεριφορικές αλλαγές, μπορεί να είναι αποτελεσματικές στη μείωση των ψυχικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένου του διαγνωσμένου άγχους και της κατάθλιψης. Λίγες μελέτες έχουν εξετάσει συνδυασμούς του τρόπου ζωής σε σχέση με τις ψυχολογικές διαταραχές. Σε μια συγχρονική μελέτη ενηλίκων στις Η.Π.Α., ο Lorpinzi κι οι συνεργάτες του (2014),

έδειξαν ότι ο συνδυασμός των υγιεινών συνηθειών, συμπεριλαμβανομένης της φυσικής δραστηριότητας, της υγιεινής διατροφής και του καπνίσματος συσχετίζονται με τα συμπτώματα κατάθλιψης. Τη μεγαλύτερη μείωση στην επίπτωση κατάθλιψης παρουσίασαν τα άτομα (OR:82%) που ακολουθούσαν και τις τρεις υγιείς συμπεριφορές, ενώ ουσιαστική μείωση (OR:67%) της επίπτωσης υπήρξε για όσους ακολούθησαν μόνο δύο εξ αυτών. Άλλη συγχρονική μελέτη 1.612 ασθενών με κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, ανέφερε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα σε ένα σύνολο ανθυγιεινών συμπεριφορών και άγχους και κατάθλιψης (Bonnet *et al.*, 2005). Επίσης, οι ασθενείς με καταθλιπτικά ή αγχώδη συμπτώματα, ήταν πιο πιθανό να είναι αδρανείς και να έχουν φτωχή διατροφή, σε σύγκριση με μη αγχωτικά ή μη καταθλιπτικά άτομα. Σε πρόσφατη μελέτη Ιρανών, δείχθηκε ότι η προσκόλληση στο γαλακτο-χορτοφαγικό διαιτολόγιο σχετίστηκε προστατευτικά με την κατάθλιψη στις γυναίκες, ενώ το δυτικό πρότυπο διατροφής συσχετίστηκε με αυξημένες πιθανότητες κατάθλιψης στους άντρες (Hosseinzadeh *et al.*, 2015), τέτοια ευρήματα έχουν αποδειχθεί και από προοπτικές μελέτες (Jacka *et al.*, 2011; Sanchez-Villegas *et al.*, 2012). Επιπλέον, σε μια μετα-ανάλυση 13 συγχρονικών μελετών, αποκαλύφθηκε ότι το υγιές πρότυπο διατροφής συσχετίστηκε σημαντικά με 16% μειωμένες πιθανότητες εμφάνισης κατάθλιψης (Lai *et al.*, 2014).

Ποιότητα ζωής και άγχος

Σε μια προσπάθεια εκτίμησης της ποιότητας ζωής, ο Aaronson κι οι συνεργάτες του (1988) πρότειναν πως πρέπει να περιλαμβάνονται τουλάχιστον οι ακόλουθοι τέσσερις τομείς: 1) φυσική λειτουργική κατάσταση, 2) σωματικά συμπτώματα που σχετίζονται με τη νόσο και τη θεραπεία, 3) ψυχολογική λειτουργία και 4) κοινωνική λειτουργία. Επιπρόσθετοι τομείς που έχουν ιδιαίτερη συσχέτιση με συγκεκριμένους δημογραφικούς, πολιτιστικούς ή κλινικούς πληθυσμούς (π.χ. εικόνα του σώματος, ο ύπνος, κλπ.), ενδέχεται μερικές φορές να χρειάζεται να συμπεριληφθούν για να αυξηθεί το εύρος κάλυψης της αξιολόγησης (Aaronson, 1989). Δεδομένα για τη συσχέτιση ποιότητας ζωής και άγχους, μπορούμε να εξάγουμε από επιδημιολογικές μελέτες, μέσω δεικτών που περιλαμβάνουν

υποκειμενική εκτίμηση της φυσικής και συναισθηματικής υγείας, της ψυχοκοινωνικής λειτουργίας και της οικονομικής εξάρτησης (Regier *et al.*, 1988; Kessler *et al.*, 1994 & Markowitz *et al.*, 1989). Κλινικές μελέτες που έγιναν χρησιμοποιώντας ειδικά σχεδιασμένα όργανα, αντιπροσωπεύουν τη δεύτερη σημαντική πηγή δεδομένων που αφορούν στην ποιότητα ζωής. Αυτά τα όργανα μπορεί να είναι γενικά (δηλ, προσπάθεια μέτρησης πολλών σημαντικών παραμέτρων της ποιότητας ζωής) ή συγκεκριμένα (δηλ, εστιάζοντας σε πτυχές της κατάστασης υγείας που είναι ειδικές για την περιοχή του αρχικού μας ενδιαφέροντος), όπως σε μία ασθένεια (π.χ. διαταραχή πανικού) ή σε έναν πληθυσμό (π.χ. ηλικιωμένοι) ή σε μια λειτουργία (π.χ. ύπνος) ή σε ένα πρόβλημα (π.χ. πόνος) (Guyatt *et al.*, 1993). Το κύριο πλεονέκτημα των γενικών μέτρων είναι ότι επιτρέπουν συγκρίσεις μεταξύ συνθηκών και πληθυσμών. Εν αντιθέσει με τα συγκεκριμένα μέτρα, που αποσκοπούν στην ανίχνευση μικρών, ουσιαστικών αλλαγών σε συγκεκριμένες συνθήκες, στις οποίες τα γενικά μέτρα μπορεί να μην είναι ευαίσθητα.

Η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής έχει συμβάλει στην αναγνώριση της έκτασης και της σοβαρότητας των διαταραχών άγχους. Τόσο οι κλινικές μελέτες, όσο και οι επιδημιολογικές, περιγράφουν σαφώς τη μείωση της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με τις διαταραχές άγχους και υπαινίσσονται πιθανές διαφορές μεταξύ των διαταραχών. Σημαντικοί βαθμοί δυσλειτουργίας μπορεί να βρεθούν και στα άτομα που είναι στο φάσμα των διαταραχών άγχους, ιδιαίτερα της διαταραχής πανικού. Προκαταρκτικές αναφορές, δείχνουν ότι η διαταραχή πανικού και το μετατραυματικό στρες, μπορεί να ασκήσουν βαρύτερο φορτίο στην ποιότητα ζωής συγκριτικά με τις υπόλοιπες διαταραχές άγχους. Αποτελεσματική φαρμακολογική ή ψυχοθεραπευτική θεραπεία δείχνουν βελτίωση στην ποιότητα ζωής σε ασθενείς με διαταραχή πανικού και κοινωνική φοβία.

Κεφάλαιο 7

Στρες

Στην επιστημονική κοινότητα μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει καθολική συμφωνία για τον ορισμό του στρες. Ο McEwen (2007) έθεσε απλά πως: «το στρες είναι μια λέξη που χρησιμοποιείται για να περιγράψει εμπειρίες που προκαλούν, συναισθηματικά και φυσιολογικά». Οι στρεσογόνοι παράγοντες μπορεί να είναι οξείς (π.χ. παρενόχληση) ή χρόνοι (π.χ. πένθος), μικρής έντασης (π.χ. αναμονή στο φανάρι) ή τραυματικοί (π.χ. βίαιη επίθεση) (Wagner, Compas & Howell, 1988). Όμως, για την ύπαρξη της ζωής, απαιτείται η διατήρηση μιας πολύπλοκης δυναμικής ισορροπίας που ονομάζεται ομοιόσταση. Το στρες μπορεί να οριστεί ως μια κατάσταση απειλούμενης ομοιόστασης, η οποία αντισταθμίζεται από προσαρμοζόμενες διαδικασίες συμπεριλαμβανομένων των συναισθηματικών, φυσιολογικών, βιοχημικών και γνωστικών-συμπεριφορικών αντιδράσεων, σε μια προσπάθεια επανάκτησής της (Chrousos, 1992; Sinha, 2001). Αλλόσταση καλείται η κατάσταση δυσομοιόστασης λόγω ανεπαρκών ή υπερβολικών/παρατεταμένων προσαρμοστικών αποκρίσεων, στην οποία το άτομο επιβιώνει υποφέροντας από τις αρνητικές επιπτώσεις της (Charmandari, Tsigos & Chrousos, 2005). Οι αντιδράσεις στο στρες ακολουθούνται πάντα από διαδικασίες επανάκαμψης, που μπορεί να υποβαθμιστούν αν οι στρεσογόνοι παράγοντες είναι σοβαροί, παρατεταμένοι ή ασυνήθιστοι (Koolhaas *et al.*, 2011; Stults-Kolehmainen & Bartholomew, 2012). Όταν η προσαρμοστική ικανότητα αντιμετώπισης του στρες κάθε ατόμου υπερβεί κάποια όρια, θέτει το άτομο σε μεγαλύτερο κίνδυνο ασθενειών (Cohen, Kessler & Gordon, 1997). Ωστόσο, οι Lazarus και Folkman (1984) σε μια γνωστική προσέγγιση της έννοιας, υποστηρίζουν ότι τα άτομα αντιλαμβάνονται το στρες όταν μία πρόκληση ή γεγονός είναι τόσο απειλητικά ή τέτοιας φύσης, που το άτομο αδυνατεί να τα αντιμετωπίσει. Σύμφωνα, μ'αυτή την άποψη αντικειμενικά αιτήματα ή υποκειμενικές εκτιμήσεις μπορεί να επηρεάσουν διαφορετικά υγιείς συμπεριφορές. Αξίζει να σημειωθεί παρόλα αυτά, πως ορισμένοι στρεσογόνοι παράγοντες μπορούν να χαρακτηριστούν ως θετικοί.

Επιπτώσεις του στρες στην υγεία και στη συμπεριφορά

Το ανθρώπινο σώμα και το μυαλό αντιδρούν στο στρες ενεργοποιώντας ένα σύνολο φυσιολογικών και συμπεριφορικών αποκρίσεων, τόσο διαμέσου του κεντρικού νευρικού συστήματος, όσο και των περιφερικών προσαρμοστικών απαντήσεων, οι οποίες αν είναι ανεπαρκείς ή υπερβολικές ή/και παρατεταμένες μπορεί να έχουν επιπτώσεις στην ανάπτυξη της προσωπικότητας και της συμπεριφοράς και αρνητικές επιπτώσεις σε φυσιολογικές λειτουργίες, όπως η ανάπτυξη, ο μεταβολισμός, η κυκλοφορία, η αναπαραγωγή και το ανοσοποιητικό σύστημα (Habib , Gold & Chrousos, 2001; Chrousos & Gold, 1992). Το ψυχολογικό στρες έχει επιβλαβή επίδραση σ' ένα ευρύ φάσμα σωματικής και ψυχικής υγείας. Έντονα εμπλέκεται στην παθογένεια της στεφανιαίας νόσου (Rozanski, Blumenthal & Kaplan, 1999) και της επίπτωσης των οξέων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου (Rosengren *et al.*, 2004). Άτομα με αυξημένο στρες είναι λιγότερο πιθανό να επιβιώσουν από καρδιαγγειακά συμβάματα (Kivimaki *et al.*, 2002). Οι επιπτώσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα είναι εδραιωμένες (Segerstrom & Miller, 2004) κι άτομα με υψηλά επίπεδα στρες είναι περισσότερο επιρρεπή σε λοιμώξεις (Cohen, Tyrrell & Smith, 1991). Κατά τη διάρκεια περιόδων αδικαιολόγητου στρες επηρεάζονται και λειτουργίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (Sapolsky, 1999; Woolley, Gould & McEwen, 1990). Πράγματι το χρόνιο στρες συνδέεται με ψυχικά συμπτώματα όπως η άνοια (Sandi, 2004), η γνωστική δυσλειτουργία κι η υπερκόπωση (Theorell-Haglow, Lindberg & Janson, 2006; Hasler *et al.*, 2005; Cho *et al.*, 2012). Επιπλέον το στρες με την πάροδο του χρόνου, σχετίζεται με φθίνουσα φυσική λειτουργία (Cheng *et al.*, 2000) και αύξηση της κοιλιακής παχυσαρκίας (Siervo, Wells & Cizza, 2009; Holmes, Ekkakakis & Eisenmann, 2010; Ogden *et al.*, 2012) συμβάλλοντας έτσι στην εμφάνιση καρδιομεταβολικών διαταραχών. Άλλος πιθανός παράγοντας είναι η διαταραγμένη υγεία/τρόπος ζωής κι οι δυσπροσαρμοστικές συμπεριφορές, όπως η μειωμένη άσκηση και φυσική δραστηριότητα που οδηγούν σε καθιστική ζωή (Hamer, 2012). Επίσης, καθυστέρηση αποκατάστασης από την άσκηση (Stults-Kolehmainen & Bartholomew, 2012) καθώς και εξασθένηση προσαρμογών τόσο του νευρικού όσο και του μυϊκού συστήματος, παρατηρούνται σε περιπτώσεις χρόνιου στρες (Bartholomew *et al.*, 2008;

Stranahan, Khalil & Gould, 2006;). Δεν είναι διόλου παράξενο συνεπώς, πως από τα άτομα με υψηλό στρες μπορούν να προκύψουν τα μεγαλύτερα έξοδα υγειονομικής περίθαλψης (Tucker & Clegg, 2002).

