



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά
μαθήματα ΠΠ

Νευροβιολογία των Μνημονικών Λειτουργιών

Ενότητα 8: Γήρας & Νόσος του Alzheimer

Κωνσταντίνος Παπαθεοδωρόπουλος

Σχολή Επιστημών Υγείας

Τμήμα Ιατρικής

ΣΚΟΠΟΪ ΕΝΌΤΗΤΑΣ

- Ανάλυση των συμπεριφορικών και νευροβιολογικών χαρακτηριστικών που συνδέονται με την μνημονική λειτουργία και συνοδεύουν το γήρας.
- Γενικά συμπεράσματα για τις νευροβιολογικές αλλαγές και επισκόπηση των κύριων θεωριών για το εγκεφαλικό γήρας.
- Η μετάβαση από το φυσιολογικό γήρας στην άνοια.
- Περιγραφή και γενικά συμπεριφορικά χαρακτηριστικά της νόσου Alzheimer.
- Κύρια νευροβιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου.
- Διαγνωστικά στοιχεία και αιτιολογικοί παράγοντες της νόσου.
- Μελλοντικές κατευθύνσεις για την αντιμετώπιση των συνεπειών του εγκεφαλικού γήρατος.



□ Φυσιολογική Ήπια Νοητική Εξασθένιση λόγω Ηλικίας

□ Το φυσιολογικό γήρας συνοδεύεται από (φυσιολογική) εξασθένιση ορισμένων νοητικών λειτουργιών συμπεριλαμβανομένων ορισμένων τύπων και παραμέτρων της μνημονικής λειτουργίας. Είναι όμως επίσης δεδομένο ότι αρκετές νοητικές-μνημονικές λειτουργίες παραμένουν σταθερές.

□ Γενικά, τα ηλικιωμένα άτομα παρουσιάζουν ελλείμματα κυρίως στην **έκδηλη** μνήμη και μάλιστα στην **βιωματική**.

Φαίνεται να επηρεάζεται κυρίως η ικανότητα **ανάκλησης** του περιεχομένου της βιωματικής μνήμης, αλλά φαίνεται να ελαττώνεται και η ικανότητα κωδίκευσης και η **ακρίβεια κωδίκευσης** ενώ η διατήρηση ή αλλιώς ο ρυθμός λήθης διατηρείται.

Επίσης, οι ηλικιωμένοι δεν συγκρατούν τις ιδιαίτερες **λεπτομέρειες** του πλαισίου αναφοράς στο οποίο υφίσταται μία εμπειρία, δηλ. έχουν ελαττωμένη **μνήμη προέλευσης**.

□ Φυσιολογική Ήπια Νοητική Εξασθένιση λόγω Ηλικίας

□ Έχει αποδειχθεί ότι τόσο στα πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο τα ηλικιωμένα άτομα έχουν χαρακτηριστικά **ελαττωμένη χωρική μνήμη**.

□ Η χωρική μάθηση και μνήμη εμπλέκει την ικανότητα του οργανισμού να προσλαμβάνει και να συγκρατεί πληροφορία κρίσιμη για τον επιτυχή προσανατολισμό και την πλοήγηση στο χώρο.

□ Οι μαθησιακές/μνημονικές ικανότητες που σχετίζονται με τον χώρο μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια του γήρατος.

□ Για ηλικιωμένα άτομα έχουν δυσκολία στην εκμάθηση χωρικών δοκιμασιών και κυρίως στην **ανάκληση** της σχετιζόμενης με την εκμάθηση πληροφορίας.

□ Μνημονική εξασθένιση λόγω ηλικίας

Αισθητική Μνήμη

Ενεργός !

Βραχύχρονη

Μακρόχρονη

ΕΚΔΗΛΗ !

ΑΔΗΛΗ

Αυτοβιογραφική

Βιωματική !

Γνώσεις

Διαδικαστική

Κλασική
Εξαρτημένη

Προπαίδευση

Εθισμός
Ευαισθητοπ.

- Μνήμη Προέλευσης (πλαίσιο αναφοράς)
- Προοπτική Μνήμη (βασισμένη στο χρόνο)

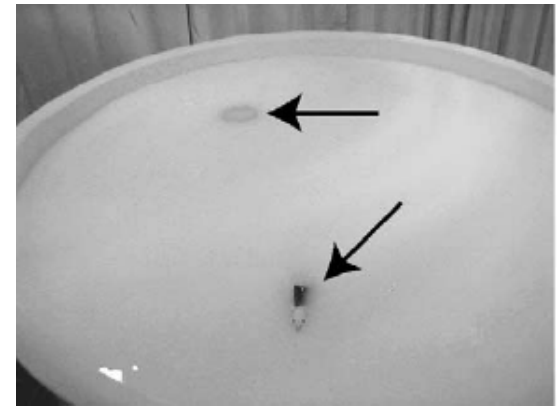
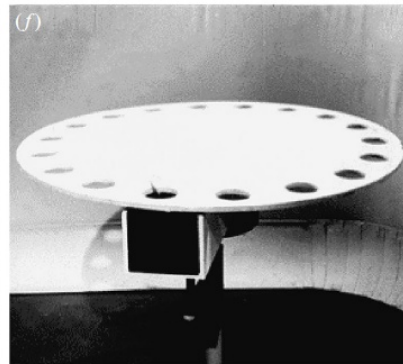
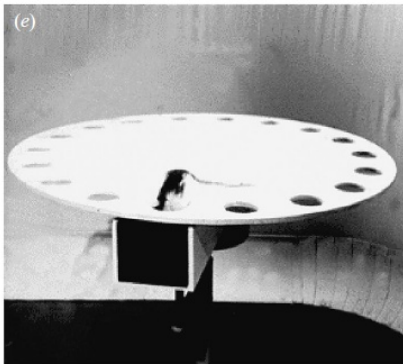
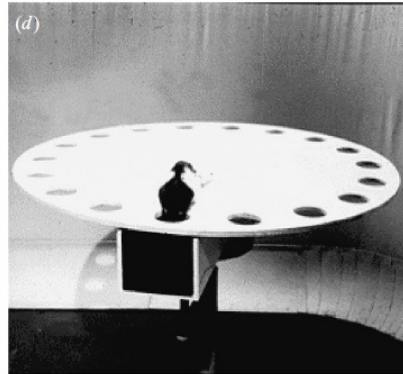
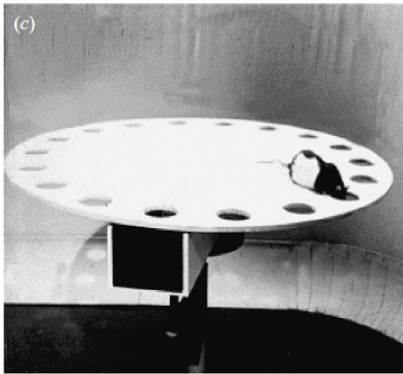
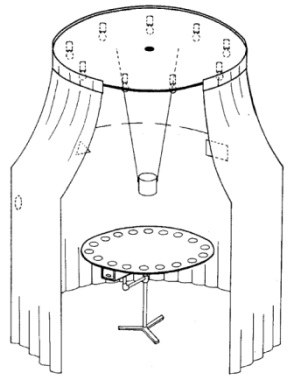
• Χωρική Μνήμη !



□ Νευροβιολογικές Αλλαγές κατά το Γήρας

□ Σε όλα τα θηλαστικά η χωρική μάθηση / μνήμη εξασθενεί κατά το γήρας

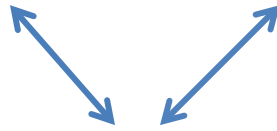
□ Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν δυσκολία όχι τόσο στην εκμάθηση όσο στην **ανάκληση**.



□ Η επίδοση των ηλικιωμένων βελτιώνεται όταν υπάρχει δυνατότητα χρησιμοποίησης **εναλλακτικής** (της χωρικής) στρατηγικής για την επίλυση χωρικού προβλήματος.

□ Νευροβιολογικές Αλλαγές κατά το Γήρας

Γήρας & Ιππόκαμπος



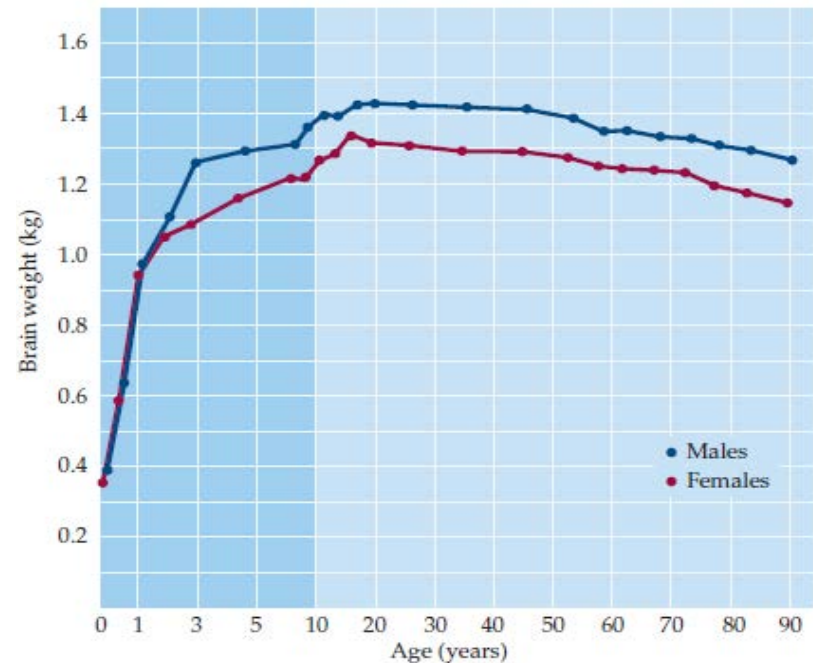
- Χωρική μνήμη
- Συναπτική πλαστικότητα

□ Με το γήρας εξασθενούν σημαντικά νοητικές/μνημονικές λειτουργίες οι οποίες εξαρτώνται από τις δομές του Μέσου Κροταφικού Λοβού και του Προμετωπιαίου Φλοιού.

□ Νευροβιολογικές Αλλαγές κατά το Γήρας

➤ Μορφολογικές αλλαγές

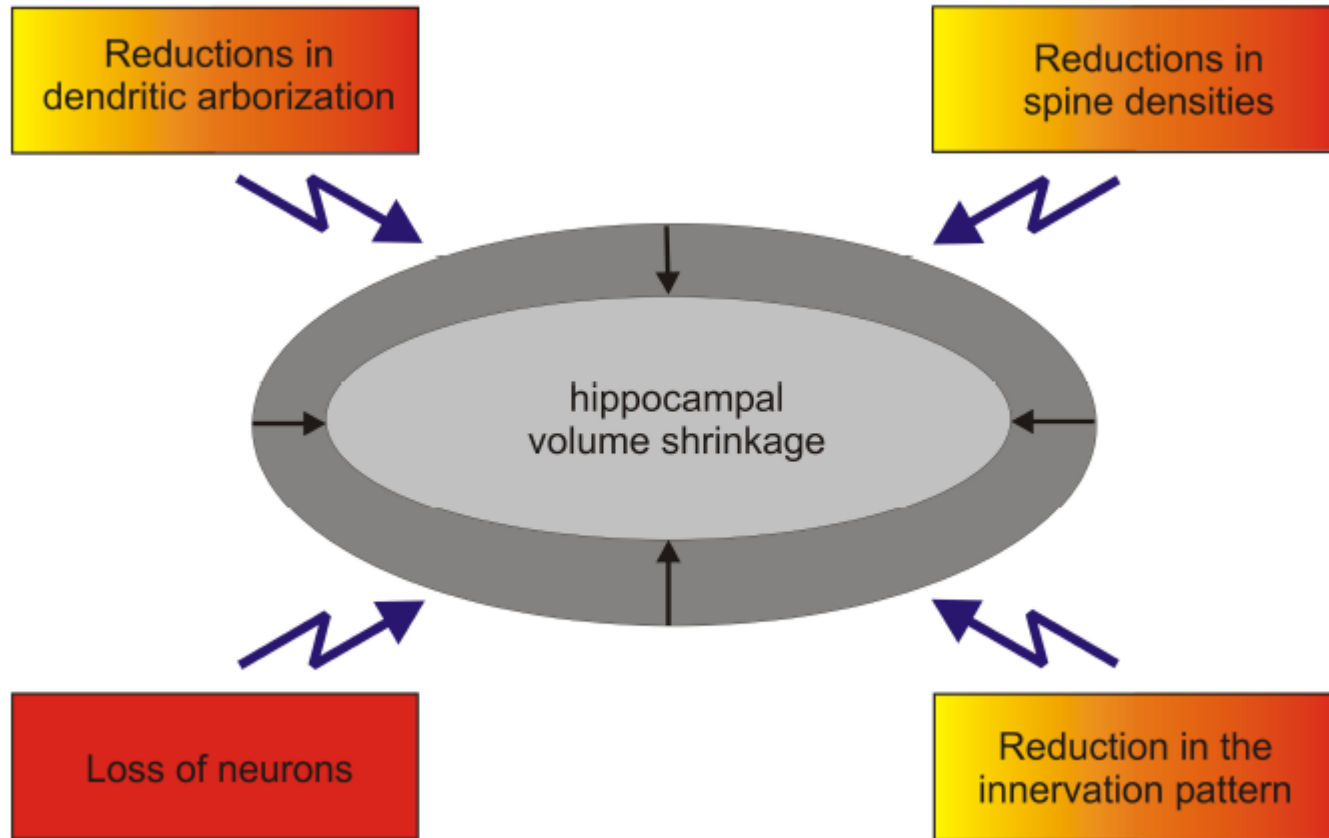
□ Από την περίοδο της πρώιμης ενήλικης φάσης της ζωής το μέσο βάρος ενός φυσιολογικού ανθρώπινου εγκεφάλου ελατώνεται βαθμιαία και σταθερά:



□ Δεν υφίσταται απώλεια νευρώνων στις φλοιϊκές δομές οι οποίες έχουν σημαντικό ρόλο στις διεργασίες της μάθησης και μνήμης.

- Μπορεί να υπάρχει όμως καθοριστική απώλεια νευρώνων σε υποφλοιϊκές περιοχές.

Ο ιππόκαμπος είναι ιδιαίτερα ευπαθής κατά το γήρας



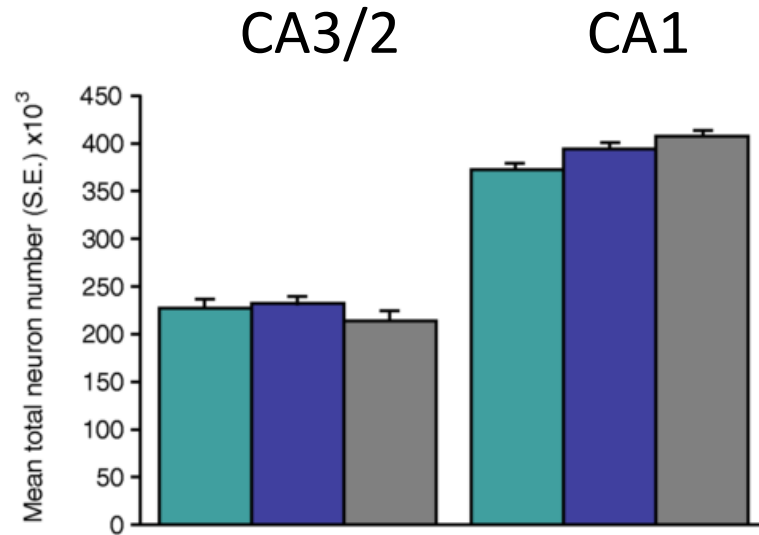
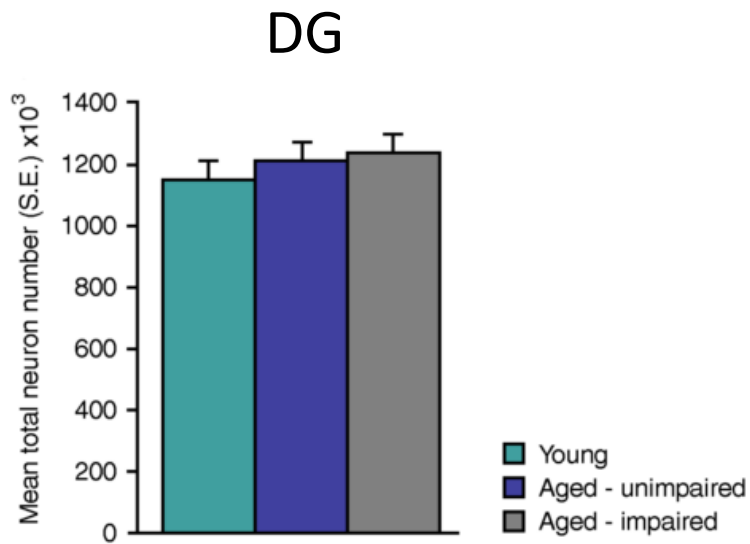
Φυσιολογικό
γήρας

