



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ  
ΣΠΟΥΔΩΝ  
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ  
ΝΟΣΟ»**



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**“Το Saffron ως ελιξίριο ζωής στις νευρολογικές παθήσεις”**

Μούτου Στυλιανή  
Ειδική Νοσηλεύτρια

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Δαρδιώτης Ευθύμιος, Μόνιμος Καθηγητής Νευρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής  
Μπόγδανος Δημήτριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, μέλος τριμελούς επιτροπής  
Λιάκος Παναγιώτης, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Βιοχημείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, μέλος τριμελούς επιτροπής

**Λάρισα, 2019**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ**  
**ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ**  
**ΝΟΣΟ»**



**“Saffron as an Elixir of life in Neurological Diseases”**

# ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

|                  |    |
|------------------|----|
| ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....    | 5  |
| ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ..... | 6  |
| ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ.....  | 7  |
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....    | 9  |
| ABSTRACT.....    | 10 |
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....    | 11 |

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ Α

#### Α.1 ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

|  |    |
|--|----|
| Α.1.1 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ..... | 15 |
| Α.2 ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....              | 16 |
| Α.2.1 ΝΩΤΙΑΙΟΣ ΜΥΕΛΟΣ.....                     | 16 |
| Α.2.2 ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ.....                           | 17 |
| Α.3 ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....            | 19 |
| Α.4 ΑΥΤΟΝΟΜΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....              | 19 |
| Α.4.1 ΣΥΜΠΛΑΘΗΤΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....        | 20 |
| Α.4.2 ΠΑΡΑΣΥΜΠΛΑΘΗΤΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....    | 21 |

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ Β

#### ΝΟΣΟΣ ALZHEIMER

|   |    |
|---|----|
| Β.1 ΟΡΙΣΜΟΣ.....  | 22 |
| Β.2 ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ.....                       | 22 |
| Β.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ..... | 23 |
| Β.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....                                 | 24 |
| Β.5 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ.....                            | 25 |
| Β.6 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ.....                         | 27 |
| Β.7 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ALZHEIMER.....                             | 28 |
| Β.8 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.....                             | 29 |

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ Γ

#### ΝΟΣΟΣ PARKINSON

|  |    |
|--|----|
| Γ.1 ΟΡΙΣΜΟΣ.....   | 30 |
| Γ.2 ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ.....                          | 31 |
| Γ.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ..... | 31 |
| Γ.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....                                    | 32 |

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| Γ.5 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ.....       | 33 |
| Γ.6 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ.....    | 34 |
| Γ.7 ΚΡΙΤΗΡΙΑ PARKINSON.....        | 36 |
| Γ.8 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.....        | 37 |
| Γ.9 ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ..... | 38 |

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ Α**

|             |    |
|-------------|----|
| ΣΚΟΠΟΣ..... | 39 |
|-------------|----|

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ Β**

|              |    |
|--------------|----|
| ΜΕΛΕΤΕΣ..... | 41 |
|--------------|----|

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ Γ**

|                 |    |
|-----------------|----|
| ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ..... | 45 |
|-----------------|----|

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ Δ**

|                   |    |
|-------------------|----|
| ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ..... | 46 |
|-------------------|----|

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ε**

|                   |    |
|-------------------|----|
| ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ..... | 47 |
|-------------------|----|

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΣΤ**

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| ΠΡΟΣΔΟΚΩΜΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ..... | 48 |
|--------------------------------|----|

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ζ**

|                   |    |
|-------------------|----|
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ..... | 50 |
|-------------------|----|

## **ΠΙΝΑΚΕΣ**

|                |    |
|----------------|----|
| ΠΙΝΑΚΑΣ 1..... | 42 |
| ΠΙΝΑΚΑΣ 2..... | 43 |
| ΠΙΝΑΚΑΣ 3..... | 44 |
| ΠΙΝΑΚΑΣ 4..... | 44 |



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ**  
**ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ**  
**ΝΟΣΟ»**



## **ΠΡΟΛΟΓΟΣ**

Copyright © Στυλιανή Μούτου, 2019

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των απαιτήσεων του Μεταπτυχιακού Προγράμματος της διατροφής στην Υγεία και στη Νόσο της σχολής Επιστημών Υγείας του Τμήματος Ιατρικής (Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας). Η έγκρισή της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους της Ιατρικής Σχολής. Δηλώνω Υπεύθυνα και γνωρίζοντας τις κυρώσεις του Ν. 2121/1993 περί Πνευματικής Ιδιοκτησίας, ότι η παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία είναι εξ ολοκλήρου αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς, δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής ούτε προέρχεται από ανάθεση σε τρίτους. Όλες οι πηγές που χρησιμοποιήθηκαν για τη συγγραφή της περιλαμβάνονται στη βιβλιογραφία.

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Ευχαριστώ Θεορά, τον Καθηγητή μου, κο Δαρδιώτη Ε., για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγησή του, καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας, τον κο Σιώκα Β., καθώς και τους συνεπιβλέποντες καθηγητές για την παρουσία τους και το χρόνο που μου διέθεσαν.

Τέλος, ευχαριστώ ολόψυχα τους γονείς μου, τον σύζυγό και καλύτερό μου φίλο Θωμά, για τη διαρκή αγάπη και υποστήριξή τους, τον γιο μου Παναγιώτη και την κόρη μου Εβελίνα που με κάνουν απίστευτα υπερήφανη καθημερινά και που χωρίς την αμέριστη αγάπη, υπομονή και εμπύχωση τους, δεν θα τα είχα καταφέρει.

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

Iridaceae: οικογένεια φυτών (ιριδίζουσα)  
Ach: Ακετυλοχολίνη  
AChE: Ακετυλοχολινεστεράση  
Chol: Χολίνη  
Αβ: Αμυλοειδές-β πεπτίδιο  
Ταυ: Πρωτεΐνη τ  
GABA: γ- αμινοβουτυρικό οξύ  
Κ.Ν.Σ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα  
Π.Ν.Σ: Περιφερικό Νευρικό σύστημα  
Α.Ν.Σ: Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα  
Ε.Ν.Υ: Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό  
MDA: Μηλονική διαλδεΐδη  
ΜΑΟ: Μονοαμινοξειδάσες  
ΝΑ: Νόσος Alzheimer  
ΝΡ: Νόσος Parkinson  
Π.Ο.Υ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας  
ΗΕΓ: Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα  
DNA: δε(σ)οξυριβο(ζο)νουκλεϊ(νι)κό οξύ  
RNA: ριβονουκλεϊκό οξύ  
NFT: νευροϊνιδιακά πλέγματα  
NMDA: Ν- μεθυλ- D- ασπαρτάμη  
COMT: Κατεχολ-Ο-μεθυλ-τρανσφεράση  
Dopa: διυδροξυφαινυλαλανίνη  
L-dopa: 3.4 -L-διυδροξυφαινυλ-αλανίνη  
GSH: γλουταθειόνη  
LB: σωματία Lewy  
Substantia nigra: μέλαινα ουσία  
6-OHDA: νευροτοξίνη 6-υδροξυδωπαμίνη  
Diazinon: φυτοφάρμακο  
Donepezil: δονεπεξίλη  
Memantine: μεμαντίνη  
Safranal: σαφρανάλη  
Crocín: κροκίνη  
Crocetin: κροκετίνη  
Tb: ταμπλέτα

Na<sup>+</sup>: Νάτριο

Ca<sup>++</sup>: Ασβέστιο

LTP: Long-Term Synaptic Potentiation

PC<sub>12</sub>: φαιοχρωμοκύτωμα

NINCDS: Εθνικό Ινστιτούτο Νευρολογικών Διαταραχών, Διαταραχών Επικοινωνίας και Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου

Rancimat: επιταχυνόμενη δοκιμή γήρανσης

Trolox: 6-υδροξυ-2,5,7,8-τετραμεθυλοχρωμανο-2-καρβοξυλικό οξύ

PINK1: αντίσωμα

ATP13A2: ένζυμο

ip: ενδοπεριτοναικά

LTP (long-term potentiation): μακροχρόνια δυναμική

CT: Αξονική τομογραφία

PET: Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων

SPECT: Τομογραφία μονήρους δέσμης φωτονίων

CDR: Clinical Dementia Rate

GDS: Global Deterioration Scale

DTI: Diffusion Tensor Imaging

DWI: Diffusion Weighted Imaging

MMSE: Mini Mental State Examination

MRI: μαγνητική τομογραφία

DAT SCAN: dopamine transporter



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Τίτλος:** Το saffron ως ελιξίριο ζωής στις νευρολογικές παθήσεις.

**Εισαγωγή :** Δύο από τις συχνότερες νευρολογικές παθήσεις είναι η νόσος Alzheimer (NA) και η νόσος Parkinson (NP). Η NA είναι μια μορφή άνοιας όπου ο θάνατος των εγκεφαλικών κυττάρων προκαλεί απώλεια μνήμης και παρακμή της γνωστικής λειτουργίας. Υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία ότι η κατανάλωση Saffron έχει διάφορα θεραπευτικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της προστασίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (Κ.Ν.Σ).

**Σκοπός :** Ο σκοπός αυτής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της κροκίνης, το κύριο δραστικό συστατικό του κρόκου, ως θεραπεία για την αντιμετώπιση των νευρολογικών παθήσεων, με έμφαση στη NA και στη NP.

**Υλικό Μέθοδος :** Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση και ανασκόπηση βιβλιογραφίας με βάση τις διεθνείς βάσεις δεδομένων Pub Med, Scopus και Google Scholar. Χρησιμοποιήθηκαν επιλεγμένες πηγές, βασισμένες στη σύγχρονη βιβλιογραφία των τελευταίων ετών.

**Αποτελέσματα :** Τα ευεργετικά αποτελέσματα του φυτού και των συστατικών του αποδίδονται ευρέως στις ισχυρές αντιοξειδωτικές του ιδιότητες. Αναλυτικά λοιπόν ο κρόκος (Saffron) έδειξε να παρουσιάζει σημαντικά αποτελέσματα συγχορηγούμενος με άλλες ουσίες ενώ έχει προταθεί να είναι αποτελεσματικός στη θεραπεία ενός ευρέως φάσματος διαταραχών, συμπεριλαμβανομένου των νόσων της στεφανιαίας αρτηρίας, της υπέρτασης, της δυσμηνόρροιας καθώς και των προβλημάτων της μάθησης και της μνήμης.

**Συμπεράσματα :** Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας μας έδειξε ότι ο *Crocus Sativus* και τα συστατικά του προάγουν την ανθρώπινη υγεία, αφού μπορούν να θεωρηθούν ως πολλά υποσχόμενοι παράγοντες στη θεραπεία των διαταραχών του νευρικού συστήματος. Έτσι ενώ η ιατρική πρόοδος έχει επιτρέψει σε πολλούς από εμάς να φτάσουν στην έκτη και έβδομη δεκαετία ζωής και πέραν αυτής, τα ελλείμματα της γνωστικής λειτουργίας που εμφανίζονται λόγω γήρατος αποτέλεσαν ώθηση για περαιτέρω έρευνες ώστε να διασαφηνιστεί καλύτερα το βέλτιστο καθεστώς θεραπείας τους. Τελικά το ερώτημα που προκύπτει είναι αν τα δεδομένα για την βασική έρευνα που έχουν γίνει, οι ιατρικές καινοτομίες και φάρμακα θα παίξουν σημαντικό ρόλο στη θεραπεία συγκεκριμένων νευρολογικών παθήσεων.

**Λέξεις – Κλειδιά :** *Crocus*, *Sativus*, *Crocin*, Saffron, νευρικό σύστημα, μελέτες σε ζώα, κλινική εφαρμογή.

## ABSTRACT

**Title:** Saffron as an elixir of neurodegenerative disorders.

**Introduction:** Two of the most common neurodegenerative disorders are Alzheimer's and Parkinson's. Alzheimer's disease is a type of dementia, during which the death of brain cells causes memory loss and cognitive decline. There is increasing evidence that saffron consumption has several healing effects, including the protection of C.N.S.

**Purpose:** The purpose of this literature review is the evaluation of the effectiveness of crocin, the key ingredient of crocus, as a remedy for the treatment of neurodegenerative disorders, with focus on Alzheimer's disease and Parkinson's.

**Material Method:** A systematic review of the bibliography has been conducted according to the international databases of Pub Med, Medline, medical terms Scopus, Direct, as well as Google Scholars. Selected resources have been used based on current bibliography.

**Results:** The beneficial effects of the plant and its components are attributed mainly to its powerful antioxidant properties. More specifically, crocus (saffron) evidently presented great results when taken in conjunction with other substances while it has been claimed to be effective in the treatment of a wide range of disorders, including coronary artery diseases, hypertension, dysmenorhea, as well as learning difficulties and memory disorders.

**Conclusions:** This literature review has shown that *Crocus Sativus* and its components promote health since they can be considered as extremely promising factors in the treatment of neurodegenerative disorders. Therefore, although progress in medical science has allowed many of us to live our sixth and seventh decade and beyond, cognitive decline due to old age, has necessitated the need for further research in order to devise the right methods for its treatment. Finally, the question arises whether the facts of the basic research that has been conducted, medical advances and medication will all contribute to the treatment of these particular neurodegenerative disorders.

**Key words:** Crocus, Sativus, Crocin, Saffron, nervous system, studies of animals (animal testing), clinical application.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην παραδοσιακή ιατρική ένας μεγάλος αριθμός φυτών έχει χρησιμοποιηθεί για να θεραπεύσει νευροεκφυλιστικές ασθένειες, όπως η NA, η NP και άλλων διαταραχών που σχετίζονται με τη μνήμη [2,43].

Αναλυτικότερα, οι Αιγύπτιοι αναγνώρισαν τη θεραπευτική δύναμη των βοτάνων και τα χρησιμοποιούσαν στις φαρμακευτικές ενώσεις τους. Σήμερα, τα καταστήματα φαρμάκων ‘Attarin’ και το κοινό χρησιμοποιούν το φαρμακευτικό σύστημα Unani για τη θεραπεία των προβλημάτων υγείας τους, συμπεριλαμβανομένης της βελτίωσης της μνήμης και των ασθενειών που σχετίζονται με έκπτωση της μνήμης. Πολυάριθμα φαρμακευτικά φυτά έχουν περιγραφεί στην παλιά βιβλιογραφία της αραβικής παραδοσιακής ιατρικής για τη θεραπεία της NA ή για την ενίσχυση της μνήμης [24,71].

Σχεδόν παράλληλα, κάπου πιο βόρεια, στην περιφέρεια Abruzzo της Ιταλίας και συγκεκριμένα στην επαρχία L’ Aquila, άλλο ένα φυτό βραβεύτηκε και έλαβε επίσημη αναγνώριση από την Ευρωπαϊκή Ένωση για τις πολλαπλές του βιολογικές δραστηριότητες και είναι γνωστό ως δυνητικό φάρμακο. Πρόκειται για το saffron και τα παράγωγά του.

Λίγο αργότερα, γύρω στον 16<sup>ο</sup> – 17<sup>ο</sup> αιώνα και μετά από πολλαπλές μελέτες, πάνω από 150 φυτικά είδη βρέθηκαν σε διάφορα παρασκευάσματα και μείγματα. Συγκεκριμένα, τα α) *Crocus sativus*, β) *Nigella Sativa*, γ) *Coriandrum Sativum*, δ) *Ferula assafoetida*, ε) *Thymus vulgaris*, στ) *Zataria multiflora* και ζ) *Curcuma longa* είναι ευρωπαϊκά βότανα, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν παραδοσιακά ως διαιτητικά, πρόσθετα τροφίμων, μπαχαρικά αλλά κυρίως για διάφορους ιατρικούς σκοπούς[8,10].

Κάποιες αντίστοιχες μελέτες με τα ανάλογα φυτά, έγιναν στην Κίνα και στην Ινδία, όπου διαπιστώθηκε πως τα φυτά αυτά μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως φαρμακευτικά προϊόντα με τις πιο παραγωγικές πηγές. Στις σύγχρονες μελέτες τώρα, έχει αποδειχτεί ότι το saffron και τα ενεργά συστατικά του, είναι φυτά που έχουν προστατευτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις[5,12].

Το *Crocus Sativus* λοιπόν, που είναι κοινώς γνωστό ως Saffron, είναι ποώδες φυτό που ανήκει στην οικογένεια Iridaceae και αποτελεί πολύτιμο γεωργικό προϊόν. Είναι η πηγή του πιο ακριβού μπαχαρικού στον κόσμο. Τα αποξηραμένα στίγματα των λουλουδιών του, είναι η πηγή μιας φυσικής βαφής που έχει χρησιμοποιηθεί από την αρχαιότητα για την βαφή μεταξωτών και υφασμάτων χαλιών καθώς και για τη ζωγραφική[5,24,64].

Τρεις είναι οι κύριοι μεταβολίτες του (κροκίνη, πικροκροκίνη και σαφρανάλη), οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για το χρώμα, την πικρή γεύση, την οσμή και το άρωμα αντίστοιχα. Το *Crocus Sativus* είναι πλούσιο σε καροτενοειδή, φλαβονοειδή, βιταμίνες, μονοτερπένια και πολυφαινολικές ενώσεις που ενισχύουν τις νευρικές λειτουργίες. Τα καροτενοειδή

αντιπροσωπεύουν τα κύρια συστατικά του saffron και η διάσπασή τους έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό αποκαροτενοειδών, δηλαδή της κροκίνης, πικροκροκίνης και σαφρανάλης.

Οι κροκίνες είναι υδατοδιαλυτά παράγωγα του 20-άνθρακα του καροτενοειδούς, κροκετίνης και του ίδιου του δικαρθοζυλικού οξέος και δεν διατίθενται στο εμπόριο σε επαρκή ποιότητα και σε λογική τιμή[20,65].

Εδώ πρέπει να τονιστεί ότι οι φαρμακολογικές ιδιότητες του κρόκου και των κυριότερων συστατικών του έχουν αξιολογηθεί χρησιμοποιώντας διαφορετικά μοντέλα in vivo και in vitro, ενώ οι ιδιότητες του εκχυλίσματος saffron ως αντισπασμωδικό και ως φάρμακο για τη διαχείριση της ΝΑ, παρουσιάστηκαν σε μελέτες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα.

Παρ' όλα αυτά, οι περιοχές καλλιέργειας Saffron εγκαταλείπονται από τις νεότερες γενιές, επειδή η παραδοσιακή καλλιέργειά τους (*Crocus Sativus*) αποδίδει μόνο μια συγκομιδή πολύτιμων μπαχαρικών Saffron κάθε χρόνο. Το φυτό ανθίζει μόνο μεταξύ Οκτώβρη και Νοέμβρη και οι αγρότες θα χρειαστεί να κάνουν την καλύτερη δυνατή χρήση των λουλουδιών που συγκομίζονται κατά την περίοδο αυτή. Επειδή το αποξηραμένο στίγμα του *Crocus Sativus* αντιπροσωπεύει μόνο το 7,4% του συνολικού βάρους του φρέσκου λουλουδιού, όταν το στίγμα διαχωρίζεται από τα λουλούδια, απορρίπτονται μεγάλες ποσότητες φυτικών βιολογικών υπολειμμάτων[24,63].