Κεφάλαιο 8

Ερωτηματολόγιο DASS

Το DASS είναι ένα αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο 42 ερωτήσεων που σχεδιάστηκε για να μετρά το μέγεθος των τριών αρνητικών καταστάσεων: κατάθλιψη, άγχος και στρες. Το DASS-κατάθλιψη επικεντρώνεται σε αναφορές χαμηλής διάθεσης, κινήτρων και αυτοεκτίμησης, το DASS-άγχος στη φυσιολογική διέγερση, αντιληπτό πανικό και φόβο και το DASS-στρες στην ένταση και ευερεθιστότητα. Οι απαντήσεις αφορούν στην τελευταία εβδομάδα κι οι επιλογές είναι σε κλίμακα 4 βαθμίδων. Σε έντυπη μορφή βρίσκονται τα συνολικά αποτελέσματα για κάθε υποκλίμακα κι όσο υψηλότερες είναι οι τιμές τόσο αυξάνεται η σοβαρότητα της κατάθλιψης ή του άγχους ή του στρες. Το DASS-21 ουσιαστικά αποτελεί τη σύντομη εκδοχή του DASS, καθώς χρειάζονται μόλις 5 με 10 λεπτά για τη συμπλήρωσή του. Για τον υπολογισμό των βαθμολογιών, πολλαπλασιάζοντας με το 2 βρίσκουμε τα αντίστοιχα σκορ για το DASS. Το συγκεκριμένο εργαλείο έχει υψηλό βαθμό αξιοπιστίας (από 0,96 έως 0,97 για την κατάθλιψη, 0,84 έως 0,92 για το άγχος & 0,90 έως 0,95 για το στρες) (Lovibond & Lovibond, 1995; Brown *et al.*, 1997; Antony *et al.*, 1998; Clara, 2001; Page *et al.*, 2007). Υπάρχουν αποδείξεις πως οι κλίμακες είναι σταθερές με την πάροδο του χρόνου (Brown *et al.*, 1997) και ανταποκρινόμενες στη θεραπεία που απευθύνεται σε προβλήματα διάθεσης (Ng *et al.*, 2007). Έχουν βρεθεί αποδείξεις για την κατασκευή (Lovibond & Lovibond, 1995) και την συγκλίνουσα εγκυρότητά του (Crawford & Henry, 2003) στις υποκλίμακες του άγχους και της κατάθλιψης, τόσο στο DASS, όσο και στη σύντομη εκδοχή του. Οι κλινικές ιδιότητες του ερωτηματολογίου εξετάστηκαν στο γενικό και κλινικό πληθυσμό, συμπεριλαμβανομένου ασθενών που νοσούν από χρόνιο πόνο (Taylor *et al.*, 2005),

εμφραγματίες (Lovibond & Lovibond , 1995), ψυχιατρικούς (Ng *et al.*, 2007) και εξωτερικούς ασθενείς (Lovibond & Lovibond, 1995).

Για την ολοκληρωμένη αξιολόγηση της ψυχοπαθολογίας, είναι απαραίτητη η ακριβής εκτίμηση της διάθεσης. Η εφαρμογή ενός έγκυρου ερωτηματολογίου είναι πιθανό να βοηθήσει, αξιολογώντας τη διαταραχή της διάθεσης και μειώνοντας την πιθανότητα ενός κλινικού να αποτύχει να αναγνωρίσει αυτά τα προβλήματα (Haggman *et al.*, 2004). Ποικιλία ερωτηματολογίων αξιολογούν τη διάθεση διαμέσου σωματικών στοιχείων, όπως: προβλήματα ύπνου, απώλεια όρεξης, τα οποία αντανακλούν την παρούσα κατάσταση του ασθενούς κι όχι κάποια διαταραχή διάθεσης. Το DASS αναπτύχθηκε, εξαιρούμενο σωματικών στοιχείων για να οδηγήσει στο πρόβλημα στοχευμένα, παρέχοντας στους κλινικούς μια ακριβή εκτίμηση των συμπτωμάτων άγχους, στρες και κατάθλιψης των ασθενών τους.

Περιορισμοί στη χρήση του DASS είναι συγκεκριμένες ομάδες ασθενών (παιδιά, άτομα με καθυστέρηση, υπό φαρμακευτική αγωγή ασθενείς) που μπορεί να συναντήσουν δυσκολία στην κατανόηση του ερωτηματολογίου ή η συμπλήρωση του να ενέχει σφάλματα. Έχει μεταφραστεί για τους μη αγγλόφωνους ασθενείς σε 25 γλώσσες. Το DASS αποτελεί εργαλείο διαλογής και δεν υποκαθιστά μια ολοκληρωμένη ψυχολογική εκτίμηση, έτσι δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί σα μέσο διάγνωσης για καμιά διακριτή διαταραχή. Είναι σημαντικό να σημειωθεί πως οι βαθμολογίες του DASS βασίζονται στις μέσες τιμές του πληθυσμού, σε μεγάλα και ετερογενή δείγματα. Έτσι, μια ατομική βαθμολογία αντανακλά πόσο μακριά τοποθετείται από τη μέση τιμή του πληθυσμού. Όσο πιο μακριά από τη μέση τιμή, τόσο πιο σοβαρά είναι τα συμπτώματα. Σε τέτοιες περιπτώσεις συνίσταται η παραπομπή σε εξειδικευμένους συναδέλφους με εμπειρία στις διαταραχές της διάθεσης.

Κεφάλαιο 9

Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής είναι η διερεύνηση πιθανούς επίδρασης του εκχυλίσματος του λυκίσκου στα επίπεδα άγχους και στρες σε υγιείς άντρες ενήλικες ηλικίας 18 έως 35 ετών.

Κεφάλαιο 10

Μεθοδολογία

10.1 Πλάνο μελέτης

Στην παρούσα μελέτη χορηγήθηκε στους εθελοντές, εκχύλισμα λυκίσκου σε μορφή κάψουλας ως διατροφικό συμπλήρωμα (HOPs Mechalin, Italy), χωρίς καμία αλλαγή στις διατροφικές τους συνήθειες, με σκοπό τη μείωση άγχους και στρες. Κάθε συμμετέχων συμφώνησε οικειοθελώς και ενυπογράφως, πως συναινεί να μετάσχει εθελοντικά στην κλινική μελέτη, αφού είχε προηγηθεί η σχετική ενημέρωση για τα στάδια της μελέτης που θα ακολουθούσαν σε συμφωνία με το εγκεκριμένο πρωτόκολλο (όπως αυτό εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου).

10.2 Πληθυσμός μελέτης & παρέμβαση με το διατροφικό συμπλήρωμα HOPs

Σε τυχαίο δείγμα N= 148 υγιών νεαρών ενηλίκων ανδρών, δόθηκε προς συμπλήρωση το ερωτηματολόγιο DASS21 μεταφρασμένο και σταθμισμένο για τον ελληνικό πληθυσμό. Από τα άτομα που συμπλήρωσαν το παραπάνω ερωτηματολόγιο, επιλέχθηκαν 60, με σκορ τουλάχιστον ήπιας συμπτωματολογίας για τη συμμετοχή στη μελέτη παρέμβασης με το εκχύλισμα λυκίσκου HOPs (Mechalin, Italy). Η μελέτη ήταν διπλά τυφλή και ελεγχόμενη με εικονικό σκεύασμα (placebo), το οποίο περιείχε αλεύρι, έτσι ώστε για 4 εβδομάδες μια ομάδα 20 ατόμων έλαβε το διατροφικό συμπλήρωμα HOPs (Mechalin, Italy) και μια ομάδα 19 ατόμων έλαβε το placebo. Το διατροφικό συμπλήρωμα εκχυλίσματος λυκίσκου και το placebo χορηγήθηκαν σε ημερήσια δόση δύο κάψουλων (κάθε κάψουλα περιείχε 0,20gr εκχυλίσματος λυκίσκου ή αλεύρι) το βράδυ προ ύπνου. Όλοι οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να απαντήσουν στο ίδιο ερωτηματολόγιο DASS21 στην αρχή και το τέλος της παρέμβασης της μελέτης.

10.3 Κριτήρια εισαγωγής

A) ηλικία 18 ετών έως 35 ετών

Β) δυνατότητα ενυπόγραφης συγκατάθεσης για εθελοντική συμμετοχή στη μελέτη

10.4 Κριτήρια αποκλεισμού

Α) ηλικία < 18 ετών ή > 35 ετών

Β) αδυναμία χορήγησης ενυπόγραφης συγκατάθεσης εθελοντική συμμετοχή στη μελέτη

Γ) υπάρχοντα νοσήματα που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τους στόχους της μελέτης (π.χ. νεοπλάσματα, διαταραχές θυρεοειδούς, συνδρόμο Cushing, διαγνωσμένη κατάθλιψη ή άλλες ψυχιατρικές διαταραχές υπό θεραπεία, κ.α.)

Δ) λήψη φαρμάκων ή/και σκευασμάτων που κατά την κρίση των ερευνητών της μελέτης μπορεί να επηρεάσουν τους στόχους της μελέτης (π.χ. φάρμακα/σκευάσματα για απώλεια βάρους, αντικαταθλιπτικά, αγχολυτικά, κορτικοειδή, στερεοειδή, β-αποκλειστές κ.α.)

Ε) ασθενείς με ηλεκτρονικά εμφυτεύματα (π.χ. βηματοδότες) ή μεταλλικές προσθέσεις (π.χ. λόγω ορθοπεδικών επεμβάσεων)

ΣΤ) γνωστή αλλεργία στο λυκίσκο ή στο εκχύλισμα λυκίσκου

Ζ) χρήση ναρκωτικών ουσιών ή κατάχρηση αλκοόλ

10.5 Ερωτηματολόγια μελέτης

Για τη στρατολόγηση των εθελοντών στη μελέτη, χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο DASS21. Το ερωτηματολόγιο αυτό, περιλαμβάνει ερωτήσεις που αφορούν σε 3 ξεχωριστές κατηγορίες συμπτωμάτων σε τυχαία σειρά: στρες, άγχος, κατάθλιψη. Κάθε απάντηση στις ερωτήσεις έχει κλίμακα από το 0 έως το 3, όπου:

0: Δεν ίσχυσε καθόλου για μένα

1: Ίσχυε για μένα σε έναν ορισμένο βαθμό, ή για μικρό χρονικό διάστημα

2: Ίσχυε για μένα σε έναν ιδιαίτερο βαθμό, ή για μεγάλο χρονικό διάστημα

3: Ίσχυε για μένα πάρα πολύ, ή τις περισσότερες φορές

Η συνολική βαθμολογία (σκορ) για κάθε μία από τις κατηγορίες του ερωτηματολογίου (στρες, άγχος, κατάθλιψη) προέκυψε από το άθροισμα των βαθμών κάθε κατηγορίας πολλαπλασιαζόμενο επί 2. Η σοβαρότητα της βαθμολογίας (σκορ) προκύπτει ως εξής:

	Φυσιολογική	Ήπια	Μέτρια	Σοβαρή	Εξαιρετικά Σοβαρή
Στρες	0-14	14-18	18-26	26-34	34-42
Άγχος	0-7	7-9	9-14	14-19	19-42
Κατάθλιψη	0-9	9-13	13-20	20-27	27-42

10.6 Ανθρωπομετρικές Μετρήσεις

Όλοι οι συμμετέχοντες μετρήθηκαν ως προς το βάρος τους με ζυγό ακριβείας και σφάλμα οργάνου $\pm 0,1\text{kg}$ και ως προς το ύψος τους με αναστημόμετρο και σφάλμα οργάνου $\pm 0,1\text{cm}$ (ελαφρύ ρουχισμό, χωρίς παπούτσια, νηστικοί).

10.7 Μετρήσεις Σύστασης Σώματος

Η σύσταση σώματος εκτιμήθηκε μέσω βιοηλεκτρικής εμπέδησης δύο συχνοτήτων με το λιπομετρητή BIA-ACC (Biotekna Srl. Venice, Italy). Οι τιμές που αξιολογήσαμε στη μελέτη είναι το % σωματικό λίπος (%BF), η % οστική μάζα (%bone mass), η μυϊκή μάζα των σκελετικών μυών (SK, skeletal muscle mass), ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI), το % συνολικό υγρό σώματος (%BW), το % εξωκυττάριο υγρό

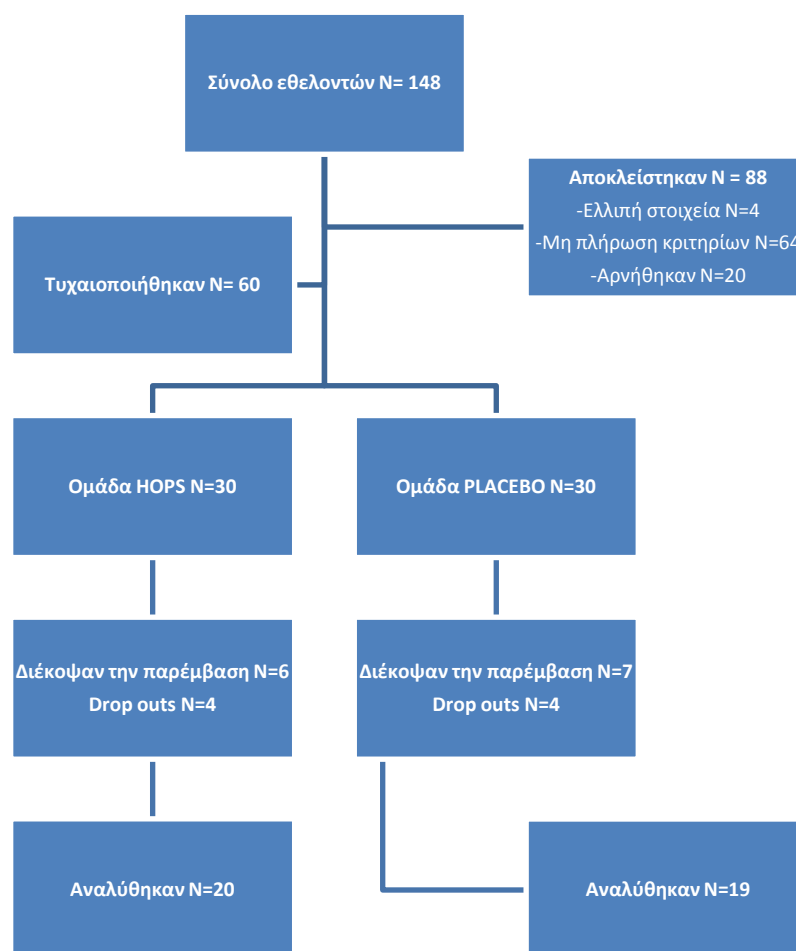
(%ECW), το % ενδοκυττάριο υγρό (%ICW). Σύμφωνα με αυτή τη μέθοδο, η μέτρηση της σύστασης σώματος πραγματοποιείται με χρήση δύο συχνοτήτων (bi-frequency method): της τυπικής <<υψηλής συχνότητας>> (50kHz) η οποία συνδυάζεται με μια <<χαμηλή συχνότητα>> (1,5 kHz) που βελτιώνει την ακρίβεια των μετρήσεων που αφορούν το εξωκυττάριο διαμέρισμα. Οι μετρήσεις αυτές πραγματοποιήθηκαν στην αρχή της μελέτης πριν από την παρέμβαση καθώς και στο τέλος της παρέμβασης. Η συγκεκριμένη μέθοδος είναι μη επεμβατική και δεν ενέχει κινδύνους ακτινοβολίας για τους συμμετέχοντες. Ωστόσο, άτομα με ηλεκτρονικά εμφυτεύματα (π.χ. βηματοδότες) ή μεταλλικές προσθέσεις δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη λόγω παρεμβολής των ξένων αυτών σωμάτων στις μετρήσεις με τη μέθοδο της βιοηλεκτρικής εμπέδησης. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με τον συμμετέχοντα σε ύπτια θέση και την τοποθέτηση αυτοκόλλητων ηλεκτροδίων μιας χρήσης στα άνω και κάτω άκρα. Το πρώτο από αυτά τα ηλεκτρόδια τοποθετήθηκε στη ραχιαία επιφάνεια της δεξιάς άκρας χείρας πάνω από το τρίτο μετακάρπιο οστό και το δεύτερο ηλεκτρόδιο περίπου 5 cm κεντρικά στην περιοχή του καρπού. Δύο επιπλέον ηλεκτρόδια τοποθετήθηκαν στο δεξιό άκρο, ώστε το 1ο από αυτά να τοποθετηθεί στη ραχιαία επιφάνεια του δεξιού άκρου ποδός πάνω από το 3ο μετατάρσιο οστό και το 2ο ηλεκτρόδιο περίπου 5 cm κεντρικά στην περιοχή του ταρσού.

Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν πρωινή ώρα, μεταξύ 8.00 και 11.30 π.μ., μετά από ολονύχτια νηστεία και αποφυγή καφέ και καπνίσματος.

10.8 Τυχαιοποίηση-Τυφλοποίηση

Η τυχαιοποίηση των εθελοντών στις δύο ομάδες παρέμβασης πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια ειδικού λογισμικού από τη διεύθυνση <http://www.randomization.com/>. Η κατανομή των εθελοντών ήταν τυφλή, και ως προς τον εθελοντή και ως προς τον ερευνητή (διπλά τυφλή).

10.9 Σχεδιάγραμμα στρατολόγησης εθελοντών



10.9 Στατιστική Ανάλυση

Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις παραραμέτρων πριν και μετά την περίοδο χορήγησης με τη χρήση ερωτηματολογίων, ανθρωπομετρήσεων και βιοηλεκτρικής εμπέδησης. Στη συνέχεια, δημιουργήθηκαν οι συνεχείς μεταβλητές διαφορών πριν-μετά του μέσου όρου καθώς και οι κατηγορικές μεταβλητές με τιμές (αύξηση ή μείωση) των 2 μετρήσεων κάθε παραμέτρου.

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης βασίστηκε στην μηδενική υπόθεση H_0 : επίδραση των σκευασμάτων (διατροφικό συμπλήρωμα HOPs και εικονικό σκεύασμα) στις παραμέτρους Βάρος, BMI, FM, TBW, EBW,

DASS21, Anxiety, Stress & Depression. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται παρακάτω με τη χρήση περιγραφικών στατιστικών μέτρων (μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση) πριν και μετά ανά ομάδα και οι κατηγορικές παρουσιάζονται ως συχνότητες σε πίνακες και γραφήματα των μορφών bar chart. Ο έλεγχος των υποθέσεων για τη σύγκριση των μέσων όρων των τιμών από τις μετρήσεις της μελέτης πραγματοποιήθηκε περιγραφικά με παρατηρήσεις των διαγραμμάτων, και επαγωγικά με τη χρήση Independent t-tests. Η διερεύνηση στατιστικής σημαντικότητας βασίστηκε σε αμφίπλευρους ελέγχους (Sig-2 tails) με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%. Οι αναλύσεις έγιναν με το στατιστικό πακέτο SPSS 21 (Statistical Package for Social Sciences).

Κεφάλαιο 11

Αποτελέσματα

Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζονται ο αριθμός και τα ποσοστά των εθελοντών που ολοκλήρωσαν επιτυχώς την παρέμβαση και αναλύθηκαν, κατανομημένα στην ομάδα παρέμβασης (HOPS) και εικονικού σκευάσματος (PLACEBO).

Πίνακας 1. Πλήθος και ποσοστά εθελοντών		
	Πλήθος	Ποσοστά (%)
PLACEBO	19	48,7%
HOPS	20	51,3%
TOTAL	39	100,0%

Στον **Πίνακα 2** παρουσιάζονται τα βασικά ανθρωπομετρικά στοιχεία του δείγματος της μελέτης, σε κάθε μία από τις δύο ομάδες παρέμβασης (HOPS και PLACEBO) πριν και μετά την παρέμβαση.

Χαρακτηριστικά	Πίνακας 2. Βασικά ανθρωπομετρικά στοιχεία των ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη παρέμβασης με το διατροφικό συμπλήρωμα HOPs		
	PLACEBO N=19	HOPS N=20	
	Mean ±Std. Dev	Mean ±Std. Dev	P
Ηλικία (έτη)	25,26±5,33	26,50±5,73	1,000
Βάρος _{πριν} (κιλά)	79,57±13,29	77,87±11,28	0,553
Βάρος _{μετά} (κιλά)	79,07±14,30	77,75±10,99	
ΔΜΣ _{πριν} (kg/m ²)	25,67±3,91	25,00±3,06	0,527
ΔΜΣ _{μετά} (kg/m ²)	25,51±4,25	24,95±2,85	

Δεν παρατηρείται στατιστική διαφορά σε κανένα από τα βασικά ανθρωπομετρικά στοιχεία των εθελοντών, σύμφωνα με την παραδοχή του επιπέδου της στατιστικής σημαντικότητας, δηλαδή η πιθανότητα να μην έχει επιδράσει η παρέμβαση $p < 0.05$ (5%) με τη μέθοδο Pearson Correlation & Independent t-test.

Χαρακτηριστικά	Πίνακας 3. Αποτελέσματα των αυτό- αναφερόμενων ερωτηματολογίων πριν και μετά την παρέμβαση				
	PLACEBO N=19		HOPS N=20		
	Mean ±Std. Dev	P	Mean ±Std. Dev	P	P
DASS21 _{πριν}	48,11±19,74	0,001	50,45±16,21	0,001	0,687
DASS21 _{μετά}	40,42±15,83		30,90±10,66		0,036
Depression _{πριν}	15,26±9,53	0,001	16,20±8,36	0,001	0,746
Depression _{μετά}	13,05±7,28		9,90±6,43		0,160
Anxiety _{πριν}	11,58±7,56	0,001	11,75±7,63	0,001	0,944
Anxiety _{μετά}	9,47±6,07		7,60±4,33		0,272
Stress _{πριν}	21,26±6,57	0,001	22,50±5,98	0,001	0,542
Stress _{μετά}	17,89±6,34		13,00±3,28		0,006

Στον **Πίνακα 3**, φαίνεται ότι και στις τρεις επιμέρους παραμέτρους του DASS21 (άγχος, στρες, κατάθλιψη) αλλά και στο DASS21 συνολικά, υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση και στην ομάδα HOPs και στην ομάδα PLACEBO ($p=0.001$). Η ομάδα HOPS παρουσίασε πολύ μεγαλύτερη μείωση (σχεδόν διπλάσια)

συγκριτικά με το PLACEBO, τόσο στα επιμέρους όσο και στο συνολικό σκορ, η οποία είναι και στατιστικά σημαντική για το συνολικό σκορ και το σκορ του στρες και της κατάθλιψης, ενώ πλησίασε τη σημαντικότητα και για το σκόρ του άγχους (**Πίνακας 4** μέθοδος Pearson Correlation & Independent t-test).

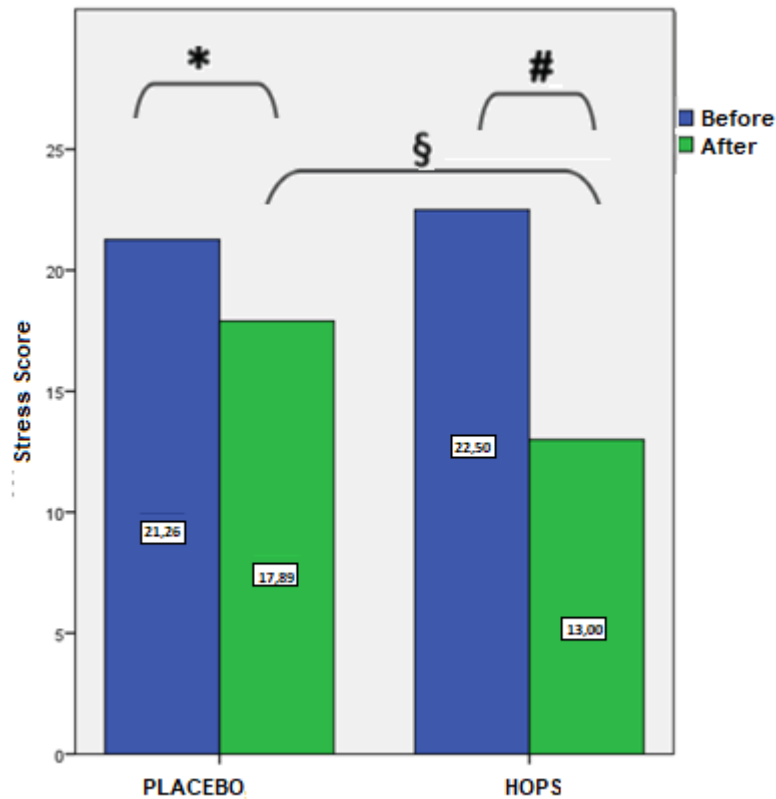
ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Σύγκριση των μεταβολών στα σκορ μετά τη παρέμβαση μεταξύ των ομάδων του HOPS και του PLACEBO			
Χαρακτηριστικά	placebo	hops	P
diff_stress	3,37± 3,47	9,5 ± 3,50	0,001
diff_anxiety	2,11±3,02	4,15 ± 4,26	0,093
diff_depression	2,21± 3,19	6,30 ± 3,13	0,001
diff_DASS21	7,68± 7,46	19,55 ± 7,33	0,001

Ακολούθως, στον **Πίνακα 5** απεικονίζονται τα αποτελέσματα των μετρήσεων από τις αναλύσεις της σύστασης σώματος των συμμετεχόντων (BIA), τα οποία δεν εμφανίζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Χαρακτηριστικά	Πίνακας 5. Αποτελέσματα από τις αναλύσεις σύστασης σώματος των εθελοντών (BIA)		
	PLACEBO N=19	HOPS N=20	
	Mean ±Std. Dev	Mean ±Std. Dev	P
FM _{πριν}	26,56±7,41	26,83±5,92	0,731
FM _{μετά}	26,75±7,03	26,89±5,84	
TBW _{πριν}	54,63±5,59	53,70±3,91	0,423
TBW _{μετά}	54,21±5,01	53,55±4,045	
EBW _{πριν}	41,16±2,06	41,30±1,59	0,291
EBW _{μετά}	40,95±1,68	41,30±1,75	

*FM= Fat Mass, TBW= Total Body Water, ECW= Extra Cellular Water

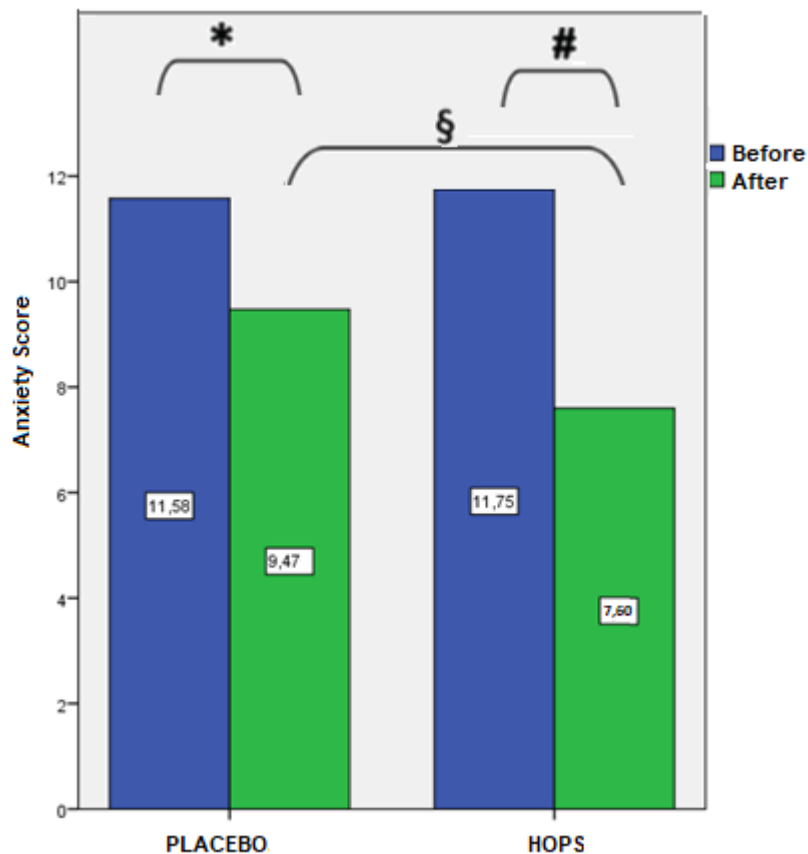
Διάγραμμα 1. Συγκριτική επίδραση του εκχυλίσματος HOPS vs PLACEBO στο Stress Score



Όπου * $p=0,001$ BEFORE vs AFTER παρέμβασης με το PLACEBO, # $p=0,001$ BEFORE vs AFTER παρέμβασης με το HOPS, § $p=0,001$ HOPS vs PLACEBO μεταβολές λόγω παρέμβασης

Από το Διάγραμμα 1, φαίνεται καθαρά ότι η βελτίωση του δείκτη στρες στην ομάδα HOPS ($p=0,001$) είναι περίπου διπλάσια και στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη από αυτήν στην ομάδα PLACEBO ($p=0.001$). Είναι όμως αξιοσημείωτη και επίσης στατιστικά σημαντική η βελτίωση που παρατηρήθηκε και στην ομάδα PLACEBO ($p=0,001$).