Μείζων
κατάθλιψη

Νόσος
Alzheimer

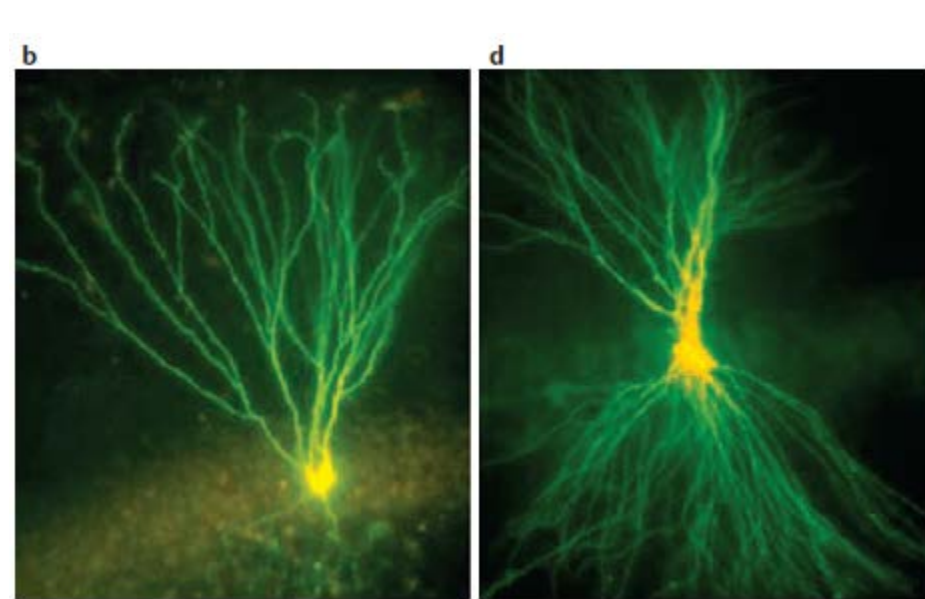
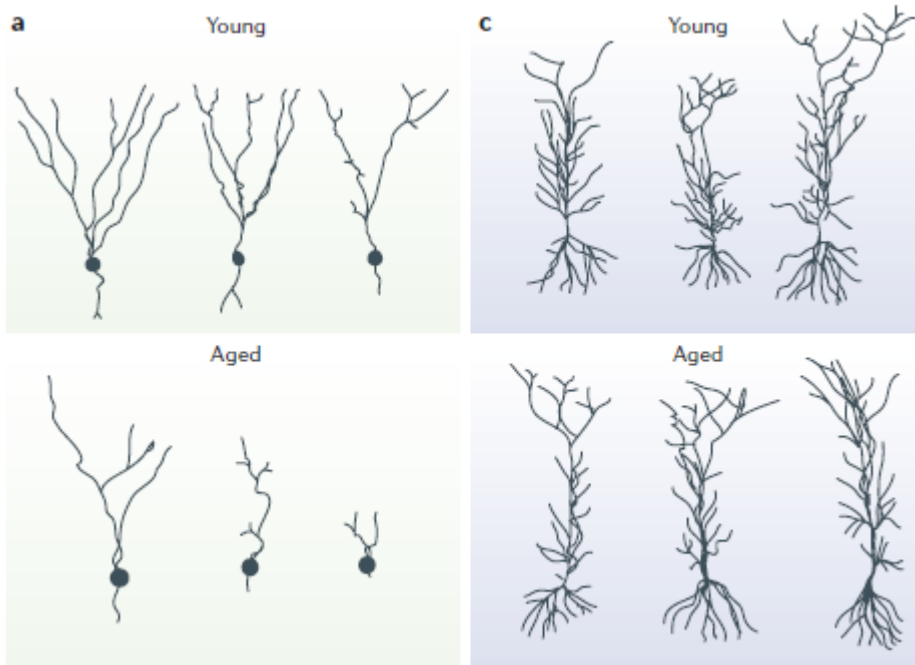
□ Νευροβιολογικές Αλλαγές κατά το Γήρας

Ολικός αριθμός νευρώνων ανά ιππόκαμπο



□ Νευροβιολογικές Αλλαγές κατά το Γήρας

□ Κατά το γήρας **δεν** υφίστανται δραματικές αλλαγές στους δενδρίτες των κυττάρων του ιπποκάμπου



(Burke & Barnes, 2006)

□ Νευροβιολογικές Αλλαγές κατά το Γήρας

□ Αλλαγές κατά το γήρας υφίστανται στους **δενδρίτες** και τις **άκανθες** των κυττάρων του **φλοιού**

Απώτεροι δενδρίτες

Βασικοί δενδρίτες



Νεαρό

Γηρασμένο

(Kelly et al. 2006)

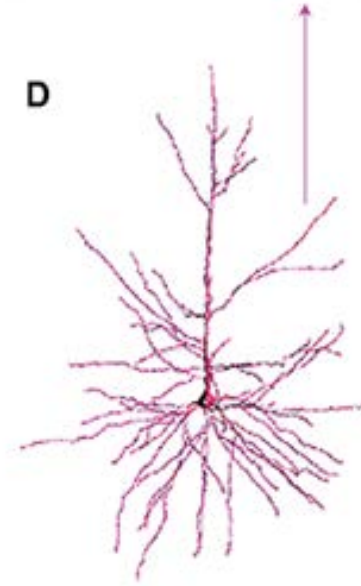
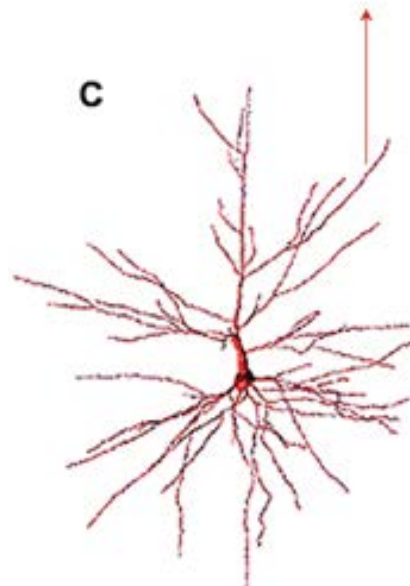
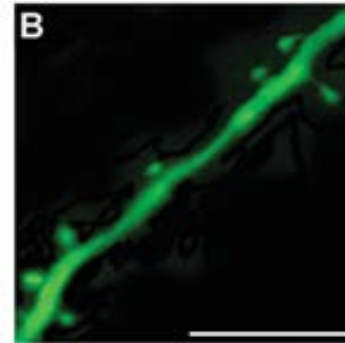
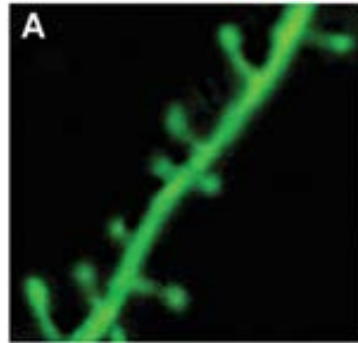
From pyramidal neurons in macaque monkey temporal association cortex (superior temporal sulcus) that project to dorsolateral prefrontal cortex.

□ Νευροβιολογικές Αλλαγές κατά το Γήρας

□ Μείωση **πυκνότητας** δενδριτικών **ακάνθων** σε πυραμιδικό νευρώνα του φλοιού γηρασμένου μακάκου.

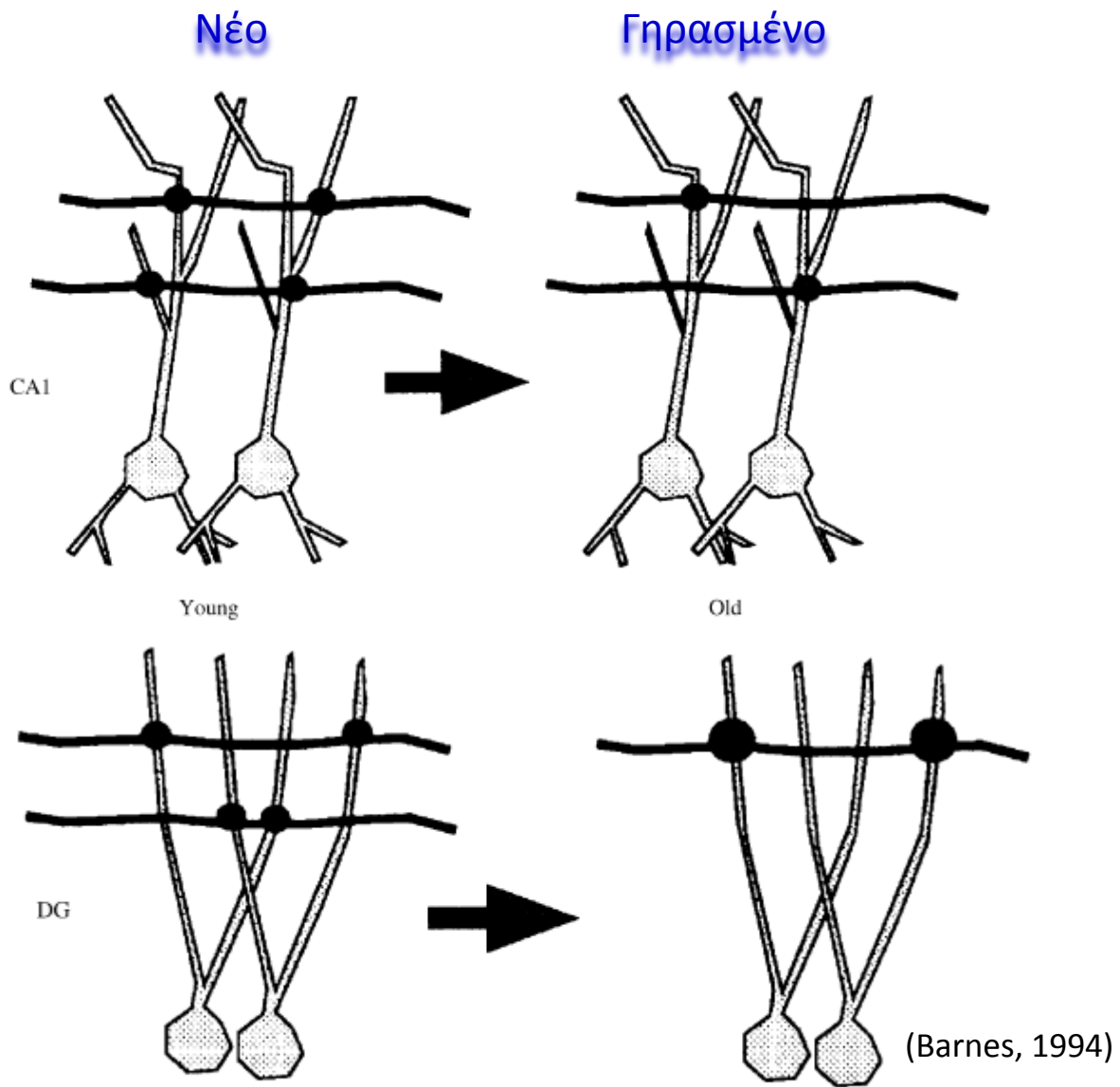
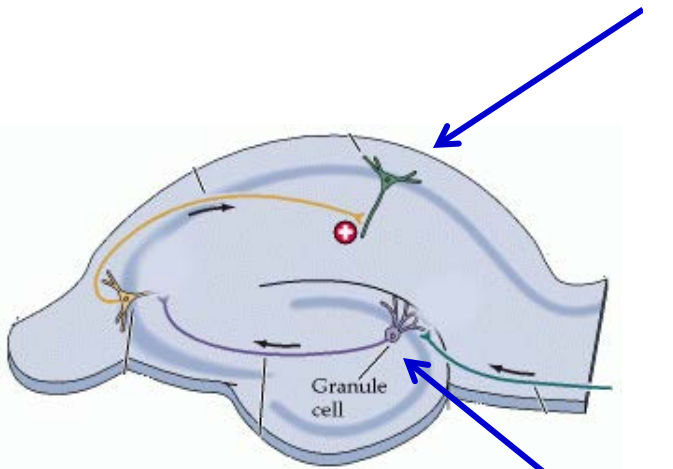
Νέο

Γηρασμένο



(Dickstein et al. 2007)

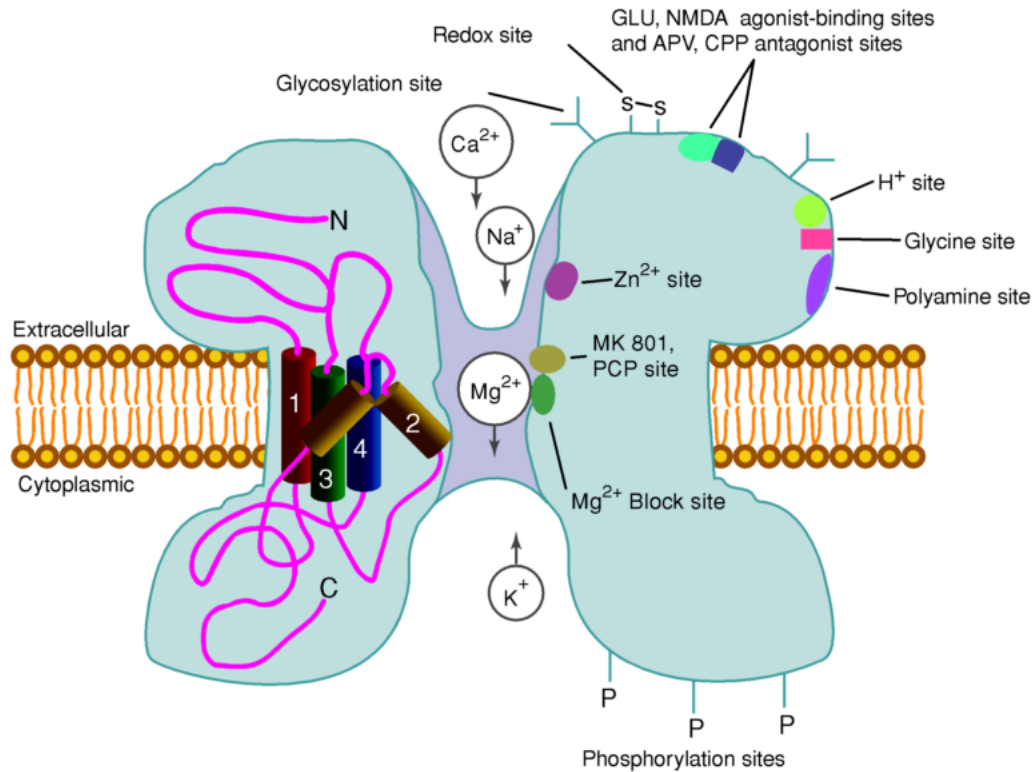
□ Αλλαγές στην **λειτουργική συνδεσμολογία** εντός του ιπποκάμπου με το γήρας.



□ Ο αριθμός των συνάψεων μειώνεται με τη γήρανση παρόλο που ο αριθμός των νευρώνων παραμένει μάλλον σταθερός. ⇒ Αυτό που χάνεται είναι οι **συνδέσεις** μεταξύ των νευρώνων.

□ Νευροβιολογικές Αλλαγές κατά το Γήρας

□ Οι υποδοχείς NMDA αλλάζουν κατά το γήρας



□ Νευροβιολογικές Αλλαγές κατά το Γήρας

Άλλες μεταβολές σε νευροδιαβιβαστικά συστήματα

□ ↓ nAch, ↓ α₂, ↓ β, ↓ 5-HT₁, ↓ 5-HT₂

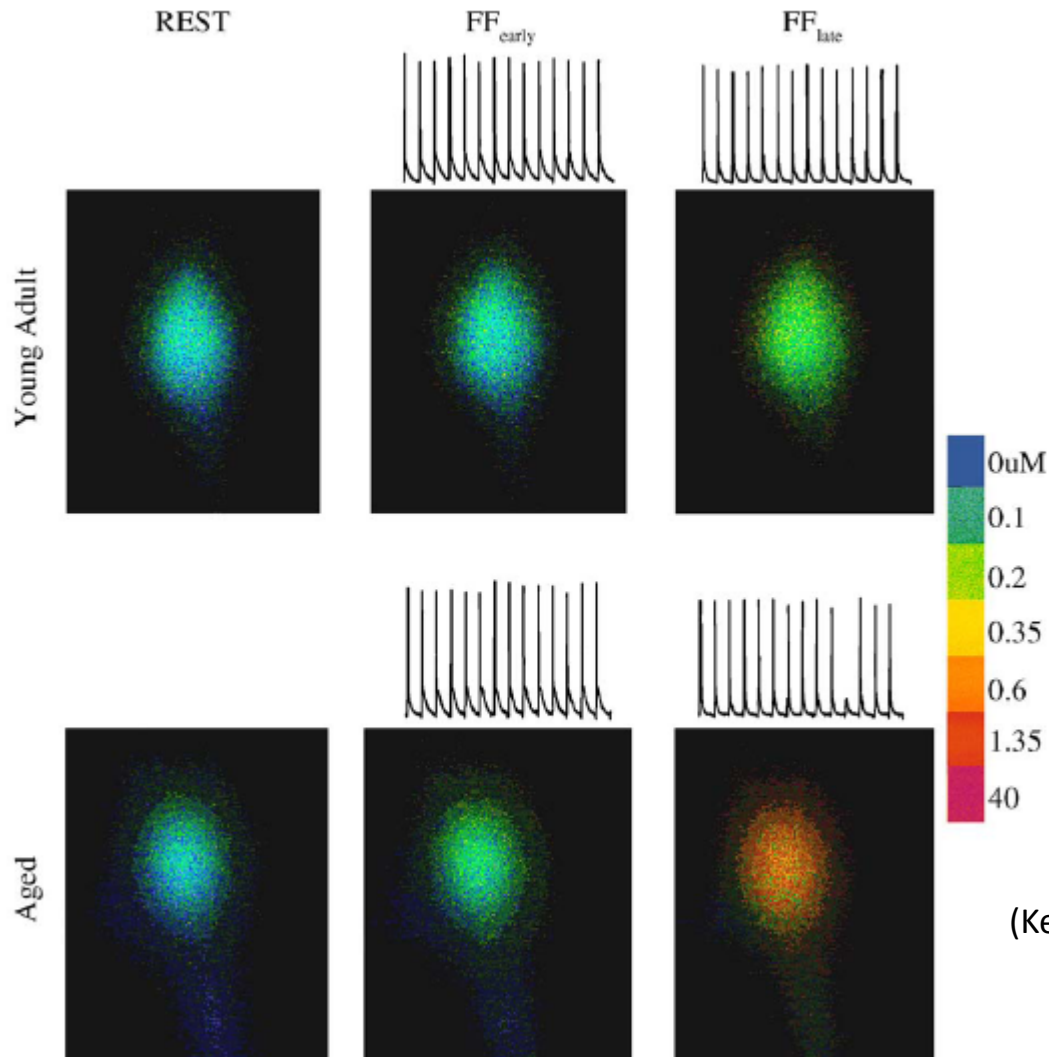
- Η μείωση στα νευροδιαβιβαστικά συστήματα οφείλεται σε μιά απώλεια νευρώνων που παράγουν τους αντίστοιχους νευροδιαβιβαστές.

□ Διαταραχή στα υποφλοιϊκά “διάχυτα” νευροδιαβιβαστικά συστήματα

θα μπορούσε να επηρεάσει την επεξεργασία της πληροφορίας από τις φλοιϊκές δομές που νευρώνονται από τα συστήματα αυτά.

□ Νευροβιολογικές Αλλαγές κατά το Γήρας

□ Αυξημένα **επίπεδα Ca^{2+}** κατά τη διάρκεια φυσιολογικής συναπτικής ενεργοποίησης στο γήρας.