Σκοπός αυτής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση του μηχανισμού ή των μηχανισμών με τους οποίους ο *Crocus Sativus* ασκεί το θετικό του αποτέλεσμα έναντι των ΝΑ και ΝΡ. Ταυτόχρονα, σκοπεύουμε να παρουσιάσουμε όλα τα πιθανά θεραπευτικά αποτελέσματα του Saffron και των συστατικών του που εμφανίζονται έναντι των νευροεκφυλιστικών ασθενειών[12,44].

Στόχος μας είναι να βρεθεί μια εύκολη και φθηνή θεραπεία παγκοσμίως, καθώς ο ρυθμός της νόσου Alzheimer και Parkinson αυξάνεται εκθετικά.

Η νόσος Alzheimer (ΝΑ) και η νόσος Parkinson (ΝΡ) είναι οι πιο κοινές νευροεκφυλιστικές διαταραχές που σχετίζονται με την ηλικία, επηρεάζοντας πολλά εκατομμύρια ηλικιωμένων παγκοσμίως. Μεταξύ αυτών των διαταραχών η ΝΑ είναι η πιο σοβαρή επηρεάζοντας περίπου το 7% των ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω. Η ΝΑ είναι κατά κύριο λόγο μια διαταραχή που σχετίζεται με την άνοια, την προοδευτική νοητική φθορά και την εξασθένηση της μνήμης ενώ η ΝΡ είναι πρωτίστως ασθένεια της κινητικής διαταραχής με 3 κύρια συμπτώματα αυτής όπως βραδυκινησία (βραδύτητα κινήσεων), υποκινησία (μείωση εύρους κινήσεων) μαζί με μυϊκή και τρόμο σε ηρεμία[40].

Παρ' όλο που η παθογένεση της ΝΑ δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή, υπάρχει μια αυξανόμενη συναίνεση ότι πίσω από τον περίπλοκο μοριακό μηχανισμό φαίνεται να είναι η συσσώρευση εξωκυτταρικών πρωτεϊνών β-αμιλοειδούς (Αβ) και ενδοκυτταρικών νευροϊδιακών πλεγμάτων (NFT) που αποκλείουν τους νευροδιαβιβαστές και προκαλούν έτσι τον κυτταρικό θάνατο των νευρώνων[28,11].

Η NP με τη σειρά της, χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση ενδοεγχειρητικών συσσωμάτων αποτελούμενων κυρίως από γονίδιο άλφα- συνουκλείνης ως σωμάτια Lewy (LB), σε μια περιοχή του εγκεφάλου που οδηγεί στο θάνατο των ντοπαμινεργικών νευρώνων [57].

Σύμφωνα λοιπόν με τις τελευταίες μελέτες, το 2050, ο αριθμός των ατόμων που θα διαγνωστούν με νόσο Alzheimer θα είναι περίπου 14 εκατ. στις Η.Π.Α, αφού το 2014 44 εκατ. άνθρωποι υποφέρουν από την άνοια παγκοσμίως[58].

Χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα των αναλύσεων που έγιναν στο φυτό saffron σε in vitro δοκιμασίες και σε διάφορες συνθήκες (υψόμετρο, θερμοκρασία, βροχόπτωση κλπ.) διαπιστώθηκε ότι οι εδαφοκλιματικές συνθήκες και οι συνθήκες καλλιέργειας καθορίζουν σημαντικά την ποιότητα του συγκεκριμένου μπαχαρικού[5].

Με βάση τη σύνθετη αιτιολογία των νόσων (NA και NP) διαπιστώσαμε ότι το παραδοσιακό αυτό φαρμακευτικό φυτό και τα αποτελεσματικά του συστατικά αποτελούν εναλλακτικές θεραπείες των νόσων αυτών. Οι περισσότερες απ' αυτές τους τις ιδιότητες οφείλονται στην παρουσία μοναδικών αποκαροτενοειδών τα οποία εμπλέκονται στην καταπολέμηση του οξειδωτικού στρες, στην αναστολή του DNA, RNA και της πρωτεϊνικής σύνθεσης, στην καταστολή του εγκεφαλικού κυτταρικού θανάτου καθώς και στη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας[3].

Όλα τα δείγματα που μελετήθηκαν έδειξαν ότι είναι πιθανά αντιοξειδωτικά αφού προστατεύουν τα νευρικά κύτταρα ενάντια σε βλάβες από ελεύθερες ρίζες μετριάζοντας τη δράση της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE), κατά 30% περίπου, που είναι βασικός παράγοντας της νόσου Alzheimer [26].

Τέλος, η θεραπεία με εκχύλισμα κρόκου εμπόδισε την ικανότητα του χρόνιου στρες να επηρεάσει τη χωρική μάθηση και τη διατήρηση της μνήμης καθώς μείωσε σημαντικά τα επίπεδα κορτικοστερόνης στο αίμα [34,43].

Στο σημείο αυτό πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχουν σειρές μελετών που έχουν βρει τοξικολογικές επιπτώσεις του Saffron. Οι μελέτες αυτές, παρέχουν διαβαθμισμένες πληροφορίες σχετικά με τις τοξικές επιδράσεις του Saffron και των συστατικών του σε διάφορες συνθήκες έκθεσης, αφού η σύνθεση και η συγκέντρωσή τους μπορεί να ποικίλλουν ανάλογα με την γεωγραφική προέλευση [5,9].

Ωστόσο, δεν έχει δημοσιευθεί ακόμη μια ολοκληρωμένη ανασκόπηση που να καλύπτει όλες τις πτυχές της τοξικότητάς τους και οι θεραπευτικές τους δόσεις δεν εμφανίζουν σημαντική τοξικότητα ούτε σε κλινικές ούτε σε πειραματικές έρευνες [12].

Είναι ενδιαφέρον ότι έχουν ληφθεί διαφορετικά αποτελέσματα που υποδηλώνουν τη μεταβλητότητα του τρόπου δράσης για το επιλεγμένο φυτό. Αν και δεν έχει βρεθεί θεραπεία για τις συγκεκριμένες νόσους εντούτοις, υπάρχουν θεραπείες που μπορούν να βοηθήσουν τόσο στα γνωστικά συμπτώματα όσο και στην πρόληψη [9].

Ο αυξανόμενος αριθμός διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας έδειξε ότι το Saffron και τα αντίστοιχα συστατικά του μόνα ή σε συνδυασμό με άλλα εκχυλίσματα θα μπορούσε να είναι ένας υποσχόμενος παράγοντας που εφαρμόζεται ως συμπλήρωμα ή φάρμακο για την πρόληψη ή τη θεραπεία των νευροεκφυλιστικών διαταραχών που συνοδεύουν την εξασθένιση μνήμης[18].

Ωστόσο, η εφαρμογή αυτών των συστατικών στις διάφορες κλινικές έχει περιοριστεί σε πολύ λίγα φάρμακα. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε ανεπαρκή δεδομένα κλινικών δοκιμών [6].

Η έλλειψη επιτυχίας όσον αφορά στη φαρμακευτική στόχευση των προτεινόμενων διαδικασιών, δημιούργησε ένα διαφορετικό πεδίο έρευνας που επικεντρώνεται στην αντιμετώπιση των κοινών καταστροφικών διεργασιών (π.χ. οξειδωτικό στρες, φλεγμονή, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία)[16].

Αφού λοιπόν τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται επί του παρόντος για τη θεραπεία της ΝΑ και της ΝΡ μειώνουν μόνο τα συμπτώματα αυτών και δεν μπορούν να σταματήσουν τη διαδικασία του νευροεκφυλισμού και αφού η επιδημία αυτών επιβαρύνει τα συστήματα οικονομίας και υγειονομικής περίθαλψης των χωρών παγκοσμίως, θα πρέπει να διεξαχθούν περισσότερες δοκιμές ώστε αυτά τα φυσικά προϊόντα να εμποδίσουν ή να αποτρέψουν την εμφάνιση της ΝΑ και της ΡΑ[18,67].

Τα περισσότερα απ' αυτά τα αποτελέσματα έχουν μελετηθεί στη σύγχρονη φαρμακολογία και είναι καλά τεκμηριωμένα.

Επομένως, καταλήγουμε στο συμπέρασμα πως η αξιολόγηση του Saffron με βάση τις εθνοβοτανικές πληροφορίες και την αρχαία βιβλιογραφία μπορεί να αποτελέσει μια πολύτιμη προσέγγιση για την εξεύρεση νέων βιολογικών δραστηριοτήτων και ενώσεων [15,65].



Εικόνα 1. Κρόκος βολβοί – ζαφορά (Crocus Sativus)

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## A1. Νευρικό Σύστημα

Το Νευρικό Σύστημα διαιρείται στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (Κ.Ν.Σ) που αποτελείται από:

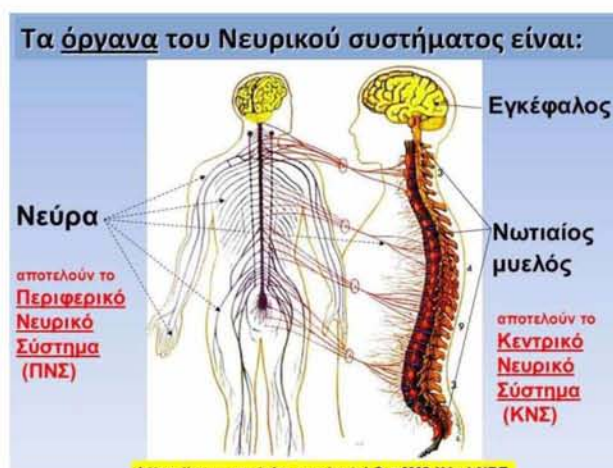
- τον εγκέφαλο
- το εγκεφαλικό στέλεχος
- την παρεγκεφαλίτιδα
- το νωτιαίο μυελό

και το Περιφερικό Νευρικό Σύστημα (Π.Ν.Σ) που αποτελείται:

- από τα κρανιακά νεύρα
- τα νωτιαία νεύρα
- το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα (Α.Ν.Σ)

Τα κρανιακά νεύρα III έως XII προέρχονται από το εγκεφαλικό στέλεχος και το λαιμό και τροφοδοτούν το κεφάλι ενώ τα νωτιαία νεύρα τροφοδοτούν τα άνω και κάτω άκρα.

Αυτές οι δύο αλληλοδιαπλεκόμενες σε μεγάλο βαθμό περιοχές αποτελούνται από δύο μόνο τύπους κυττάρων: τους νευρώνες, οι οποίοι δέχονται τα ερεθίσματα και τα μεταβιβάζουν σε άλλους νευρώνες και από τα νευρογλοιακά κύτταρα, τα οποία τρέφουν και προστατεύουν τους νευρώνες [46,50].



Εικόνα 2. Τα όργανα του Νευρικού Συστήματος

### A1.1 Λειτουργίες του Νευρικού Συστήματος

Οι λειτουργίες του Νευρικού Συστήματος είναι οι εξής:



- δέχεται και μεταφέρει αισθητικές πληροφορίες (από το εξωτερικό περιβάλλον και από το Π.Ν.Σ. στο Κ.Ν.Σ.)
- επεξεργάζεται τις πληροφορίες που λαμβάνει από το Κ.Ν.Σ.
- αποκρίνεται στα ερεθίσματα που δέχεται από το Π.Ν.Σ. είτε εκούσια είτε ακούσια [50,70]



Εικόνα 3. Τα περίεργα της αντίληψης

## A.2 Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Το Κ.Ν.Σ αποτελείται από τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό, εξαιρετικά αναπτυγμένα σύνολα νευρώνων, τα οποία δέχονται, αλληλοσχετίζονται και ερμηνεύουν τις νευρικές ώσεις που προέρχονται από τα διάφορα μέρη του σώματος, προκαλώντας με αυτόν τον τρόπο και την ανάλογη αντίδραση.

Το Κ.Ν.Σ καλύπτεται και προστατεύεται από 3 μεμβράνες συνδετικού ιστού που ονομάζονται μήνιγγες, οι οποίες σχηματίζουν 3 στιβάδες. Οι μήνιγγες δημιουργούν διαμερίσματα μέσα στο κρανίο, περικλείουν τους φλεβώδεις κόλπους και περιέχουν Ε.Ν.Υ. Η εξωτερική είναι η ισχυρότερη και η παχύτερη στιβάδα και ονομάζεται σκληρή μήνιγγα. Η μεσαία στιβάδα είναι η αραχνοειδής μήνιγγα και σχηματίζει έναν χώρο που περιέχει το Ε.Ν.Υ. Τέλος η εσωτερική στιβάδα ονομάζεται χοριοειδής ή λεπτή μήνιγγα και περιέχει πολλά αγγεία [48,49].

### A.2.1 Νωτιαίος Μυελός

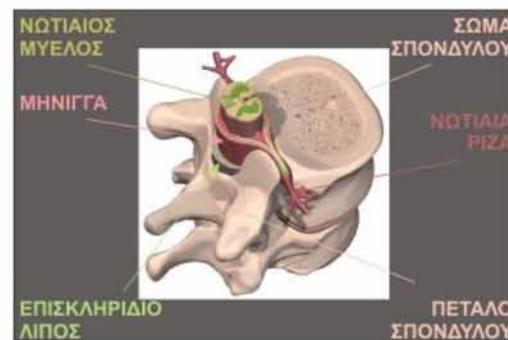
Ο νωτιαίος μυελός εκτείνεται από τον προμήκη μυελό μέχρι το επίπεδο του πρώτου οσφυϊκού σπονδύλου. Συμμετέχει στη μεταφορά μηνυμάτων από και προς το Π.Ν.Σ. και



λειτουργεί ως κέντρο ελέγχου των αντανακλαστικών απαιτήσεων. Περιβάλλεται και προστατεύεται από 33 σπονδύλους : 7 αυχενικούς, 12 θωρακικούς, 5 οσφυϊκούς, 5 ιερούς και 4 συγχωνευμένους σπονδύλους που σχηματίζουν τον κόκκυγα. Από τον νωτιαίο μυελό εκφύονται 31 ζεύγη νωτιαίων νεύρων, διαιρούμενα σε αυχενικά, θωρακικά, οσφυϊκά και ιερά.

Οι λειτουργίες του νωτιαίου μυελού είναι οι εξής:

- μεταφέρει διάφορες εντολές για την κίνηση του τραχήλου , του κορμού και των άνω και κάτω άκρων
- λαμβάνει και μεταφέρει τα αισθητικά ερεθίσματα από την περιφέρεια
- ελέγχει την νεύρωση των σπλάχνων
- εκτελεί τις εκούσιες, σκόπιμες κινήσεις, διεγείροντας κάποιες μυϊκές δράσεις ενώ αναστέλλει άλλες
- συμμετέχει στον μυϊκό τόνο και τις αδρές κινήσεις του σώματος
- μεταφέρει ίνες που αναστέλλουν το μυϊκό τόνο [47,51]



Εικόνα 4. Νωτιαίος Μυελός

### A.2.2 Εγκέφαλος

Ο εγκέφαλος είναι το κέντρο ελέγχου του νευρικού συστήματος που παράγει τις σκέψεις, τα συναισθήματα και το λόγο. Αποτελείται από 3 κύριες περιοχές, το στέλεχος, την παρεγκεφαλίδα και τον πρόσθιο εγκέφαλο ή τηλεγκέφαλο. Αναλυτικά τώρα, το στέλεχος αποτελείται από τον προμήκη μυελό, τη γέφυρα και τον μεσεγκέφαλο, ενώ ο πρόσθιος εγκέφαλος αποτελείται από τα εγκεφαλικά ημισφαίρια και τον διεγκέφαλο. Ο διεγκέφαλος με τη σειρά του αποτελείται από τον θάλαμο και τον υποθάλαμο.

Ο μεσεγκέφαλος λειτουργεί ως νευρική οδό μεταξύ των εγκεφαλικών ημισφαιρίων και του κατώτερου εγκεφάλου και είναι το κέντρο των ακουστικών και των οπτικών αντανακλαστικών. Περιέχει διάφορα κέντρα που είναι υπεύθυνα για την καρδιαγγειακή και αναπνευστική δραστηριότητα.

Η παρεγκεφαλίδα συνδέεται με το μεσεγκέφαλο, τη γέφυρα και τον προμήκη μυελό και οι λειτουργίες της συνίστανται στον συντονισμό των κινήσεων των σκελετικών μυών, στη διατήρηση της στάσης και της ισορροπίας και τον έλεγχο των λεπτών κινήσεων. Τέλος, συμμετέχει σε κάποιες μορφές μάθησης.

Τα εγκεφαλικά ημισφαίρια περιλαμβάνουν τον εγκεφαλικό φλοιό, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τις κινήσεις που απαιτούν επιδεξιότητα, για τη μάθηση, τη μνήμη και τη λογική σκέψη.

Επίσης περιέχουν τους υποφλοιικούς πυρήνες, που συμμετέχουν στο συντονισμό των κινήσεων των σκελετικών μυών και ορισμένες ίνες συνδετικών οδών.

Ο Θάλαμος συμμετέχει στο συντονισμό των σκελετικών μυών και αποτελεί σημαντικό ενδιάμεσο κυτταρικό σταθμό σχεδόν όλων των αισθητικών οδών που κατευθύνονται στον φλοιό. Είναι υπεύθυνος για τις συνδέσεις με συνειρμικές και μεταιχμιακές περιοχές.

Τέλος, ο Υποθάλαμος συμμετέχει στη ρύθμιση του Α.Ν.Σ., στη δημιουργία της συναισθηματικής συμπεριφοράς ενώ ρυθμίζει την ομοιοστασία των υγρών. Είναι υπεύθυνος δηλ. για τον έλεγχο της ποσότητας του νερού στο σώμα και της αποβολής του από τα ούρα. Επιπλέον, ρυθμίζει την πρόσληψη τροφής, του γαστρεντερικού σωλήνα και τη συστατικότητα της μήτρας. Επιδρά στην πρόσθια υπόφυση και ενισχύει ορισμένες συμπεριφορές.

Τα εγκεφαλικά ημισφαίρια συνδέονται μεταξύ τους και επικοινωνούν μέσω του μεσολόβιου νευρώνα σε συνδυασμό με την αμυγδαλή και τον ιππόκαμπο. Κάθε ημισφαίριο έχει 4 λοβούς. Αυτοί είναι: ο μετωπιαίος, ο ινιακός, ο βρεγματικός και ο κροταφικός λοβός. Οι βασικές λειτουργίες κάθε λοβού είναι οι εξής:

#### α) Μετωπιαίος λοβός

- έλεγχος εκούσιων κινήσεων των σκελετικών μυών (κίνηση σώματος)
- λήψη αποφάσεων, σχεδιασμός και επίλυση προβλημάτων.
- συναισθηματική απόκριση
- ομιλία, γραφή
- συγκέντρωση, ευφυΐα και αυτοεκτίμηση

#### β) Ινιακός λοβός

- λήψη και ερμηνεία των οπτικών ερεθισμάτων
- επεξεργασία εικόνας, χρωμάτων, βάθους και φωτισμού
- μεταφορά και 'προβολή' εικόνων στα άλλα τμήματα του εγκεφάλου

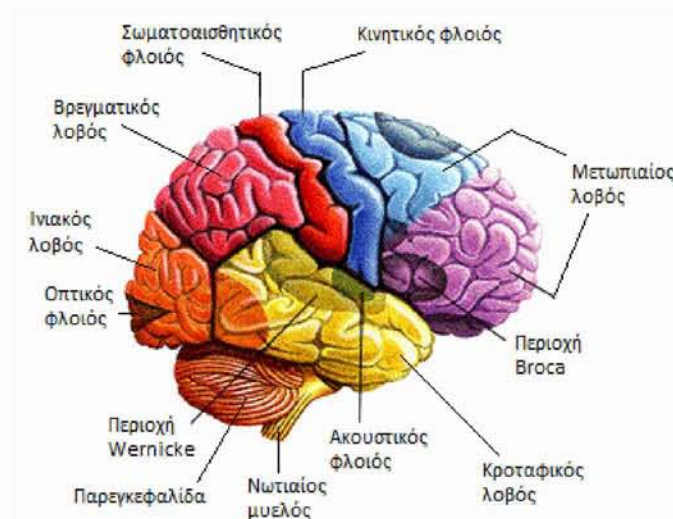
γ) Ο Βρεγματικός λοβός, αποτελεί τη σωματοαισθητική περιοχή του εγκεφαλικού φραγμού και προάγει την αντίληψη:

- του πόνου, του ψυχρού και της ελαφράς επαφής
- εικόνων
- ήχων

- σχετικών αισθήσεων, όπως π.χ. ξηρότητα, πείνα, αδιαθεσία κλπ.
- λειτουργεί ως αποθήκη μνήμης για όλα τα ερεθίσματα.