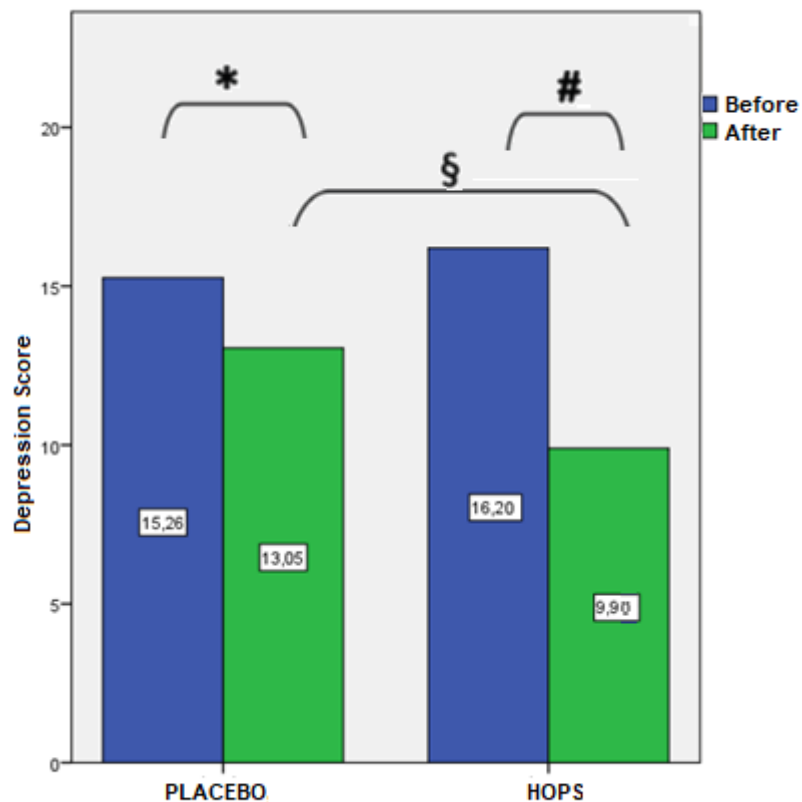
Διάγραμμα 2. Συγκριτική επίδραση του εκχυλίσματος HOPS vs PLACEBO στο Anxiety Score



Όπου * $p=0,001$ BEFORE vs AFTER παρέμβασης με το PLACEBO, # $p=0,001$ BEFORE vs AFTER παρέμβασης με το HOPS, § $p=0,093$ HOPS vs PLACEBO μεταβολές λόγω παρέμβασης

Από το Διάγραμμα 2, φαίνεται καθαρά ότι η βελτίωση του δείκτη άγχους στην ομάδα HOPS ($p=0,001$), ενώ είναι στατιστικά σημαντική και επίσης περίπου διπλάσια σε σχέση με την ομάδα PLACEBO, πλησιάζει αλλά δεν επιτυγχάνει σημαντικότητα ($p=0,093$) σε σχέση με τη στατιστικά σημαντική επίσης βελτίωση που παρατηρήθηκε στην ομάδα PLACEBO ($p=0,001$).

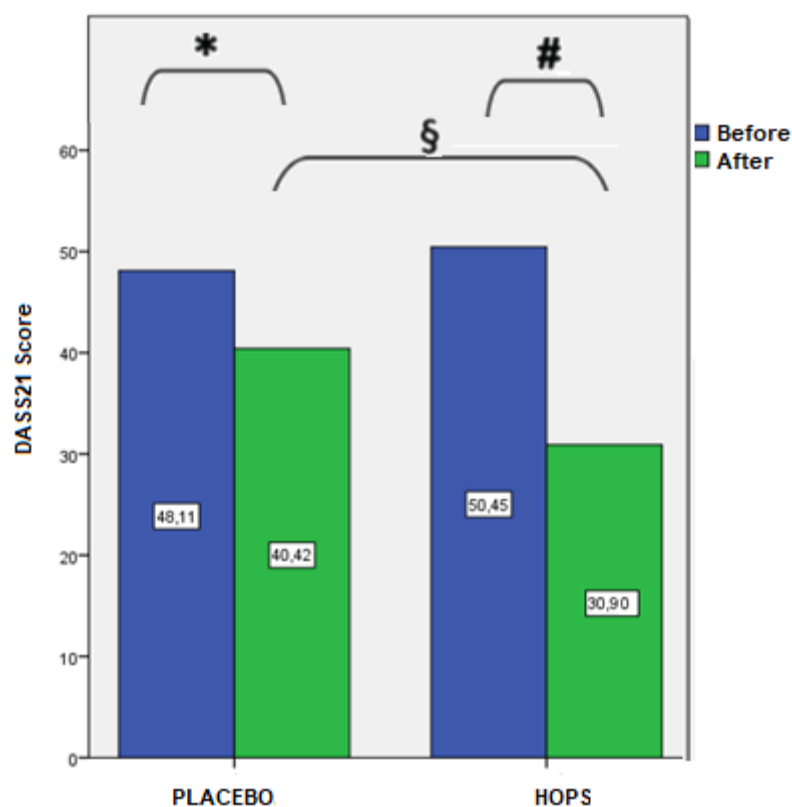
Διάγραμμα 3. Συγκριτική επίδραση του εκχυλίσματος HOPS vs PLACEBO στο Depression Score



Όπου * $p=0,001$ BEFORE vs AFTER παρέμβασης με το PLACEBO, # $p=0,001$ BEFORE vs AFTER παρέμβασης με το HOPS, § $p=0,001$ HOPS vs PLACEBO μεταβολές λόγω παρέμβασης

Από το Διάγραμμα 3, φαίνεται καθαρά ότι η βελτίωση του δείκτη στρες στην ομάδα HOPS ($p=0,001$) είναι περίπου διπλάσια και στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη από αυτήν στην ομάδα PLACEBO ($p=0,001$). Είναι όμως αξιοσημείωτη και επίσης στατιστικά σημαντική η βελτίωση που παρατηρήθηκε και στην ομάδα PLACEBO ($p=0,001$).

Διάγραμμα 4. Συγκριτική επίδραση του εκχυλίσματος HOPS vs PLACEBO στο DASS21 Score



Όπου * $p=0,001$ BEFORE vs AFTER παρέμβασης με το PLACEBO, # $p=0,001$ BEFORE vs AFTER παρέμβασης με το HOPS, § $p=0,001$ HOPS vs PLACEBO μεταβολές λόγω παρέμβασης

Από το Διάγραμμα 4, φαίνεται καθαρά ότι η βελτίωση του συνολικού δείκτη DASS21 στην ομάδα HOPS ($p=0,001$) είναι περίπου διπλάσια και στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη από αυτήν στην ομάδα PLACEBO ($p=0,001$). Είναι όμως αξιοσημείωτη και επίσης στατιστικά σημαντική η βελτίωση που παρατηρήθηκε και στην ομάδα PLACEBO ($p=0,001$).

Κεφάλαιο 12

Συζήτηση

Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα της μελέτης παρέμβασης που πραγματοποιήθηκε με το εκχύλισμα του λυκίσκου και το εικονικό σκεύασμα σε άντρες νεαρούς ενήλικες, μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι μετά την παρέμβαση, η λήψη του εκχυλίσματος λυκίσκου οδήγησε σε μεγάλη βελτίωση του σκορ στο αυτοαναφερόμενο ερωτηματολόγιο DASS21, καθώς και στα επιμέρους στοιχεία του, άγχος, στρες και κατάθλιψη. Είναι αξιοσημείωτο ότι σημαντική βελτίωση και στο συνολικό και στα επιμέρους σκορ επέτυχε και το εικονικό σκεύασμα, δείχνοντας ότι το λεγόμενο και αναμενόμενο «placebo effect» ήταν αρκετά ισχυρό στη μελέτη μας. Η βελτίωση όμως που επιτεύχθηκε με το χορήγηση HOPs ήταν περίπου διπλάσια συγκριτικά με τη χορήγηση εικονικού σκευάσματος για όλα τα σκορ, και ισχυρά στατιστικά σημαντική για το συνολικό DASS21 σκορ και τα σκορ στρες και κατάθλιψης, ενώ για το σκορ άγχους πλησίασε την σημαντικότητα. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν προηγούμενη μας μελέτη σε πληθυσμό νεαρών γυναικών, όπου επίσης παρατηρήσαμε μεγάλες και στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στο συνολικό DASS21 και τα επιμέρους σκορ με τη χορήγηση HOPs συγκριτικά με το PLACEBO (Κυρου *et al.*, 2017). Άρα, το εκχύλισμα του λυκίσκου αποτελεί μια δραστική ουσία που επιφέρει δυνητικά σημαντικές αλλαγές στα ψυχομετρικά δεδομένα που ερευνήθηκαν κι αξίζει περισσότερη έρευνα για την εξακρίβωση του μηχανισμού δράσης του και την τελική κυκλοφορία του ως φυσικού σκευάσματος έναντι των προαναφερθέντων ψυχολογικών καταστάσεων που μαστίζουν ενήλικες της εποχής μας.

Η βελτίωση των επιπέδων άγχους, στρες και κατάθλιψης καθώς και του DASS21 στην παρούσα μελέτη, μπορεί να εξηγηθεί μέσω δύο πιθανών μηχανισμών. Πρώτα, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, ο λυκίσκος επιδρά στη σεροτονίνη και μελατονίνη, δύο νευροδιαβιβαστές οι οποίοι εμπλέκονται στη ρύθμιση του κικκάδιου ρυθμού και κατ' επέκταση στη ρύθμιση του ύπνου και της διάθεσης (Zanoli & Zavatti, 2008). Κατ'αυτόν τον τρόπο, η βελτίωση του ύπνου (σε ποσότητα και ποιότητα) εικάζεται ότι οδηγεί σε καλύτερη λειτουργία του Αυτόνομου

Νευρικού Συστήματος κάτι που επιβεβαιώνεται και διαμέσου του ερωτηματολογίου DASS21. Πρόσφατες μελέτες συσχετίζουν τη μικρή διάρκεια ύπνου με διαταραχές στη λειτουργία του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος κι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των συμπτωμάτων αϋπνίας και διαταραγμένης μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας κυρίως στα παιδιά, (Rodriguez-Colon *et al.*, 2015). Έτσι, αποδεχόμενοι ότι η αντικειμενική μέτρηση της διάρκειας ύπνου είναι αντιπροσωπευτική των επιπέδων στρες, άγχους και κατάθλιψης, μπορούμε να καταλήξουμε στο συμπέρασμα ότι με τη βελτίωση του ύπνου, ουσιαστικά θα βελτιωθούν και αυτές οι παράμετροι. Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη δεν έγινε καταγραφή της διάρκειας ύπνου των εθελοντών (υποκειμενική ή αντικειμενική) παρά μόνο όταν ρωτήθηκαν αν παρατήρησαν κάποια διαφορά στις συνήθειες του ύπνου τους, μερικοί ανέφεραν ευκολότερη και γρηγορότερη έλευση του ύπνου.

Ο δεύτερος πιθανός μηχανισμός επίδρασης του λυκίσκου είναι μέσω των πικρών οξέων του κι ιδιαίτερα των α-ισο-οξέων του. Είναι γνωστό ότι το χρόνιο στρες συσχετίζεται με αυξημένους δείκτες φλεγμονής και συμβάλει στην εγκατάσταση φλεγμονωδών νόσων (Elenkov & Chrousos, 2002, Sternberg, 2001). Μελέτη του 2009, έδειξε πως η 8-πρενυλναριγενίνη αναστέλλει τη σύνθεση προσταγλανδινών που ευθύνονται για την ανάπτυξη φλεγμονής (Paoletti *et al.*, 2009), ενώ πολλές μελέτες έχουν αποδείξει πως η ξανθοουμόλη, αναστέλλει την απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου, εμποδίζοντας κατ'αυτόν τον τρόπο τη δημιουργία των ελευθέρων ριζών που συντελούν στη δημιουργία φλεγμονής (Mladenka *et al.*, 2010).

Είναι σημαντικό να αναφερθεί, ότι κανείς από τους εθελοντές που συμμετείχαν στις δυο ομάδες μελέτης δεν ανέφερε σημαντικές παρενέργειες για το διάστημα της παρέμβασης. Αντίθετα, κάποιοι από τους συμμετέχοντες, ανέφεραν και βελτίωση στην ποιότητα ζωής τους, όπως διακοπή καπνίσματος και αύξηση της φυσικής δραστηριότητας. Δεν παρατηρήθηκε όμως σημαντική μεταβολή στο βάρος ή στους δείκτες σύστασης σώματος που μετρήθηκαν στη μελέτη μας, αν και σε μια πρόσφατη μελέτη σε υπέρβαρα άτομα το εκχύλισμα λυκίσκου φάνηκε να επιτυγχάνει μικρή μείωση του βάρους (Morimoto-Kobayashi *et al.*, 2016).

Εν κατακλείδι, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που δείχνει ότι η χορήγηση για 4 εβδομάδες ενός εμπορικού ξηρού εκχυλίσματος λυκίσκου μειώνει σημαντικά τα επίπεδα άγχους, στρες και κατάθλιψης, σε πληθυσμό υγιών κατά τα άλλα νεαρών ενηλίκων ανδρών, οι οποίοι είχαν τουλάχιστον ήπια συμπτωματολογία. Σε όσες προηγούμενες μελέτες έχουν συμπεριληφθεί άντρες, η παρέμβαση αφορούσε σε συνδυασμό δράσης βαλεριάνας και λυκίσκου παράλληλα, όσον αφορά στις διαταραχές του ύπνου, οπότε είναι αδύνατη να διακριθεί η μεμονωμένη δράση του. Τέλος, στις μελέτες που συμμετείχαν και τα δύο φύλα, ο λυκίσκος περιεχόταν υπό μορφή ροφήματος, οπότε είναι άγνωστο αν τα αποτελέσματα οφείλονται στο λυκίσκο αποκλειστικά ή σε αλληλεπίδραση ή συνέργεια με άλλο συστατικό του ροφήματος (Morimoto-Kobayashi *et al.*, 2016). Πιο μακροχρόνιες μελέτες απαιτούνται για την επιβεβαίωση της δραστηριότητας και της ασφάλειας αυτής της παρέμβασης.