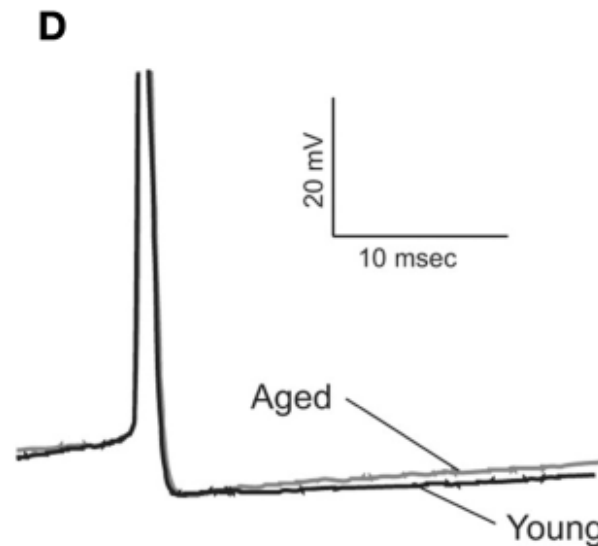
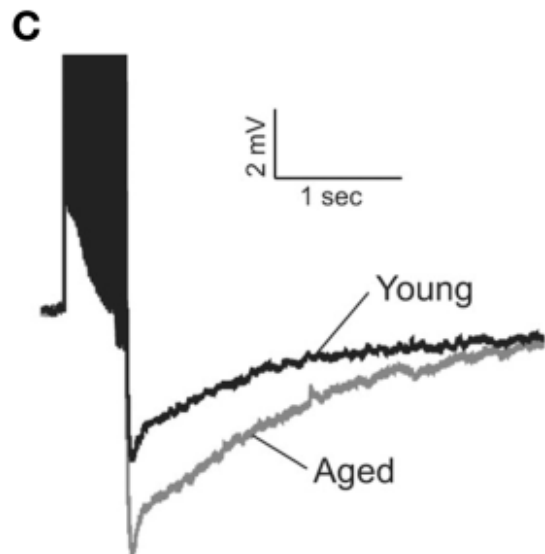
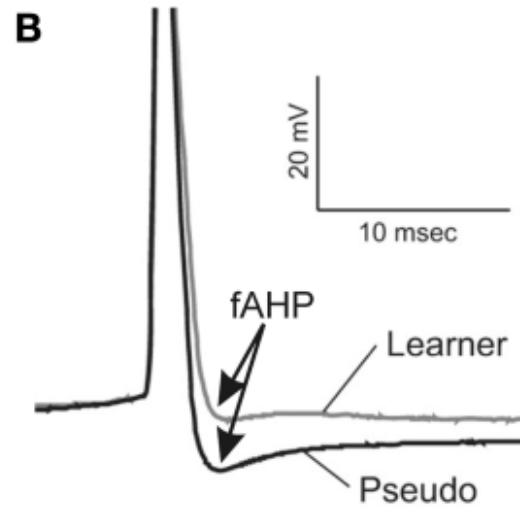
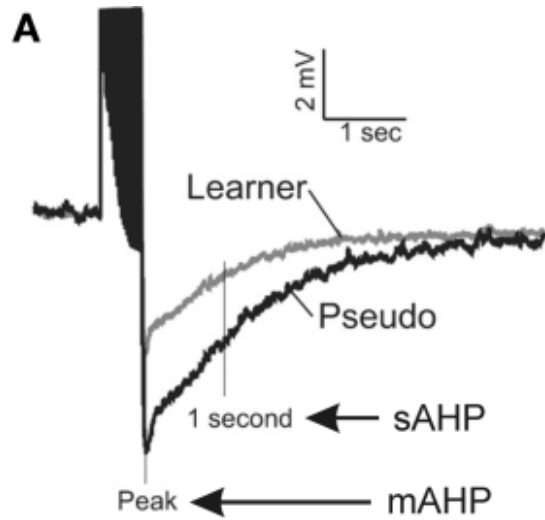


(Kelly et al. 2006)

□ Νευροβιολογικές Αλλαγές κατά το Γήρας

➤ Ηλεκτροφυσιολογικές αλλαγές

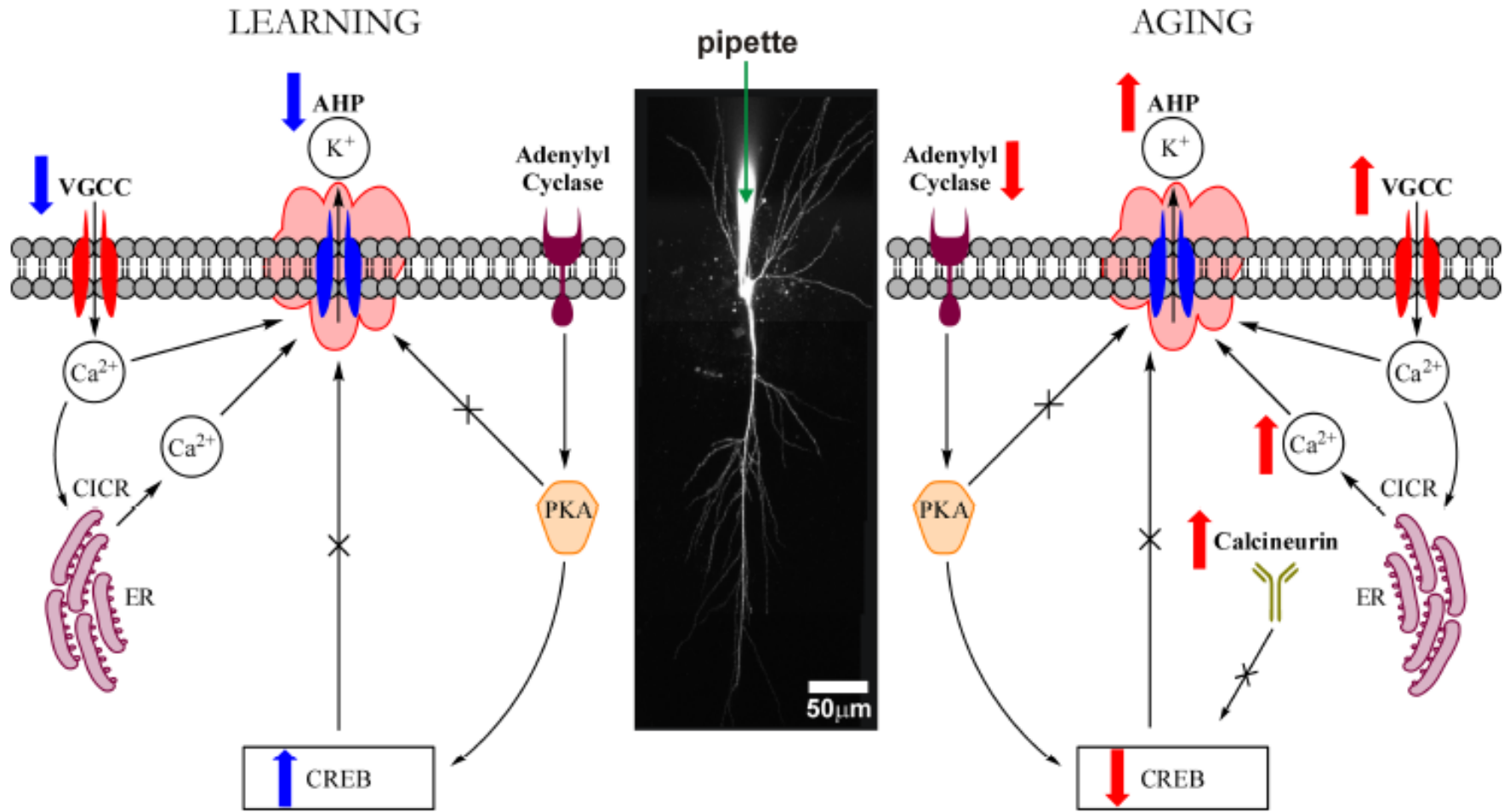
□ Αύξηση της m,sAHP



(Oh et al., 2010)

□ Νευροβιολογικές Αλλαγές κατά το Γήρας

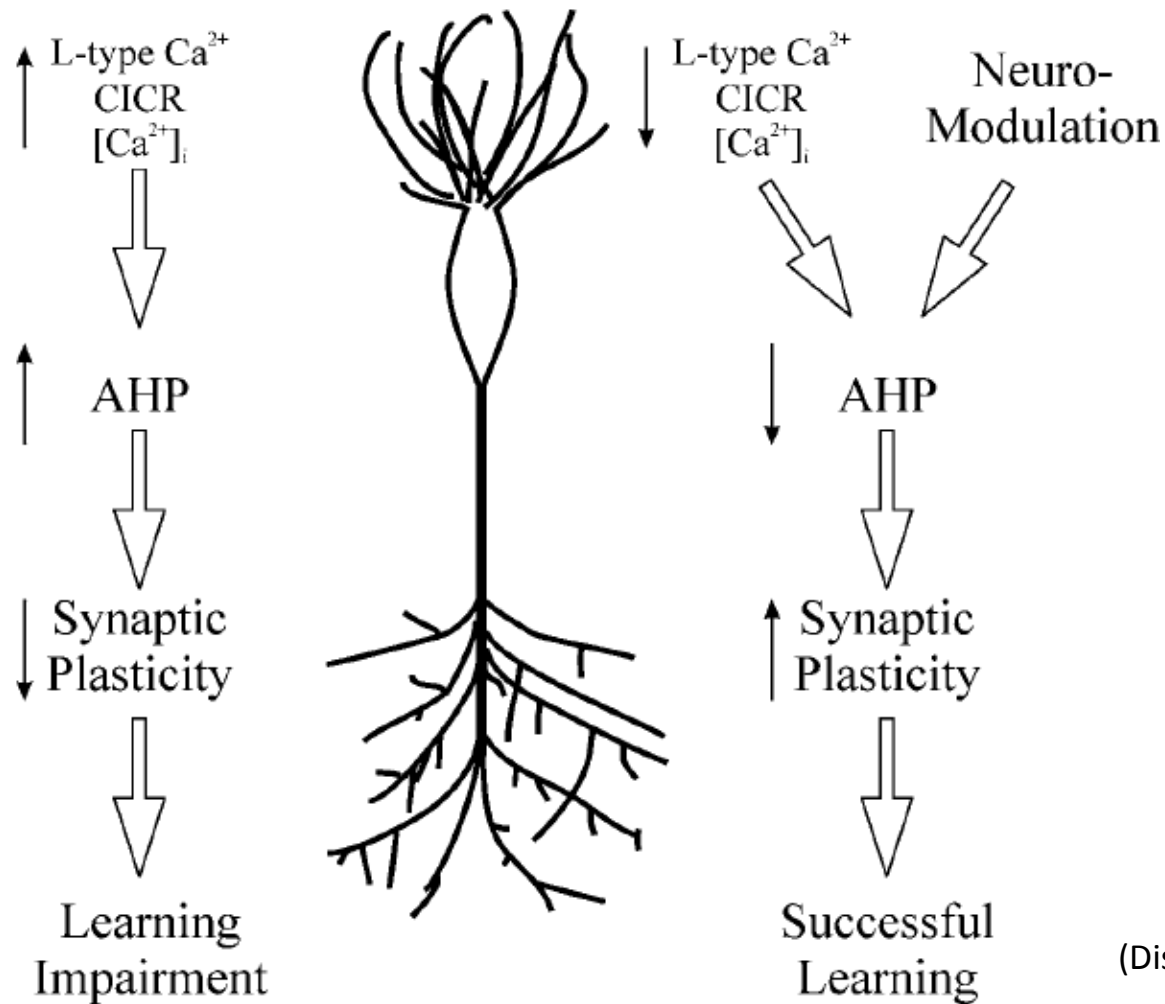
Κυτταρικοί Μηχανισμοί Ρύθμισης της νευρωνικής Διεγερσιμότητας με τη Μάθηση και το Γήρας



(Oh et al., 2010)

□ Νευροβιολογικές Αλλαγές κατά το Γήρας

Ρόλος της AHP στη Μάθηση και το Γήρας

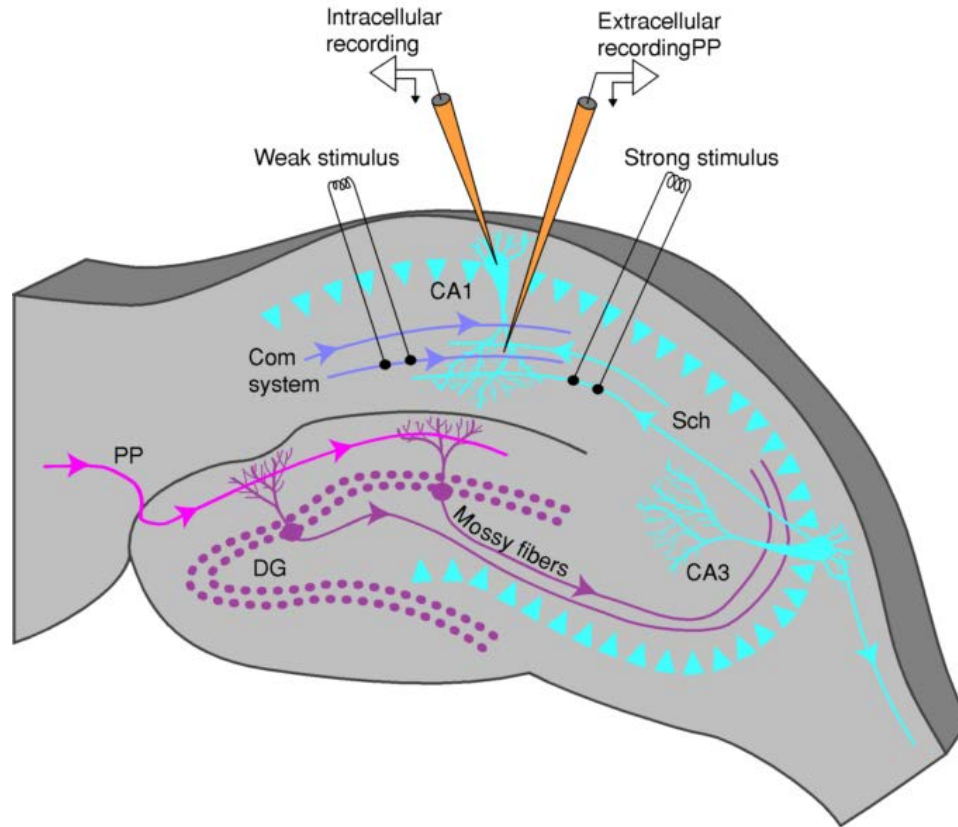


(Disterhoft & Oh, 2007)

□ Νευροβιολογικές Αλλαγές κατά το Γήρας

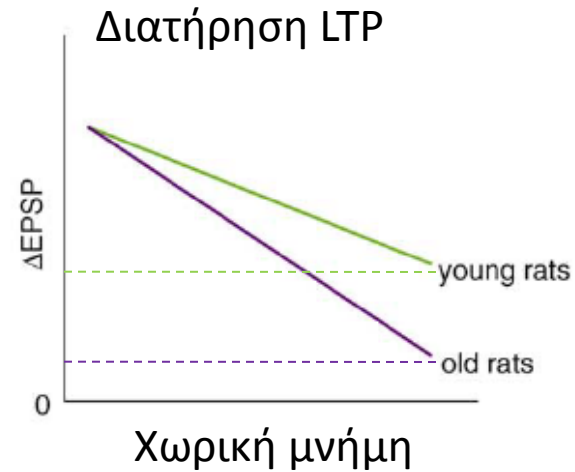
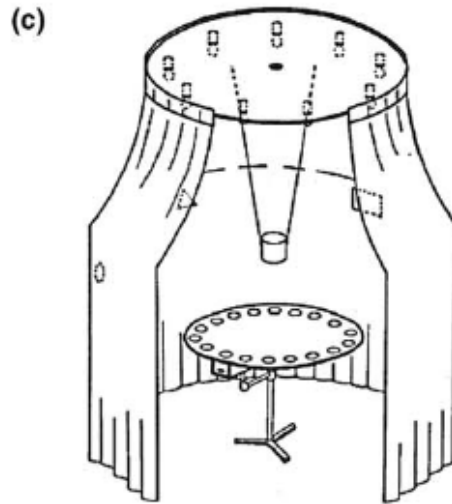
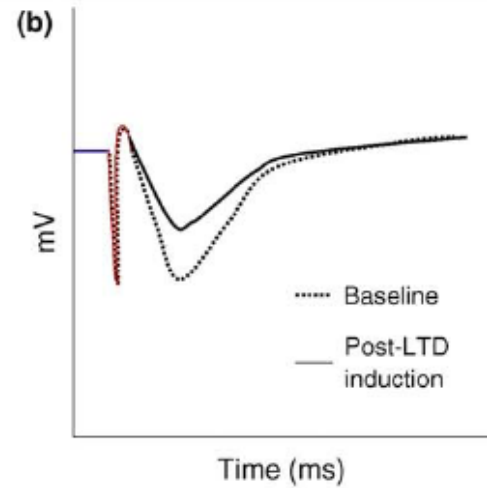
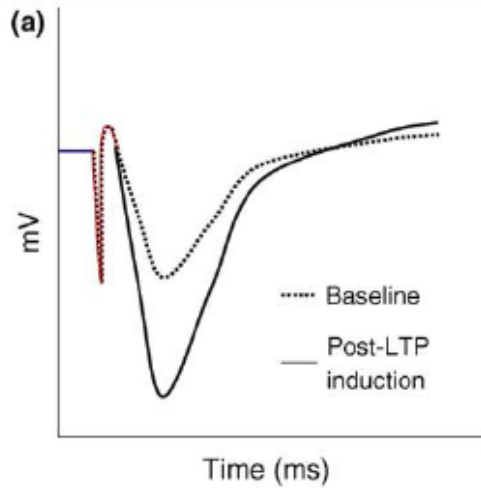
➤ Ηλεκτροφυσιολογικές αλλαγές