#### δ) Κροταφικός λοβός

- λήψη και ερμηνεία των οσφρητικών και ακουστικών ερεθισμάτων
- αντίληψη και ικανότητα σύνδεσης γεγονότων που γίνονται σε διαφορετικές χρονικές περιόδους και οργάνωση δεδομένων
- μνήμη [50,51,71]



Εικόνα 5. Εγκέφαλος

### A.3 Το Περιφερικό Νευρικό Σύστημα

Το Π.Ν.Σ συνδέει το Κ.Ν.Σ με το υπόλοιπο σώμα. Είναι υπεύθυνο για την υποδοχή και μεταφορά των πληροφοριών από και προς το εξωτερικό περιβάλλον. Αποτελείται από νεύρα, τα οποία σχηματίζονται από δεσμίδες αποφυάδων είτε δενδριτών είτε νευραξόνων είτε και των δυο. Το ΠΝΣ διαιρείται σε αισθητικό (προσαγωγό ή κεντρομόλο) τμήμα και σε κινητικό (απαγωγό ή φυγόκεντρο) τμήμα [48,49].

### A.4 Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα ασκεί επιρροή στα συστήματα οργάνων του σώματος για να ρυθμίζει διάφορες λειτουργίες και διακρίνεται σε Συμπαθητικό και Παρασυμπαθητικό Σύστημα. Οι δύο πτυχές του Α.Ν.Σ μπορούν να θεωρηθούν ως αντίθετες λειτουργίες που δρουν για την επίτευξη ομοιοστασίας.

Συγκεκριμένα, το Α.Ν.Σ. ασκεί τον έλεγχο του μέσω των χημικών αγγελιοφόρων γνωστών ως νευροδιαβιβαστών. Οι νευροδιαβιβαστές που εμπλέκονται στο Α.Ν.Σ είναι η ακετυλοχολίνη, η νορεπινεφρίνη και η επινεφρίνη. Η ακετυλοχολίνη (ACh) απελευθερώνεται απ' όλους τους preganglionic νευρώνες ανεξάρτητα από την συμμετοχή τους στο συμπαθητικό ή παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα. Η ACh δεσμεύεται με νικοτινικούς υποδοχείς ακετυλοχολίνης ένα κανάλι ιόντων που συνδέεται με υποκατάστατα, σε μεταγλωνιακούς νευρώνες. Μόλις συνδεθεί τα ACh, ο διάυλος ιόντων είναι ανοικτός για να επιτρέψει τη ροή των ιόντων, συγκεκριμένα του  $\text{Na}^+$  και του  $\text{Ca}^{++}$ , που προκαλεί διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό και έχει ως αποτέλεσμα τη διάδοση ενός νευρικού σήματος κάτω από τον άξονα. Η νορεπινεφρίνη απελευθερώνεται από τους μεταγλωνιακούς νευρώνες του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, που δεσμεύεται και ενεργοποιεί τους αδρενεργικούς υποδοχείς.

Η επινεφρίνη απελευθερώνεται σε συστηματική κυκλοφορία από κύτταρα χρωμοφίλου εντός των επινεφριδίων, συγκεκριμένα του μυελού των επινεφριδίων.

Το Α.Ν.Σ. λειτουργεί χωρίς συνειδητό, εθελοντικό έλεγχο, επηρεάζει τη δραστηριότητα των περισσότερων ιστών και συστημάτων οργάνων στο σώμα, επειδή νευρώνει κάποιες ομάδες μυών, όπως ο καρδιακός μυς, οι λείοι μύες καθώς και διάφορους ενδοκρινείς και εξωκρινείς αδένες [26,48].

#### **A.4.1 Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα**

Οι λειτουργίες του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, γνωστό και ως σύστημα 'πάλης ή πτήσης', αυξάνει την ενεργειακή δαπάνη και εμποδίζει την πέψη. Αναλυτικότερα, το συμπαθητικό σύστημα προκαλεί:

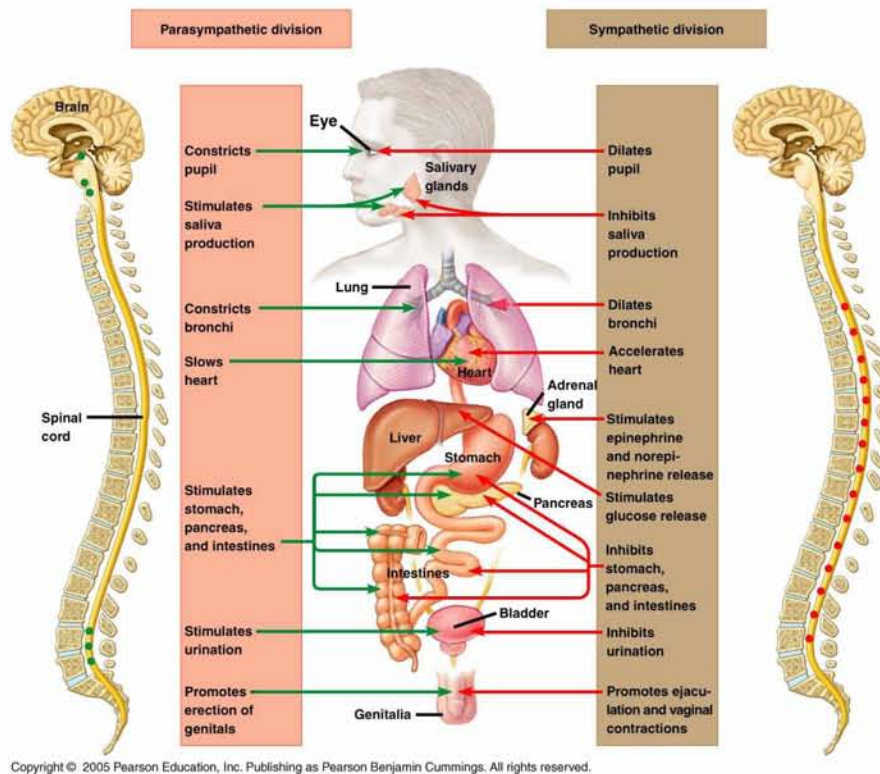
- αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της συστολικής έντασης
- διαστολή στεφανιαίων αρτηριών
- βρογχοδιαστολή πνευμόνων
- αγγειοσυστολή κοιλιακών αγγείων και αγγείων δέρματος
- διαστολή των κορών (μυδρίαση)
- χαλάρωση του εξωστήρα μύος της ουροδόχου κύστης και συστολής των ουρηθρικών σφιγκτήρων
- αυξημένες εκκρίσεις από τους ιδρωτοποιούς αδένες
- αγγειοσυστολή αρτηριών
- καταστολή της πέψης
- αύξηση της πήκτικότητας του αίματος
- αύξηση της συγκέντρωσης και της νοητικής εγρήγορης

- αυξημένος μεταβολισμός
- αύξηση της απελευθέρωσης γλυκόζης από το ήπαρ.
- αυξημένη λιπόλυση εντός του λιπώδους ιστού, εκσπερμάτιση
- μείωση της παραγωγής ούρων [50,71]

#### A.4.2 Παρασυμπαθητικό Νευρικό Σύστημα

Οι λειτουργίες παρασυμπαθητικού συστήματος, γνωστό ως 'ανάπαυση και πέψη' είναι οι εξής:

- μείωση του καρδιακού ρυθμού και της συσταλτικότητας του καρδιακού μυός
- συστολή των κορών (μύση)
- διέγερση των της έκκρισης των δακρυϊκών και σιελογόνων αδένων
- βρογχοσυστολή των πνευμόνων
- χαλάρωση σφιγκτήρων ουρήθρας
- σύνθεση γλυκογόνου από το ήπαρ
- οίδημα κλειτορίδας και ανέγερση πέους
- σύσπαση στεφανιαίων αρτηριών
- αύξηση του περισταλτισμού και της έκκρισης του γαστρεντερικού [46,50]



Εικόνα 6. Το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα



## **B. Νόσος Alzheimer**

### **B1. Ορισμός**

Η νόσος Alzheimer είναι ένας τύπος άνοιας που χαρακτηρίζεται από προοδευτική, μη αναστρέψιμη έκπτωση των νοητικών λειτουργιών. Κατά τον Π.Ο.Υ, πρόκειται για μια χρόνια ή εξελισσόμενη νόσο του εγκεφάλου όπου παρατηρούνται μια σειρά διαταραχών των γνωσιακών λειτουργιών, όπως η ομιλία, η κρίση, η διενέργεια αριθμητικών πράξεων, η ικανότητα μάθησης κ.α. Αποτέλεσμα αυτών των διαταραχών είναι η κοινωνική απομόνωση του ατόμου, η έλλειψη ενδιαφέροντος και η αδυναμία ανταπόκρισής του στις βασικές δραστηριότητες της καθημερινής του ζωής. Είναι η πιο κοινή αιτία της άνοιας και η απώλεια της μνήμης είναι συνήθως το πρώτο σημείο εκδήλωσης της νόσου. Η πρόοδος της νόσου μπορεί να ποικίλλει από άτομο σε άτομο, εντούτοις η απώλεια της ικανότητας του ατόμου να αυτοεξυπηρετείται σε βάθος χρόνου αποτελεί αδιαμφισβήτητο παράγοντα [50,76].

### **B.2 Επίπτωση και Επιπολασμός**

Σύμφωνα με την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία των ΗΠΑ, τα 2/3 περίπου των πολιτών τους με άνοια, ηλικίας από 65 έως 74 ετών, πάσχουν από τη νόσο Alzheimer. Αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου στις ΗΠΑ, ενώ εκτιμάται ότι μέχρι το 2050, 1 στους 85 ανθρώπους θα υποστεί βλάβη παγκοσμίως από τη συγκεκριμένη νόσο. Το 2014, κατόπιν ερευνών, διαπιστώθηκε ότι 44 εκατομ. ηλικιωμένοι αυτής της ηλικίας υποφέρουν από άνοια παγκοσμίως ενώ η επιδημία της νόσου επιβαρύνει πολύ τα συστήματα οικονομίας και υγειονομικής περίθαλψης της κάθε χώρας. Πράγματι, πρόκειται για μια ασθένεια με επιζήμια αποτελέσματα τόσο οικονομικά όσο και ψυχικά και σωματικά για τον ίδιο τον ασθενή αλλά και για την οικογένειά του γενικότερα. Εκτιμάται ότι το κόστος για το 2015 θα είναι 226 δις δολάρια, ενώ μέχρι το 2050 θα φτάνει το 1,1 τρις δολάρια.

Στην Ελλάδα, σύμφωνα με επιδημιολογική μελέτη, το 9% των ατόμων ηλικίας 70 ετών και άνω πάσχουν από άνοια, ενώ το 6% πάσχουν από άνοια τύπου Alzheimer. Πρόσφατη ανάλυση του επιπολασμού και της επίπτωσης στην Ευρώπη έδειξε ότι στην ηλικία των 90 ή και παραπάνω, ο αριθμός των νέων ασθενών εκτιμάται ότι είναι 63,5 ανά 1000 άτομα ετησίως [50,53].

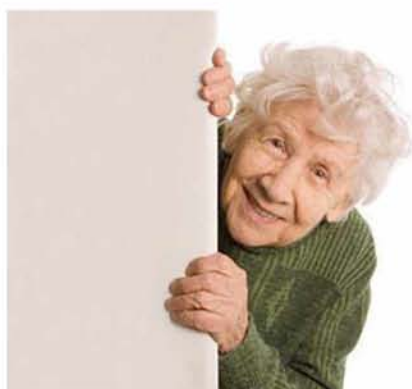
### **B.3 Παράγοντες Κινδύνου και Προειδοποιητικά Σημεία**

Υπάρχει μια αναλογία μεταξύ της ηλικίας των ασθενών και του κινδύνου ανάπτυξης της νόσου. Όσο περισσότερο δηλαδή αυξάνεται ο αριθμός των ηλικιωμένων, τόσο συχνότερη γίνεται η μορφή αυτή άνοιας. Από το πλήθος των μελετών που έγιναν, βρέθηκε ότι οι παράγοντες κινδύνου για τη νόσο είναι η ηλικία (το γήρας) το οικογενειακό ιστορικό και το γυναικείο φύλο. Άλλες μελέτες υποστηρίζουν πως άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι το οικογενειακό ιστορικό συνδρόμου Down, η κρανιοεγκεφαλική κάκωση, οι ιογενείς λοιμώξεις, κάποιες τοξικές ουσίες, η μεγάλη ηλικία της μητέρας, οι παθήσεις του θυρεοειδούς κλπ.

Τα προειδοποιητικά σημεία που μπορεί να εμφανίσει ένας ασθενής είναι τα ακόλουθα :

- απώλεια μνήμης που επηρεάζει τις επαγγελματικές δεξιότητες
- δυσκολία στην επιτέλεση γνωστών καθηκόντων
- προβλήματα λόγου και προφορικής έκφρασης
- αποπροσανατολισμός στον χώρο και στον χρόνο
- μειωμένη ικανότητα κρίσης
- μεταβολές στην διάθεση και στη συμπεριφορά (μεταπτώσεις διάθεσης)
- διαταραχές προσωπικότητας
- απώλεια αντικειμένων ή τοποθέτησή τους σε λάθος θέση
- έλλειψη πρωτοβουλίας και ενεργητικότητας

Είναι πολύ σημαντικό να αναγνωρίσουμε τα πρώιμα συμπτώματα διότι κάποιες αιτίες άνοιας μπορεί να είναι αναστρέψιμες (όπως π.χ. υποθυρεοειδισμός) σε αντίθεση με την άνοια της ΝΑ που δεν μπορεί να αναστραφεί [50,77].



Εικόνα 7. Παράγοντες κινδύνου

#### **B.4 Παθοφυσιολογία**

Παρά τις ερευνητικές προσπάθειες που έχουν γίνει και συνεχίζονται παγκοσμίως, η ακριβής αιτιολογία της ΝΑ παραμένει άγνωστη. Πιθανές αιτίες της εμφάνισης της ΝΑ θεωρούνται η απώλεια του νευροδιαβιβαστικού ερεθισμού από την ακετυλοτρανσφεράση της χολίνης, η μετάλλαξη του γονιδίου του προδρόμου πρωτεΐνης του αμυλοειδούς και η τροποποίηση της απολιποπρωτεΐνης Ε.

Υπάρχουν κι άλλες πιθανές αιτίες πρόκλησης της νόσου όπως οι γονιδιακές μεταλλάξεις στα χρωμοσώματα 14,19 ή 21, τα οποία πιθανώς μπορεί να οδηγήσουν σε συσσώρευση και αυξημένη εναπόθεση του β – αμυλοειδούς στον εγκέφαλο.

Άλλες αιτίες που βρίσκονται υπό έρευνα και διαταράσσουν τον κυτταρικό μεταβολισμό και την επεξεργασία των πρωτεϊνών είναι ο ρόλος της πρωτεϊνικής κινάσης C, η σχέση της νόσου Alzheimer με το αργίλιο και η πιθανότητα ιογενούς αιτιολογίας ή συμμετοχή αυτοάνοσων μηχανισμών και μιτοχονδριακών βλαβών.

Η νόσος Alzheimer διακρίνεται σε δύο μορφές. Στην οικογενή, που εμφανίζει καθαρά κληρονομικό χαρακτήρα και στη σποραδική μορφή. Κύρια χαρακτηριστικά της νόσου είναι οι δομικές και οι χημικές μεταβολές που παρατηρούνται στον εγκέφαλο με έμφαση στον μετωπιαίο και τον κροταφικό λοβό και τον ιππόκαμπο.

Οι επιπτώσεις της νόσου στους νευρώνες του φλοιού του εγκεφάλου προκαλούν απώλεια στις γλωσσικές δεξιότητες και την κρίση. Καθώς εξελίσσεται η νόσος, παρατηρούνται διαταραχές της συμπεριφοράς, ευερεθιστότητα, εναλλαγές συναισθημάτων, οι οποίες καθίστανται όλο και συχνότερες. Οι περιοχές του εγκεφάλου οι οποίες προσβάλλονται τελικά ατροφούν με αποτέλεσμα το άτομο να μην είναι σε θέση να αυτοεξυπηρετηθεί.

Σε ευρήματα που βρέθηκαν στους εγκεφάλους ασθενών με νόσο Alzheimer, παρατηρήθηκε απώλεια νευρώνων του εγκεφαλικού φλοιού καθώς και η ύπαρξη νευρικών ινιδίων και πλακών αμυλοειδούς γνωστές και ως γεροντικές πλάκες. Οι ομάδες των νευρικών ινιδίων σχηματίζονται από μια πρωτεΐνη των νευρώνων την πρωτεΐνη tau.

Οι πρωτεΐνες tau βρίσκονται σε ζεύγη ινών και συμβάλουν στη μεταφορά των θρεπτικών ουσιών και άλλων μορίων στους νευράξονες. Στη νόσο Alzheimer, όπου οι πρωτεΐνες αυτές είναι παραμορφωμένες, χάνεται η επικοινωνία μεταξύ των νευρώνων, ακολουθεί ο θάνατός τους κι έτσι προκύπτει η εκδήλωση της νόσου.

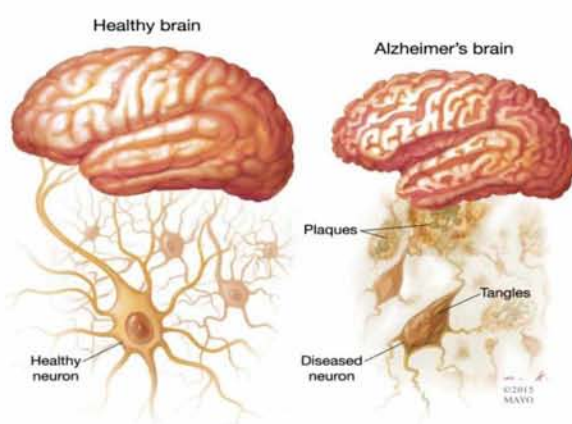
Τα νευρικά κύτταρα αρχίζουν να εκφυλίζονται και συσσωρεύονται γύρο από έναν αμυλοειδή πυρήνα, σχηματίζοντας μια πλάκα. Οι πλάκες αυτές βρίσκονται σε περιοχές του εγκεφάλου που είναι υπεύθυνες για την αντίληψη από τη μνήμη και αποτελούνται από αδιάλυτα ιζήματα β- αμυλοειδούς.