Κεφάλαιο 13

Βιβλιογραφία

Abdou AM, Higashiguchi S, Horie K et al: Relaxation and immunity enhancement effects of gamma-aminobutyric acid (GABA) administration in humans. *Biofactors*, 2006; 26(3): 201–8

Abramson, L. Y., Metalsky, G. I., & Alloy, L. B. Hopelessness depression: A theory-based subtype of depression. *Psychological Review*, 1989; 96, 358-372.

Abramson, L. Y., Alloy, L. B., Hankin, B. L., Haefel, G. J., MacCoon, D., & Gibb, B. E. Cognitive vulnerability-stress models of depression in a self-regulatory and psychobiological context. In I. H. Gotlib & C. L. Hammen (Eds), *Handbook of depression* (2nd ed.). New York, 2002, Guilford Press

Aguera L, Failde I, Cervilla JA, et al; Medically unexplained pain complaints are associated with underlying unrecognized BMC Fam Pract. 2010 Mar 31;17

American Psychiatric Association's Annual Meeting, 2012, Philadelphia, Pennsylvania

Angold, A., Costello, E. J., & Erkanli, A. Comorbidity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 1999; 40, 57–87.

Andreatini R, Sartori VA, Seabra ML, Leite JR: sEffect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study. *Phytother Res*, 2002; 16(7): 650–54

Antony MM et al. *Psychol Assess*. 1998, 10: 176–181.

Aaronson NK, Bullinger M, Ahmedzai S: A modular approach to quality-of-life assessment in cancer clinical trials. *Recent Results Cancer Res* 1988; 111:231–249

Aaronson NK: Quality of life assessment in clinical trials: methodologic issues. *Control Clin Trials* 1989; 10(4 suppl): 195S–208S

Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981; 213:220–222.

Bakhshaie J, Zvolensky MJ, Goodwin RD. Cigarette smoking and the onset and persistence of depression among adults in the United States: 1994–2005. *Compr Psychiatry* 2014, 60:142–148.

Balderer G, Borbely AA: Effect of valerian on human sleep. *Psychopharmacology [Berl]*, 1985; 87: 406–9

Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. 2005; 19:567–596.

Barnes, J., Anderson, L., Phillipson, J. (Eds.), 2002. *Herbal Medicines: A Guide for Health Care Professionals*. Pharmaceutical Press, London.

Barlow DH, Gorman JM, Shear M, Woods SW. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*. 2000; 283:2529–2536

Barlow, DH. *Clinical Handbook of Psychological Disorders : A Step-By-Step Treatment Manual*. 5th Ed.. The Guilford Press; New York, NY: 2014.

Bar-Sela G, Danos S, Visel B, Mashiach T, Mitnik I. The effect of complementary and alternative medicine on quality of life, depression, anxiety, and fatigue levels among cancer patients during active oncology treatment: phase II study. *Support Care Cancer* 2014, 23:1979–85.

Bartholomew JB, Stults-Kolehmainen MA, Elrod CC, et al. Strength gains after resistance training: the effect of stressful, negative life events. *J Strength Cond Res*. 2008; 22(4):1215–21.

Beck, A. T. Cognitive models of depression. *Journal of Cognitive Psychotherapy: An International Quarterly*, 1987; 1, 5-37

Beddington J., Cooper CL., Field J., Goswami U., Huppert FA., Jenkins R., et al. The mental wealth of nations. *Nature*. 2008; 455, 1057–1060

Behre, K.E., 1999. The history of beer additives in Europe—a review. *Vegetation History and Archeobotany* 8, 35–48.

Belenky G, Wesensten NJ, Thorne DR, et al. Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: a sleep dose–response study. *J Sleep Res.* 2003;12(1):1–12.

Benelli R, Vene R, CiarloM, Carlone S, Barbieri O, Ferrari N. The AKT/NF-kappaB inhibitor xanthohumol is a potent anti-lymphocytic leukemia drug overcoming chemoresistance and cell infiltration. *Biochem Pharmacol* 2012;83:1634–42.

Bhattacharyya D, Jana U, Debnath PK, Sur TK: Initial exploratory observational pharmacology of *Valeriana wallichii* on stress management: a clinical report. *Nepal Med Coll J*, 2007; 9(1): 36–39

Bhattacharya R, Shen C, Sambamoorthi U. Excess risk of chronic physical conditions associated with depression and anxiety. *BMC Psychiatry* 2014, 14:10.

Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitsky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation.* 1992; 85:164–171.

Black PH, Garbutt LD. Stress, inflammation and cardiovascular disease. *Journal of psychosomatic research.* 2002; 52:1–23.

Blumenthal, M. The Complete German Commission E Monograph: Therapeutic Guide to Herbal Medicines. American Botanical Council, 1998, Austin, TX, p. 147.

Blumenthal, M., Goldberg, A., Brinckmann J. Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs. Integrative Medicine Communications, 2000, Newton, MA, pp. 297–303.

Bonaduce D, Marciano F, Petretta M, Migaux ML, Morgano G, Bianchi V, et al. Effects of converting enzyme inhibition on heart period variability in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1994; 90(1):108–113.

Brady, E. U., & Kendall, P. C. (1992). Comorbidity of anxiety and depression in children and adolescents. *Psychological Bulletin*, 111, 244-255.

Brown TA, et al. *Behav Res Ther*. 1997, 35: 79–89.

Brown, T. A., Chorpita, B. F., & Barlow, D. H. (1998). Structural relationships among dimensions of the DSM-IV anxiety and mood disorders and dimensions of negative affect, positive affect, and autonomic arousal. *Journal of Abnormal Psychology*, 102, 179-192.

Bonnet F, Irving K, Terra JL, Nony P, Berthezene F, Moulin P. Anxiety and depression are associated with unhealthy lifestyle in patients at risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2005, 178:339–344.

Bown, D., 2001. *The Herb Society of America New Encyclopedia of Herbs and Their Uses*. Dorling Kindersley Ltd., London.

Buckwold VE, Wilson RJH, Nalca A, Beer BB, Voss TG, Turpin JA, et al. Antiviral activity of hop constituents against a series of DNA and RNA viruses. *Antivir Res* 2004;61:57–62.

Burgess, A., 1964. *Hops: Botany, Cultivation and Utilization*. Leonard Hill, London.

Burton C, McGorm K, Weller D, et al; Depression and anxiety in patients repeatedly referred to secondary care with medically unexplained symptoms: a case-control study. *Psychol Med*. 2011 Mar41(3):555-63

Butler AC, Chapman JE, Forman EM, Beck AT. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clinical Psychology Review*. 2006; 26:17–31.

Carr, L.G., Westey, C., 1945. Surviving folktales and herbal lore among the Shinnecock Indians. *Journal of American Folklore* 58, 113–123.

Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Reports*. 1985; 100:126–131.

Cassidy K, Kotynia-English R, Acres J, Flicker L, Lautenschlager NT, Almeida OP. Association between lifestyle factors and mental health measures among community-dwelling older women. *Aust N Z J Psychiatry* 2004, 38:940–947.

Cauffield JS, Forbes HJ: Dietary supplements used in the treatment of depression, anxiety, and sleep disorders. *Lippincotts Prim Care Pract*, 1999; 3(3): 290–304

Chadwick, L.R., Pauli, G.F., Farnsworth, N.R., 2006. The pharmacognosy of *Humulus lupulus* L. (hops) with an emphasis on estrogenic properties. *Phytomedicine* 13, 119–131.

Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol* 2005; 67: 259-284

Chen AY, Chen YC. A review of the dietary flavonoid, kaempferol on human health and cancer chemoprevention. *Food Chem* 2013;138:2099–107.

Chen W, Becker T, Qian F, Ring J. Beer and beer compounds: physiological effects on skin health. *J Eur Acad Dermatol* 2014a;28:142–50.

Cheng YW, Kawachi I, Coakley EH, et al. Association between psychosocial work characteristics and health functioning in American women: prospective study. *BMJ*. 2000; 320(7247):1432–6.

Cho HJ, Bower JE, Kiefe CI, et al. Early life stress and inflammatory mechanisms of fatigue in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Brain Behav Immun*. 2012; 26(6):859–65.

Chorpita, B. F., Albano, A. M., & Barlow, D. H. (1998). The structure of negative emotions in a clinical sample of children and adolescents. *Journal of Abnormal Psychology*, 107, 74-85.

Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992; 267:1244–52

Clara I et al. *J Psychopathol Behav Asses*. 2001, 23: 61–67.

Clark, L. A., & Watson, D. (1991). Tripartite model of anxiety and depression: Psychometric evidence and taxonomic implications. *Journal of Abnormal Psychology*, 100, 316-336.

Cohen, L. H., Burt, C. E., & Bjorck, J. P. Life stress and adjustment: Effects of life events experienced by young adolescents and their parents. *Developmental Psychology*, 1987; 23, 583-592.

Cohen S, Tyrrell DAJ, Smith AP. Psychological stress and susceptibility to the common cold. *N Engl J Med*. 1991; 325:606–12.

Cohen, P., Cohen, J., Kasen, S., & Velez, C. N. An epidemiological study of disorders in late childhood and adolescence: 1. Age and gender specific prevalence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 1993; 34, 851-867.

Cohen, S.; Kessler, RC.; Gordon, LU. Strategies for measuring stress in studies of psychiatric and physical disorders. In: Cohen, S.; Kessler, RC.; Gordon, LU., editors. *Measuring stress: a guide for health and social scientists*. Oxford University Press; New York: 1997. p. 3-26.

Cohen BE, Panguluri P, Na B, Whooley MA. Psychological risk factors and the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Psychiatry research*. 2010; 175:133–7.

Cole, D. A., Truglio, R., & Peeke, L. (1997). Relation between symptoms of anxiety and depression in children: A multitrait-multimethodmultigroup assessment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 65, 110-119.

Cole, D. A., Martin, J. M., Peeke, L. G., Seroczynski, A. D., & Fier, J. Children's over- and underestimation of academic competence: A longitudinal study of gender differences, depression and anxiety. *Child Development*, 1999; 70, 459-473

Compas, B. E., Howell, D. C, Phares, V., Williams, R. A., & Giunta, C. T. Risk factors for emotional/behavioral problems in young adolescents: A prospective analysis of adolescent and parental stress and symptoms. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1989; 57, 732-740

Compas, B. E., Grant, K. E., & Ey, S. Psychosocial stress and child and adolescent depression: Can we be more specific? In W. M. Reynolds & H. F. Johnston (Eds.), *Handbook of depression in children and adolescents* (pp. 509-523), 1994. New York: Plenum Press

Compton WM, Conway KP, Stinson FS, Grant BF. Changes in the prevalence of major depression and comorbid substance use disorders in the United States between 1991–1992 and 2001–2002. *Am J Psychiatry* 2006, 163:2141–2147

Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J* 2003;17:1195–214

Cookson, J.S., Lawton, A., 1953. Hop dermatitis in Herefordshire. *British Medical Journal* 2, 376–379.

Coyne, J. C. Self-reported distress: Analog or ersatz depression? *Psychological Bulletin*, 1994; 116: 29-45.

Crawford JR, Henry JD. *Brit J Clin Psych.* 2003, 42: 111–131.

Croonenberghs J, Verkerk R, Scharpe S et al: Serotonergic disturbances in autistic disorder: L-5-hydroxytryptophan administration to autistic youngsters increases the blood concentrations of serotonin in patients but not in controls. *Life Sci*, 2005; 76(19): 2171–83

Davidson, R. J., Jackson, D. C, & Kalin, N. Emotion, plasticity, context, and regulation: Perspectives from affective neuroscience. *Psychological Bulletin*, 2000; 126, 890-909.

Davidson, R. J. Affective style, psychopathology, and resilience: Brain mechanisms and plasticity. *American Psychologist*, 2000; 55, 1193-1213.

Davidson JRT, Bose A, Korotzer A, Zheng H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. *Depression and Anxiety*. 2004; 19:234–240.

Davis M., Walker DL., Miles L. and Grillon C. Phasic vs sustained fear in rats and humans: role of the extended amygdale in fear vs anxiety. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35, 105–135.

de Keukeleire D, de Cooman L, Rong H, Heyerick A, Kalita J, Millan SR. Functional properties of hop polyphenols. *Basic Life Sci* 1999; 66:739–60.

De Moor MHM, Beem AL, Stubbe JH, Boomsma DI, De Geus EJC. Regular exercise, anxiety, depression and personality: a population-based study. *Preventive Medicine*. 2006; 42:273–279.

del Barrio, V., Moreno-Rosset, C, Lopez, R. M., & Olmedo, M. (1997). Anxiety, depression and personality structure. *Personality and Individual Differences*, 23, 327-335.

Deeb D, Gao X, Jiang H, Arbab AS, Dulchavsky SA, Gautam SC. Growth Inhibitory and Apoptosis-inducing Effects of Xanthohumol, a Prenylated Chalone Present in Hops, in Human Prostate Cancer Cells. *Anticancer Res* 2010;30:3333–9.

Delmulle L, Bellahcene A, Dhooge W, Comhaire F, Roelens F, Huvaere K, et al. Antiproliferative properties of prenylated flavonoids from hops (*Humulus lupulus* L.) in human prostate cancer cell lines. *Phytomedicine* 2006;13:732–4.

Deng S, West BJ, Palu AK et al: Noni as an anxiolytic and sedative: a mechanism involving its gamma-aminobutyric acidergic effects. *Phytomedicine*, 2007; 14(7–8): 517–22

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. American Psychiatric Association; Washington, DC: 2013.

Dimpfel W, Pischel I, Lehnfeld R: Effects of lozenge containing lavender oil, extracts from hops, lemon balm and oat on electrical brain activity of volunteers. *Eur J Med Res*, 2004; 9(9): 423–31

Dimpfel W, Suter A. Sleep improving effects of a single dose administration of a valerian/hops fluid extract – a double blind, randomized, placebo-controlled sleep-

EEG study in a parallel design using electrohypnograms. *Eur J Med Res*, 2008; 13(5):200–4

Ding X, Ouyang MA, Liu X, Wang RZ. Acetylcholinesterase Inhibitory Activities of Flavonoids from the Leaves of *Ginkgo biloba* against Brown Planthopper. *J Chem NY* 2013;2013:1–4.