↓ NMDAR-LTP ↑ VDCC(voltage-dependent calcium channels)-LTP



□ Νευροβιολογικές Αλλαγές κατά το Γήρας

□ Μειωμένη ικανότητα διατήρησης LTP στα γηρασμένα πειραματόζωα



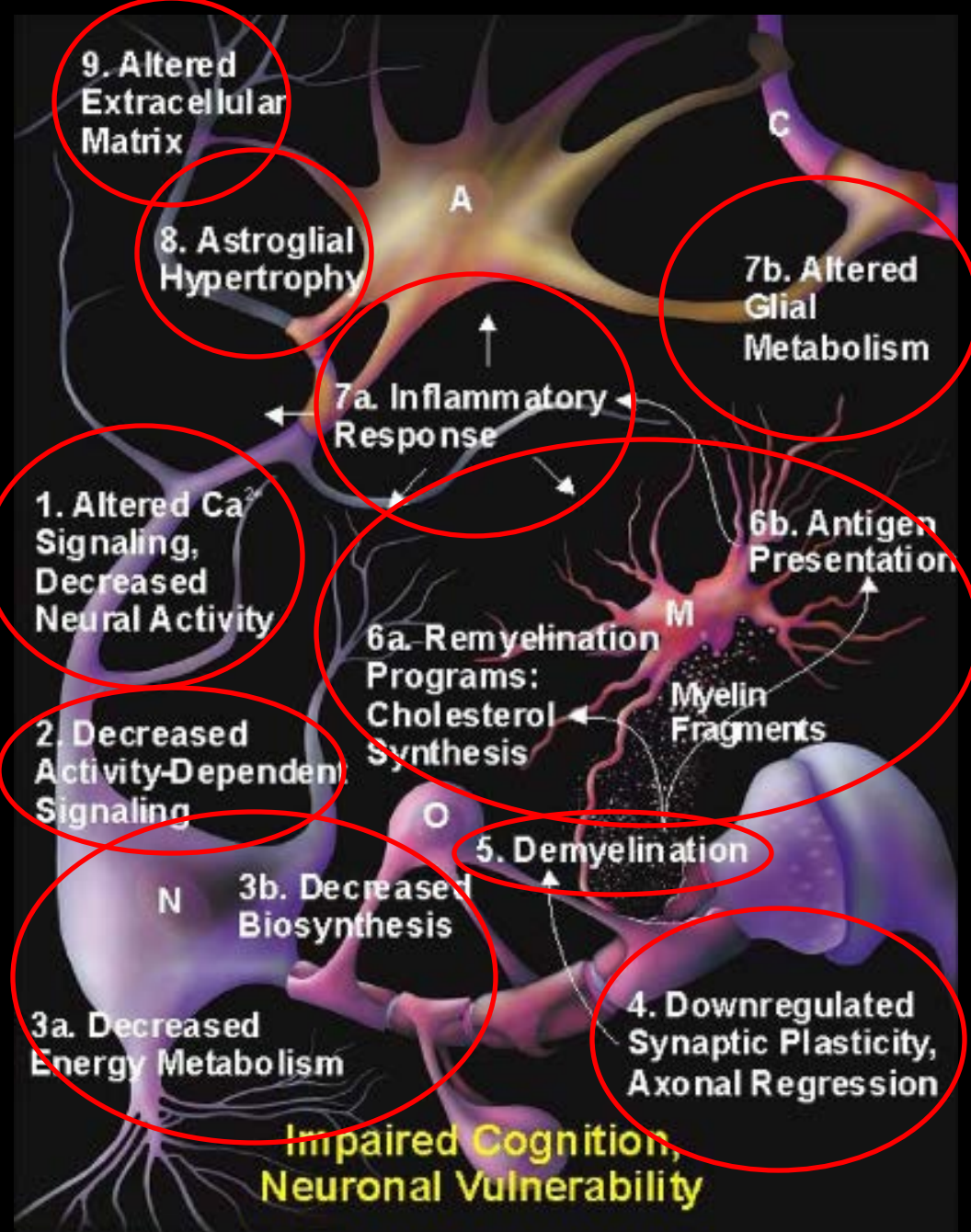
TRENDS in Neurosciences

□ Η μειωμένη ικανότητα διατήρησης LTP σχετίζεται με την μειωμένη ικανότητα για χωρική μνήμη

□ Νευροβιολογικές Αλλαγές κατά το Γήρας

- Συγκλίνουν συμπέρασμα των πειραματικών μελετών:
οι αλλαγές που σχετίζονται με το γήρας είναι εντελώς επιλεκτικές.
- Οι περισσότερες συμπεριφορικές εκπτώσεις με το γήρας φαίνεται να οφείλονται σε ειδικές για κάποιες εγκεφαλικές περιοχές αλλαγές στην μορφολογία των δενδριτών, την κυτταρική συνδεσμολογία, την ρύθμιση του Ca^{2+} , την γονιδιακή έκφραση και άλλους παράγοντες που επηρεάζουν την πλαστικότητα και τελικά την δυναμική των νευρωνικών δικτύων που υπόκεινται των νοητικών λειτουργιών.

Πιθανή νευροβιολογική πορεία στην ανάπτυξη νοητικής έκπτωσης με το γήρας



□ Νευροβιολογικές Αλλαγές κατά το Γήρας: Η υπόθεση του Ca^{2+}

The nature of altered Ca^{2+} homeostasis is cell specific and may represent a **deficit** or a **compensatory** mechanism, producing complex patterns of impaired cellular function.

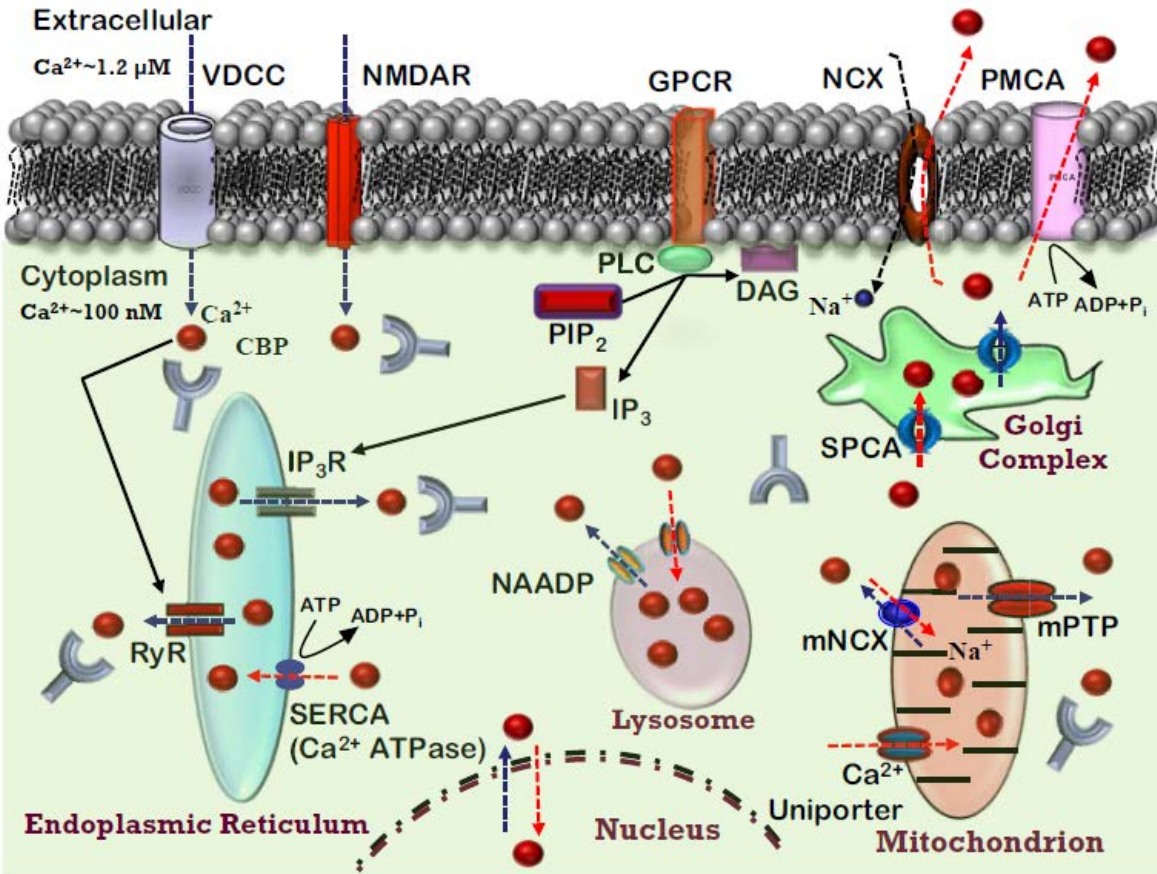


FIGURE 1 | Ca^{2+} homeostasis in the neuron. Model depicting various Ca^{2+} sources, sequestering, buffering mechanisms, and Ca^{2+} signaling events in a healthy neuron. Indicated are the voltage-dependent Ca^{2+} channels (VDCC), N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR), and G protein-coupled receptor (GPCR) involved in Ca^{2+} (red balls) influx into the cytosol (blue dashed arrows). The release of Ca^{2+} into the cytoplasm also occurs from the intracellular Ca^{2+} stores (ICS) through inositol (1,4,5)-trisphosphate receptor (IP_3R) and ryanodine receptors (RyR). Organelles, including the endoplasmic reticulum (ER),

mitochondria, and lysosomes act as a Ca^{2+} buffering system, releasing and sequestering Ca^{2+} . Further, the model depicts Ca^{2+} buffering and extrusion pathways (red dashed arrows), involving Na^+/Ca^{2+} exchanger (NCX) and plasma membrane Ca^{2+} ATPase (PMCA), sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPases (SERCA), nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate (NAADP), various Ca^{2+} binding proteins (CBP). Mitochondrial permeability transition pore (mPTP) and mitochondrial Na^+/Ca^{2+} exchanger (mNCX) and secretory pathway Ca^{2+} -ATPases (SPCA) contribute to Ca^{2+} regulation.

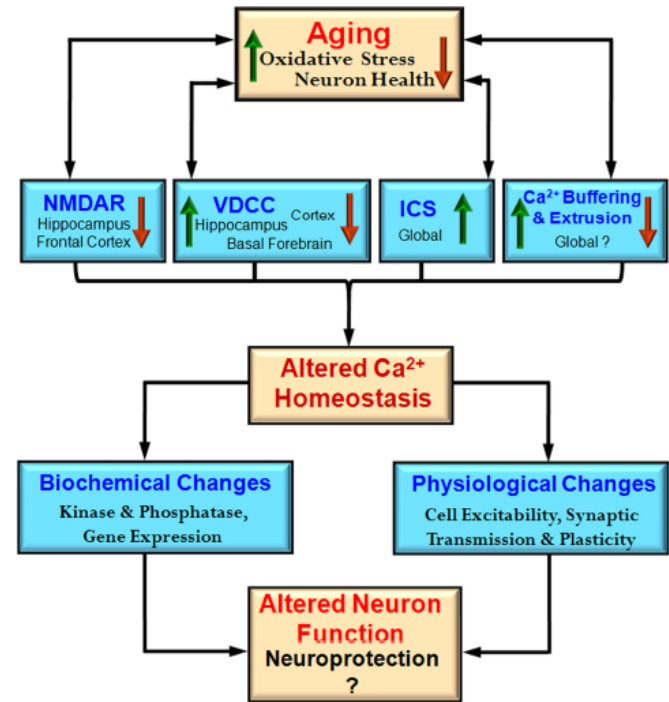


FIGURE 2 | Integrative model of the impact of aging on the Ca^{2+} handling mechanisms and physiological processes. During aging there is an

□ Κατά τη γήρανση δεν υφίσταται μονότονη εξασθένηση όλων των λειτουργιών:

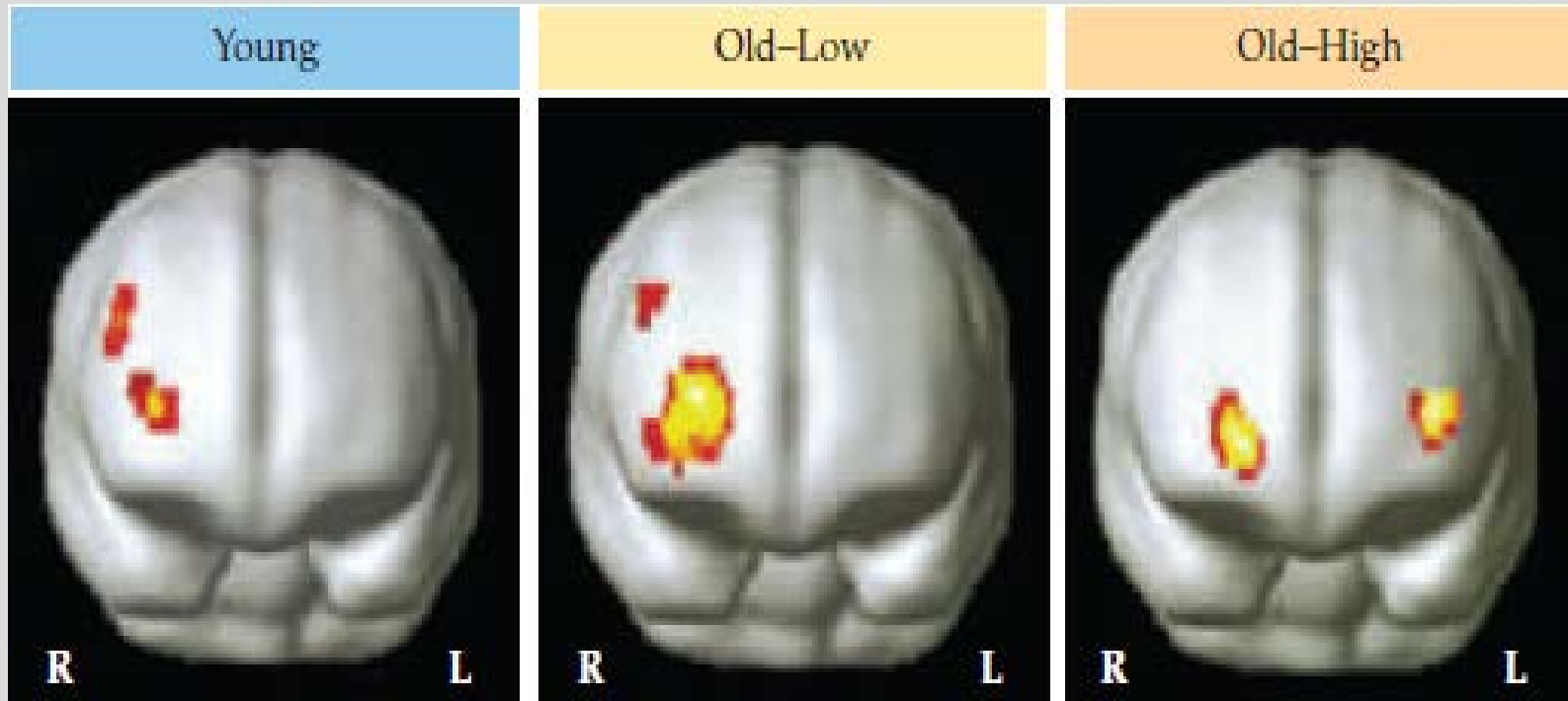
“Η συναισθηματική νοημοσύνη στο ζενίθ της, μετά τα 60”

Οι ηλικιωμένοι σημειώνουν καλύτερα ποσοστά σε σχέση με τους νεότερους, στο να βλέπουν τη θετική πλευρά των πραγμάτων, ακόμα και των αρνητικών καταστάσεων, ενώ όσο γερνάνε, αναπτύσσουν μεγαλύτερη ικανότητα να ενδιαφέρονται για τους γύρω τους.

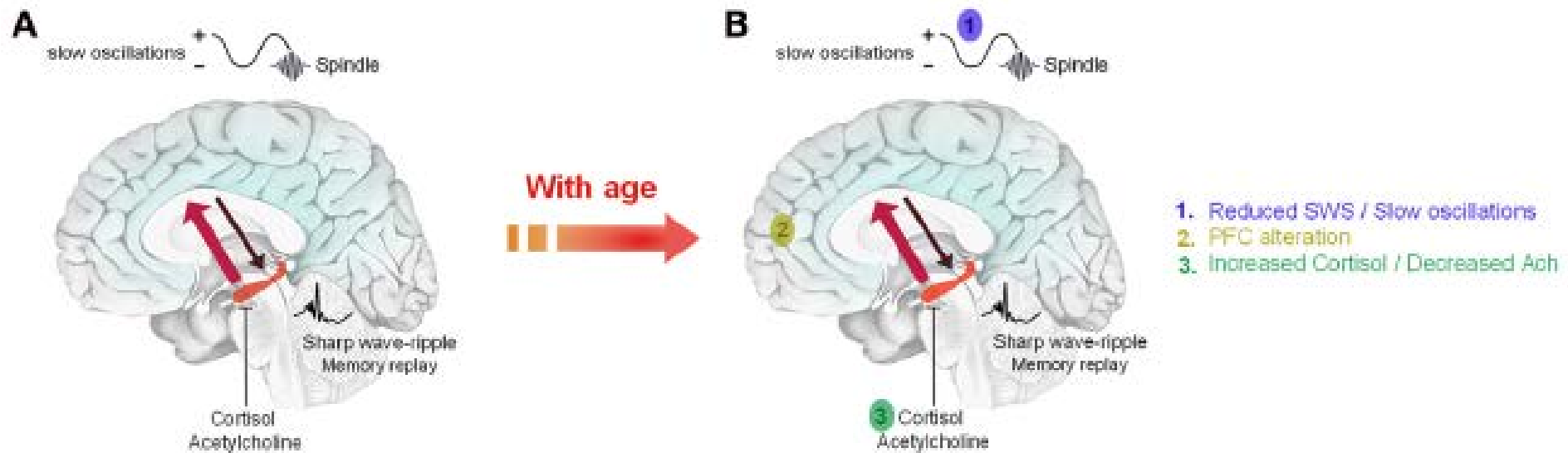
Shiota MN, Levenson RW. Psychol Aging. 2009

□ Αντισταθμιστικοί νευροβιολογικοί μηχανισμοί κατά το γήρας

Ηλικιωμένα άτομα με συγκριτικά υψηλές μνημονικές επιδόσεις, δηλ. παρόμοιες με αυτές νέων ενήλικων ατόμων, μπορούν σε κάποιο βαθμό να αναστείλλουν την μείωση μέσω **αντισταθμιστικών μηχανισμών** ενεργοποίησης φλοιϊκού ιστού (ο οποίος ενεργοποιείται λιγότερο σε ηλικιωμένα άτομα με μειωμένες μνημονικές επιδόσεις).



Η μείωση του **ύπνου** στα ηλικιωμένα άτομα σε συνδιασμό με ανατομικές & βιοχημικές αλλαγές θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε ελλειμματική διεργασία **παγίωσης**.