Το β- αμυλοειδές (Αβ) πεπτίδια και οι πλάκες που αποτελούνται από συσσωματωμένο Αβ δεν έχει διευκρινιστεί ότι προκαλούν τη νόσο Alzheimer ή αν οι πλάκες αυτές είναι παραπροϊόν της διεργασίας της νόσου.

Η άμεση αλληλεπίδραση με το β- αμυλοειδές (Αβ) μπορεί να μειώσει τη συσσωμάτωση και συσσώρευση, περιορίζοντας μ' αυτόν τον τρόπο τη συνοπτική δυσλειτουργία και τη νευροτοξικότητα που το ίδιο προκαλεί.

Για το λόγο αυτό υποστηρίζεται ότι πρέπει να δοθεί περισσότερη προσοχή στις επιδράσεις της Αβ στη συνοπτική λειτουργία και όχι στον κυτταρικό θάνατο [34,40,42,52].



Εικόνα 8. Συσσώρευση πλάκας αμυλοειδούς στη νόσο Alzheimer

### B.5 Κλινικές Εκδηλώσεις

Η νόσος Alzheimer χαρακτηρίζεται από χρόνια οργανικό ψυχοσύνδρομο με βασικό στοιχείο την άνοια. Ανάλογα με τις εκδηλώσεις του ασθενούς και τις λειτουργικές ικανότητές του, ταξινομείται σε 3 στάδια.

#### Στάδιο I (2-4 έτη περίπου)

- Απώλεια πρόσφατης μνήμης. Η παλαιά μνήμη παραμένει ανεπηρέαστη. Ο ασθενής ξεχνάει τις ονομασίες από διάφορα μέρη και αντικείμενα, ενώ δύσκολα προσλαμβάνει νέες γνώσεις.
- Μειωμένη προσοχή.
- Εμφάνιση ήπιων διαταραχών της προσωπικότητας. Ο ασθενής χαρακτηρίζεται από άρνηση, ευερεθιστότητα, κατάθλιψη και έλλειψη αυθορμητισμού.
- Ελαφριές γνωσιακές διαταραχές. Ο ασθενής προσπαθεί να προσαρμοστεί και να αποκρύψει την απώλεια μνήμης του.

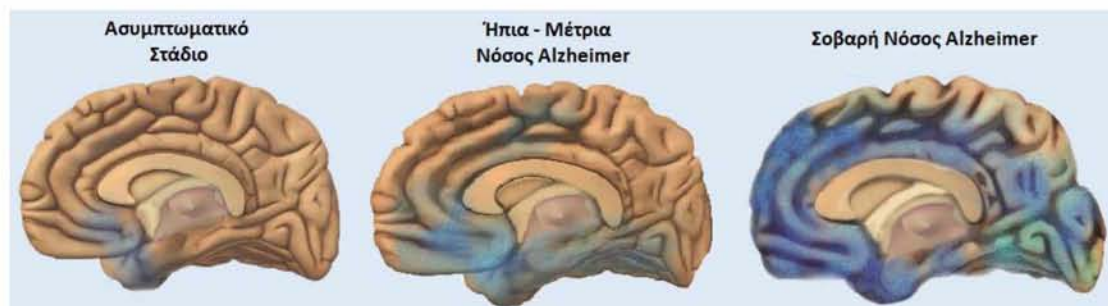
- Οπτικοχωρικές διαταραχές. Ο ασθενής αντιμετωπίζει προβλήματα με την αντίληψη του βάθους.

#### Στάδιο II (2-12 έτη περίπου)

- Διαταραχές αντίληψης. Ο ασθενής εμφανίζει έντονες διαταραχές της μνήμης και έντονη σύγχυση. Παρατηρείται έλλειψη της αφαιρετικής σκέψης. Παρουσιάζει στερεοαγνωσία και αγραφία, ενώ παράλληλα αδυνατεί να εκτελέσει μαθηματικούς υπολογισμούς. Χαρακτηριστικό αυτού του σταδίου είναι το φαινόμενο ‘sundowning’, το οποίο περιγράφεται ως μια διαταραχή συμπεριφοράς που χαρακτηρίζεται από αυξημένη διεγερσιμότητα, αποπροσανατολισμό και άσκοπη περιπλάνηση.
- Διαταραχές προσωπικότητας. Ο ασθενής γίνεται εύκολα ευέξαπτος, ενώ εκφράζει ψευδαισθήσεις ή έχει παραληρηματικές ιδέες.
- Οπτικοχωρικές διαταραχές. Ο ασθενής αδυνατεί να ντυθεί.
- Διαταραχές των κινητικών δεξιοτήτων. Ο ασθενής φαίνεται ανήσυχος και πολλές φορές βαδίζει δίχως λόγο και προορισμό. Η κινητική του απραξία είναι εμφανής όταν χρησιμοποιεί συνηθισμένα αντικείμενα.
- Διαταραγμένη κρίση. Ο ασθενής είναι ανίκανος να οδηγήσει αυτοκίνητο ή να πάρει κάποιες αποφάσεις (π.χ. να διαλέξει ρούχα) και έχει μειωμένες κοινωνικές δεξιότητες.

#### Στάδιο III (2-4έτη περίπου)

- Έλλειψη γνωσιακών ικανοτήτων. Ο ασθενής είναι συνήθως αποπροσανατολισμένος στον χώρο, τον χρόνο και τα πρόσωπα.
- Έλλειψη επικοινωνίας. Ο ασθενής συνήθως δεν μιλάει.
- Έλλειψη κινητικών δεξιοτήτων. Ο ασθενής έχει θέση κάμψης και εμφανίζει δυσκαμψία των σκελών του. Χαρακτηριστική είναι και η αδυναμία ελέγχου των σφιγκτήρων [50,56].



Εικόνα 9. Τα στάδια του Alzheimer

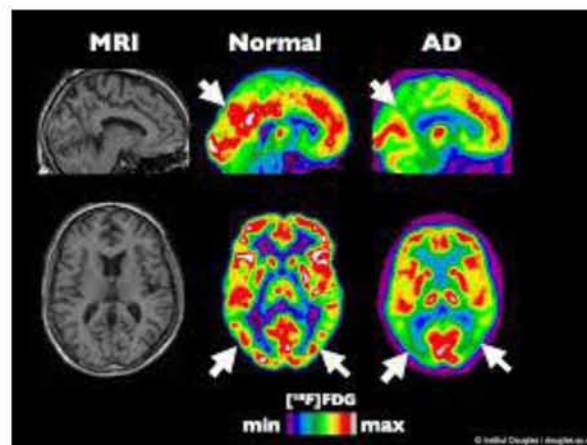
## B.6 Διαγνωστικές Εξετάσεις

Η νόσος του Alzheimer διαγιγνώσκεται αφού αποκλειστούν άλλα αίτια που μπορεί να προκαλέσουν παρόμοιες εκδηλώσεις. Για να επιβεβαιώσουμε τη διάγνωση της νόσου, θα πρέπει να γίνει νεκροψία μετά το θάνατο του ασθενούς και να εξεταστεί ο εγκεφαλικός ιστός. Παρόλα αυτά όμως υπάρχουν κάποιες διαγνωστικές εξετάσεις που μπορούν να φανούν χρήσιμες. Συγκεκριμένα:

- Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ), το οποίο μπορεί να αποκαλύψει μια εικόνα βραδέων κυμάτων, στο τελικό στάδιο της νόσου.
- Οι νευροαπεικονιστικές εξετάσεις όπως Αξονική τομογραφία (CT) και Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (MRI) όπου μπορεί να απεικονιστεί μια εικόνα εγκεφαλικής και φλοιικής ατροφίας και κυρίως ατροφίας του υπόκαμπου που είναι υπεύθυνος για τη μνήμη. Παράλληλα, μπορεί να απεικονιστούν και τυχόν αλλαγές σε άλλες δομές του εγκεφάλου.
- Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) και το SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) , τα οποία επιτρέπουν την οπτική απεικόνιση της δραστηριότητας και της αλληλεπίδρασης των εγκεφαλικών τμημάτων μεταξύ τους, κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας των πληροφοριών όσον αφορά στις νοητικές διεργασίες.
- Ο νευροψυχολογικός έλεγχος, ο οποίος είναι απαραίτητος για την εξέταση των νοητικών λειτουργιών, όπως η προσοχή, η μάθηση, οι οπτικοχωρικές ικανότητες και ο έλεγχος μνήμης. Μ' αυτόν τον τρόπο διαπιστώνονται πιθανές διαταραχές στις καθημερινές δραστηριότητες του ατόμου όπως π.χ. η διαχείριση οικονομικών, το μαγείρεμα κλπ. Η ψυχομετρική εκτίμηση γίνεται με τη βοήθεια κάποιων εργαλείων όπως π.χ. το ερωτηματολόγιο Folstein Mini Mental Status Examination, η εξέταση MMSE (Mini Mental State Examination), τα οποία δείχνουν με απλό και γρήγορο τρόπο τον προσανατολισμό, την προσοχή, την άμεση και βραχύχρονη ανάκληση, τη γλώσσα και την ικανότητα παρακολούθησης και εφαρμογής απλών γραπτών και προφορικών οδηγιών.
- Άλλες ψυχομετρικές εξετάσεις οι οποίες χρησιμοποιούνται για τους ίδιους λόγους είναι οι CDR (Clinical Dementia Rate ) και GDS (Global Deterioration Scale). Οι εξετάσεις αυτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διαφορική διάγνωση της νόσου Alzheimer από άλλες μορφές άνοιας.
- Η λεπτομερής κλινική εξέταση από εξειδικευμένο νευρολόγο με τη λήψη πλήρους ιστορικού.

- Οι εξετάσεις αίματος οι οποίες μας δίνουν τιμές για την ομοκυστεΐνη, τη βιταμίνη B<sub>12</sub>, τους ηλεκτρολύτες, για συγκεκριμένα γονίδια καθώς και για άλλους παράγοντες σχετικούς με τη μνήμη
- Η εξέταση πρωτεϊνών του Εγκεφαλονωτιαίου Υγρού (ENY). Έχει αποδειχτεί ότι στους ασθενείς με νόσο Alzheimer, η τιμή του β-αμυλοειδούς στο ENY είναι χαμηλή ενώ της πρωτεΐνης tau είναι αυξημένη, συγκριτικά με αυτές σε φυσιολογικά άτομα.

Ανάλογα με τις εκδηλώσεις του ασθενούς, μπορεί να πραγματοποιηθούν περαιτέρω διαγνωστικές εξετάσεις, σύμφωνα με την κρίση του νευρολόγου. Η Υπηρεσία για την Έρευνα και Ποιότητα στην Φροντίδα Υγείας (Agency for Healthcare Research and Quality) έχει εκδώσει κατευθυντήριες οδηγίες για την εκτίμηση και την έγκαιρη διάγνωση της νόσου Alzheimer [77].



Εικόνα 10. Διάγνωση Alzheimer μέσω MRI

## B.6 Κριτήρια Alzheimer

Σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Νευρολογικών και Επικοινωνιακών Διαταραχών και Εγκεφαλικού και της νόσου Alzheimer και Συναφών Διαταραχών Association, προτάθηκαν το 1984 τα NINCDS – ADRDA Alzheimer's Criteria, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της νόσου.

Συγκεκριμένα, ισχύουν τα εξής:

- **Οριστική ασθένεια του Alzheimer :** Ο ασθενής πληροί τα κριτήρια για πιθανή νόσο του Alzheimer και έχει ιστοπαθολογικές ενδείξεις ΝΑ μέσω αυτοψίας ή βιοψίας .
- **Πιθανή νόσο του Alzheimer :** Η άνοια έχει διαπιστωθεί με κλινική και νευροψυχολογική εξέταση. Οι γνωστικές διαταραχές πρέπει επίσης να είναι



προοδευτικές και να υπάρχουν σε δύο ή περισσότερες περιοχές της γνώσης. Η εμφάνιση των ελλειμμάτων ήταν μεταξύ των ηλικιών 40 και 90 ετών και τέλος πρέπει να υπάρξει και η απουσία άλλων ασθενειών ικανών να προκαλέσουν σύνδρομο άνοιας.

- **Πιθανή νόσος του Alzheimer:** Υπάρχει ένα σύνδρομο άνοιας με μια άτυπη έναρξη, παρουσίαση ή εξέλιξη και χωρίς γνωστή αιτιολογία. αλλά δεν συνυπάρχουν νοσογόνοι παθήσεις ικανές να παράγουν άνοια πιστεύεται ότι είναι στην προέλευσή της.
- **Ανεπιθύμητη νόσος του Alzheimer :** Ο ασθενής παρουσιάζει σύνδρομο άνοιας με αιφνίδια εμφάνιση, εστιασμένα νευρολογικά συμπτώματα ή επιληπτικές κρίσεις ή διαταραχές στο βάδισμα χωρίς κατά την πορεία της ασθένειας.

Επειδή όμως η πρόοδος που έχει σημειωθεί στις διαγνωστικές εξετάσεις είναι μεγάλη, έχει δημιουργηθεί μια τάση νέων προτάσεων για την αναθεώρηση των παραπάνω κριτηρίων [78].

## B.7 Φαρμακευτική Αγωγή

Αξίζει να σημειωθεί πως μέχρι στιγμής δεν υπάρχει αγωγή που να προλαμβάνει ή να σταματά πλήρως την εξέλιξη της νόσου. Όλες αυτές οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται (φαρμακευτικές και μη) απλά επιβραδύνουν την επιδείνωσή της.

Η κατηγορία φαρμακευτικών ουσιών που χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία είναι οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης, οι οποίοι χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ελαφράς προς μέτριας άνοιας και μπορεί να προκαλέσουν ελαφρά βελτίωση των συμπτωμάτων της.

Στους αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης ανήκουν τα εξής :

- η τακρίνη (Cognex), η οποία λόγω των παρενεργειών της χρησιμοποιείται σπάνια
- η δονεπεξίλη (Aricept), η οποία βελτιώνει τη νοητική λειτουργία, τις καθημερινές δραστηριότητες και τις διαταραχές της συμπεριφοράς όπως το άγχος, την κατάθλιψη και την απάθεια.
- η ριβασταγμίνη (Exelon), το οποίο καθυστερεί την επιδείνωση των συμπτωμάτων και σε μακροχρόνια χρήση της βελτιώνει τη γνωσιακή λειτουργία των ασθενών.
- Η γκαλανταμίνη (Reminyl), λειτουργεί σαν αυξητικός παράγοντας της ακετυλοχολίνης καθυστερεί την εμφάνιση των προβλημάτων συμπεριφοράς ενώ εκτιμάται ότι είναι πιο αποτελεσματικό συγκριτικά με τους άλλους αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης.

Ένα νέο φάρμακο με διαφορετικό μηχανισμό από το μηχανισμό των αναστολέων της ακετυλοχολινεστεράσης είναι η μεμαντίνη (Ebixa). Ανήκει στην κατηγορία των ανταγωνιστών των NMDA και χρησιμοποιείται για την ενίσχυση ορισμένων καθημερινών λειτουργιών (π.χ. αυτοεξυπηρέτηση ασθενούς στο μπάνιο).

Τέλος υπάρχουν φαρμακευτικές μέθοδοι οι οποίες χρησιμοποιούν ουσίες για την πρόληψη ή την επιβράδυνση της έναρξης της νόσου αλλά και για τη θεραπεία των συμπτωμάτων, όπως τα αντιοξειδωτικά, αντιψυχωσικά, αντικαταθλιπτικά, αγχολυτικά, αντισπασμωδικά και άλλα [11,39,54,75].

## **Γ. Νόσος Parkinson**

### **Γ.1 Ορισμός**

Η νόσος του Parkinson είναι η δεύτερη πιο συχνή νευροεκφυλιστική νόσος στον κόσμο μετά τη νόσο Alzheimer , η οποία προκαλεί σταδιακή απώλεια μυϊκού ελέγχου. Είναι αποτέλεσμα της έλλειψης του νευροδιαβιβαστή ντοπαμίνη στα βασικά γάγγλια του εγκεφάλου και χαρακτηρίζεται από επιλεκτική απώλεια των μελαιοραβδωτών ντοπαμινεργικών υποδοχέων. Περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Άγγλο γιατρό James Parkinson το 1817 και συνήθως προσβάλλει άτομα άνω των 60 ετών. Οι ασθενείς με NP αντιμετωπίζουν πολλαπλά προβλήματα σε ότι αφορά την εκτέλεση των δραστηριοτήτων της καθημερινής τους ζωής, τη συναισθηματική τους κατάσταση και ευεξία και τις σχέσεις τους με τον κοινωνικό περίγυρο.

Τα συμπτώματα της νόσου Parkinson μπορεί να είναι ‘κινητικά’ ή ‘μη κινητικά’ και επιδεινώνονται καθώς η νόσος προχωρά. Τα ‘κινητικά’ συμπτώματα οφείλονται στην απώλεια των νευρικών κυττάρων σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με τον έλεγχο των κινήσεων και περιλαμβάνουν τον τρόπο στην ηρεμία, τη μυϊκή δυσκαμψία, τη βραδυκίνησια και τις διαταραχές στάσης και ισορροπίας.

Τα ‘μη κινητικά’ συμπτώματα εμφανίζονται συχνά και περιλαμβάνουν καταστάσεις όπως η κατάθλιψη, η άνοια, η σκέψη, ο πόνος, η διαταραχή ύπνου και οι δυσλειτουργίες του αυτόνομου νευρικού συστήματος (νυκτουρία, δυσκοιλιότητα, δυσφαγία πνιγμός, υπέρταση κ.α.) [50,56].

## **Γ.2 Επίπτωση και Επιπολασμός**

Η νόσος Parkinson είναι μια από τις πιο συνηθισμένες νευρολογικές διαταραχές και προσβάλλει περισσότερο τους άνδρες. Εμφανίζεται συνήθως στο τέλος της 5<sup>ης</sup> δεκαετίας (5% - 10% των περιπτώσεων) ή στην αρχή της 6<sup>ης</sup> δεκαετίας της ζωής. Υπάρχουν βέβαια περιπτώσεις όπου εμφανίζεται η νόσος πριν από την 4<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής (π.χ. ο ηθοποιός Michael J. Fox σε ηλικία 30 ετών).

Μελέτες που διεξήχθησαν σε 5 ευρωπαϊκές χώρες ( Γερμανία, Γαλλία, Αγγλία, Ιταλία, Ισπανία) ανέδειξαν ότι στο 16 % του πληθυσμού ηλικίας άνω των 65 ετών εμφάνισε τη νόσο, ενώ στις Η.Π.Α οι ασθενείς με NP φτάνουν το 1 εκατομ.

Ο επιπολασμός της νόσου Parkinson στις διάφορες μελέτες ποικίλει από 31/100.000 έως 12.500/100.000 παγκοσμίως.