Dimpfel W, Suter A: Sleep improving effects of a single dose administration of a valerian/hops fluid extract – a double blind, randomized, placebo-controlled sleep-EEG study in a parallel design using electrohypnograms. *Eur J Med Res*, 2008; 13(5): 200–4

Dorn C, Weiss TS, Heilmann J, Hellerbrand C. Xanthohumol, a prenylated chalcone derived from hops, inhibits proliferation, migration and interleukin-8 expression of hepatocellular carcinoma cells. *Int J Oncol* 2010;36:435–41.

Drenzek JG, Seiler NL, Jaskula-Sztul R, Rausch MM, Rose SL. Xanthohumol decreases Notch1 expression and cell growth by cell cycle arrest and induction of apoptosis in epithelial ovarian cancer cell lines. *Gynecol Oncol* 2011;122:396–401.

Duke, J.A., 1985. *Handbook of Medicinal Herbs*. CRC Press, Boca Raton.

Dulak J: LinksNutraceuticals as anti-angiogenic agents: hopes and reality. *J Physiol Pharmacol*, 2005; 56(Suppl.1): 51–67

Edwards TM, Stern A, Clarke DD, et al; The treatment of patients with medically unexplained symptoms in primary care: a review of the literature. *Ment Health Fam Med*. 2010 Dec7(4):209-21.

Ekman, P., & Davidson, R. J. *The nature of emotion: Fundamental questions*. New York, 1994, Oxford University Press.

Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002; 966:290–303.

Eri, S., Khoo, B.K., Lech, J., Hartman, T.G., 2000. Direct thermal desorption gas chromatography and gas chromatography-mass spectrometry profiling of hop (*Humulus lupulus* L.) essential oils in support of varietal characterization.

Farnworth ER: The evidence to support health claims for probiotics. *J Nutr*, 2008; 138(6): 1250S–54S

Ferrali M, Signorini C, Caciotti B, Sugherini L, Ciccoli L, Giachetti D, et al. Protection against oxidative damage of erythrocyte membrane by the flavonoid quercetin and its relation to iron chelating activity. *FEBS Lett* 1997;416:123–9.

Ferrandiz ML, Alcaraz MJ. Antiinflammatory Activity and Inhibition of Arachidonic-Acid Metabolism by Flavonoids. *Agents Actions* 1991;32:283–8.

Flett, G. L., Vredenburg, K., & Krames, L. The continuity of depression in clinical and nonclinical samples. *Psychological Bulletin*, 1997; 121, 395-416.

Fohr, T., A. Tolvanen, et al. "Subjective stress, objective heart rate variability-based stress, and recovery on workdays among overweight and psychologically distressed individuals: a cross-sectional study." *J Occup Med Toxicol*, 2015; 10: 39.

Forster A, Back W. Untersuchungen über den Einfluss der Anstell- und Befüllungstechnik zylindrokonischer Gartanks auf die antioxidative Aktivität von Bier. *Eur Brew Conv: Proc 27th Congress*. Cannes; 1999.

Gerber M, Puhse U. Do exercise and fitness protect against stress-induced health complaints? A review of the literature. *Scand J Public Health*. 2009; 37(8):801–19.

Gerhauser C, Alt A, Heiss E, Gamal-Eldeen A, Klimo K, Knauf J, et al. Cancer chemopreventive activity of Xanthohumol, a natural product derived from hop. *Mol Cancer Ther* 2002;1:959–69.

Gerhauser C. Beer constituents as potential cancer chemopreventive agents. *Eur J Cancer* 2005a;41:1941–54.

Gerhauser C. Broad spectrum antiinfective potential of xanthohumol from hop (*Humulus lupulus* L.) in comparison with activities of other hop constituents and xanthohumol metabolites. *Mol Nutr Food Res* 2005b;49:827–31.

Gerhauser C. Phenolic Beer Compounds to Prevent Cancer. In: Preedy VR, editor. *Beer in Health and Disease Prevention*. San Diego: Elsevier Inc.; 2009. p. 669–84

Godnic-Cvar, J., Zuskin, E., Mustajbegovic, J., Schachter, E.N., Kanceljak, B., Macan, J., Ilic, Z., Ebling, Z., 1999. Respiratory and immunological findings in brewery workers. *American Journal of Industrial Medicine* 35, 68–75.

Goodwin RD. Association between physical activity and mental disorders among adults in the United States. *Preventive Medicine*. 2003; 36:698–703.

Gomez-Ramirez M, Higgins BA, Rycroft JA et al: The deployment of intersensory selective attention: a high-density electrical mapping study of the effects of theanine. *Clin Neuropharmacol*. 2007; 30(1): 25–38

Gomez-Ramirez M, Kelly SP, Montesi JL, Foxe JJ: The effects of L-theanine on alpha-band oscillatory brain activity during a visuo-spatial attention task. *Brain Topogr*, 2009; 22(1): 44–51

Goodyer, I. M., Ashby, L., Altham, P. M. E., Vize, C, & Cooper, P. J. (1993). Temperament and major depression in 11 to 16 year olds. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 34, 1409-1423.

Gorissen, H., Bellink, C., Vancraenenbroeck, R., Lontie, R., 1968. Separation and identification of (+)-gallo catechine in hops. *Archives Internationales de Physiologie et de Biochimie* 76, 932–934.

Gotlib, I. H., Lewinsohn, P. M., & Seeley, J. R. Symptoms versus a diagnosis of depression: Differences in psychosocial functioning. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1995; 63, 90-100.

Gottesmann C: GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience*, 2002; 111: 231–39

Grieve, M., 1971. *A Modern Herbal*. Dover Publications, Inc., New York.

Grillon C., Ameli R., Woods SW., Merikangas K. and Davis M. Fear-potentiated startle in humans: effects of anticipatory anxiety on the acoustic blink reflex. *Psychophysiology*. 1991; 28, 588–595.

Grillon C. Models and mechanisms of anxiety: evidence from startle studies. *Psychopharmacology*. 2008; 199, 421–437.

Guerrero JA, Lozano ML, Castillo J, Benavente-Garcia O, Vicente V, Rivera A. Flavonoids inhibit platelet function through binding to the thromboxane A(2) receptor. *J Thromb Haemost* 2005;3:369–76.

Gunter RW, Whittal ML. Dissemination of cognitive-behavioral treatments for anxiety disorders: overcoming barriers and improving patient access. *Clinical Psychology Review*. 2010; 30:194–202.

Guo, J., Nikolic, D., Chadwick, L.R., Pauli, G.F., Van Breemen, R.B. Identification of human hepatic cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of 8-prenylnaringenin and isoxanthohumol from hops (*Humulus lupulus* L.). *Drug Metabolism and Disposition*, 2006; 34, 1152–1159.

Guyatt GH, Eagle DJ, Sackett B, Willan A, Griffith L, McIlroy W, Patterson CJ, Turpie I: Measuring quality of life in the frail elderly. *J Clin Epidemiol* 1993; 46:1433–1444

Habib KE, Gold PW, Chrousos GP. Neuroendocrinology of stress. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2001; 30:695–728

Haggman S et al. *Phys Ther.* 2004, 84: 1157–1166.

Haller H, Cramer H, Lauche R, Gass F, Dobos G. The prevalence and burden of subthreshold generalized anxiety disorder: a systematic review. *BMC Psychiatry*. 2014; 14:128

Hamel, P.B., Chiltoskey, M.U., 1975. Cherokee Plants and Their Uses. A 400-years History. Herald Publishing Co., Sylva, NC.

Hamer M. Psychosocial stress and cardiovascular disease risk: the role of physical activity. *Psychosom Med.* 2012; 74(9):896–903.

Hankin, B. L., & Abramson, L. Y. (2001). Measuring cognitive vulnerability to depression in adolescence: Reliability, validity, and gender differences. Manuscript submitted for publication.

Hänsel, R., Schulz, J., 1988. Desmethyloxanthohumol: isolierung aus Hopfen und Cyclisierung zu Flavanonen. *Archiv der Pharmazie (Weinheim)* 321, 37–40.

Harrington, R. C, Fudge, H., Rutter, M. L., Pickles, A., & Hill, J. Adult outcomes of childhood and adolescent depression: I: Psychiatric status. *Archives General Psychiatry*, 1990; 47, 465-473.

Hasler G, Buysse DJ, Gamma A, et al. Excessive daytime sleepiness in young adults: a 20-year prospective community study. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(4):521–9.

Havsteen BH. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol Therapeut* 2002;96:67–202

Herrera-Arellano A, Luna-Villegas G, Cuevas-Uriostegui ML et al: Polysomnographic evaluation of the hypnotic effect of *Valeriana edulis* standardized extract in patients suffering from insomnia. *J Planta Med*, 2001; 67(8): 695–99

Hodek P, Trefil P, Stiborova M. Flavonoids-potent and versatile biologically active compounds interacting with cytochromes P450. *Chem Biol Interact* 2002;139:1–21.

Holmes ME, Ekkekakis P, Eisenmann JC. The physical activity, stress and metabolic syndrome triangle: a guide to unfamiliar territory for the obesity researcher. *Obes Rev*. 2010; 11(7):492–507.

Hosseinzadeh M, Vafa M, Esmailzadeh A, Feizi A, Majdzadeh R, Afshar H, et al. Empirically derived dietary patterns in relation to psychological disorders. *Public Health Nutr* 2015:1–14.

Hudcova T, Bryndova J, Fialova K, Fiala J, KarabinM, Jelinek L, et al. Antiproliferative effects of prenylflavonoids from hops on human colon cancer cell lines. *J Inst Brew* 2014b;120:225–30.

Ingram, R. E., Miranda, J., & Segal, Z. V. Cognitive vulnerability to depression. New York, 1998, Guilford Press.

Jacka FN, Mykletun A, Berk M, Bjelland I, Tell GS. The association between habitual diet quality and the common mental disorders in community-dwelling adults: the Hordaland Health study. *Psychosom Med* 2011, 73:483–490

Jacka FN, Mykletun A, Berk M: Moving towards a population health approach to the primary prevention of common mental disorders. *BMC Med* 2012, 10:149

Jackson JL, George S, Hinchey S; Medically unexplained physical symptoms. *J Gen Intern Med*. 2009 Apr24(4):540-2

Janssens W, Lehouck A, Carremans C et al: Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease: time to act. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009; 179(8): 630–36

Jeong YH, Park CH, Yoo J, Shin KY, Ahn SM, Kim HS, et al. Chronic stress accelerates learning and memory impairments and increases amyloid deposition in APPV717I-CT100 transgenic mice, an Alzheimer's disease model. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2006; 20:729–31.

Jeong HM, Han EH, Jin YH, Choi YH, Lee KY, Jeong HG. Xanthohumol from the hop plant stimulates osteoblast differentiation by RUNX2 activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;409:82–9.

Ji HF, Zhang HY: Multipotent natural agents to combat Alzheimer's disease. Functional spectrum and structural features. *Acta Pharmacol Sin*, 2008; 29(2): 143–51

Joiner, T. E., Jr., Catanzaro, S. J., & Laurent, J. (1996). Tripartite structure of positive and negative affect, depression, and anxiety in child and adolescent psychiatric inpatients. *Journal of Abnormal Psychology*, 105, 401-409.

Joseph JA, Shukitt-Hale B, Willis LM: Links Grape juice, berries, and walnuts affect brain aging and behavior. *J Nutr*, 2009; 139(9): 1813S–17S

Journal of Agricultural and Food Chemistry 48, 1140–1149.

Ivbijaro G, Goldberg D. Bodily distress syndrome (BDS): the evolution from medically unexplained symptoms (MUS). *Ment Health Fam Med*. 2013 Jun10(2):63-4.

Kalin N. and Shelton S. Defensive behaviors in infant rhesus monkeys: environmental cues and neurochemical regulation. *Science*. 1989; 243, 1718–1721.

Kalman DS, Feldman S, Feldman R et al: Effect of a proprietary Magnolia and Phellodendron extract on stress levels in healthy women: a pilot, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nutr J*, 2008; 7: 11

Karnick, C.R., 1994. *Pharmacopoeial Standards of Herbal Plants*, vol.12. Sri Satguru Publications, Delhi, vol. 1, pp. 183–184, vol. 2, p. 67.

Kantsadi AL, Apostolou A, Theofanous S, Stravodimos GA, Kyriakis E, Gorgogietas VA, et al. Biochemical and biological assessment of the inhibitory potency of extracts from vinification byproducts of *Vitis vinifera* extracts against glycogen phosphorylase. *Food Chem Toxicol* 2014;67:35–43.

Kapczinski F, Lima MS, Souza JS, Schmitt R. Antidepressants for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003

Kelly SP, Gomez-Ramirez M, Montesi JL, Foxe JJ: L-theanine and caffeine in combination affect human cognition as evidenced by oscillatory alpha-band activity and attention task performance. *J Nutr*, 2008; 138(8): 1572S–77S

Kendell SF, Krystal JH, Sanacora G: GABA and glutamate systems as therapeutic targets in depression and mood disorders. *Expert Opin Ther Targets*, 2005; 9: 153–68

Kennedy DO, Little W, Scholey AB: Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute administration of *Melissa officinalis* (Lemon Balm). *Psychosom Med*, 2004; 66(4): 607–13

Kennedy DO, Little W, Haskell CF, Scholey AB: Anxiolytic effects of a combination of *Melissa officinalis* and *Valeriana officinalis* during laboratory induced stress. *Phytother Res*, 2006; 20(2): 96–102.

Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen H-U, Kendler KS: Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:8–19

Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):593-602.

Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, Zaslavsky AM, Wittchen H-U. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. 2012; 21:169–184

Kivimäki M, Leino-Arjas P, Luukkonen R, et al. Work stress and risk of cardiovascular mortality: prospective cohort study of industrial employees. *BMJ*. 2002; 325(7369):857–60.

Koetter U, Schrader E, Kaufeler R, Brattstrom A. A randomized, double blind, placebo-controlled, prospective clinical study to demonstrate clinical efficacy of a fixed valerian hops extract combination (Ze 91019) in patients suffering from non-organic sleep disorder. *Phytother Res*, 2007; 21(9): 847–51.

Kohnen R, Oswald WD: The effects of valerian, propranolol, and their combination on activation, performance, and mood of healthy volunteers under social stress conditions. *Pharmacopsychiatry*, 1988; 21:447–48

Koolhaas JM, Bartolomucci A, Buwalda B, et al. Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011; 35(5):1291–301.

Kovacs, M., & Devlin, B. Internalizing disorders in childhood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 1998; 39, 47-63.