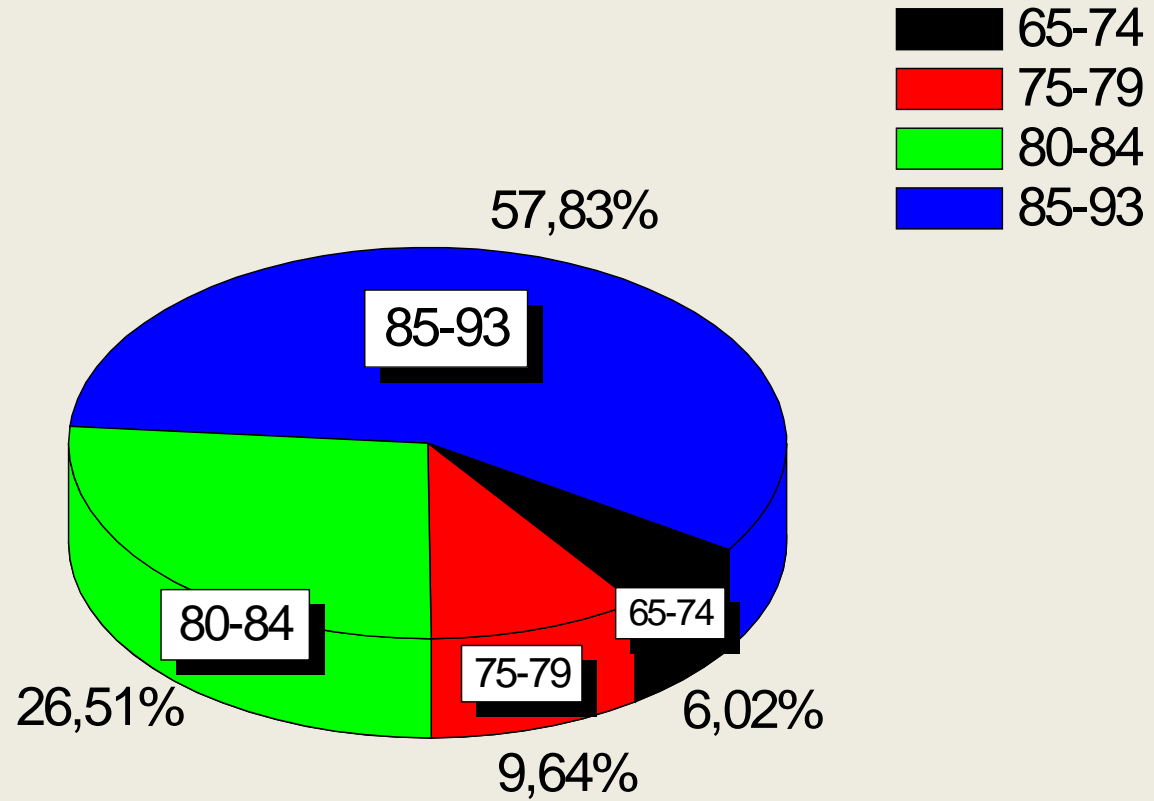


Από την ήπια νοητική έκπτωση στην άνοια.

Άνοιες

- Το φυσιολογικό γήρας συνοδεύεται από **ήπια νοητική/μνημονική εξασθένιση** η οποία είναι δυνατόν να επιβραδυνθεί ή και να αναστραφεί.
- Ωστόσο το γήρας μπορεί να συνοδεύεται από **παθολογικές** καταστάσεις ορισμένες από τις οποίες μπορεί να συνδιάζονται με νοητική έκπτωση με πιά εμφανές χαρακτηριστικό την **μνημονική δυσλειτουργία**.
- Οι περιπτώσεις νοητικής/μνημονικής εξασθένισης λόγω παθολογίας κατατάσσονται στις άνοιες από τις οποίες μια ιδιαίτερα χαρακτηριστική περίπτωση είναι η **νόσος του Alzheimer**.
- Η νοητική/μνημονική έκπτωση που συνοδεύει την άνοια έχει **απότομη έναρξη, προοδευτική και αργή εξέλιξη**, ακολουθεί την πορεία της υποκείμενης παθοφυσιολογίας και είναι γενικά **μη αναστρέψιμη**.
- Η μνημονική δυσλειτουργία αποτελεί την πρωιμότερη και πιά εμφανή νοητική έκπτωση στην άνοια.
- Η διαταραχή της μνημονικής λειτουργίας εξαρτάται από το στάδιο της παθολογικής κατάστασης και τις εμπλεκόμενες εγκεφαλικές δομές.

Ποσοστά άνοιας στον γηράσκοντα πληθυσμό



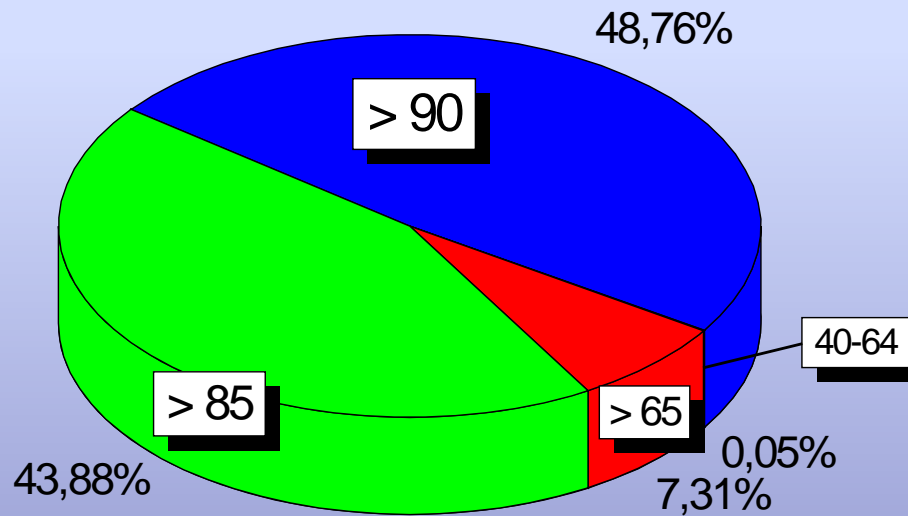
Άνοιες

- **Νόσος Alzheimer**
- **Αγγειακές άνοιες**
- **Άνοια με σωματίο Lewy**
- **Άνοια της νόσου Parkinson**
- **Μετωποκροταφική άνοια**
- **Νόσος Huntington**

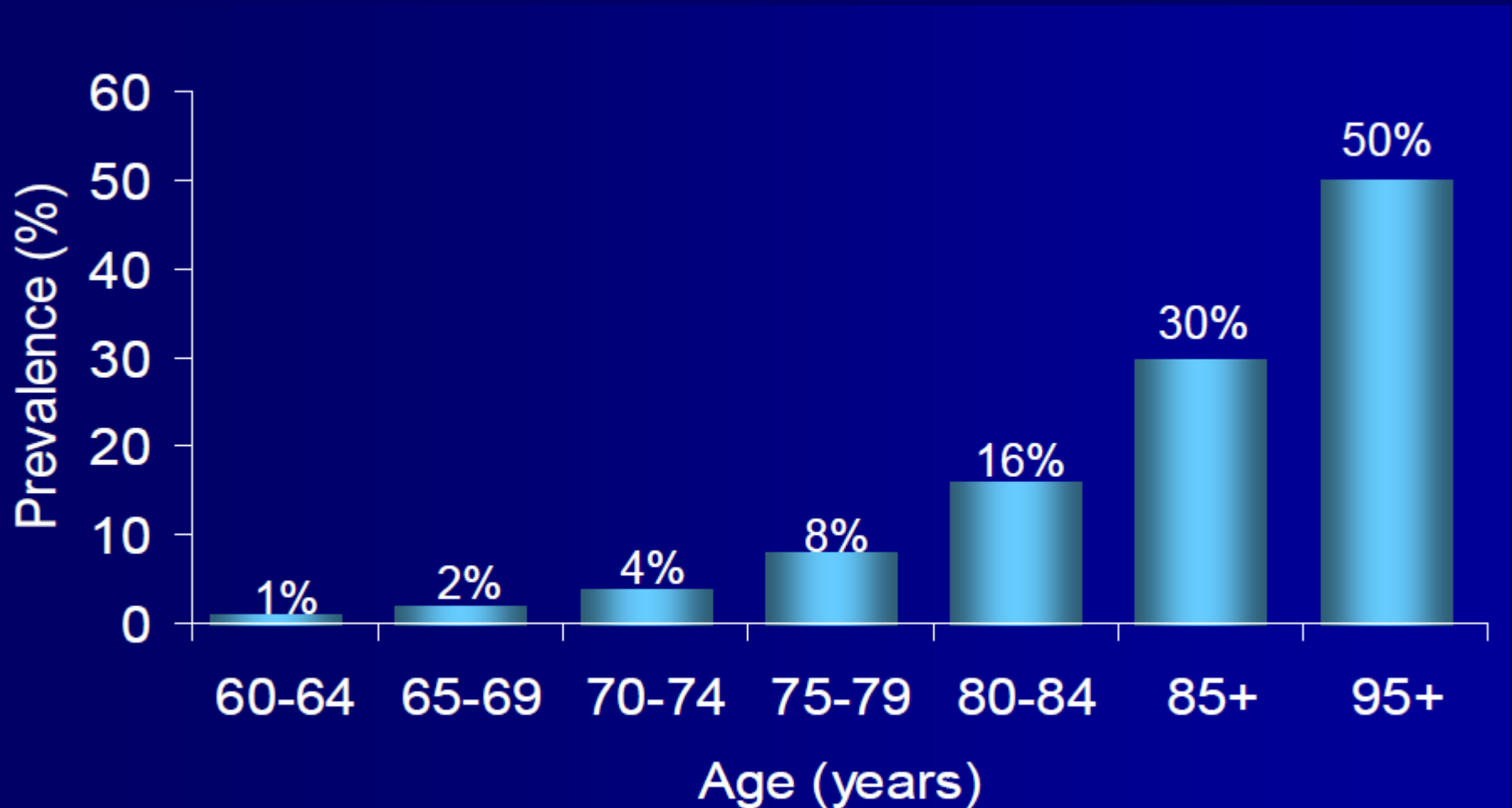
Νόσος του Alzheimer

□ Είναι η **συχνότερη μορφή άνοιας** στον γηράσκοντα πληθυσμό.

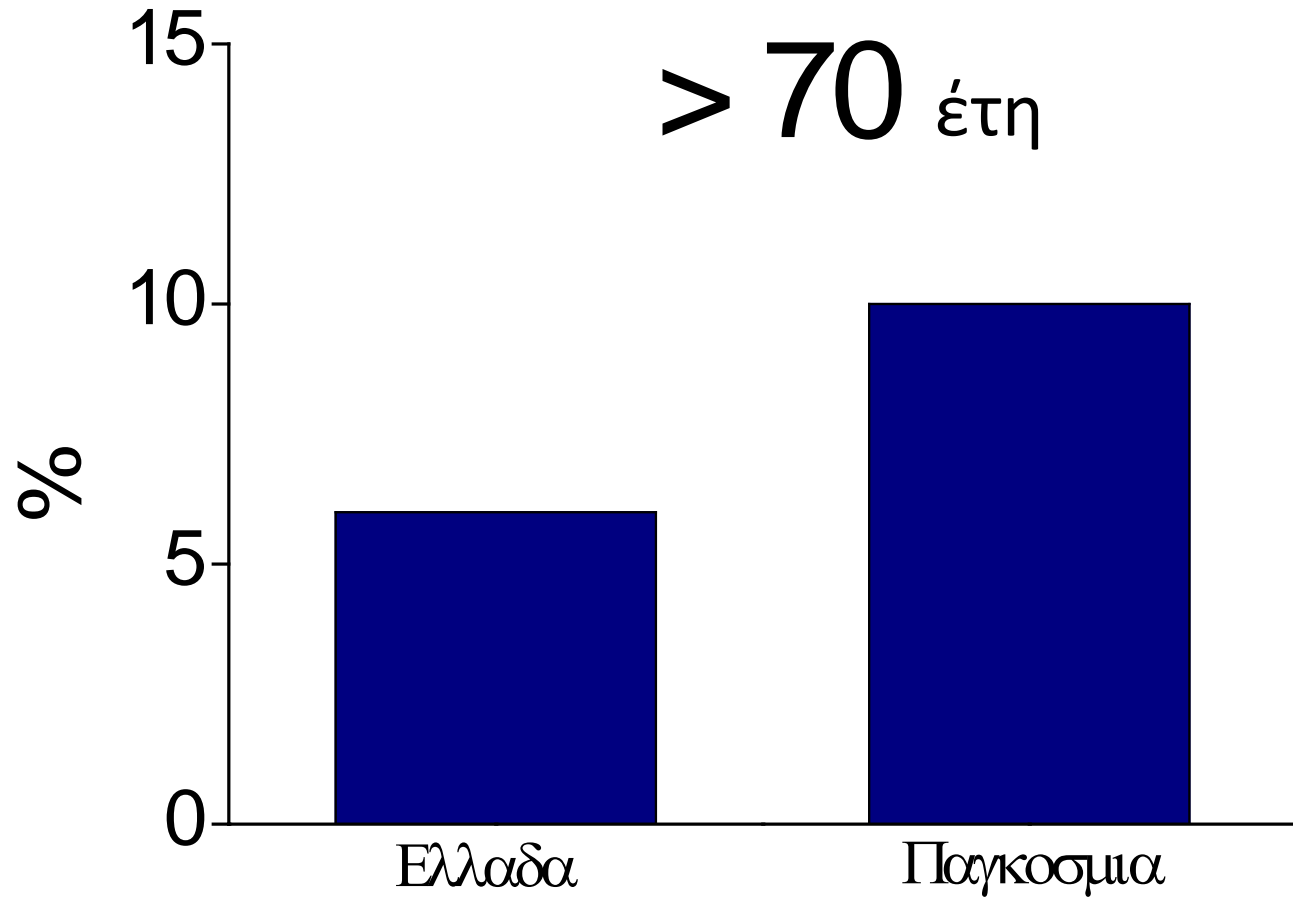
Συνοδεύει το 80-90% των ανοϊκών ατόμων άνω των 65 ετών.



Επιπολασμός της Νόσου Alzheimer



Επιπολασμός της Νόσου Alzheimer

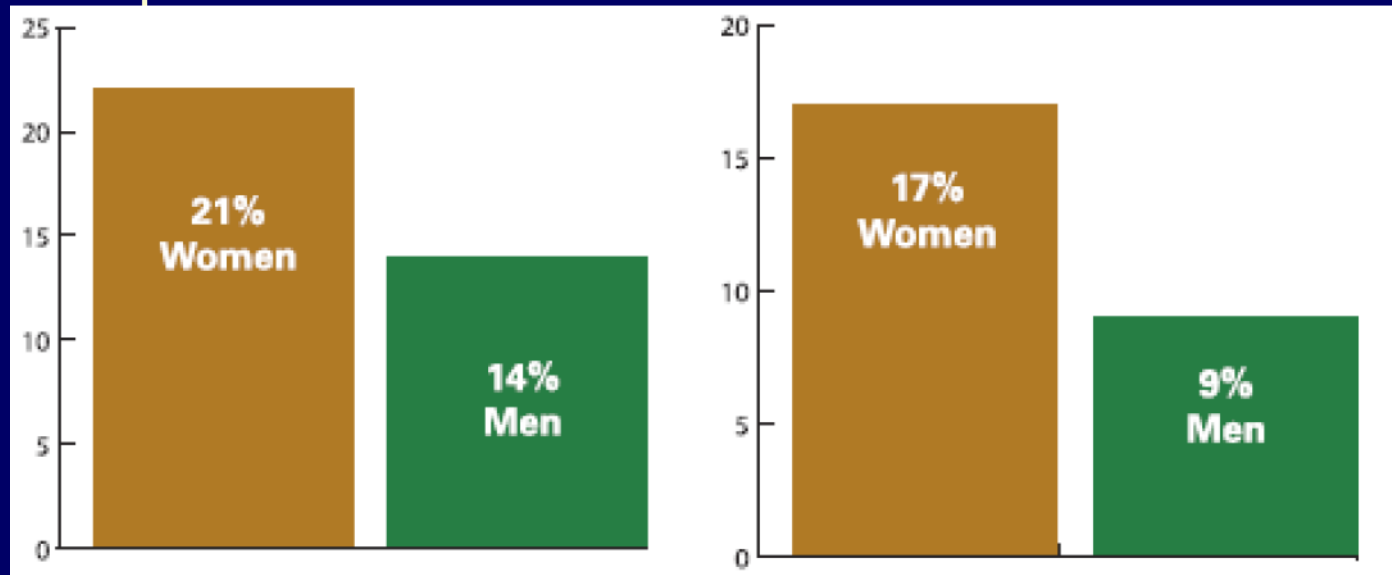


Tsolaki et al., 1999

Επιπολασμός της Νόσου Alzheimer

Ποσοστά γυναικών και ανδρών που θα αναπτύξουν Άνοια (1) ή Νόσο Alzheimer (2) στο υπόλοιπο της ζωής τους αν σήμερα είναι 55 ετών, Framingham Heart Study

1/6 των γυναικών και 1/10 των ανδρών θα αναπτύξουν ΝΑ



(1)

(2)

Source: Beiser, A; Seshadri, S; Au, R; and Wolf, PA. Departments of Neurology and Biostatistics, Boston University Schools of Medicine and Public Health, Unpublished Data from the Framingham Heart Study, 2008.

Συμπεριφορικά Χαρακτηριστικά της Νόσου Alzheimer

Αρχικά συμπτώματα: Μείωση μνημονικής ικανότητας – Απώλεια μνήμης

Αποπροσανατολισμός σε χώρο και χρόνο

Δυσκολία συγκέντρωσης, υπολογισμών

Μερικοί ασθενείς μπορεί να γίνονται ψυχωτικοί

□ Συνήθως το πρώτο σημάδι της νόσου είναι η εξασθένηση της πρόσφατης μνήμης και της προσοχής η οποία ακολουθείται από βλάβη στις γλωσσικές δεξιότητες, στον οπτικο-χωρικό προσανατολισμό, δυσκολία συγκέντρωσης και προσοχής, υπολογισμών, αφηρημένης σκέψης και τέλος δυσκολία στην κριτική ικανότητα.