Στις βιομηχανικές χώρες ο επιπολασμός της νόσου υπολογίζεται σε 0,3% του συνολικού πληθυσμού και αυξάνεται στο 1% σε ηλικίες > 60 ετών, ενώ η επίπτωση της νόσου κυμαίνεται μεταξύ 8 – 18/100.000 άτομα/ έτος. Δηλαδή διαπιστώνεται ότι με την πάροδο της ηλικίας, η νόσος παρουσιάζει μια αυξητική τάση.

Στην Ελλάδα υπολογίζουμε ότι υπάρχουν 25.000 – 40.000 ασθενείς με νόσο Parkinson, αν και δεν υπάρχουν επίσημα στατιστικά στοιχεία.

Η Ελληνική Στατιστική Εταιρία αναφέρει μόνο ότι το 2005, 1368 άτομα με NP που συμμετείχαν σε μελέτη νοσηλεύτηκαν σε ιδιωτικά και δημόσια νοσοκομεία για επικείμενα προβλήματα της νόσου, έναντι των 2.086.517 νοσηλεύόμενων ατόμων [58].

## **Γ.3 Παράγοντες Κινδύνου και Προστατευτικοί Παράγοντες**

Οι περισσότεροι ερευνητές πιστεύουν ότι η αιτιολογία της νόσου είναι πολυπαραγοντική και οφείλεται στον συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων ενώ σχετίζεται άμεσα με την ηλικία, το ανδρικό φύλο και τη λευκή φυλή. Αναλυτικότερα οι παράγοντες κινδύνου είναι οι εξής:

- η έκθεση σε φυτοφάρμακα
- η επαγγελματική έκθεση σε μέταλλα
- η μακροχρόνια χρήση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων
- ο σακχαρώδης διαβήτης
- η κληρονομικότητα και οι γενετικοί παράγοντες
- οι λοιμώξεις στην αρχή της ζωής
- οι κακώσεις κεφαλής

- άλλες επαγγελματικές δραστηριότητες, οι οποίες χαρακτηρίζονται από υψηλό δείκτη ευφυΐας (εκπαιδευτικοί, επαγγελματίες υγείας).

Υπάρχουν όμως κι άλλες μελέτες οι οποίες παρουσιάζουν αρκετούς παράγοντες που δρουν προστατευτικά μειώνοντας κατά πολύ τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Θεωρητικά, οι προστατευτικοί παράγοντες είναι οι εξής:

- η σωματική φυσική άσκηση
- η λήψη οιστρογόνων στις γυναίκες
- η κατανάλωση καφέ, αλκοόλ
- διατροφικές συνήθειες

Βρέθηκε ότι το κάπνισμα σχετίζεται με μείωση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου κατά 60% [50,56].

#### **Γ.4 Παθοφυσιολογία**

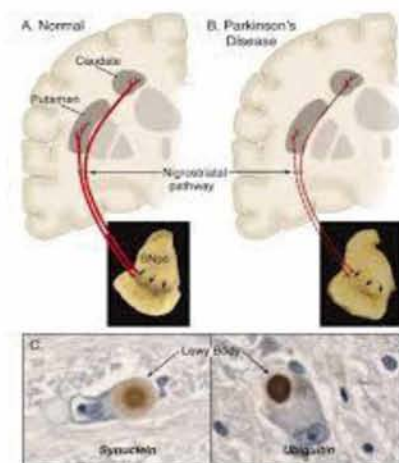
Έχει αναφερθεί ότι όλες οι συντονισμένες, εκούσιες κινήσεις του ανθρώπινου σώματος επιτυγχάνονται χάρη στους νευροδιαβιβαστές που βρίσκονται στα βασικά γάγγλια του εγκεφάλου. Κάποιοι νευροδιαβιβαστές διευκολύνουν τη μετάδοση των διεγερτικών νευρικών ώσεων (π.χ. ακετυλοχολίνη) ενώ υπάρχουν άλλοι που την αναστέλλουν ( π.χ. ντοπαμίνη). Μ' αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται ο έλεγχος των κινήσεων. Σε περίπτωση διαταραχής της ισορροπίας αυτού του συστήματος νευροδιαβιβαστών, προκαλείται μια σειρά από διαταραχές της εκούσιας κινητικής λειτουργίας. Κύριο λοιπόν αίτιο της νόσου Parkinson αναφέρεται η προοδευτική εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας του μεσεγκεφάλου καθώς και η ύπαρξη των σωματίων Lewy. Πρόκειται για ενδοκυτταροπλασματικά σωματίδια που βρίσκονται σε μια περιοχή του εγκεφάλου, γνωστή ως substantia nigrapars compacta (SMpc) και περιέχουν μια σειρά πρωτεϊνών όπως νευροϊνίδια , ουμπικουϊτίνη, α- συνουκλείνη, τορσίνη Α, παρκίνη και συνφιλίνη.

Παρόλη την έρευνα των τελευταίων ετών, τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα, η αιτία της εκφύλισης των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας παραμένει άγνωστη. Έχουν ενοχοποιηθεί διάφορα γονίδια για την ύπαρξη της μονογονιδιακής μεταβίβασης της νόσου, όπως το γονίδιο της α-συνουκλείνης (SNCA), μεταλλάξεις στο γονίδιο Parkin (PARK2, UCH-L1) καθώς και στα γονίδια PINK1,DJ1 και ATP13A2 με μεγαλύτερη συχνότητα στη σποραδική μορφή της νόσου.

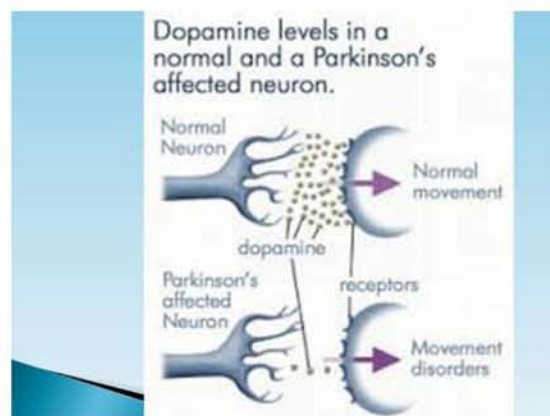
Αναλυτικά λοιπόν, ένας αριθμός νευρώνων του εγκεφαλικού φραγμού ατροφεί και χάνεται, εκφυλίζεται το ντοπαμινεργικό μελαινораβδωτό δεμάτιο, ενώ παράλληλα μειώνεται ο αριθμός των ειδικών ντοπαμινεργικών υποδοχέων στα βασικά γάγγλια. Μ' αυτόν τον τρόπο



μειώνεται η ντοπαμίνη, διαταράσσεται η ισορροπία μεταξύ της ίδιας και της ακετυλοχολίνης και τελικά παύει να την αναστέλλει. Η ανεπαρκής αναστολή της ακετυλοχολίνης είναι η υποκείμενη παθοφυσιολογική βάση των εκδηλώσεων της διαταραχής και επεξηγεί κάποιες από τις κινητικές εκδηλώσεις της νόσου, όπως η βραδυκίνησια [1,62,76].



Εικόνα 11. Παθοφυσιολογία Parkinson



Εικόνα 12. Νευρώνες εγκεφάλου

### Γ.5 Κλινικές Εκδηλώσεις

Η νόσος του Parkinson ανήκει είναι μια κινητική διαταραχή και τα συμπτώματά της διακρίνονται σε 'κινητικά' και σε 'μη κινητικά'. Οι εκδηλώσεις οι οποίες σχετίζονται με την κινητική δυσλειτουργία είναι οι εξής:

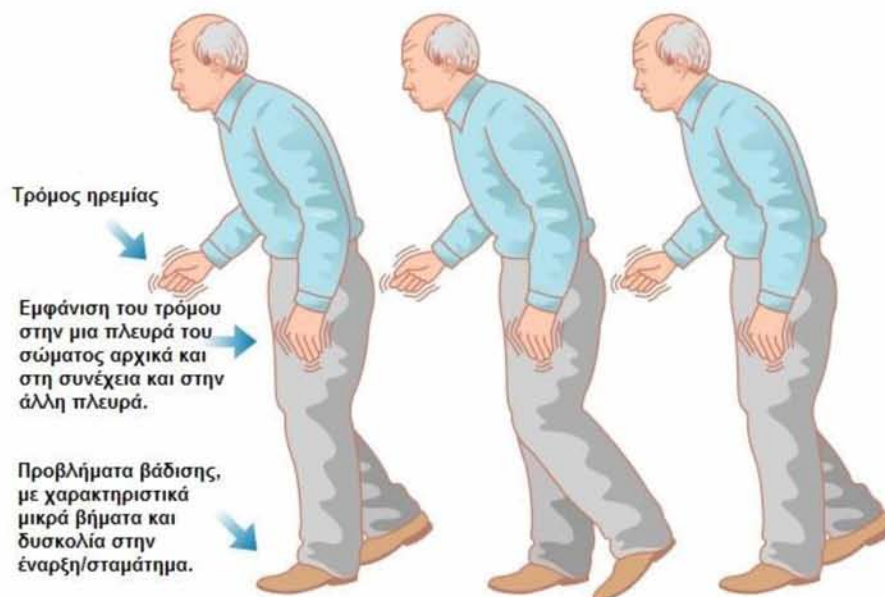
- τρόμος ηρεμίας, το πιο χαρακτηριστικό και εμφανές σύμπτωμα
- βραδυκίνησια ή ακίνησια. Οι κινήσεις είναι επιβραδυνόμενες, με δυσχέρεια έναρξης εκούσιων κινήσεων, βραδεία ομιλία, πτωχή άρθρωση λέξεων, μειωμένες κινήσεις οφθαλμών, ανέκφραστο πρόσωπο
- δυσκαμψία, η οποία εκδηλώνεται ως αυξημένη αντίσταση στις παθητικές κινήσεις και είναι διαφορετική από τη σπαστικότητα
- διαταραχή στάσης και βάδισης. Ο κορμός βρίσκεται σε κάμψη προς τα εμπρός, επεισόδια παγώματος στη βάδιση, συρόμενο και γρήγορο βάδισμα
- επιπλοκές, οι λεγόμενες ορθογώνιες αλλαγές, όπως ανισορροπία, πτώσεις, κάμψη στάσης, κατάγματα, προβλήματα επικοινωνίας, και κοινωνική απομόνωση

Στα 'μη κινητικά' συμπτώματα ανήκουν οι εκδηλώσεις οι οποίες σχετίζονται με τη δυσλειτουργία του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος. Αυτές είναι:

- δερματικά προβλήματα, όπως σημηγατόρροια, υπερβολική εφίδρωση του προσώπου και του τραχήλου, απουσία εφίδρωσης στον κορμό και τα άκρα
- διαταραχές ύπνου και κυρίως διακοπτόμενος νυχτερινός ύπνος με συχνά παρατεταμένα ξυπνήματα
- ορθοστατική υπόταση, που μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να συνοδεύεται από ζάλη
- διαταραχές ούρησης, κυρίως νυκτουρία, επείγουσα ούρηση και συχνουρία
- σεξουαλικές διαταραχές, όπως διαταραχές στύσης, εκσπερμάτισης και μειωμένη σεξουαλική επιθυμία
- δυσκοιλιότητα
- διαταραχές θρέψης σχετιζόμενη με δυσφαγία και αδυναμία παρασκευής φαγητού
- επιπλοκές, όπως λύση της συνεχείας του δέρματος, πτώσεις

Εκδηλώσεις σχετιζόμενες με νοητική και ψυχολογική δυσλειτουργία:

- άνοια που χαρακτηρίζεται από διαταραχή των εκτελεστικών λειτουργιών, της οπτικοχωρικής ικανότητας και δευτεροπαθώς της μνήμης
- κατάθλιψη που προσβάλλει μέχρι και το 50% των ασθενών με NP
- αγχώδεις εκδηλώσεις που μπορεί να συνοδεύονται από κρίσεις πανικού, αγοραφοβία, κοινωνική φοβία
- επιπλοκές, όπως απώλεια της λειτουργικής ικανότητας, κοινωνική απομόνωση [50,58,76]



Εικόνα 13. Συμπτώματα Parkinson

## Γ.6 Διαγνωστικές Εξετάσεις

Η διάγνωση στηρίζεται στο πλήρες ιστορικό και τη φυσική εξέταση του ασθενούς που γίνεται από ειδικό γιατρό. Βασίζεται στα συμπτώματα και στα σημεία της νόσου, ειδικά όταν γίνονται εμφανή τα ‘κινητικά’ συμπτώματα του ατόμου με παρκινσονισμό.

Οι διαγνωστικές εξετάσεις μπορεί να θέσουν ισχυρή υποψία για τη διάγνωση της νόσου, καμία όμως εξέταση δεν μπορεί να διαφοροδιαγνώσει ξεκάθαρα τη συγκεκριμένη νόσο από άλλες νευρολογικές διαταραχές. Για να έχουμε μια αξιόπιστη διάγνωση θα πρέπει να γίνει ανεύρεση της μέλαινας ουσίας (substantia nigra) και των σωματίων του Lewy παθολογοανατομικά.

Πολλοί ερευνητές προσπάθησαν να θέσουν κάποια διαγνωστικά κλινικά κριτήρια, η χρήση των οποίων αύξησε την ακρίβεια της διάγνωσης της νόσου σε ποσοστό 82%. Συγκεκριμένα τέθηκαν τα παρακάτω κριτήρια:

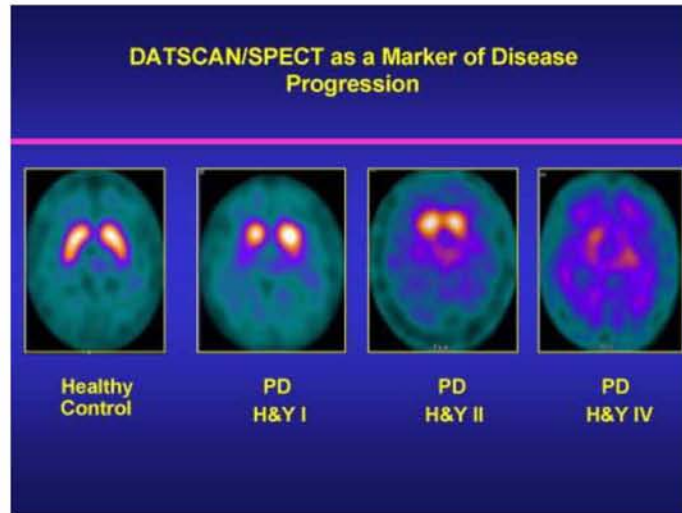
- προοδευτική εξέλιξη της νόσου
- τρόμος ηρεμίας
- μονόπλευρη και ασύμμετρη έναρξη
- εμφάνιση χορείας ως επακόλουθο της θεραπείας με L-dopa
- θετική απάντηση στη θεραπεία με L-dopa
- διάρκεια της νόσου από 10 έτη και πάνω

Για να διαγνωστεί λοιπόν η νόσος Parkinson, οι ερευνητές υποστηρίζουν πως θα πρέπει να ισχύει η παρουσία τριών τουλάχιστον από τα παραπάνω κριτήρια.

Υπάρχουν όμως και κάποιες άλλες εξετάσεις που μπορεί να βοηθήσουν στη διάγνωση της νόσου. Αυτές είναι:

- οι τοξικολογικές εξετάσεις, για να αποκλείσουμε δευτερογενή παρκινσονισμό που προκαλείται από ανεύρεση συγκεκριμένων φαρμακευτικών ουσιών ή τοξινών, όπως μεθυλντόπα, ρεζερπίνη, μονοξειδίο του άνθρακα
- το ΗΕΓ, το οποίο μπορεί να δείξει βραδέα κύματα και αποδιοργάνωση του ασθενούς
- η γενική αίματος, η οποία δείχνει μειωμένες τιμές της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη, ως συνέπεια της αναιμίας
- οι βιοχημικές εξετάσεις οι οποίες δείχνουν χαμηλές τιμές πρωτεΐνης και λευκωματίνης, ως συνέπεια της αδυναμίας του ασθενούς να ετοιμάσει τα γεύματά του
- οι απεικονιστικές μέθοδοι, όπως η αξονική (CT) και η μαγνητική τομογραφία (MRI), οι οποίες χρησιμοποιούνται για τον αποκλεισμό άλλων αιτιών του παρκινσονισμού

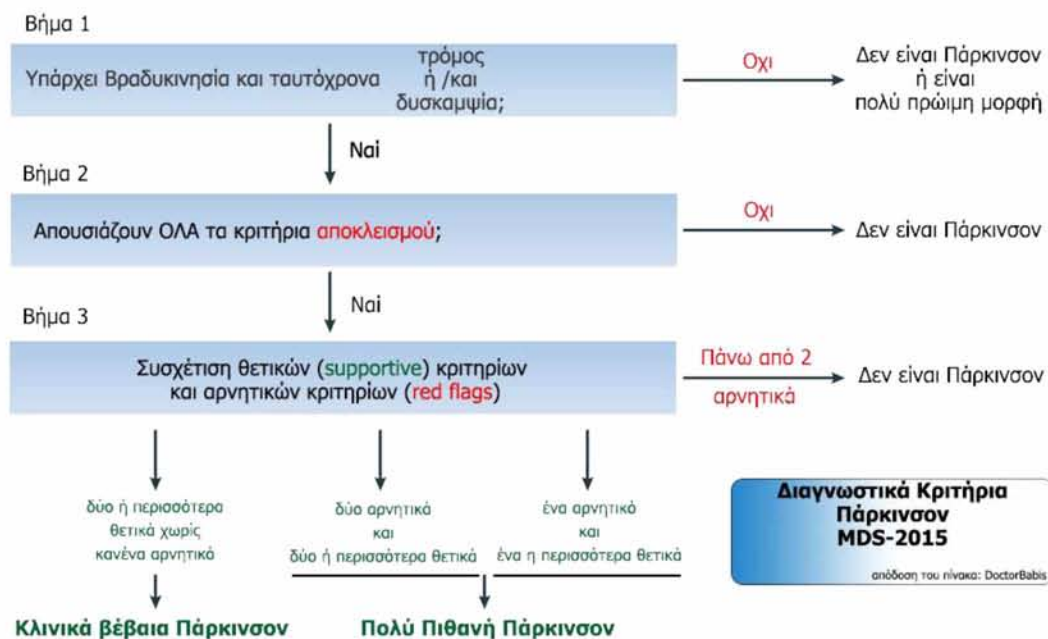
- οι μέθοδοι Diffusion Weighted Imaging (DWI) και Diffusion Tensor Imaging (DTI), οι οποίες είναι αποτελεσματικές τόσο για τη διάγνωση όσο και για τη διαφορική διάγνωση της νόσου.
- DAT SCAN Βασικών Γαγγλίων [50,61]



Εικόνα 14. Λειτουργική απεικόνιση

### Γ.7 Κριτήρια Parkinson

Τα διαγνωστικά κριτήρια Parkinson φαίνονται αναλυτικά στο παρακάτω σχήμα [60].