Kroenke K; The interface between physical and psychological symptoms. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2003. 5suppl 7. 11–18.

Krueger, R. F., Caspi, A., Moffitt, T. E., Silva, P. A., & McGee, R. Personality traits are differentially linked to mental disorders: A multitrait-multidiagnosis study of an adolescent birth cohort. *Journal of Abnormal Psychology*, (1996); 105, 299-312.

Krystal JH, Sanacora G, Blumberg H: Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing treatments. *Mol Psychiatry*, 2002; 7: S71–80

Krystal AD: Treating the health, quality of life, and functional impairments in insomnia. *J. Clin Sleep Med*, 2007; 3(1): 63–72

Kugaya A, Sanacora G: Beyond monoamines: glutamatergic function in mood disorders. *CNS Spectr*, 2005; 10: 808–19

Kuroda M, Nozawa Y: Effect of dried-bonito broth on mood states: a pooled analysis of four randomized controlled human trials. *Biomed Res*, 2008; 29(4): 175–79

Kyrou .I, Christou A., Panagiotakos D., Stefanaki C., Skenderi K., Katsana K. & Tsigkos C. Effects of a hops (*Humulus lupulus L.*) dry extract supplement on self-reported depression, anxiety and stress levels in apparently healthy young adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover pilot study. *Hormones*, 2017; 16 (2): 171-180

Lai JS, Hiles S, Bisquera A, Hure AJ, McEvoy M, Attia J. A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *Am J Clin Nutr* 2014, 99:181–197.

LaRovere M, Bigger J, Marcus F, Mortara A, Schwartz P. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet*. 1998; 351:478–484

Lawless, J., 1995. *The Illustrated Encyclopedia of Essential Oils: The Complete Guide to the Use of Oils in Aromatherapy and Herbalism*. Element Books, Ltd., Dorset, UK.

Lazarus, RS.; Folkman, S. *Stress, appraisal and coping*. Springer; New York: 1984.

Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, Munoz-Box R: Aqueous extract of valerian root (*Valeriana offi cinalis L.*) improves sleep quality in man. *Pharmacol Biochem Behav*, 1982; 17: 65–71

Legette LL, Luna AYM, Reed RL, Miranda CL, Bobe G, Proteau RR, et al. Xanthohumol lowers body weight and fasting plasma glucose in obese male Zucker fa/fa rats. *Phytochemistry* 2013;91:236–41.

Lewinsohn, P. M., Seeley, J. R., & Gotlib, I. H. Depression-related psychosocial variables: Are they specific to depression in adolescents? *Journal of Abnormal Psychology*, 1997; 106, 365-375.

Lewinsohn, P. M., Gotlib, I. H., Lewinsohn, M., Seeley, J. R., & Allen, N. B. Gender differences in anxiety disorders and anxiety symptoms in adolescents. *Journal of Abnormal Psychology*, 1998; 107, 109-118.

Lewinsohn, P. M., Solomon, A., Seeley, J. R., & Zeiss, A. Clinical implications of "subthreshold" depressive symptoms. *Journal of Abnormal Psychology*, 2000; 109, 345-351.

Lewis, M., & Haviland-Jones, J. M. *Handbook of emotions* (2nd ed.). New York, 2000, Guilford Press.

Liao D, Cai J, Rosamond JC, Barnes RW, Hutchinson RG, Whitsel E, et al. Cardiac autonomic function and incident coronary heart disease: A population-based case-cohort study. *Am J Epidemiol*. 1997; 145:696–706.

Lindahl O, Lindwall L: Double blind study of a valerian preparation. *Pharmacol Biochem Behav*, 1989; 32: 1065–66

Liu M, Yin H, Liu G, Dong JJ, Qian ZH, Miao JL. Xanthohumol, a Prenylated Chalcone from Beer Hops, Acts as an alpha-Glucosidase Inhibitor in Vitro. *J Agric Food Chem* 2014a;62:5548–54.

Loprinzi PD, Mahoney S. Concurrent occurrence of multiple positive lifestyle behaviors and depression among adults in the United States. *J Affect Disord* 2014, 165:126–130.

Lovibond PF, Lovibond SH. Manual for the Depression Anxiety Stress Scales 2nd ed. Sydney, Psychology Foundation, 1995.

Lucini D, Guzzetti S, Casiraghi S, Pagani M. Correlation between baroreflex gain and 24-h indices of heart rate variability. *Journal of Hypertension*. 2002; 20(8):1625–1631.

Macht M, Haupt C, Ellgring H. The perceived function of eating is changed during examination stress: a field study. *Eating behaviors*. 2005; 6:109–12.

Maes M, Fisar Z, Medina M, Scapagnini G, Nowak G, Berk M. New drug targets in depression: inflammatory, cell-mediated immune, oxidative and nitrosative stress, mitochondrial, antioxidant, and neuroprogressive pathways. And new drug candidates--Nrf2 activators and GSK-3 inhibitors. *Inflammopharmacology*. 2012; 20:127–50.

Makino T, Kanemaru M, Okuyama S, Shimizu R, Tanaka H, Mizukami H. Antiallergic effects of enzymatically modified isoquercitrin (alpha-oligoglucosyl quercetin 3-O-glucoside), quercetin 3-O-glucoside, alpha-oligoglucosyl rutin, and quercetin, when administered orally to mice. *J Nat Med Tokyo* 2013;67:881–6.

Malizia, R.A., Molli, J.S., Cardell, D.A., Grau, R.J.A. Essential oil of hop cones (*Humulus lupulus* L.). *Journal of Essential Oil Research*, 1999, 11, 13–15.

Markowitz JS, Weissman MM, Ouellette R, Lish JD, Klerman GL: Quality of life in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:984–992

McDougall GJ Jr, Austin-Wells V, Zimmerman T: Utility of nutraceutical products marketed for cognitive and memory enhancement. *J Holist Nurs*, 2005; 23(4): 415–

McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev.* 2007; 87(3):873–904.

Metalsky, G. I., Halberstadt, L. J., & Abramson, L. Y. Vulnerability to depressive mood reactions: Toward a more powerful test of the diathesis X stress and causal mediation components of the reformulated theory of depression. *Journal of Personality and Social Psychology*, 1987; 52, 386-393.

Metalsky, G. I., Joiner, T. E., Jr., Hardin, T. S., & Abramson, L. Y. Depressive reactions to failure in a naturalistic setting: A test of the hopelessness and self-esteem theories of depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 1993; 102, 101-109.

Meznar, B., Kajba, S., 1990. Bronchial responsiveness in hops processing workers. *Plucne Bolesti* 42, 27–29.

Michal M, Prochaska JH, Keller K, Gobel S, Coldewey M, Ullmann A, et al. Symptoms of depression and anxiety predict mortality in patients undergoing oral anticoagulation: Results from the thrombEVAL study program. *Int J Cardiol* 2015, 187:614–619.

Ming LG, Ge BF, Wang MG, Chen KM. Comparison between 8-prenylnarigenin and narigenin concerning their activities on promotion of rat bone marrow stromal cells' osteogenic differentiation in vitro. *Cell Prolif* 2012;45:508–15.

Mineka, S., Watson, D., & Clark, L. A. (1998). Comorbidity of anxiety and unipolar mood disorders. *Annual Review of Psychology*, 49, 377-412.

Miranda CL, Stevens JF, Helmrich A, Henderson MC, Rodriguez RJ, Yang YH, et al. Antiproliferative and cytotoxic effects of prenylated flavonoids from hops (*Humulus lupulus*) in human cancer cell lines. *Food Chem Toxicol* 1999;37:271–85.

Miranda CL, Stevens JF, Ivanov V, McCall M, Frei B, Deinzer ML, et al. Antioxidant and prooxidant actions of prenylated and nonprenylated chalcones and flavanones in vitro. *J Agric Food Chem* 2000b;48:3876–84.

Mladenka P, Zatloukalova L, Filipsky T, Hrdina R. Cardiovascular effects of flavonoids are not caused only by direct antioxidant activity. *Free Radic Biol Med* 2010;49:963–75.

Moir, M., 2000. Hops—a millennium review. *Journal of the American Society of Brewing Chemistry* 58, 131–146.

Mojtabai R, Crum RM. Cigarette smoking and onset of mood and anxiety disorders. *Am J Public Health* 2013, 103:1656–1665.

Morimoto-Kobayashi, Y., K. Ohara, et al. "Matured hop extract reduces body fat in healthy overweight humans: a randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group study." *Nutr J.* 2016; 15: 25.

Mok SY, Lee S. Identification of flavonoids and flavonoid rhamnosides from *Rhododendron mucronulatum* for. *albiflorum* and their inhibitory activities against aldose reductase. *Food Chem* 2013;136:969–74.

Monteiro R, Calhau C, Silva AOE, Pinheiro-Silva S, Cuerreiro S, Gartner F, et al. Xanthohumol inhibits inflammatory factor production and angiogenesis in breast cancer xenografts. *J Cell Biochem* 2008;104:1699–707.

Moon YJ, Wang XD, Morris ME. Dietary flavonoids: Effects on xenobiotic and carcinogen metabolism. *Toxicol in Vitro* 2006;20:187–210.

Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F et al: Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg*, 2008; 106(6): 1728–32

Mukai R, Horikawa H, Fujikura Y, Kawamura T, Nemoto H, Nikawa T, et al. Prevention of Disuse Muscle Atrophy by Dietary Ingestion of 8-Prenylnaringenin in Denervated Mice. PloS ONE 2012;7:1–11.

Müller SF, Klement S. A combination of valerian and lemon balm is effective in the treatment of restlessness and dyssomnia in children. Phytomedicine, 2006; 13(6): 383–87.

Murakami, A., Darby, P., Javornik, B., Pais, M.S.S., Seigner, E., Lutz, A., Svoboda, P., 2006a. Microsatellite DNA analysis of wild hops, *Humulus lupulus* L. Genetic Resources and Crop Evolution 53, 1553–1562.

Murphy JM, Horton NJ, Burke JD Jr, Monson RR, Laird NM, Lesage A, et al. Obesity and weight gain in relation to depression: findings from the Stirling County Study. Int J Obes (Lond) 2009, 33:335–341.

Nemeroff CB: The role of GABA in the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. Psychopharmacol Bull, 2003; 37: 133–46

Neve, R.A. Hops. Chapman and Hall, 1991, New York.

Newman, D. L., Moffitt, T. E., Caspi, A., Magdol, L., Silva, P. A., & Stanton, W. R. Psychiatric disorder in a birth cohort of young adults: Prevalence, comorbidity, clinical significance, and new case incidence from ages 11 to 21. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 1996; 64, 552-562.

Ng F et al. Acta Neuropsychiatr. 2007, 19: 304–310

Nolen-Hoeksema, S., & Morrow, J. A prospective study of depression and posttraumatic stress symptoms after a natural disaster: The 1989 Loma Prieta earthquake. Journal of Personality and Social Psychology, 1991; 61, 115-121.

Nolen-Hoeksema, S., Girgus, J. S., & Seligman, M. E. P. Predictors and consequences of childhood depressive symptoms: A 5-year longitudinal study. *Journal of Abnormal Psychology*, 1992; 101, 405-422.

Noroozi M, Angerson WJ, Lean MEJ. Effects of flavonoids and vitamin C on oxidative DNA damage to human lymphocytes. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1210–8.

Oberbauer E, Urmann C, Steffenhagen C, Bieler L, Brunner D, Furtner T, et al. Chroman-like cyclic prenylflavonoids promote neuronal differentiation and neurite outgrowth and are neuroprotective. *J Nutr Biochem* 2013;24:1953–62.

Ogden LG, Stroebele N, Wyatt HR, et al. Cluster analysis of the national weight control registry to identify distinct subgroups maintaining successful weight loss. *Obesity*. 2012; 20(10):2039–47.

Ono K, Nakane H, Fukushima M, Chermann JC, Barresinoussi F. Differential Inhibitory Effects of Various Flavonoids on the Activities of Reverse-Transcriptase and Cellular DNA and Rna-Polymerases. *Eur J Biochem* 1990;190:469–76.

Pace TW, Heim CM. A short review on the psychoneuroimmunology of posttraumatic stress disorder: from risk factors to medical comorbidities. *Brain, behavior, and immunity*. 2011; 25:6–13

Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variability as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*. 1986; 59:178–193.

Page AC, et al. *Brit J Clin Psych*. 2007, 46: 283–297.

Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Patient adherence in the treatment of depression. *The British Journal of Psychiatry*. 2002; 180:104–109.

Pan L, Becker H, Gerhauser C. Xanthohumol induces apoptosis in cultured 40–16 human colon cancer cells by activation of the death receptor- and mitochondrial pathway. *Mol Nutr Food Res* 2005;49:837–43.

Paoletti T, Fallarini S, Gugliesi F, Minassi A, Appendino G, Lombardi G. Anti-inflammatory and vascularprotective properties of 8-prenylapigenin. *Eur J Pharmacol* 2009;620:120–30.

Petersen, A. C, Sarigiani, P. A., & Kennedy, R. E. Adolescent depression: Why more girls? *Journal of Youth and Adolescence*, 1991; 20, 247-271.

Pietta PG. Flavonoids as antioxidants. *J Nat Prod* 2000;63:1035–42.

Pine, D. S., Cohen, P., Gurley, D., Brook, J., & Ma, Y. The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. *Archives of General Psychiatry*, 1998; 55, 56-64.

Pine, D. S., Cohen, E., Cohen, P., & Brook, J. Adolescent depressive symptoms as predictors of adult depression: Moodiness or mood disorder? *American Journal of Psychiatry*, 1999; 156, 133-135.

Plourde M, Cunnane SC: Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2007; 32(4): 619–34

Possemiers, S., Bolca, S., Grootaert, C., Heyerick, A., Decroos, K., Dhooze, W., De Keukeleire, D., Rabot, S., Verstraete, W., Van de Wiele, T., 2006.

Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips MR, et al. No health without mental health. *Lancet* 2007, 370:859–877

Quilty LC, Van Ameringen M, Mancini C, Oakman J, Farvolden P. Quality of life and the anxiety disorders. *J Anxiety Disord* 2003, 17:405–426.

Radovic B, Hussong R, Gerhauser C, Meinl W, Frank N, Becker H, et al. Xanthohumol, a prenylated chalcone from hops, modulates hepatic expression of genes involved in thyroid hormone distribution and metabolism. *Mol Nutr Food Res* 2010;54:S225–35.