□ Διαγνωστικά στοιχεία στην Νόσο Alzheimer

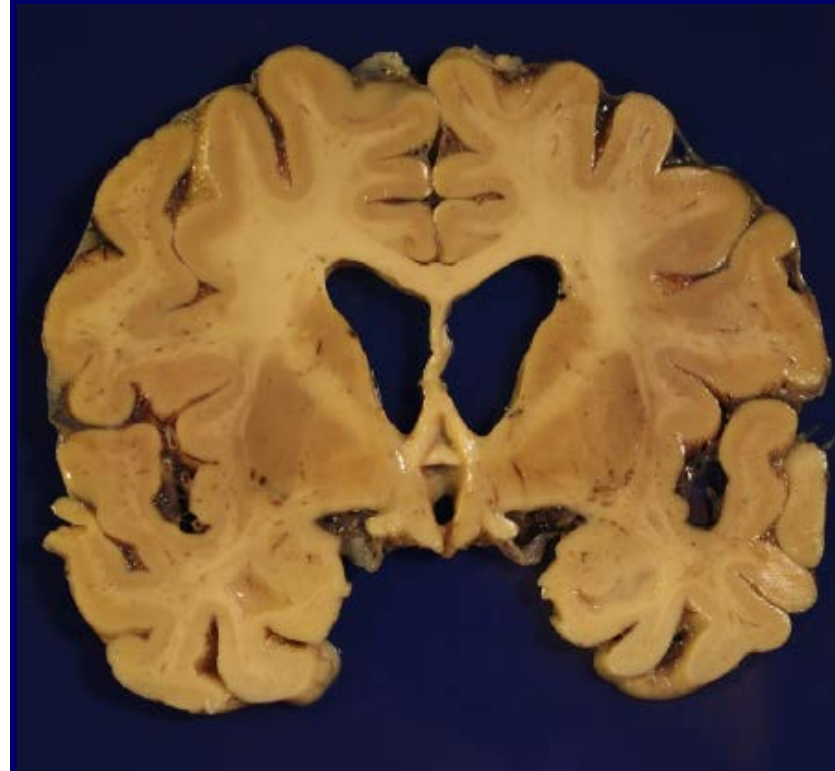
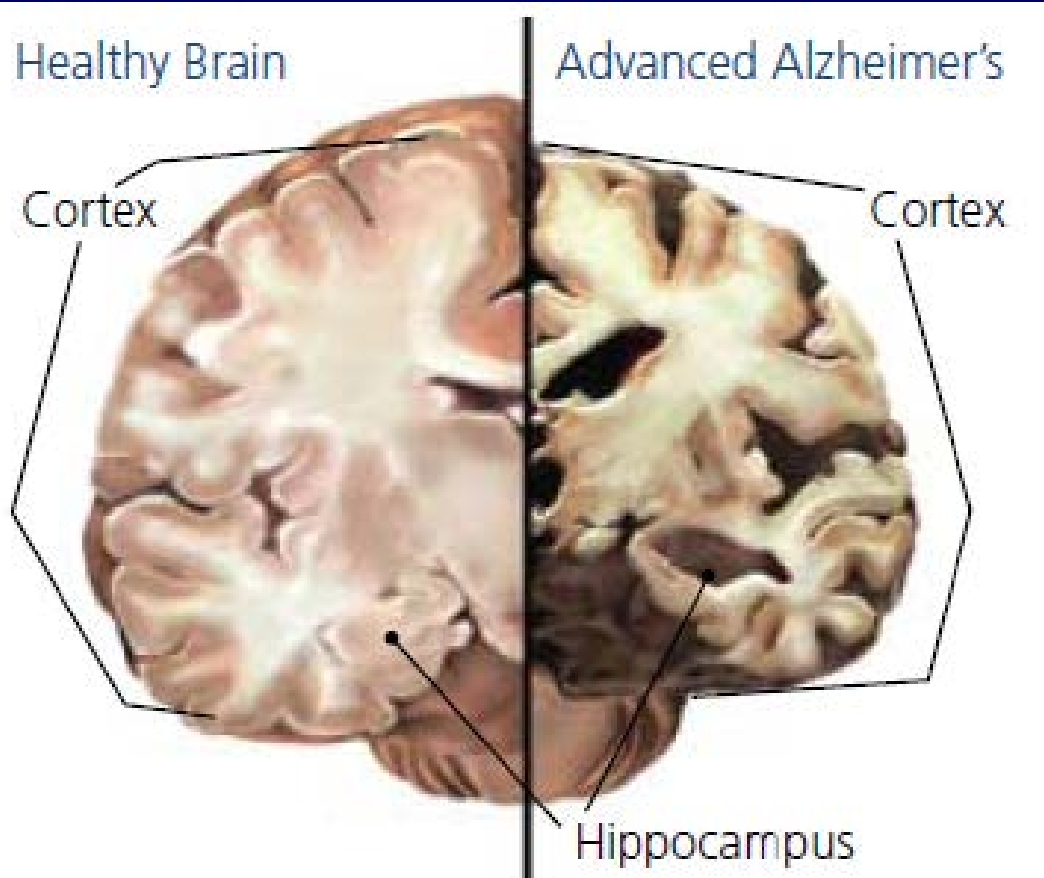
- Πρώτος ο γερμανός νευροψυχίατρος Alois Alzheimer το 1907 διαπίστωσε στο μικροσκόπιο τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά.
- Στα αρχικά στάδια η κλινική διάγνωση πιθανής ύπαρξης ΝΑ είναι επιτυχής κατά > 80%. Κατά την πρόοδο της νόσου η ακρίβεια διάγνωσης είναι > 90%.
Επί του παρόντος, η επιβεβαίωση της διάγνωσης πραγματοποιείται με μικροσκοπική εξέταση του εγκεφαλικού ιστού που λαμβάνεται κατά την αυτοψία.
- Η νόσος του Alzheimer, όπως και άλλες νευροεκφυλιστικές ασθένειες, φαίνεται ότι συνιστά βιολογικό φαινόμενο διακριτό από το φαινόμενο του φυσιολογικού γήρατος και όχι μιά επιταχυνόμενη και παθολογική εκδοχή του.

□ Διαγνωστικά στοιχεία στην Νόσο Alzheimer

- Παθολογοανατομικά Ευρήματα

- Μακροσκοπικές Αλλοιώσεις

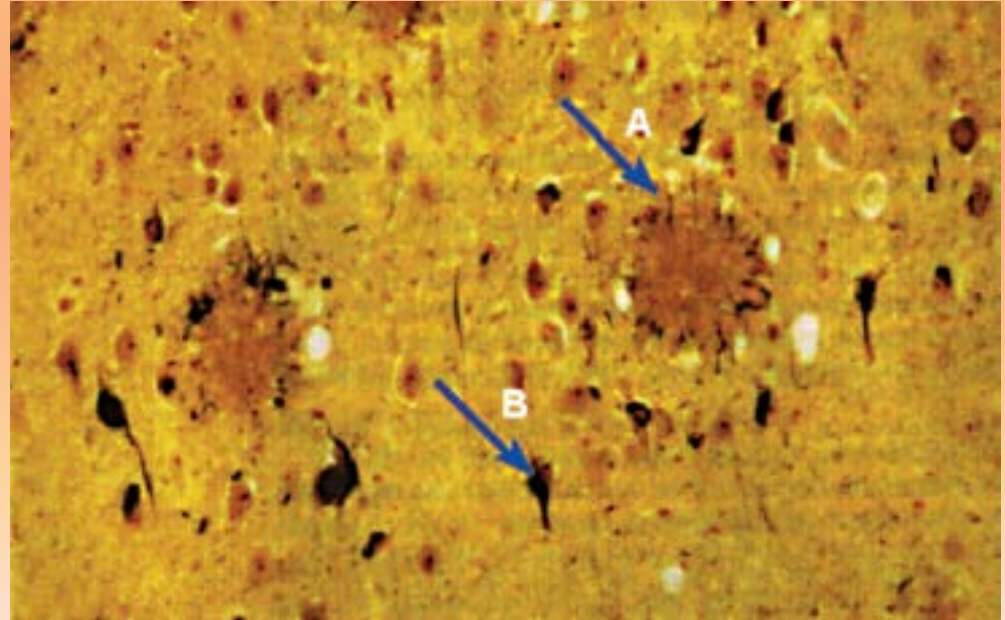
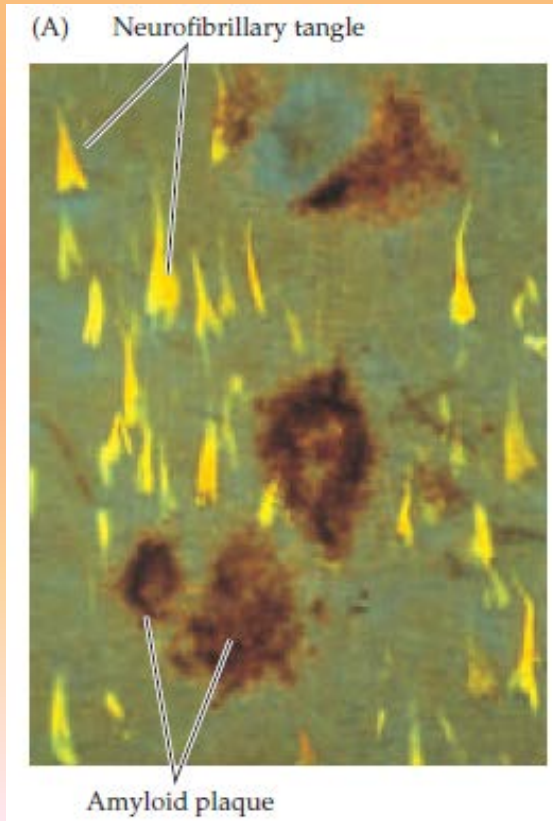
- Απώλεια εγκεφαλικού ιστού – Συρρίκνωση ελίκων – Διεύρυνση κοιλιών
 - Διάχυτη απώλεια νευρώνων.



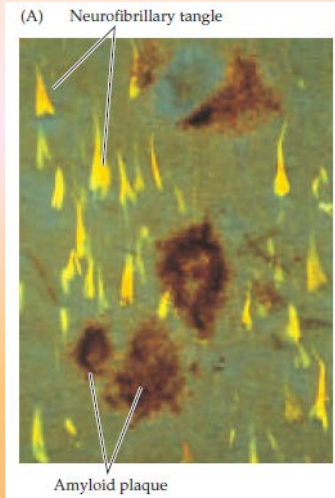
□ Διαγνωστικά στοιχεία στην Νόσο Alzheimer

□ Μικροσκοπικές Ιστοπαθολογικές Αλλοιώσεις

- **Γεροντικές πλάκες:** ανώμαλα συσσωματώματα εκφυλισμένων νευραξόνων και δενδριτών (νευροπιληματικές ίνες) που περιβάλλουν έναν κεντρικό πυρήνα αποθέσεων μιάς ανώμαλης πρωτεΐνης, του **β-αμυλοειδούς (βΑΡ)**.
- **Νευροϊνιδιακά τολύπια** ή δεμάτια ή συμπέγματα: Ενδοκυττάρειες μάζες από ανώμαλα συσσωματώματα κυτταροσκελετικών ινιδίων που περιέχουν μιά **υπερφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη, την “τ”**.

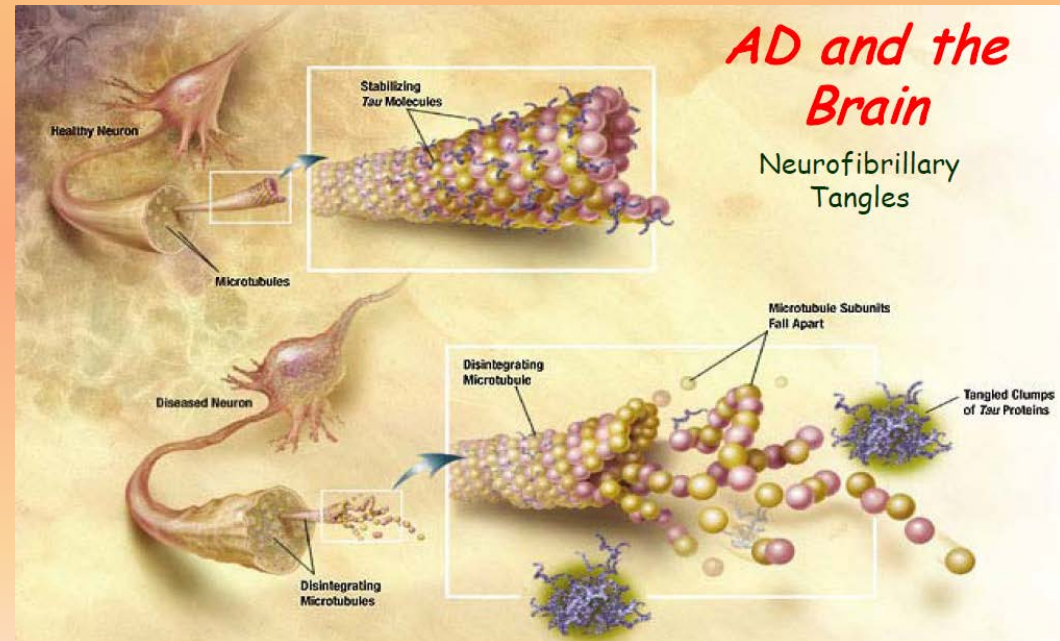
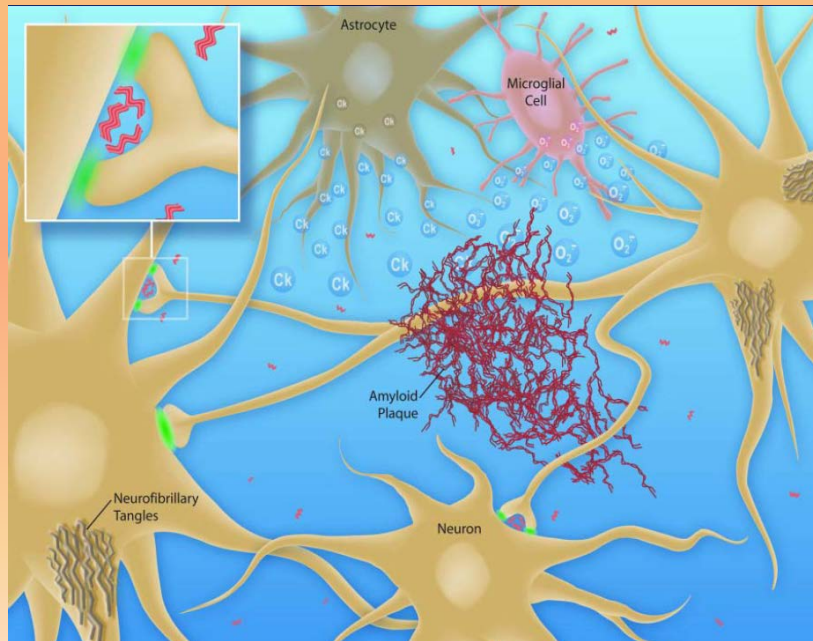
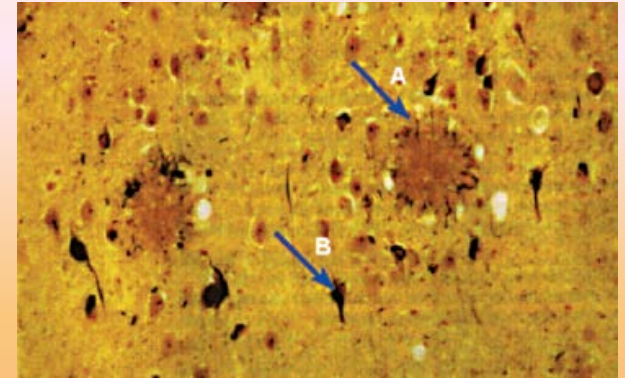


□ Χαρακτηριστικά στοιχεία στην Νόσο Alzheimer



• Γεροντικές πλάκες

• Νευροϊνιδιακά τολύπια

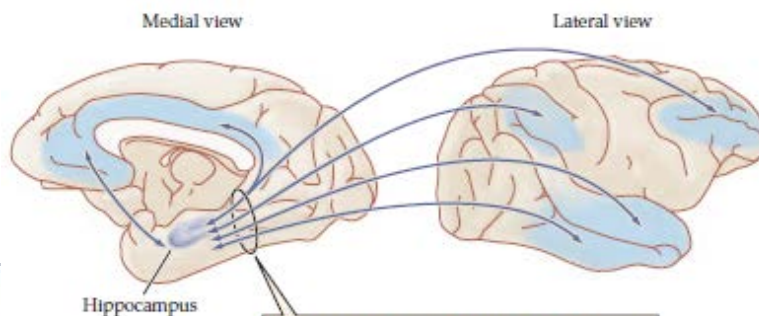


□ Χαρακτηριστικά στοιχεία στην Νόσο Alzheimer

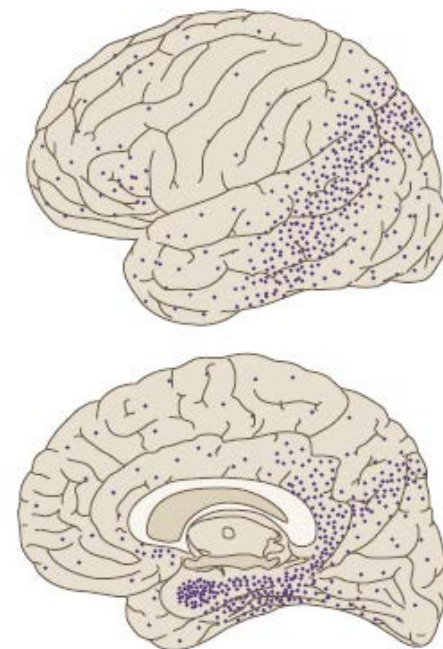
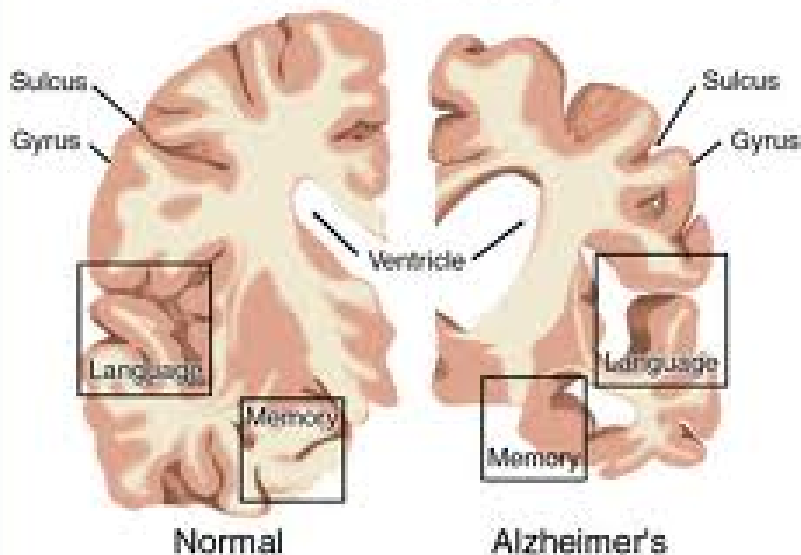
- Η εκτεταμένη **απώλεια νευρώνων** φαίνεται να είναι αποτέλεσμα της συσσώρευσης **πλακών (Aβ)** και **τολυπίων (τ)** καθώς και της ανάπτυξης άλλων παθολογικών καταστάσεων.