Εικόνα 15. Κριτήρια Parkinson

## Γ.8 Φαρμακευτική Αγωγή

Η θεραπεία της νόσου Parkinson παραμένει ασυμπτωματική. Η επιλογή της φαρμακευτικής αγωγής γίνεται με βάση το στάδιο της νόσου, ωστόσο η ανταπόκριση στα διάφορα φάρμακα διαφέρει από άτομο σε άτομο. Προς το παρόν δεν υπάρχει ίαση της νόσου και μόνο τα συμπτώματα αυτής μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει φαρμακευτική ουσία με νευροπροστατευτική δράση που να επιβραδύνει, να διακόπτει ή να αναστρέφει την εκφύλιση. Η αντιμετώπιση της νόσου Parkinson περιλαμβάνει φαρμακευτική αγωγή, χειρουργική επέμβαση και άλλες συμπληρωματικές (μη φαρμακευτικές) θεραπείες.

Συγκεκριμένα, υπάρχουν φαρμακευτικές ουσίες που σε συνδυασμό με τις μη φαρμακευτικές μεθόδους βελτιώνουν τις συμπτωματικές εκδηλώσεις της νόσου και τη λειτουργική κατάσταση του ασθενούς. Αναλυτικότερα, χορηγούνται:

- ντοπαμινεργικά φάρμακα, όπως L-dopa, καρβοντόπα- L dopa και αμανταδίνη για τη βελτίωση της κινητικότητας και τη μείωση της μυϊκής δυσκαμψίας και του τρόμου
- αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης (MAO), όπως η υδροχλωρική σελεργιλίνη, η οποία δρα αναστέλλοντας εκλεκτικά το ένζυμο που αδρανοποιεί την ντοπαμίνη στον εγκέφαλο
- αγωνιστές ντοπαμίνης, όπως η βρωμοκρυπτίνη, η περγολίδη, η πειριδίνη, η πραμιπεξόλη και η ροπινιρόλη, οι οποίες δρουν ενεργοποιώντας απευθείας τους υποδοχείς της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο
- αναστολείς COMT, όπως η ταλκαπόνη και η εντακαπόνη, οι οποίες είναι υπεύθυνες για το μεταβολισμό της ντοπαμίνης
- αντιχολινεργικά, όπως τριεξυφενιδόλη, βενζοτροπίνη, βιπεριδίνη, κυκριμίνη, προκυκλιδίνη και χλωροφαινοξαμίνη, τα οποία αποκλείουν τη διεγερτική δράση της ακετυλοχολίνης

Οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται από τις αρχές της δεκαετίας του 1930 είναι οι εξής:

- ωχροτομή (pallidomy). Πρόκειται για μια διεργασία, κατά την οποία ο νευροχειρουργός εντοπίζει τις προσβεβλημένες περιοχές της ωχράς σφαίρας και καταστρέφει τον παθολογικό ιστό
- στερεοτακτική θαλαμοτομή. Πρόκειται για μια διεργασία κατά την οποία ο νευροχειρουργός προκαλεί καταστροφή μιας μικρής ποσότητας ιστού, δημιουργώντας μια βλάβη στην στον κοιλιοπλάγιο πυρήνα του θαλάμου, υπό ακτινολογικό έλεγχο

- αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των επινεφριδίων. Αρχικά γίνεται επινεφριδιεκτομή και στη συνέχεια κρανιοτομή. Ο ασθενής θα πρέπει να είναι χαμηλού διεγερτικού κινδύνου
- μεταμόσχευση εμβρυικού ιστού. Πρόκειται για μια αμφιλεγόμενη χειρουργική επέμβαση, κατά την οποία μεταμοσχεύεται ιστός από τη μέλαινα ουσία στον κερκοφόρο πυρήνα του ασθενούς

Η θεραπεία λοιπόν, είναι φανερό, ότι αποσκοπεί στον έλεγχο και την ανακούφιση των συμπτωμάτων, ώστε οι ασθενείς να έχουν μια όσο το δυνατόν καλύτερη και μακροχρόνια ποιότητα ζωής [4,17,51].

### **Γ.9 Συμπληρωματικές Θεραπείες**

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει πολλές μελέτες με τις οποίες διαπιστώθηκε ότι υπάρχουν παρεμβάσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση των νευροεκφυλιστικών νόσων, όπως η νόσος Alzheimer και η νόσος Parkinson. Συγκεκριμένα, παρουσιάζεται η χρήση μιας σειράς μεθόδων:

- χορήγηση συνένζυμου Q10, ένα αντιοξειδωτικό που βρίσκεται φυσιολογικά στον οργανισμό και μειώνει το οξειδωτικό στρες
- χορήγηση βιταμινών E, C, καροτένιων, τα οποία παίζουν καθοριστικό ρόλο στη μείωση του οξειδωτικού στρες
- χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής, όπως το σελήνιο, ο ψευδάργυρος, το έλαιο νυχτολούλουδου
- μουσικοθεραπεία, φυσικοθεραπεία, λογοθεραπεία, νοητική άσκηση
- χορήγηση τροφών που ενισχύουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού (καρύδια, αμύγδαλα, φουντούκια, δημητριακά ολικής άλεσης, καρότα, φρούτα, λαχανικά και κρέας)
- χρήση βοτάνων, όπως το Ginkgo Biloba (βελτιώνει την αντίληψη), Χουπερζίνη Α (δρα ως αναστολέας της ακετυλοχολινεστεράσης), το Saffron και τα συστατικά του, τα οποία ασκούν πιθανές νευροπροστατευτικές δράσεις στα πλαίσια των νευροεκφυλιστικών νόσων [7,50].



## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Α. Σκοπός

Σκοπός αυτής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να αναφερθούν οι φαρμακοδυναμικές και οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Saffron, οι οποίες υποδεικνύουν το θεραπευτικό τους δυναμικό σε διαταραχές που σχετίζονται με νευροφλεγμονή και ανεπάρκεια των νευροδιαβιβαστών στις νόσους Alzheimer και Parkinson. Εδώ και δεκαετίες μελετώνται πολλοί περιβαλλοντικοί παράγοντες και οι επιπτώσεις που έχουν στο Νευρικό Σύστημα. Έχει αποδειχτεί ότι εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία των ασθενειών, προκαλώντας μ' αυτόν τον τρόπο μια σειρά διαταραχών που εκδηλώνεται ως νευροεκφύλιση σε ανηλίκους αλλά και σε άλλους αναπτυσσόμενους οργανισμούς. Πρόκειται για τη NA και NP, δύο από τις συχνότερες νευρολογικές παθήσεις. Προσβάλλουν το Κ.Ν.Σ ή και τα περιφερικά νεύρα προκαλώντας πολλά προβλήματα στην αίσθηση ανεξαρτησίας και ευεξίας του ατόμου [23,45].

Η νόσος Alzheimer είναι μια κοινή μορφή άνοιας, όπου ο θάνατος των εγκεφαλικών κυττάρων προκαλεί απώλεια μνήμης και παρακμή της γνωστικής λειτουργίας [50].

Η νόσος Parkinson είναι η δεύτερη σε σειρά συχνότητας νευροεκφυλιστική νόσος και χαρακτηρίζεται από την απώλεια νευρικών κυττάρων στη μέλαινα ουσία και από την παρουσία των σωματίων Lewy σε εγκεφάλους ασθενών [57].

Αρκετοί παράγοντες πιστεύεται ότι παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη και την πορεία της νόσου. Το περιβάλλον είναι πολύ πλούσιο σε προστατευτικούς παράγοντες, όπως τα διάφορα εκχυλίσματα των διαφόρων φυτών που καλλιεργούνται στην Ελλάδα και όχι μόνο, τα οποία μάλιστα αποτελούν και σημαντική πηγή εσόδων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι το Saffron ή Crocus Sativus L. γνωστό ως Κρόκος [64].

Το φυτό Κρόκος ή Saffron είναι ένα μικρό πολυετές, ποώδες φυτό το οποίο ανήκει στην οικογένεια Iridaceae, η οποία περιλαμβάνει 60 γένη και 1500 είδη. Βρίσκεται σε πολλές ορεινές περιοχές της Μ. Ασίας, της Νοτιοδυτικής Ευρώπης, της Κεντρικής Ευρώπης, της Νοτιοδυτικής Ασίας, της Αιγύπτου και της Ινδίας. Απαντάται από πολύ παλιά στην Ελλάδα, όπως προκύπτει από τα κείμενα του Όμηρου, του Διοσκουρίδη κ.α. [71]

Το Saffron είναι ένα από τα πολυτιμότερα είδη της πλούσιας χλωρίδας της χώρας μας και το όνομά του προέρχεται από την αραβική λέξη Zafaran που σημαίνει κίτρινο. Στην Ελλάδα καλλιεργείται στο νομό Κοζάνης, στο χωριό Κρόκος και έχει εξαιρετικά μεγάλη σημασία για τη χώρα μας. Αποτελεί το 60% του συνολικού αγροτικού εισοδήματος, ενώ η ετήσια παραγωγή του φτάνει στους 5-7 τόνους, με ποσό που υπολογίζεται ότι αγγίζει τα 4.400.000€. Το Saffron συμβάλλει σημαντικά στην οικονομία της χώρας μας, αφού η παραγωγή του ανέρχεται στους 205 τόνους παγκοσμίως, το 90% των οποίων είναι ιρανικής προέλευσης [63].

Το *Crocus Sativus L.* είναι πλούσιο σε καροτενοειδή, α-κροκετίνη, πικροκροκίνη, αγλυκοσαφρανικό, αντιοξειδωτικά, λυκοπένιο και ζεαξανθίνη, πρωτεΐνες, άμυλο, ρητίνες και βιταμίνη B<sub>12</sub> [65].

Τα ευεργετικά αποτελέσματα του φυτού και των συστατικών του στις διαταραχές που προκαλούνται από τη νόσο Alzheimer και Parkinson, οφείλονται κυρίως στις αλληλεπιδράσεις τους με τα χολινεργικά, τα ντοπαμινεργικά και τα γλουταμινεργικά συστήματα [15,18].

Εξετάστηκαν οι επιδράσεις του *Crocus Sativus L.* και των συστατικών του στο νευρικό σύστημα καθώς και οι πιθανοί υποκείμενοι μηχανισμοί και διαπιστώθηκε ότι τα φαρμακευτικά αυτά φυτά ενισχύουν τις νευρικές λειτουργίες. Συγκεκριμένα, αυξάνουν τα αντιοξειδωτικά, μειώνουν τα επίπεδα οξειδωτικού και αναστέλλουν τη δράση της ακετυλοχολινεστεράσης στο νευρικό σύστημα [42,45].

Στόχος μας λοιπόν είναι να βρεθεί μια εύκολη και φθηνή θεραπεία παγκοσμίως, καθώς ο ρυθμός της νόσου Alzheimer του Parkinson αυξάνεται εκθετικά [16].



Εικόνα 16. Καλλιέργεια Κρόκου Κοζάνης



## **B. Μελέτες**

- Χορήγηση Saffron (60mg/kg Σ.Β) σε φυσιολογικά και ηλικιωμένα ποντίκια για 1 εβδομάδα, βελτίωσε σημαντικά τη μάθηση και τη μνήμη [42].

### **Βασικές μελέτες :**

- Crocus Sativus (30mg/kg Β.Σ) για 3 εβδομάδες θα μπορούσε να βελτιώσει τα ελλείμματα νοητικής λειτουργίας σε αρουραίους [80].
- Κροκίνη (30mg/kg Β.Σ) έχει ανταγωνιστική επίδραση στις γνωστικές καταστάσεις στους αρουραίους [80].

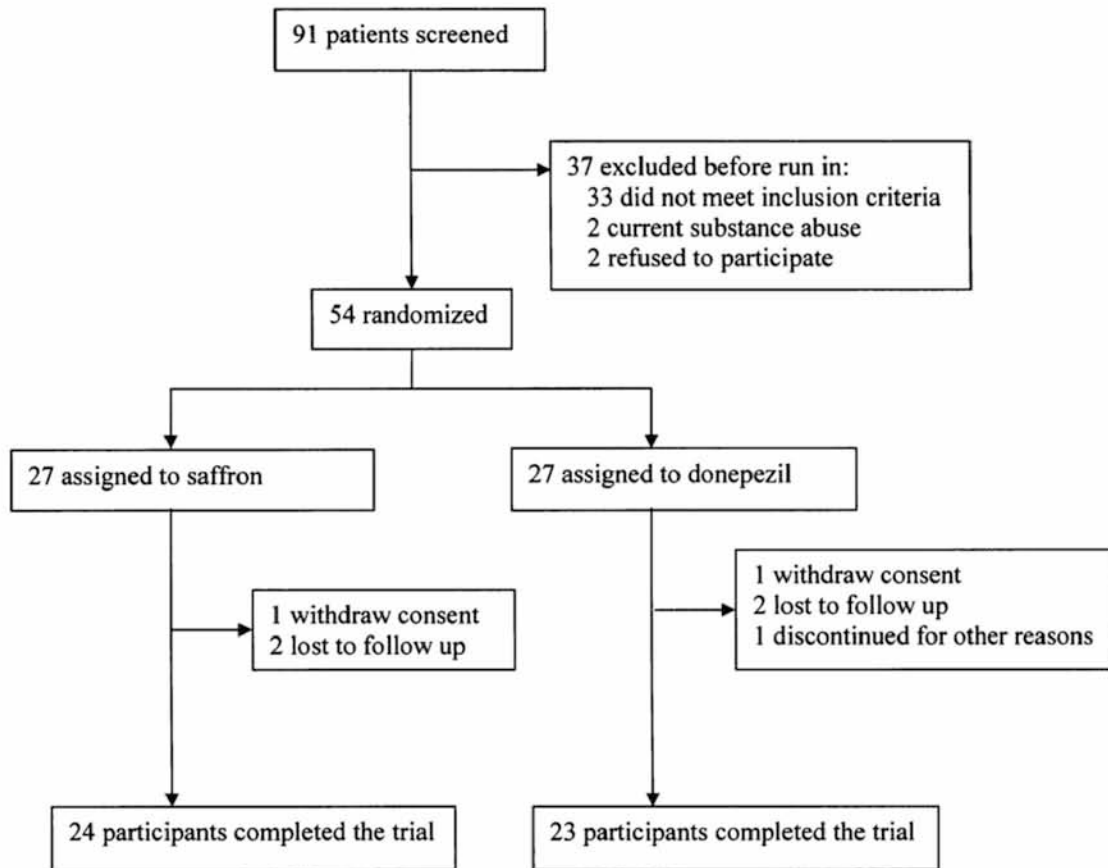
### **Κλινικές μελέτες :**

- Χορήγηση Saffran caps 30mg/ ημέρα (15mg x 2) σε άτομα ηλικίας 55 ετών και άνω με ήπια έως μέτρια ΝΑ [14].
- Χορήγηση Saffron σε 46 ασθενείς με ήπια έως μέτρια ΝΑ για 16 εβδομάδες, και για 22 εβδομάδες αντίστοιχα που λάμβαναν παράλληλα και δονεπεξίλη [14]
- Χορήγηση Saffron (30mg/ημ.) per os ή memantine (20mg/ημ.) per os σε 68 τυχαίους ασθενείς [45]
- Χορήγηση κροκετίνης (25μg, 50μg και 75μg/kg Β.Σ) για 7 ημέρες έναντι 6 υδροξυνοτοπαμίνη (6 – OHDA, 10 μg intrastriatal) σε αρουραίους με Parkinson [10].
- Χορήγηση Saffran (0,01%) διαλυμένο σε πόσιμο νερό για 5 ημέρες σε ποντίκια [13].
- Χορήγηση κρόκου (5mg και 25 mg/ml) και κροκίνη (10 μM και 50 μM) πόσιμη, θα μπορούσε να μειώσει τη νευροτοξική επίδραση της γλυκόζης σε κύτταρο PC<sub>12</sub> [38].
- Χορήγηση εκχυλίσματος Saffron (200mg/kg Β.Σ) και σιροπιού μελιού (500mg/kg Β.Σ) για 45 ημέρες σε ποντίκια [6].
- Χορήγηση Saffron (50mg, 100mg και 200mg/kg Β.Σ) σε άτομα με φλεγμονή από τη δράση diazinon (20mg/kg Β.Σ) [1].
- Χορήγηση 50mg, 100mg, 150mg και 250mg/kg Β.Σ κρόκου σε αρουραίο[1].
- Χορήγηση per os caps κροκετίνη σε άτομα με ήπια ΝΑ [21].
- Χορήγηση κροκίνης (20mg/ημ) για 1 μήνα σε υγιείς εθελοντές [45].
- Χορήγηση εκχυλίσματος κρόκου για 10 ημέρες σε ποντίκια ⇒ αντιφλεγμονώδη δράση συγκρίσιμη μ' αυτή της δικλοφενάκης [1].
- Χορήγηση εκχυλίσματος κρόκου (30mg/kg και 60 mg/kg) σε αρουραίους [45].
- Χορήγηση εκχυλίσματος Saffron 400mg/ημ. για 7 ημέρες σε υγιούς εθελοντές [17].
- Χορήγηση Κροκίνης (10, 20 και 40 mg / kg), υοσκίνης (1,5 mg / kg), φυσιολογικού ορού και ριβαστιγμίνης ενδοπεριτοναϊκά σε αρσενικούς αρουραίους Wistar για 5 ημέρες [14].

**Πίνακας 1. Περίληψη των κλινικών δοκιμών στο *Crocus Sativus L.*, ως θεραπεία για NA [45]**

| Σχεδιασμός μελέτης  | Διάρκεια μελέτης | Βαρύτητα της νόσου   | Χορηγούμενη ουσία      | Δοσολογία            | Διαδρομή | Κύρια Αποτελέσματα  |
|---------------------|------------------|----------------------|------------------------|----------------------|----------|---|
| Δύο ομάδες ανθρώπων | 16 εβδομάδες     | Ήπια έως μέτρια NA   | C.Sativus              | 30mg/ημ.             | Per os   | Ασφαλής και με κάποια αποτελεσματικότητα  |
| Δύο ομάδες ανθρώπων | 22 εβδομάδες     | Ήπια έως μέτρια NA   | C.Sativus<br>Donepezil | 30mg/ημ.<br>10mg/ημ. | Per os   | Παρόμοια αποτελεσματικότητα και καλύτερα προφίλ ασφάλειας σε σύγκριση με το donepezil |
| Δύο ομάδες ανθρώπων | 12 εβδομάδες     | Μέτρια έως σοβαρή NA | C.Sativus<br>Memantine | 30mg/ημ.<br>20mg/ημ. | Per os   | Παρόμοιο προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε σύγκριση με τη μεμαντίνη         |

Πίνακας 2. Ομάδα ασθενών που έλαβαν μέρος σε μελέτη Saffron και donepezil [14]



**Πίνακας 3. Επιδράσεις του Saffron [14]**

| Πλαίσιο δράσης                 | Επιδράσεις   | Χορηγούμενη ουσία  | Δοσολογία   |
|--------------------------------|--|--|---|
| Κεντρικό<br>Νευρικό<br>Σύστημα | Αντισπασμωδικό   | -Safranal<br>-Safranal<br>-Υδατικά<br>/αιθανολικά<br>εκχυλίσματα Saffron | -0.15ml/Kg<br>-0.35ml/Kg<br>-72.75,145.5<br>291 mg/kg<br>-0.08-0.80<br>g/kg/0.2-2.0<br>g/kg |
|                                | Περιορισμός των<br>νευροδιαβιβαστών                              | Safranal   | 291 mg/kg   |
|                                | Νευροπροστατευτικό   | Crocin   | 10-50 μM  |
|                                | Ενίσχυση δράσης<br>της μνήμης και των<br>δεξιοτήτων<br>εκμάθησης | -Crocin<br>-Crocetin   | -----<br>(8 mg/kg)  |

**Πίνακας 4. Αριθμός ασθενών με ανεπιθύμητες ενέργειες [14]**

| Ανεπιθύμητες ενέργειες | Saffron (αριθμός, %) | Donepezil (αριθμός, %) |
|------------------------|----------------------|------------------------|
| Έμετος                 | 1 3.70%              | 7 25.92%               |
| Ζάλη                   | 2 7.40%              | 5 18.51%               |
| Ξηρό στόμα             | 5 18.51%             | 3 11.11%               |
| Κόπωση                 | 1 3.70%              | 4 14.81%               |
| Μανία (hypomania)      | 1 3.70%              | 0                      |
| Ναυτία                 | 2 7.40%              | 6 22.22%               |

## Γ. Τοξικότητα

Τον 17<sup>ο</sup> αιώνα ο Rivenius παρατήρησε ότι η χορήγηση Saffron στον άνθρωπο προκάλεσε κάποιες παρενέργειες. Συγκεκριμένα, μια υπερβολικά μεγάλη δόση Saffron είχε ως αποτέλεσμα να χάσει μια γυναίκα τη ζωή της, 3 μέρες μετά τη λήψη του. Σαν αιτία θανάτου περιγράφηκαν η αποπληξία και η απρόσφορη ευφορία [74]. Από μελέτες που έγιναν, βρέθηκε ότι η θεραπευτική δόση του Saffron είναι τα 30 mg, ενώ χορηγούμενες δόσεις έως και 1,5gr ήταν απόλυτα ασφαλείς για τον ανθρώπινο οργανισμό.