Rahman F, Pechnik S, Gross D, Sewell L, Goldstein DS. Low frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Clinical Autonomic Research*. 2011; 21(3):133–141.

Raith, L., Jäger, K., 1984. Hop allergy. *Contact Dermatitis* 11, 53.

Ralph, J. A., & Mineka, S. Attributional style and self-esteem: The prediction of emotional distress following a midterm exam. *Journal of Abnormal Psychology*, 1998; 107, 203-215.

Ramos S. Cancer chemoprevention and chemotherapy: Dietary polyphenols and signalling pathways. *Mol Nutr Food Res* 2008;52:507–26.

Randlov C, Mehlsen J, Thomsen CF et al: The efficacy of St. John's Wort in patients with minor depressive symptoms or dysthymia – a doubleblind placebo-controlled study. *Phytomedicine*, 2006; 13(4): 215–21

Regier DA, Boyd JH, Burke JD Jr, Rae DS, Myers JK, Kramer M, Robins LN, George LK, Karno M, Locke BZ: One-month prevalence of mental disorders in the United States: based on five Epidemiologic Catchment Area sites. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:977–9864

Reinherz, H. Z., Giaconia, R. M., Lefkowitz, E. S., Pakiz, B., & Frost, A. K. Prevalence of psychiatric disorders in a community population of older adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 1993; 32, 369-377.

Riccioni G, Mancini B, Di Ilio E et al: Protective effect of lycopene in cardiovascular disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2008; 12(3): 183–90

Robinson, N. S., Garber, J., & Hilsman, R. (1995). Cognitions and stress: Direct and moderating effects on depressive versus externalizing symptoms during the junior high transition. *Journal of Abnormal Psychology*, 104. 453-463.

Rodriguez-Colon, S. M., F. He, et al. (2015). "Sleep variability and cardiac autonomic modulation in adolescents - Penn State Child Cohort (PSCC) study." *Sleep Med* 16(1): 67-72.

Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11,119 cases and 13,648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364(9438):953–62.

Ross JA, Kasum CM. Dietary flavonoids: Bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annu Rev Nutr* 2002;22:19–34.

Rot M, Mathew SJ, Charney DS: Links Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ*, 2009; 180(3): 305–13

Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation*. 1999; 99(16):2192–217.

Ruhe HG, Mason NS, Schene AH: Mood is indirectly related to serotonin,

norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry*, 2007; 12: 331–59

Sägesser, M., Deinzer, M., 1996. HPLC-ion spray-tandem mass spectrometry of flavonol glycosides in hops. *Journal of the American Society of Brewing Chemists* 54, 129–134.

Saletu B, Anderer P, Di Padova C et al: Electrophysiological neuroimaging of the central effects of S-adenosyl-L-methionine by mapping of electroencephalograms and event-related potentials and low-resolution brain electromagnetic tomography. *Am J Clin Nutr*, 2002; 76(5):1162S–71S

Sallis A, Birkin R. Experiences of work and sickness absence in employees with depression: an interpretative phenomenological analysis. *J Occup Rehabil* 2014, 24:469–483.

Salvi A, Carrupt PA, Tillement JP, Testa B. Structural damage to proteins caused by free radicals: assessment, protection by antioxidants, and influence of protein binding. *Biochem Pharmacol* 2001;61:1237–42.

Sanchez-Villegas A, Toledo E, de Irala J, Ruiz-Canela M, Pla-Vidal J, Martinez-Gonzalez MA. Fast food and commercial baked goods consumption and the risk of depression. *Public Health Nutr* 2012, 15:424–432

Sandi C. Stress, cognitive impairment and cell adhesion molecules. *Nat Rev Neurosci*. 2004; 5(12):917–30.

Sapolsky RM. Glucocorticoids, stress, and their adverse neurological effects: relevance to aging. *Exp Gerontol*. 1999; 34(6):721–32.

Sarris J, Kavanagh DJ, Byrne G et al: The Kava Anxiety Depression Spectrum Study (KADSS): a randomized, placebo-controlled crossover trial using an aqueous extract of *Piper methysticum*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2009; 205(3): 399–407

Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatr Clin North Am* 2012, 35:51–71

Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull.* 2004; 130(4):601–30.

Seligman F, Nemeroff CB. The interface of depression and cardiovascular disease: therapeutic implications. *Ann N Y Acad Sci* 2015, 1345:25–35

Siervo M, Wells JCK, Cizza G. The contribution of psychosocial stress to the obesity epidemic: an evolutionary approach. *Horm Metab Res.* 2009; 41(4):261–70.

Silva LD, da Cunha CC, da Cunha LR, Araujo RF, Barcelos VM, Menta PL, et al. Depression rather than liver impairment reduces quality of life in patients with hepatitis C. *Rev Bras Psiquiatr* 2015, 37:21–30

Sinha R. How does stress increase risk of drug abuse and relapse? *Psychopharmacology (Berl)*. 2001; 158(4):343–59.

Skórska, C., Mackiewicz, B., Góra, A., Golec, M., Dutkiewicz, J., 2003. Health effects of inhalation exposure to organic dust in hops farmers. *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska. Sectio D: Medicina* 58, 459–465.

Small, E., 1978. A numerical and nomenclatural analysis of morpho-geographic taxa of *Humulus*. *Systematic Botany* 3, 37–76.

Small, E., 1980. The relationships of hop cultivars and wild variants of *Humulus lupulus*. *Canadian Journal of Botany* 58, 676–686.

Smith, R.J., Davidson, D., Wilson, R.J.H., 1998. Natural foam-stabilising and bittering compounds derived from hops. *Journal of the American Society of Brewing Chemists* 56, 52–57.

Spiewak, R., Dutkiewicz, J., 2002. Occupational airborne and hand dermatitis to hop (*Humulus lupulus*) with non-occupational relapses. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 9, 249–252.

Stahl SM, Gergel I, Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2003; 64:1322–1327.

Stahl LA, Begg DP, Weisinger RS, Sinclair AJ: The role of omega-3 fatty acids in mood disorders. *Curr Opin Investig Drugs*, 2008; 9(1): 57–64

Stranahan AM, Khalil D, Gould E. Social isolation delays the positive effects of running on adult neurogenesis. *Nat Neurosci*. 2006; 9(4):526–33.

Stanger, C, McConaughy, S. H., & Achenbach, T. M. (1992). Three-year course of behavioral/emotional problems in a national sample of 4- to 16-year-olds: II. Predictors of syndromes. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 31, 941-950.

Stein MB, Roy-Byrne PP, Craske MG, et al. Functional impact and health utility of anxiety disorders in primary care outpatients. *Medical Care*. 2005; 43:1164–1170.

Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease. *The Journal of endocrinology*. 2001; 169:429–35.

Stevens, J.F., Ivancic, M., Hsu,V.L., Deinzer,M.L., 1997. Prenylflavonoids from *Humulus lupulus*. *Phytochemistry* 44, 1575–1585.

Stevens, J.F., Miranda, C.L., Buhler, D.R., Deinzer, M.L., 1998. Chemistry and biology of hop flavonoids. *Journal of the American Society of Brewing Chemists* 56, 136–145.

Stevens, J.F., Taylor, A.W., Deinzer, M.L., 1999. Quantitative analysis of xanthohumol and related prenylflavonoids in hops and beer by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* 832, 97–107.

Stone L. Blame, shame and hopelessness: medically unexplained symptoms and the 'heartsink' experience. *Aust Fam Physician*. 2014 Apr43(4):191-5.

Stults-Kolehmainen MA, Bartholomew JB. Psychological stress impairs short-term muscular recovery from resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2012; 44(11):2220–7.

Stys, A. and Stys T. "Current clinical applications of heart rate variability." *Clin Cardiol*, 1998; 21(10): 719-724.

Suh KS, Rhee SY, Kim YS, Lee YS, Choi EM. Xanthohumol modulates the expression of osteoclast-specific genes during osteoclastogenesis in RAW264.7 cells. *Food Chem Toxicol* 2013;62:99–106.

Taylor J, Carr D, Myers C, Eckberg D. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation*. 1998; 98:547–555

Taylor et al. *Clin J Pain*. 2005, 21: 91–100.

Thangasamy T, Sittadjody S, Burd R. Quercetin: A Potential Complementary and Alternative Cancer Therapy. In: Watson R, editor. *Complementary and Alternative Therapies in the Aging Population: An Evidence-Based Approach*. Academic Press; 2008. p. 563–84.

Theorell-Haglow J, Lindberg E, Janson C. What are the important risk factors for daytime sleepiness and fatigue in women? *Sleep*. 2006; 29(6):751–7.

Tolmunen T, Lehto SM, Julkunen J, Hintikka J, Kauhanen J. Trait anxiety and somatic concerns associate with increased mortality risk: a 23-year follow-up in aging men. *Annals of Epidemiology*. 2014; 24:463–468.

Trachte GJ, Uncini T, Hinz M: Both stimulatory and inhibitory effects of dietary 5-hydroxytryptophan and tyrosine are found on urinary excretion of serotonin and dopamine in a large human population. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2009; 5: 227–35

Treiman DM: GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia*, 2001; 42: 8–12

Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events: The Framingham heart study. *Circulation*. 1996; 94:2850–2855.

Tucker LA, Clegg AG. Differences in health care costs and utilization among adults with selected life style-related risk factors. *Am J Health Promot*. 2002; 16(4):225–33.

Turner EH, Blackwell AD: 5-Hydroxytryptophan plus SSRIs for interferon-induced depression: synergistic mechanisms for normalizing synaptic serotonin. *Med Hypotheses*, 2005; 65(1): 138–44

Tyler, V.E., 1987. *The New Honest Herbal. A Sensible Guide to Herbs and Related Remedies*, 2nd ed. Stickley Co., Philadelphia, pp. 125–126.

Tyler, V.E., Foster, S., 1999. *Tyler's Honest Herbal*, 4th ed. Haworth Herbal Press, Binghamton, NY.

Velayutham P, Babu A, Liu DM. Green tea catechins and cardiovascular health: An update. *Curr Med Chem* 2008;15:1840–50.

Vallance JK, Winkler EA, Gardiner PA, Healy GN, Lynch BM, Owen N. Associations of objectively assessed physical activity and sedentary time with depression: NHANES (2005–2006). *Prev Med* 2011, 53:284–288.

Verzele, M., De Keukeleire, D., 1991. *Chemistry and Analysis of Hop and Beer Bitter Acids*. Elsevier, Amsterdam.

Wagner BM, Compas BE, Howell DC. Daily and major life events: a test of an integrative model of psychosocial stress. *Am J Community Psychol*. 1988; 16(2):189–205.

Wang Q, Ding ZH, Liu JK, Zheng YT. Xanthohumol, a novel anti-HIV-1 agent purified from Hops *Humulus lupulus*. *Antivir Res* 2004;64:189–94.

Watson, D. *Mood and temperament*. New York, 2000, Guilford Press.

Weidenfeld J, Yirmiya R. Effects of bacterial endotoxin on the glucocorticoid feedback regulation of adrenocortical response to stress. *Neuroimmunomodulation*. 1996 ; 3:352–7.

Weiner, B. An attributional theory of achievement motivation and emotion. *Psychological Review*, 1985; 92, 548-573.

Weinreb O, Mandel S, Amit T, Youdim MB: Neurological mechanisms of green tea polyphenols in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Nutr Biochem*, 2004; 15(9): 506–16

Weiss, R.F. *Herbal Medicine*. Ab Arcanum, Gothenburg, Sweden, 1988, pp. 285–286.

Weissman, M. M., Wolk, S., Wickramaratne, P., Goldstein, R. B., Adams, P., Greenwald, S., Ryan, N. D., & Steinberg, D. Children with prepubertal-onset major depressive disorder and anxiety grown up. *Archives of General Psychiatry*, 1999; 56, 794-801.

Wheatley D: Medicinal plants for insomnia: a review of their pharmacology, efficacy and tolerability. *J Psychopharmacol*, 2005; 19: 414–21

Wichtl, M., Brinckmann, J. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. Medpharm GmbH Scientific Publishers, 2004; Stuttgart.

Willis LM, Shukitt-Hale B, Joseph JA: Recent advances in berry supplementation and age-related cognitive decline. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2009; 12(1): 91–94

Wilson, R.J.H., Roberts, T.R., Smith, R.J., Bradley, L.L., Moir, M. The inherent foam stabilising and lacing properties of some minor hop-derived constituents of beer, 1998

Windle, M. (1992). A longitudinal study of stress buffering for adolescent problem behaviors. *Developmental Psychology*, 28, 522-530.

Wolfson P, Hoffmann DL: An investigation into the efficacy of *Scutellaria lateriflora* in healthy volunteers. *Altern Ther Health Med*, 2003; 9(2):74–78

Woolley CS, Gould E, McEwen BS. Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res*. 1990; 531(1–2):225–31.

Xu HX, Wan M, Dong H, But PPH, Foo LY. Inhibitory activity of flavonoids and tannins against HIV-1 protease. *Biol Pharm Bull* 2000;23:1072–6.

Xu HX, Lee SF. Activity of plant flavonoids against antibiotic-resistant bacteria. *Phytother Res* 2001;15:39–43.

Yehuda R, Cai G, Golier JA, Sarapas C, Galea S, Ising M, et al. Gene expression patterns associated with posttraumatic stress disorder following exposure to the World Trade Center attacks. *Biological psychiatry*. 2009; 66:708–11.

Young SN, Leyton M: The role of serotonin in human mood and social interaction. Insight from altered tryptophan levels. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002; 71(4): 857–65

Young SN: How to increase serotonin in the human brain without drugs. *J Psychiatry Neurosci*, 2007; 32(6): 394–99

Zanoli P & Zavatti M. Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus* L. *Journal of Ethnopharmacology*. 2008;116:383-396

Zhang N, Liu ZW, Han QY, Chen JH, Lv Y. Xanthohumol enhances antiviral effect of interferon alpha-2b against bovine viral diarrhea virus, a surrogate of hepatitis C virus. *Phytomedicine* 2010;17:310–6.

Zulet MA, Marti A, Parra MD, Martinez JA: LinksInfl ammation and conjugated linoleic acid: mechanisms of action and implications for human health. *J Physiol Biochem*, 2005; 61(3): 483–94