Της απώλειας νευρώνων προηγείται απώλεια συναπτικών επαφών.

- Σε όλες τις μορφές ΝΑ οι γεροντικές πλάκες και τα τολύπια αναπτύσσονται κυρίως σε εγκεφαλικές περιοχές οι οποίες είναι σημαντικές στις μνημονικές και άλλες νοητικές λειτουργίες όπως είναι ο **ιπόκαμπος** και ο **φλοιός**.



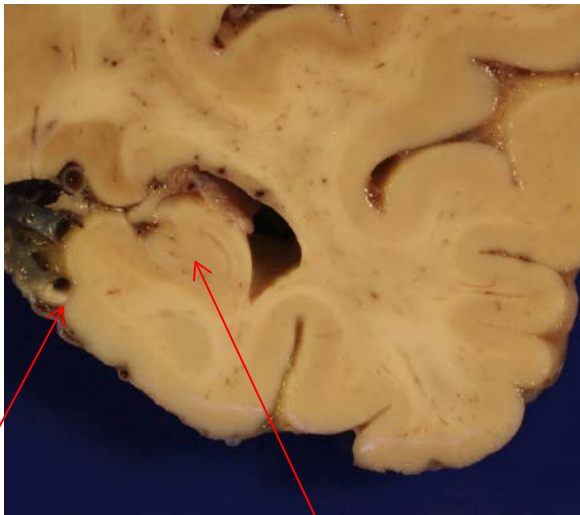
Brain Cross-Sections



□ Χαρακτηριστικά στοιχεία στην Νόσο Alzheimer

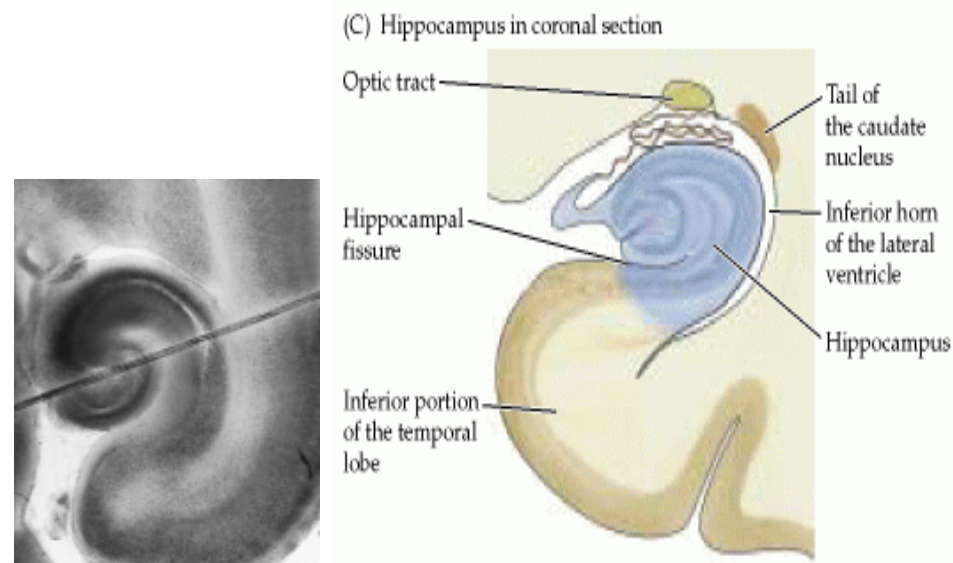
□ Ο ιππόκαμπος είναι ιδιαίτερα ευπαθής στη νόσο Alzheimer.

- Το σύμπτωμα της **εξασθένησης της βιωματικής μνήμης** στα αρχικά στάδια της νόσου αποδίδεται στην **καταστροφή των αμοιβαίων συνδέσεων του ιπποκάμπου με τον ενδορινικό φλοιό** (διατιτραίνουσα οδός & CA1/υπόθεμα).
- Το πιο συνεπές εύρημα στους ασθενείς με ΝΑ είναι η παρουσία μεγάλου αριθμού νευροϊνιδιακών τολυπίων στις στιβάδες II & IV του ενδορινικού φλοιού που συσχετίζεται με καταστροφή των νευρώνων.



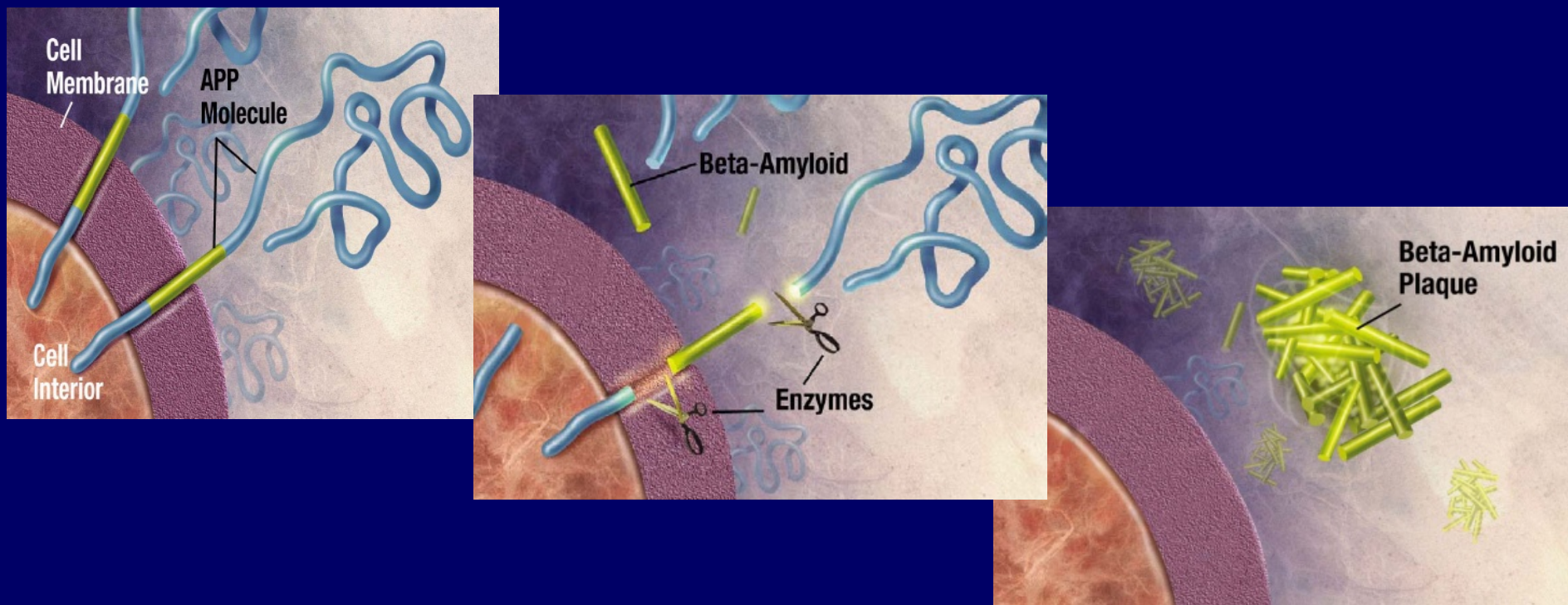
Σκλήρυνση αρτηρίας

Ατροφικός ιππόκαμπος



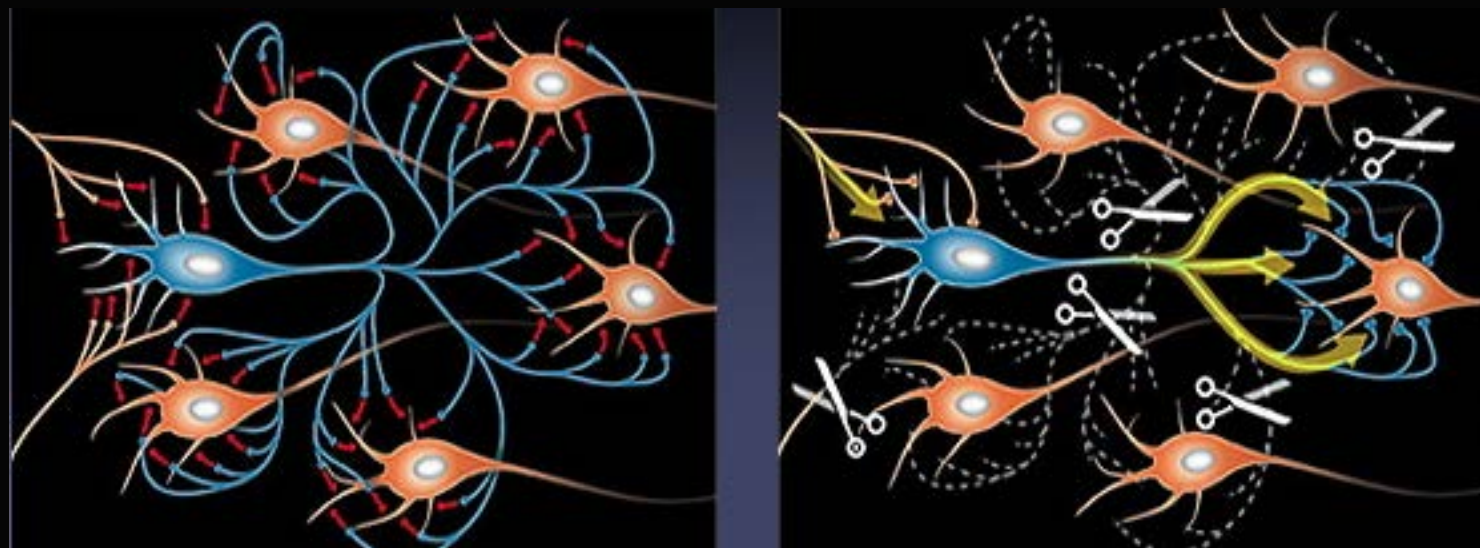
□ Αιτιολογία της Νόσου Alzheimer: Υπόθεση του β-αμυλοειδούς (Αβ)

- Το β-αμυλοειδές παράγεται από ένα πρόδρομο μόριο την «πρόδρομη πρωτεΐνη αμυλοειδούς» (APP).
- Φαίνεται ότι σε υγιείς νευρώνες από το πρόδρομο μόριο απελευθερώνεται σχετικά μικρή ποσότητα της επικίνδυνης βΑΡ. Στην νόσο Alzheimer όμως απελευθερώνονται μεγάλα ποσά της βΑΡ τα οποία με κάποιο τρόπο οδηγούν στον σχηματισμό των πλακών. Συνακόλουθα σχηματίζονται τα τούμπια που περιέχουν την «τ» και φαινομενικά η συσσώρευση αυτή των τοξικών υλικών οδηγεί σε βλάβη τις συνάψεις και στον θάνατο τα νευρικά κύτταρα.



□ Αιτιολογία της Νόσου Alzheimer: Ο ρόλος της «πρόδρομης πρωτεΐνης αμυλοειδούς» (APP)

□ Η πρόδρομη πρωτεΐνη για τη σύνθεση του β-αμυλοειδούς, η «πρόδρομη πρωτεΐνη αμυλοειδούς» (APP) η οποία βρίσκεται κανονικά στον εγκέφαλο και σε άλλα όργανα, παράγει επίσης ένα πρωτεϊνικό θραύσμα που ενεργοποιεί την διεργασία του κλαδέματος (ή ψαλιδίσματος), άκαιρα κατά την περίοδο της προχωρημένης ηλικίας. Έτσι, η διεργασία του κλαδέματος οδηγεί σε θάνατο τους νευρώνες οι οποίοι έχουν στερηθεί τις συνδέσεις τους.



□ Αιτιολογία της Νόσου Alzheimer

Συσσώρευση υπερφωσφορυλιωμένης «τ» εντός άθικτων δενδριτικών ακάνθων

όπου καταστρέφουν την συναπτική λειτουργία μέσω βλάβης στην διακίνηση ή την αγκυροβολία των υποδοχέων Glu



Συναπτικές ανωμαλίες



Νοητικά ελλείμματα σχετιζόμενα με συσσώρευση «τ»

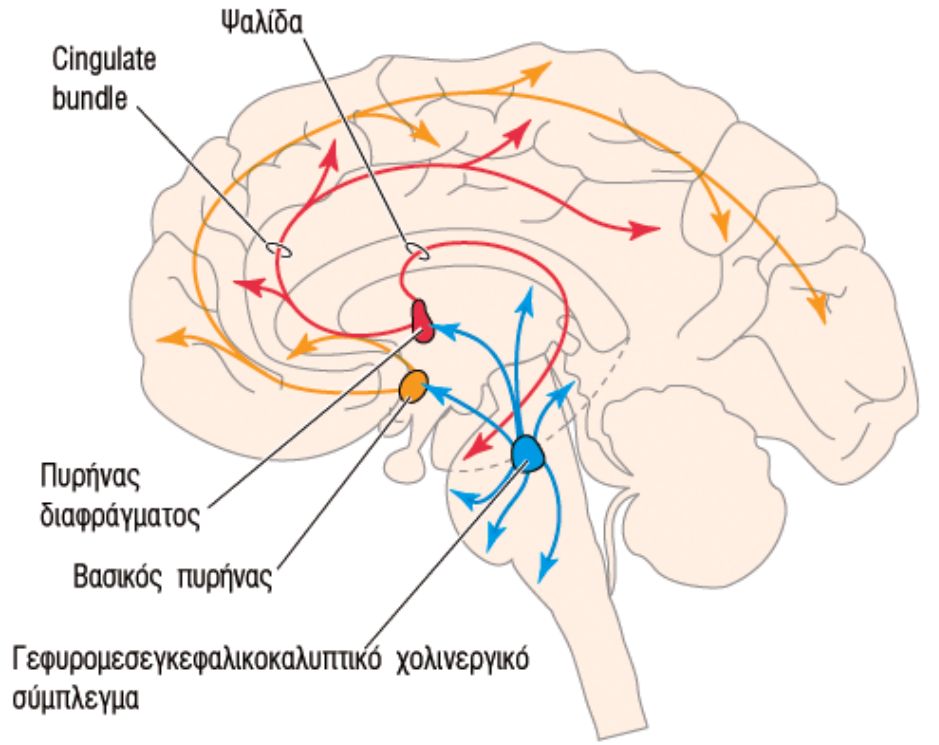
□ Αιτιολογία της Νόσου Alzheimer

- Μείωση επιπέδων **Ακετυλοχολίνης, Σωματοστατίνης, Μονοαμινών** και **Γλουταμικού**. Πιστεύεται ότι βλάβη αυτών των νευρωνικών συστημάτων, τα οποία εμπλέκονται στις διαδικασίες προσοχής, μνήμης, μάθησης και ανώτερων γνωσιακών ικανοτήτων προκαλεί τα κλινικά συμπτώματα της νόσου.

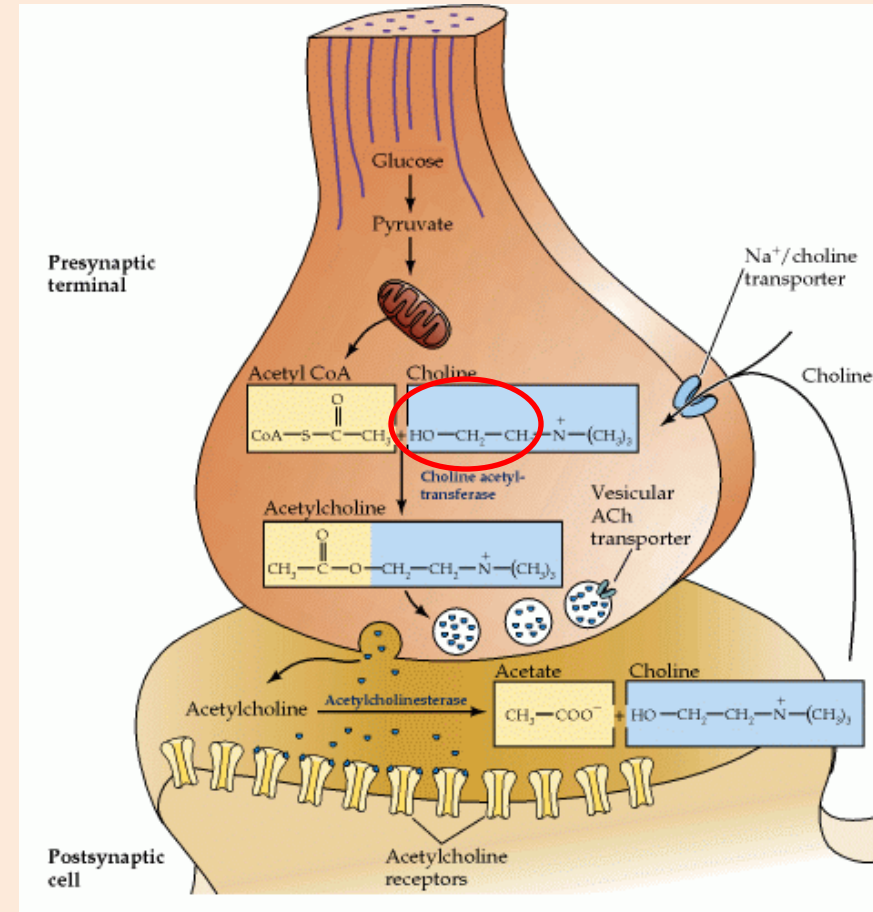
□ Αιτιολογία της Νόσου Alzheimer: Η υπόθεση της Ακετυλοχολίνης

υ Σύστημα Ακετυλοχολίνης (ACh)

ΑΚΕΤΥΛΟΧΟΛΙΝΗ



- Εκγρήγορηση
- Διέγερση
- Προσοχή
- Μνήμη



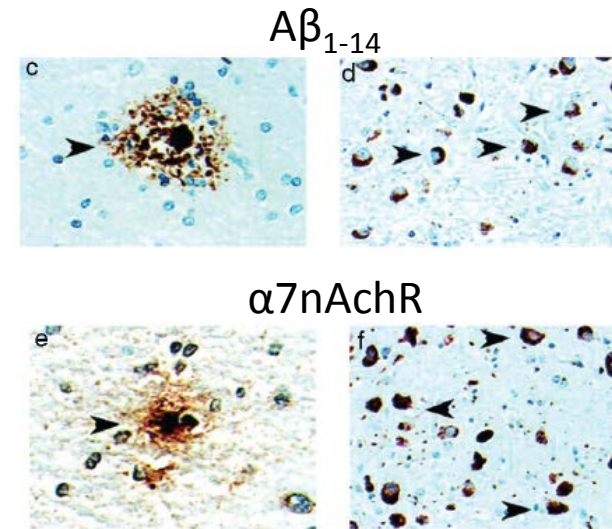
Deterioration of cholinergic pathways - the *septal complex* and the *nucleus basalis of Meynert (NBM)* provide cholinergic input to the hippocampus.