Σε κάποιες *in vitro* μελέτες, βρέθηκε ότι διάφορα φυσιολογικά κύτταρα, όπως τα σπληνικά και οι ινοβλάστες, ακόμη κι αν επωαστούν σε εκχυλίσματα στιγμάτων κρόκου, δεν αλλάζουν καθόλου τη μορφολογία και τη βιωσιμότητά τους, ακόμη και αν οι συγκεντρώσεις τους είναι ιδιαίτερα υψηλές [14].

Σε μια σειρά *in vivo* μελετών, αναφέρθηκε ότι δόσεις ίσες με 0,8gr/kg *ip* για υδατικό διάλυμα και 2gr/kg *ip* για αλκοολικό διάλυμα εκχυλίσματος στιγμάτων που χορηγήθηκαν σε ποντίκια, είναι μη θανατηφόρες, ενώ οι αντίστοιχες τιμές της μέσης θανατηφόρας δόσης (LD50) βρέθηκαν ότι είναι 1,6gr/kg *ip* για υδατικό διάλυμα και 3,38gr/kg *ip* για αλκοολικό διάλυμα [1].

Άλλη μελέτη απέδειξε ότι τα 100mg/kg εκχυλίσματος στιγμάτων κρόκου που χορηγήθηκαν ενδοπεριτοναικά είναι απόλυτα ασφαλή [36].

Η μέση θανατηφόρα δόση (LD50) του Saffron που χορηγήθηκε από το στόμα στα ποντίκια είναι 20,7gr/kg. Συγκεντρώσεις Saffron από 0,1 έως 5 gr/kg είναι μη τοξικές σε ποντίκια [9]. Στη σύγχρονη βιβλιογραφία αναφέρεται πως οι τοξικές δράσεις του Saffron αρχίζουν όταν η χορηγούμενη δόση φτάνει τα 5gr, ενώ τα 20gr μπορεί να προκαλέσουν ακόμη και θάνατο.

Σε άλλη πρόσφατη κλινική μελέτη που έγινε σε υγιείς εθελοντές όταν τους χορηγήθηκε Saffron σε tb (200mg και 400mg για 7 ημέρες) δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες αλλαγές στις κλινικές, αιματολογικές, βιοχημικές και ηλεκτροκαρδιογραφικές παραμέτρους [17].

Σε άλλη μελέτη αναφέρθηκε ότι όταν χορηγήθηκαν 3gr και 15-180mg/Kg Saffron *per os* και ενδοπεριτοναικά σε τρωκτικά, τα αποτελέσματα δεν έδειξαν αξιοσημείωτη τοξικότητα [45].

Η μόνη αντένδειξη χορήγησης κρόκου είναι στις έγκυες γυναίκες για το λόγο ότι προκαλούνται έντονες συσπάσεις της μήτρας [70].

#### **Δ. Αποτελέσματα**

Είναι γνωστό πως η δράση των φαρμάκων φυτικής προέλευσης πολλές φορές δεν είναι επιστημονικά αποδεδειγμένη, ωστόσο έχουν γίνει αρκετές έρευνες τα τελευταία χρόνια, οι οποίες συνεχώς επιβεβαιώνουν τις θεραπευτικές τους ιδιότητες [7].

Τα αποτελέσματα των αναλύσεων έδειξαν ότι η χορήγηση κροκίνης σε ηλικιωμένους αρουραίους θα μπορούσε να βελτιώσει σημαντικά τα ελλείμματα της γνωστικής λειτουργίας, ενώ τα αποτελέσματα των αντιστοίχων μελετών στους ανθρώπους με ήπια έως μέτρια ασθένεια Alzheimer ,οι οποίοι βρίσκονταν σε αγωγή με caps saffron ,έδειξαν ότι ο *Crocus Sativus L.* είναι αποτελεσματικότερος ως προς τις νοητικές ικανότητες σε ασθενείς αυτής της κατηγορίας [45].

Το Saffron, κατόπιν μελετών, απέδειξε ότι μπορεί να αναστείλει σε σημαντικό βαθμό τη συσσωμάτωση και τη δημιουργία ινιδίων της Αβ 1- 40 πρωτεΐνης 7 στη νόσο Alzheimer, περιορίζοντας μ' αυτόν τον τρόπο την νευροτοξικότητα που προκαλείται [42].

Βρέθηκε επίσης, ότι η χορήγηση εκχυλίσματος κρόκου σε αρουραίους από το στόμα εμπόδισε την κατασταλτική δράση της αιθανόλης και της ακεταλδεύδης στην long-term potentiation (LTP), με αποτέλεσμα να παρατηρηθεί σημαντική βελτίωση στις γνωσιακές λειτουργίες [31].

Παράλληλα μια άλλη μελέτη που έγινε σε ασθενείς έδειξε ότι οι γνωστικές λειτουργίες ήταν σημαντικά καλύτερες μετά από τη χορήγηση Saffron σε σχέση με τη χορήγηση του εικονικού φαρμάκου και επίσης η κατανάλωση λαχανικών έχει συνδεθεί με μειωμένο ρυθμό γνωστικής δυσλειτουργίας σε μεγαλύτερη ηλικία [45].

Παρ' όλα αυτά λίγες κλινικές μελέτες έχουν γίνει ώστε να μπορέσουν οι θετικές αυτές δράσεις να γίνουν επίσημα θεραπευτικές αγωγές. Ενδεικτικά οι κλινικές μελέτες που έχουν γίνει αφορούν τη θεραπεία της μέτριας προς ήπια μορφή Alzheimer.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι το Saffron και η κροκίνη μπορούν να αποτρέψουν το οξειδωτικό στρες στον ιππόκαμπο και να αποφύγουν τα ελλείμματα στη χωρική μάθηση και τη μνήμη [30].

Άλλες μελέτες έχουν έδειξαν ότι οι κροκίνες μπόρεσαν και ανέτρεψαν τα ελλείμματα μνήμης, τα οποία προκαλούνται από χρόνια στρες, όταν χορηγήθηκαν σε αρουραίους και μείωσαν κατά πολύ τα επίπεδα κορτικοστερόνης στον ορό [81].

Παράλληλα, η αντιοξειδωτική δράση του Saffron και η προστασία των εγκεφαλικών κυττάρων από το οξειδωτικό στρες έχει αποδειχτεί από τη μελέτη 29.

Έχει αναφερθεί ότι η κροκετίνη αυξάνει το αντιοξειδωτικό δυναμικό στον εγκέφαλο και βοηθάει στην καταπολέμηση της νευροτοξικότητας που προκαλείται από 6-OHDA [10].

Το Saffron εμπόδισε την αύξηση φλεγμονής του οξειδωτικού στρες και των βιοδεικτών νευρωνικής βλάβης που προκαλείται από diazinon (20 mg/Kg) [1], ενώ 30 mg / ημέρα Saffron βρέθηκε να είναι εξίσου αποτελεσματικό με τη δονεπιζίλη (donepezil) [14].

Η επίδραση του *Crocus Sativus* και των συστατικών του στους υποδοχείς NMDA, έχει αποδείξει τις ωφέλιμες συνέπειες στη μνήμη [21].

Σε μια *in vitro* μελέτη παρατηρήθηκε ότι όταν τα μικρογλοιακά εγκεφαλικά κύτταρα των αρουραίων επωαστούν με κροκίνη ή κροκετίνη, αναστέλλεται η ενεργοποίησή τους με αποτέλεσμα να προκαλείται αύξηση της τη βιωσιμότητας των νευρώνων [31].

Η χορήγηση Saffron σε αρουραίους αύξησε τη συγκέντρωση ντοπαμίνης στον εγκέφαλο με τρόπο εξαρτώμενο από τη δόση, ενώ ταυτόχρονα αύξησε την παραγωγή σημαντικών νευροδιαβιβαστών που συμπεριλαμβάνουν ντοπαμίνη και γλουταμινικό σε εγκέφαλο αρουραίου [1]. Λίγα χρόνια νωρίτερα, η μείωση της χρήσης της ντοπαμίνης από τους ιστούς προτάθηκε ως ένας πιθανός μηχανισμός [10].

Η χορήγηση Saffron (πλούσιο σε φλαβονοειδή) μέσω της τροφής έχει συσχετιστεί αντιστρόφως με τον κίνδυνο άνοιας [81].

Με προεπεξεργασία του Κρόκου και της κροκίνης, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η γλυκόζη (13,5 και 27mg/ml) μείωσε τη βιωσιμότητα των κυττάρων PC<sub>12</sub> ενώ ο κυτταρικός θάνατος μειώθηκε σημαντικά [38].

## **E. Συμπεράσματα**

Η έλλειψη επιτυχίας όσον αφορά στη φαρμακευτική στόχευση των προτεινόμενων διαδικασιών για συγκεκριμένες ασθένειες, παρά τις σημαντικές έρευνες και επενδύσεις που έχουν γίνει, δημιούργησε ένα διαφορετικό πεδίο έρευνας που επικεντρώνεται στην αντιμετώπιση των κοινών καταστροφικών διεργασιών που προκαλούνται από τις νευροεκφυλιστικές νόσους NA και PN[16].

Τα αντιοξειδωτικά και αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα των εκχυλισμάτων του *C. Sativus* και των συστατικών του υποδηλώνουν ένα θεραπευτικό δυναμικό για τις διάφορες διαταραχές του Νευρικού Συστήματος.

Η αναστολή της AChE, το βασικό ένζυμο στη διάσπαση της ακετυλοχολίνης, θεωρείται ως μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική για την αντιμετώπιση μιας σειράς διαταραχών, όπως η νόσος Alzheimer, η γεροντική άνοια, η αταξία και η μυασθένεια Gravis [13].

Σύμφωνα με μελέτες που έγιναν σε ανθρώπους και σε ζώα, αποδεικνύεται δλδ. ότι ο *Crocus Sativus* και τα συστατικά του μπορούν να θεωρηθούν ως σημαντικές ουσίες για τη θεραπεία των διαταραχών του Νευρικού Συστήματος. Αυτό συμβαίνει για το λόγο ότι η κροκίνη επιδεικνύει πολυλειτουργικές προστατευτικές δραστηριότητες στον εγκέφαλο και θα



μπορούσε κάλλιστα να είναι ένας υποσχόμενος παράγοντας που θα εφαρμόζεται ως συμπλήρωμα φαρμάκου ή ως φάρμακο για την πρόληψη ή τη θεραπεία της NA και της PN.

Είναι ενδιαφέρον ότι έχουν ληφθεί διαφορετικά αποτελέσματα που υποδηλώνουν την μεταβλητότητα του τρόπου δράσης για τα επιλεγμένα φυτά. Επιπλέον, η ισχυρή δραστηριότητά τους, τα καθιστά αποτελεσματικούς, νέους, με προοπτική παράγοντες για την αγωγή της NA και της PN στο μέλλον, είτε ως ολικά εκχυλίσματα είτε ως μεμονομένα βιοδραστικά συστατικά [15,23].

Η πιστοποίηση της προέλευσης και της ποιότητας του Saffron, ως ιατρικής τροφής, οδήγησε στη συχνή χρήση χημικών και μοριακών τεχνικών.

Ωστόσο, χρειάζονται περαιτέρω μηχανιστικές έρευνες για τη λεπτομερή επίδραση του Saffron και των συστατικών του στο Νευρικό Σύστημα.

Σήμερα, σε όλες τις οικονομικά αναπτυγμένες χώρες και ιδιαίτερα της Ευρώπης, το Saffron εξακολουθεί να χρησιμοποιείται σε μεγάλη έκταση σαν άρτυμα στα διάφορα φαγητά [7].

### **ΣΤ. Προσδοκώμενα Αποτελέσματα**

Η θέση και ο ρόλος της επιστημονικής έρευνας στην προώθηση της επιστήμης και της γνώσης θεωρούνται γενικώς σήμερα πέραν κάθε αμφισβήτησης. Η σύγχρονη επιστήμη είναι περισσότερο ερευνητική και πολύ λιγότερο φιλοσοφική.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει άμεσα θεραπεία για την NA και την PN. Γι αυτό το λόγο οι επιστήμονες έχουν δοκιμάσει διάφορες στρατηγικές, όπως η διαλογή για τη βιβλιοθήκη μορίων μικρού αναστολέα ή φυσικά προϊόντα που μπορούν να εμποδίσουν ή να αποτρέψουν την εμφάνιση των νόσων αυτών.

Λαμβάνοντας υπόψη την περίπλοκη πολυπαραγοντική αιτιολογία της NA και της PN, αυτά τα φυτικά αποτελέσματα θα είναι ασφαλέστερα και καλύτερα υποψήφια για τις μελλοντικές ασθένειες που τροποποιούν τη νόσο ενάντια σ' αυτές τις καταστροφικές ασθένειες.

Η συνεχιζόμενη ιατρική έρευνα πάνω στα συγκεκριμένα εκφυλιστικά νευρολογικά νοσήματα να μεν δίνει συνεχώς ελπιδοφόρα μηνύματα στους ασθενείς και στο οικογενειακό τους περιβάλλον, αλλά η διαπίστωση ότι τα σύγχρονα φάρμακα που κυκλοφορούν μπορούν μόνο να επιβραδύνουν τις νόσους άνοιξε νέους ορίζοντες και επικεντρώθηκε σε πιο φυσικές προσεγγίσεις.

Οι προκλινικές και κλινικές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν σε ζώντες οργανισμούς καθώς και η πολύ χαμηλή τοξικότητα του saffron, αποτελούν κίνητρο μακροπρόθεσμα για τη χρήση του από τη σύγχρονη ιατρική.

Η πρόοδος στη μηχανική της καλλιέργειας Saffron προσφέρει την ευκαιρία να επεκταθούν οι χρήσεις των λουλουδιών του *C. Sativus* πέρα από το μπαχαρικό (αποξηραμένα στίγματα).

Οι αντιοξειδωτικές δυνατότητες των λουλουδιών του Saffron, τα ξεχωριστά μέρη τους (tepals, στήμονες, στυλ και στίγματα) και τα φυτικά βιολογικά υπολείμματα αξιολογήθηκαν με 4 in vitro δοκιμασίες (υπεροξειδωση λιπιδίων, δοκιμασία δεοξυριβόζης, δοκιμασία Rancimat και αντιοξειδωτική ικανότητα ισοδύναμη με Trolox).

Τελικά το ερώτημα που προκύπτει είναι αν τα νέα δεδομένα για τη βασική έρευνα που έχουν γίνει, οι ιατρικές καινοτομίες και τα φαρμακευτικά φυτά θα παίξουν σημαντικό ρόλο στην θεραπεία των συγκεκριμένων νευρολογικών παθήσεων.

Περαιτέρω έρευνα απαιτείται τώρα για να καθοριστεί εάν το Saffron, ενεργοποιεί παρόμοιες οδούς σηματοδότησης σε άλλα φυτοχημικά.

Συνεπώς επιβάλλεται η ανάγκη για την πραγματοποίηση όλο και περισσότερων μελετών, με σκοπό να αναγνωριστούν και να εφαρμοστούν οι θεραπευτικές ιδιότητες του Saffron, αλλά και να αποφευχθούν οι δόσεις που προκαλούν παρενέργειες [9,22,23,24].

## Z. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Zeinali M., Zirak M.R., Rezaee S.A, Karimi G., Hosseinzadeh H. Immunoregulatory and anti-inflammatory properties of *Crocus sativus* (Saffron) and its main active constituents: A review. *Iran J Basic Med Sci.* 2019 Apr;22(4):334-344
2. Khorasanchi Z., Shafiee M, Kermanshahi F., Khazaei M, Ryzhikov M., Parizadeh M.R, Kermanshahi B., Ferns G.A, Avan A, Hassanian S.M. *Crocus sativus* a natural food coloring and flavoring has potent anti-tumor properties. *Phytomedicine.* 2018 Apr 1;43:21-27
3. Bukhari S.I, Manzoor M, Dhar M.K. A comprehensive review of the pharmacological potential of *Crocus sativus* and its bioactive apocarotenoids. *Biomed Pharmacother.* 2018 Feb;98:733-745
4. Leone S., Recinella L., Chiavaroli A., Orlando G., Ferrante C., Leporini L, Brunetti L., Menghini L. Phytotherapeutic use of the *Crocus sativus* L. (Saffron) and its potential applications: A brief overview. *Phytother Res.* 2018 Dec;32(12):2364-2375
5. Parizad S., Dizadji A., Habibi M.K., Winter S., Kalantari S, Movi S, Lorenzo Tendero C., Alonso G.L., Moratalla-Lopez N. The effects of geographical origin and virus infection on the saffron (*Crocus sativus* L.) quality. *Food Chem.* 2019 Oct 15;295:387-394
6. Rameshrad M., Razavi B.M., Hosseinzadeh H. Saffron and its derivatives, crocin, crocetin and safranal: a patent review. *Expert Opin Ther Pat.* 2018 Feb;28(2):147-165
7. Dashti-r M.H , Zeinali F., and Hosseini S.M. Saffron (*Crocus sativus* L.) extract prevents and improves D-galactose and NaNO<sub>2</sub> induced memory impairment in mice. *EXCLI J.* 2012 Jun 27;11:328-37
8. Hosseinzadeh H., Nassiri-Asl M. Avicenna's (Ibn Sina) the Canon of Medicine and saffron (*Crocus sativus*): a review. *Phytother Res.* 2013 Apr;27(4):475-83
9. Bostan HB., Mehri S., Hosseinzadeh H. Toxicology effects of saffron and its constituents: a review. *Iran J Basic Med Sci.* 2017 Feb;20(2):110-121
10. Khazdair M.R, Anaeigoudari A., Hashemzahi M., Mohebbati R. Neuroprotective potency of some spice herbs, a literature review. *J Tradit Complement Med.* 2018 Apr 30;9(2):98-105
11. Ali S.K., Hamed A.R, Soltan M.M, Hegazy U.M, Elgorashi E.E, El-Garf I.A, Hussein AA. In-vitro evaluation of selected Egyptian traditional herbal medicines for treatment of Alzheimer disease. *BMC Complement Altern Med.* 2013 May 30;13:121

12. Mathew M., Subramanian S. In vitro screening for anti-cholinesterase and antioxidant activity of methanolic extracts of ayurvedic medicinal plants used for cognitive disorders. *PLoS One*. 2014 Jan 23;9(1):e86804
13. Mukherjee P.K, Kumar V., Mal M., Houghton P.J. Acetylcholinesterase inhibitors from plants. *Phytomedicine*. 2007 Apr;14(4):289-300
14. Akhondzadeh S., Shafiee M. A 22-week, multicenter, randomized, double-blind controlled trial of *Crocus sativus* in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Psychopharmacology* (2010) 207:637–643 DOI 10.1007/s00213-009-1706-1
15. Adams M., Gmünder F., Hamburger M. Plants traditionally used in age related brain disorders--a survey of ethnobotanical literature. *J Ethnopharmacol*. 2007 Sep 25;113(3):363-81
16. Deshpande P., Gogia N. and Singh A. Exploring the efficacy of natural products in alleviating Alzheimer's disease. *Neural regeneration research*, 2019 Aug 14(8):1321
17. Dinda B., Dinda M., Kulsi G., Chakraborty A., Dinda S. Therapeutic potentials of plant iridoids in Alzheimer's and Parkinson's diseases: A review. *Eur J Med Chem.*, 2019 May 1;169:185-199
18. Liu QF, Jeong H., Lee JH, Hong YK, Oh Y. *Coriandrum sativum* Suppresses A $\beta$ 42-Induced ROS Increases, Glial Cell Proliferation, and ERK Activation. *The American journal of Chinese Medicine*, 2016 Oct 1325-1347
19. Zeka K., Ruparelia K.C., Continenza M.A, Stagos D. Petals of *Crocus sativus* L. as a potential source of the antioxidants crocin and kaempferol. *Fitoterapia* 2015 v.107 pp. 128-134
20. AE Al-Snafi. The pharmacology of *Crocus sativus*- A review. *IOSR Journal Of Pharmacy* www.iosrphr.org (e)-ISSN: 2250-3013, (p)-ISSN: 2319-4219 Volume 6, Issue 6 Version. 3 (June 2016), PP. 08-38
21. Lautenschläger M., Lechtenberg M., Sendker J. Effective isolation protocol for secondary metabolites from Saffron: Semi-preparative scale preparation of crocin-1 and trans-crocetin .*Fitoterapia*, 2014 - infona.pl
22. Serrano-Díaz J., Sánchez AM., Maggi L.. Increasing the Applications of *Crocus Sativus* Flowers as Natural Antioxidants. First published: 11 October 2012

23. Chen Y., Zhang H., Tian X., Zhao C., Cai L., Liu Y., Jia L. Antioxidant potential of crocins and ethanol extracts of *Gardenia jasminoides* ELLIS and *Crocus sativus* L.: A relationship investigation between antioxidant activity and crocin contents. Volume 109, Issue 3, 1 August 2008, Pages 484-492
24. Bathaie S.Z, Farajzade A., Hoshyar R. A review of the chemistry and uses of crocins and crocetin, the carotenoid natural dyes in saffron, with particular emphasis on applications as colorants including their use as biological stains. *Biotech Histochem.* 2014 Aug;89(6):401-11
25. Nur Adalier and Heath Parker. Vitamin E, Turmeric and Saffron in Treatment of Alzheimer's Disease. *Medicine. Published in Antioxidants* 2016
26. Geromichalos GD., Lamari FN., Papandreou MA., et al. Saffron as a Source of Novel Acetylcholinesterase Inhibitors: Molecular Docking and in Vitro Enzymatic Studies. *J. Agric. Food Chem.* 2012, 60, 24, 6131-6138
27. Linardaki ZI., Orkoula MG., Kokkosis AG., Lamari FN., Margarity M. Investigation of the neuroprotective action of saffron (*Crocus sativus* L.) in aluminum-exposed adult mice through behavioral and neurobiochemical assessment. *Food Chem Toxicol.* 2013 Feb;52:163-70
28. Finley JW., Gao S. A Perspective on *Crocus sativus* L. (Saffron) Constituent Crocin: A Potent Water-Soluble Antioxidant and Potential Therapy for Alzheimer's Disease. *J Agric Food Chem.* 2017 Feb 8;65(5):1005-1020
29. Ghadrdoost B., Vafaei A.A, Rashidy-Pour A., Hajisoltani R., Bandegi AR., Motamedi F., Haghghi S., Sameni HR., Pahlvan S. Protective effects of saffron extract and its active constituent crocin against oxidative stress and spatial learning and memory deficits induced by chronic stress in rats. *Eur J Pharmacol.* 2011 Sep 30;667(1-3):222-9
30. Abe K., Saito H. Effects of saffron extract and its constituent crocin on learning behaviour and long-term potentiation. *Phytother Res.* 2000 May;14(3):149-52
31. Soeda S., Aritake K., Urade Y, Sato H., Shoyama Y. Neuroprotective Activities of Saffron and Crocin. *Adv Neurobiol.* 2016;12:275-92
32. Ochiai T., Shimeno H., Mishima K., Iwasaki K., Fujiwara M., Tanaka H., Shoyama Y., Toda A., Eyanagi R., Soeda S. Protective effects of carotenoids from saffron on

- neuronal injury in vitro and in vivo. *Biochim Biophys Acta*. 2007 Apr;1770(4):578-84
33. Hosseinzadeh H., Taebzadeh F. Anticonvulsant evaluation of safranal and crocin from *Crocus sativus* in mice. *Fitoterapia*. 2005;76:722–724
34. Hosseinzadeh H., Sadeghnia HR. Protective effect of safranal on pentylenetetrazol-induced seizures in the rat: Involvement of GABAergic and opioids systems. *Phytomedicine*. 2007;14:256–262
35. Rezaee R., Hosseinzadeh H. Safranal: from an aromatic natural product to a rewarding pharmacological agent. *Iran J Basic Med Sci*. 2013;16:12–26
36. Tashakori-Sabzevar F., Hosseinzadeh H., Motamedshariaty VS., Movassaghi AR., Mohajeri SA. Crocetin attenuates spatial learning dysfunction and hippocampal injury in a model of vascular dementia. *Curr Neurovasc Res*. 2013;10:325–334
37. Hosseinzadeh H. Saffron: herbal medicine of third millennium. *Jundishapur J Nat Pharm Prod*. 2014;9:1–2
38. Mousavi SH., Tayarani NZ., Parsaee H. Protective effect of saffron extract and crocin on reactive oxygen species-mediated high glucose-induced toxicity in PC12 cells. *Cell Mol Neurobiol*. 2010 Mar;30(2):185-91
39. Sakr SA., Zowail ME., Marzouk AM. Effect of saffron (*Crocus sativus* L.) on sodium valporate induced cytogenetic and testicular alterations in albino rats. *Anat Cell Biol*. 2014 Sep;47(3):171-9
40. Batarseh YS., Bharate SS., Kumar V., Kumar A., Vishwakarma RA., Bharate SB., Kaddoumi A. *Crocus sativus* Extract Tightens the Blood-Brain Barrier, Reduces Amyloid  $\beta$  Load and Related Toxicity in 5XFAD Mice. *ACS Chem Neurosci*. 2017 Aug 16;8(8):1756-1766
41. Linardaki ZI., Lamari FN., Margarity M. Saffron (*Crocus sativus* L.) Tea Intake Prevents Learning/Memory Defects and Neurobiochemical Alterations Induced by Aflatoxin B<sub>1</sub> Exposure in Adult Mice. *Neurochem Res*. 2017 Oct;42(10):2743-2754

42. Papandreou MA., Tsachaki M., Efthimiopoulos S., Cordopatis P., Lamari FN., Margarity M. Memory enhancing effects of saffron in aged mice are correlated with antioxidant protection. *Behav Brain Res.* 2011 Jun 1;219(2):197-204
43. Skladnev NV., Johnstone DM. Neuroprotective properties of dietary saffron: more than just a chemical scavenger? *Neural Regen Res* 2017;12:210-1
44. Skladnev N.V, Ganeshan V., Kim JY., Burton TJ., Mitrofanis J., Stone J, Johnstone DM. Widespread brain transcriptome alterations underlie the neuroprotective actions of dietary saffron. *J Neurochem.* 2016 Dec;139(5):858-871
45. Pitsikas N. The Effect of *Crocus sativus* L. and Its Constituents on Memory: Basic Studies and Clinical Applications. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:926284
46. Λυμπέρη Μ, Δοντά Ι, Δημουλά Υ, Σοπίδου Β, Κανέλλου Ν, Πουλημένος Λ, Πογιατζή Α, Μπεχράκης Π. Χρησιμοποίηση ζώων εργαστηρίου στις εργαστηριακές ασκήσεις του μαθήματος Φυσιολογίας. Απόψεις φοιτητών Ιατρικής Σχολής Παν/μιο Αθηνών κα σπουδαστών της Σχολής Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας του ΤΕΙ Αθηνών. Πειραματική Έρευνα στη Βιοϊατρική, τόμος 1, τεύχος 1, Μάρτιος 2002, σελ 22-24
47. Tyler LeBouef; Lacey Whited. *Physiology, Autonomic Nervous System.* LSUHSC  
Last Update: February 12, 2019
48. McCorry LK. Physiology of the autonomic nervous system. *Am J Pharm Educ.* 2007;71(4):78. doi:10.5688/aj710478
49. Catala M., Kubis N. Gross anatomy and development of the peripheral nervous system. *Handb Clin Neurol.* 2013;115:29-41. doi: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00003-5
50. Lemone P.,Burke K. Παθολογική-Χειρουργική Νοσηλευτική.3<sup>η</sup> έκδοση.Αθήνα:Εκδόσεις Λαγός Δ. 2006;Τόμος Β, «Νοσηλευτική Φροντίδα Ασθενών με Νευρολογικές Διαταραχές»



51. Parker E. Ludwig; Matthew Varacallo. Neuroanatomy, Central Nervous System (CNS). Last Update: February 4, 2019
52. Sahakian BJ., Morris RG , Evenden JL., Heald A., Levy R. A comparative study of visuospatial memory and learning in Alzheimer-type dementia and Parkinson's disease. *Brain*, Volume 111, Issue 3, June 1988, Pages 695–718, <https://doi.org/10.1093/brain/111.3.695>
52. Robert D. Terry, MD. Cell Death or Synaptic Loss in Alzheimer Disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, Volume 59, Issue 12, December 2000, Pages 1118–1119, <https://doi.org/10.1093/jnen/59.12.1118>
53. Τσολάκη Μ. Άνοια τύπου ALZHEIMER: η πρόκληση του 21ου αιώνα. 2002
54. Rafii MS., Aisen PS. Recent developments in Alzheimer's disease therapeutics. *BMC Med*. 2009 Feb 19;7:7. doi: 10.1186/1741-7015-7-7
55. Κωδούνης Α., Παπαγεωργίου Σ., Πολίτης Α., Τζήμος Α., Τσολάκη .Θεραπεία της άνοιας στη νόσο Parkinson και της άνοιας με σωματίια Lewy. 15 Φεβ 2012
56. Γεωργιάδης Μ. Νόσος Παρκινσον και Παρκινσονισμός, University studio press, Θεσσαλονίκη, 2006
57. Beyer K., Domingo-Sabat M., Ariza A. Molecular pathology of Lewy body diseases. *Int J Mol Sci*. 2009 Mar;10(3):724-45. doi: 10.3390/ijms10030724
58. Siderowf A. Parkinson's disease: clinical features, epidemiology and genetics. *Neurol Clin*. 2001 Aug;19(3):565-78
59. Kelly Claire Simon ScD, Xiang Gao PhD., Michael A. Schwarzschild MD, PhD Alberto Ascherio MD, DrPH. Reproductive factors, exogenous estrogen use, and risk of Parkinson's disease. First published: 07 May 2009 <https://doi.org/10.1002/mds.22619>

60. Appendix 1 UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Diagnostic Criteria.
61. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379754/>
62. Hirsch EC., Jenner P. and Przedborski S. *Mov Disord* 2013
63. Assimopoulou AN., Sinakos Z., Papageorgiou VP. Radical scavenging activity of *Crocus sativus* L. extract its bioactive constituents. *Phytother Res.* 2005 Nov;19(11):997-1000
64. Siddiqui MJ., Saleh MSM., Basharrudin SNBB., et al. Saffron (*Crocus sativus* L.): As an Antidepressant. *J Pharm Bioallied Sci.* 2018;10(4):173–180. doi:10.4103/JPBS.JPBS\_83\_18
65. Khorasany AR., Hosseinzadeh H. Therapeutic effects of saffron (*Crocus sativus* L.) in digestive disorders: a review. *Iran J Basic Med Sci.* 2016;19(5):455–469
66. Papandreou MA., Kanakis CD. Inhibitory Activity on Amyloid- $\beta$  Aggregation and Antioxidant Properties of *Crocus sativus* Stigmas Extract and Its Crocin Constituents. Publication Date: October 20, 2006 <https://doi.org/10.1021/jf061932a>
67. Pham et al. Biological effects of saffron. **Literature Review** in *BioFactors* 4(2):83-6 · June 1993
68. Shoib Ahmad Baba, Nasheeman Ashraf. *Apocarotenoids of Crocus sativus L: From biosynthesis to pharmacology.* 2016
69. S. A Ordoudi, M. Tsimidou. Saffron Quality: Effect of Agricultural Practices, Processing and Storage. May 2007 with 1,818 Reads DOI: 10.1007/1-4020-2533-5\_8
70. Giaccio M. Crocetin from Saffron: An Active Component of an Ancient Spice. **Literature Review** in *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 44(3):155-72 · February 2004 with 159 Reads DOI: 10.1080/10408690490441433

71. ΑΥΓΟΥΣΤΑΤΟΣ Δ. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΑΦΕΨΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΦΥΤΟΥ *Crocus sativus* ΣΤΗΝ ΑΠΟ ΤΟ ΜΟΛΥΒΔΟ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΝΕΥΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΑΡΣΕΝΙΚΩΝ ΜΥΩΝ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΤΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΤΟΥΣ ΠΕΡΙΟΧΩΝ. 2012
72. Caballero-Ortega H., Pereda-Miranda R., Abdullaev FI. HPLC quantification of major active components from 11 different saffron (*Crocus sativus* L.) sources. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.11.020>
73. Schmidt M., Betti G., Hensel A. Saffron in phytotherapy: Pharmacology and clinical uses. *Wiener Medizinische Wochenschrift* July 2007, 157:315
74. Milagerdi A. M.D,Ph.D . A review on the effects of saffron extract and its constituents on factors related to Neurologic , Cardiovascular and Gastrointestinal Diseases January 2015
75. Adabizadeh M., Mehri S., Rajabpour M., Abnous K., Rashedinia M., Hosseinzadeh H. The effects of crocin on spatial memory impairment induced by hyoscyne: Role of NMDA, AMPA, ERK, and CaMKII proteins in rat hippocampus. *Iran J Basic Med Sci.* 2019 Jun;22(6):601-609. doi: 10.22038/ijbms.2019.30138.7266
76. Πεϊτσίδου, Ε. Προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου του Parkinson στον ελληνικό πληθυσμό. 2010
77. Τσαραπατσάνη Β. Οι επιπτώσεις στην υγεία των άτυπων φροντιστών των ασθενών με τη νόσο Alzheimer και ο ρόλος του νοσηλευτή. 2019-06
78. Dubois B., Feldman H., Jacova C., et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734-46 Published Online July 9, 2007 DOI:10.1016/S1474- 4422(07)70178-3
79. Chalatsa I., Arvanitis DA., Koulakiotis NS, Giagini A., Skaltsounis AL., Papadopoulou-Daifoti Z., Tsarbopoulos A., Sanoudou D. The *Crocus sativus* Compounds trans-Crocin 4 and trans-Crocetin Modulate the Amyloidogenic

Pathway and Tau Misprocessing in Alzheimer Disease Neuronal Cell Culture Models. *Front Neurosci.* 2019 Mar 26;13:249. doi: 10.3389/fnins.2019.00249. eCollection 2019

80. Khalili M. and Hamzeh F. Effects of Active Constituents of *Crocus sativus* L., Crocin on Streptozocin-Induced Model of Sporadic Alzheimer's Disease in Male Rats. *Iran Biomed J.* 2010 Jan-Apr; 14(1-2): 59–65
81. Commenges D., Scotet V., Renaud S., Jacqmin-Gadda H., Barberger-Gateau P., Dartigues JF. Intake of flavonoids and risk of dementia. *Eur J Epidemiol.* 2000 Apr;16(4):357-63

#### ΓΙΑ ΤΙΣ ΕΙΚΟΝΕΣ:

82. "9ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ Νευρικό σύστημα."— Μεταγράφημα παρουσίασης. [slideplayer.gr](http://slideplayer.gr)
83. <https://www.seeds-gallery.shop/krokos-volvoi-zafora-crocus-sativus.html>
84. <https://www.menofstyle.gr/ta-perierga-tis-antilipsis-me-poiouys-tropouys-o-egkefalosoy-se-koroideyei>
85. <http://www.mentalware.gr/omicron-epsilongammakappaepsilonphialphalambdaomicronsigma-sigmaomicronupsilon.html>
86. <http://www.spinalcenter.gr/autonomo-nevriko-systima/>
87. <https://newsnetwork.mayoclinic.org/discussion/mayo-clinic-researchers-find-way-to-prevent-accumulation-of-amyloid-plaque-a-hallmark-of-alzheimers-disease/>
88. <https://www.iatronet.gr/eidiseis-nea/epistimi-zwi/news/49029/neoi-genetikoi-paragontes-kindynoy-gia-ti-noso-alzheimer.html>
89. <https://neyrologos.gr/alzheimer-symptomata-stadia-aitia-therapeia/>

90. <https://www.militaire.gr/elpides-gia-grigori-diagnosi-tis-nosoy-altshaimer-me-exetasi-ton-mation/>
91. <http://events.demokritos.gr/HF2017/wp-content/uploads/2017/07/Ageing-Stefanis.pdf>
92. <https://www.proionta-tis-fisis.com/nosos-parkinson-ta-prota-simadia/>
93. <https://www.teicrete.gr/ee/en/node/1525>
94. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1389945704000036>
95. <https://fonografos.net/v1/%CE%AD%CE%BD%CE%B1-%CF%86%CF%89%CF%84%CE%BF%CE%B3%CF%81%CE%B1%CF%86%CE%B9%CE%BA%CF%8C-%CF%84%CE%B1%CE%BE%CE%AF%CE%B4%CE%B9-%CF%83%CF%84%CE%B7%CE%BD-%CE%BA%CE%B1%CE%BB%CE%BB%CE%B9%CE%AD%CF%81%CE%B3/>