These pathways seem to be involved in Alzheimer's disease.

□ Αιτιολογία της Νόσου Alzheimer: Η υπόθεση της Ακετυλοχολίνης

- Στην νόσο του Alzheimer υφίσταται επίσης σοβαρή βλάβη του χολινεργικού συστήματος της **βασικής μούρας του πρόσθιου εγκεφάλου** που προβάλλει στον φλοιό και τον ιππόκαμπο (**βασικός πυρήνας Meynert**).
- Θεωρείται έτσι ότι τα ελλείμματα της χολινεργικής διαβίβασης παίζουν σοβαρό ρόλο στα νοητικά συμπτώματα της νόσου.

Το **αμυλοειδές β πεπτίδιο** δεσμεύεται επιλεκτικά και ισχυρά σε **νικοτινικούς** αυτοϋποδοχείς χολινεργικών νευρώνων. →



Immunohistochemical detection of α7 nicotinic ACh Receptor (α7nAChR) in neuritic plaques of AD hippocampus.

- Ενίσχυση της χολινεργικής διαβίβασης βελτιώνει κάποια από τα νοητικά συμπτώματα των αρχικών σταδίων της ΝΑ σε κάποιους ασθενείς.
Η χολινεργική αγωγή δεν επηρεάζει ούτε επιβραδύνει την υποκείμενη παθολόγηση.
- Η συνήθης φαρμακευτική αγωγή περιλαμβάνει **αναστολείς της AchE**

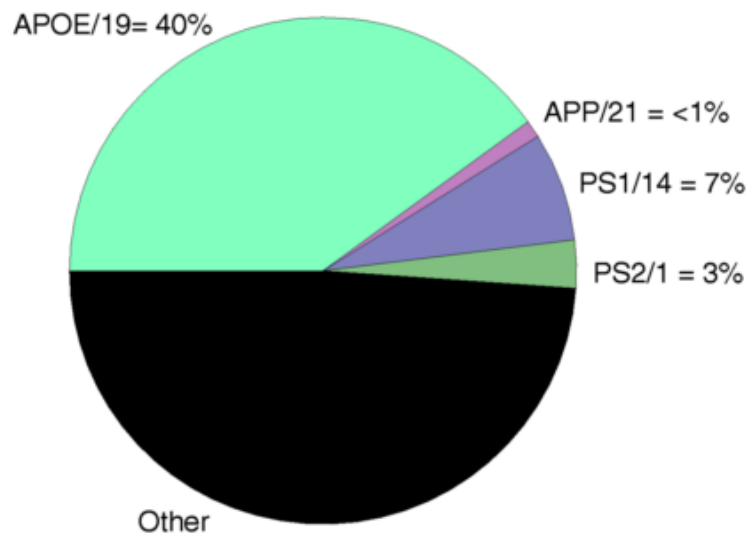
□ Αιτιολογία της Νόσου Alzheimer

- Περίπου 5% των νοσούντων έχουν μία κληρονομική μορφή της ασθένειας, και παρουσιάζουν ταχεία έναρξη στη νόσο.
- Παρόλο που οι περισσότερες περιπτώσεις της ΝΑ είναι σποραδικές σε ένα περιορισμένο ποσοστό των ασθενών (<1%) υφίσταται επικρατών αυτοσωματικός κληρονομικός παράγοντας. Συγκεκριμένα, έχουν ταυτοποιηθεί τρία γονίδια (APP, PSEN1 και PSEN2) τα οποία προκαλούν νόσο Alzheimer πρώιμης έναρξης η οποία προσβάλλει άτομα κάτω των 65 ετών.
- Παρόλο που φαίνεται πιθανόν να ευθύνονται αρκετά γονίδια για την εκδήλωση της πιο κοινής μορφής της νόσου που έχει όψιμη έναρξη, μόνον ένα γονίδιο (ApoE) έχει μέχρι τώρα αποδειχθεί ότι προκαλεί την μορφή αυτή.

□ Αιτιολογία της Νόσου Alzheimer

Ποσοστά περιπτώσεων της νόσου Alzheimer με εμπλοκή συγκεκριμένης γενετικής ανωμαλίας

Early-onset AD († 60 - 65 years)	
Dominant causative genes:	Chromosome 21, APP gene
	Chromosome 14, PS1 gene
	Chromosome 1, PS2 gene
Late onset AD (‡ 60 - 65 years)	
Chromosome 19, APOE gene	
3 alleles: APOE2, 3, 4	
APOE4 increases susceptibility to AD	



□ Αιτιολογία της Νόσου Alzheimer

- Παθολογικές καταστάσεις όπως ο διαβήτης τύπου 2 και ο τρόπος ζωής (διατροφή, κάπνισμα) που οδηγούν σε αγγειακές παθήσεις λόγω αρτηριακής **υπέρτασης** και **υπερχοληστεροαιμίας**, μπορούν να συμβάλλουν στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου.
- Χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, έλλειψη **νοητικής** δραστηριότητας και **σωματικής** άσκησης συσχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου.

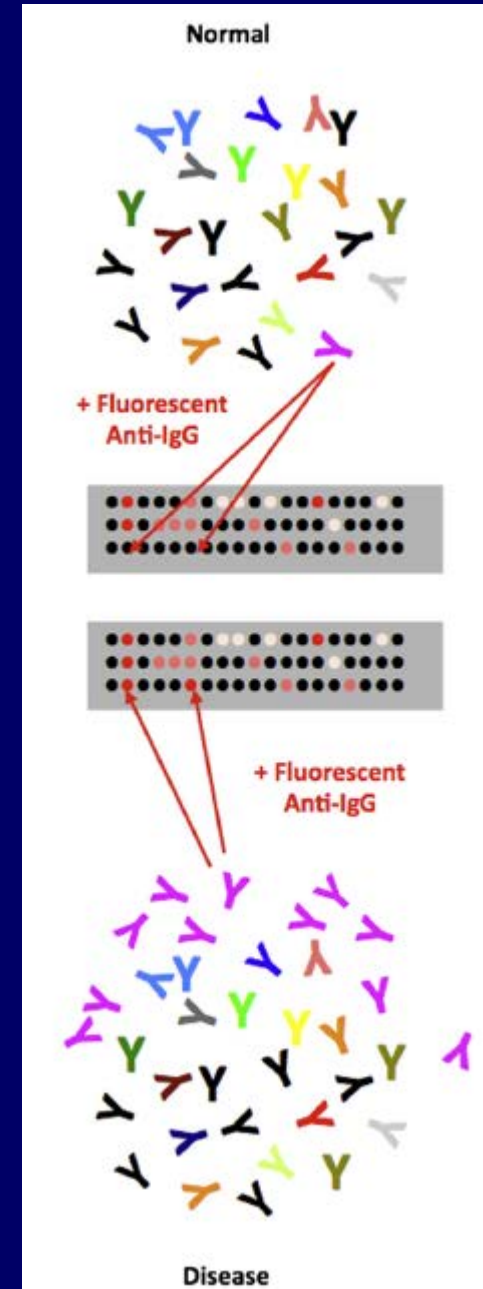
□ Διαγνωστικά στοιχεία στην Νόσο Alzheimer

- Neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's often **damage the sense of smell first**, because there is more neurological machinery devoted to the other senses. A new **“sniff test”** could provide an early warning for these diseases. People with a normal sense of smell unconsciously stop sniffing as soon as their brain detects an odor, but **those with olfactory damage take the same large sniff regardless of whether an odor is present**. By measuring the amount of air taken in during sniffs, the new test can reveal a damaged sense of smell before it is otherwise noticeable.

□ Νέες Μέθοδοι στην Διάγνωση της νόσου του Alzheimer

□ Συγκριτική εξέταση συνδιαστικών βιβλιοθηκών σύνθετων μορίων έναντι δειγμάτων ορού από πάσχοντα και υγιή άτομα.

Identification of Candidate IgG Biomarkers for Alzheimer's Disease via Combinatorial Library Screening. Reddy et al., January 7, 2011.



□ Νέες Μέθοδοι στην Διάγνωση της νόσου του Alzheimer

- Πρώιμη ανίχνευση νοητικά υγείων ατόμων με κίνδυνο για Alzheimer με βάση την μέτρηση (χαμηλών) επιπέδων Αβ1-42 στο ΕΝΥ (παρακέντηση) και της εγκεφαλικής ατροφίας (MRI).

Increased brain atrophy rates in cognitively normal older adults with low cerebrospinal fluid Aβ1-42.
Scott et. al. Dec 2010, Ann Neurol. 68.

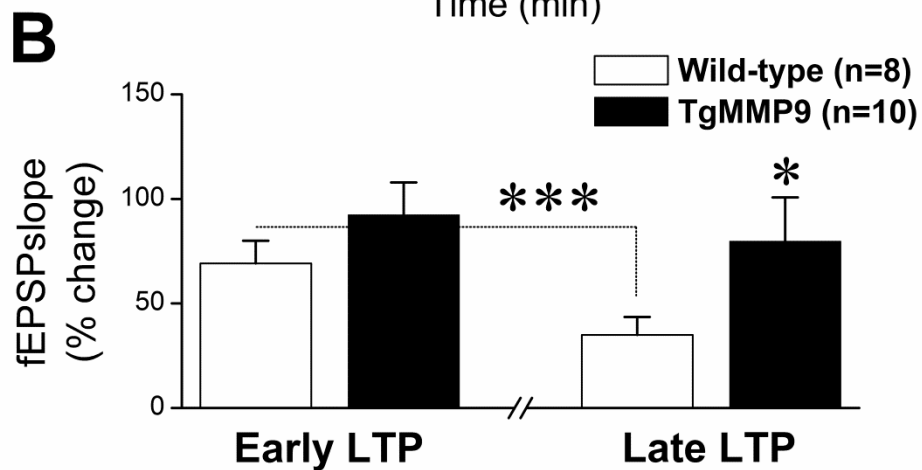
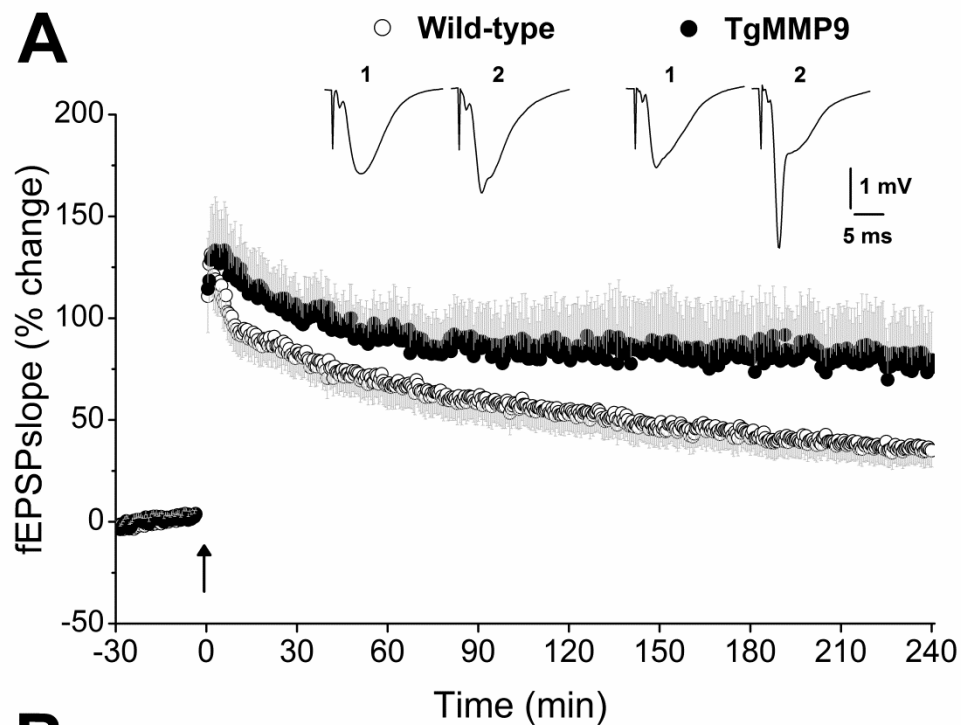
□ Πρόγνωση στη νόσο Alzheimer

□ Μέσος χρόνος επιβίωσης: 8-10, έως 15 χρόνια.

□ Τρέχουσα αντιμετώπιση της νόσου του Alzheimer

- Λόγω των μόνιμων αλλαγών στον εγκέφαλο και το ανέφικτο της αντιστροφής των αλλαγών αυτών η έρευνα προσβλέπει σε μελλοντική δυνατότητα πρόληψης.
- Ο τρέχων στόχος είναι
 - 1) Ο **μετριασμός ορισμένων συμπτωμάτων** όπως είναι η ανησυχία, το άγχος, η απρόβλεπτη συμπεριφορά, οι διαταραχές του ύπνου, η κατάθλιψη που βελτιώνουν τα γνωσιακά συμπτώματα σε ασθενείς με ελαφρά έως μέτρια βαρύτητα της νόσου.
 - 2) Η όσο το δυνατόν μεγαλύτερη **καθυστέρηση της έναρξης** της νόσου ώστε να μειωθούν οι συνέπειες δεδομένου του ότι η νόσος αυτή προσβάλλει σε προχωρημένη ηλικία.
- Τρέχουσα φαρμακευτική αντιμετώπιση: αναστολείς AchE & μεμαντίνη.
- Τα οιστρογόνα ενδέχεται να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου (↓ επιπέδων της β-αμυλοειδούς).

Enhanced neuronal plasticity and elevated endogenous sAPP α levels in mice over-expressing MMP9. A. Fragkouli, C. Papatheodoropoulos, S. Georgopoulos, A. Stamatakis, F. Stylianopoulou, E.C. Tsilibary, A.K. Tzinia. (2012) Journal of Neurochemistry.



□ Τρέχουσα αντιμετώπιση της νόσου του Alzheimer

- Regular **social interaction**, **exercise**, and a **healthful diet**, as well as cardiovascular exercise, can increase **neurogenesis**, neuron communication, and hippocampus-related learning, and can decrease levels of amyloid beta deposits. In addition, exercise has been shown to help increase production of proteins and blood vessels that support the growth and survival of cells.
- **Brain plasticity exercises** may one day help AD patients. These include demanding sensory, cognitive, and motor activities that reengage and strengthen the brain systems involved in learning. Such brain plasticity training has helped normal aging adults improve memory.
- Many drug trials also are underway that target the early development of amyloid beta, tau, ApoE4, and brain inflammation to prevent or reverse their negative effects on brain plasticity and cell loss, and ultimately on learning and memory.

□ Αντιμετώπιση νοητικής εξασθένησης κατά το γήρας

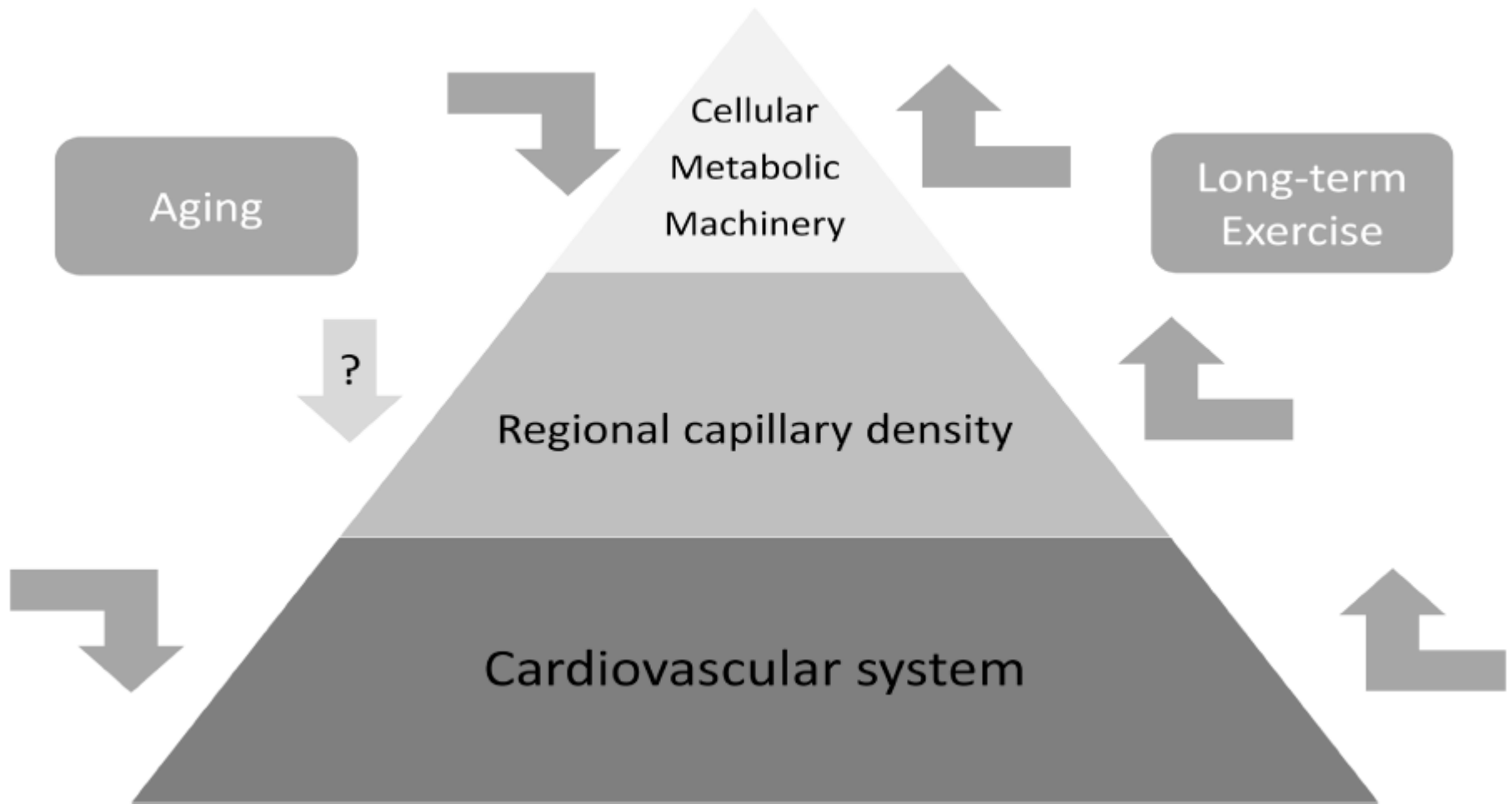
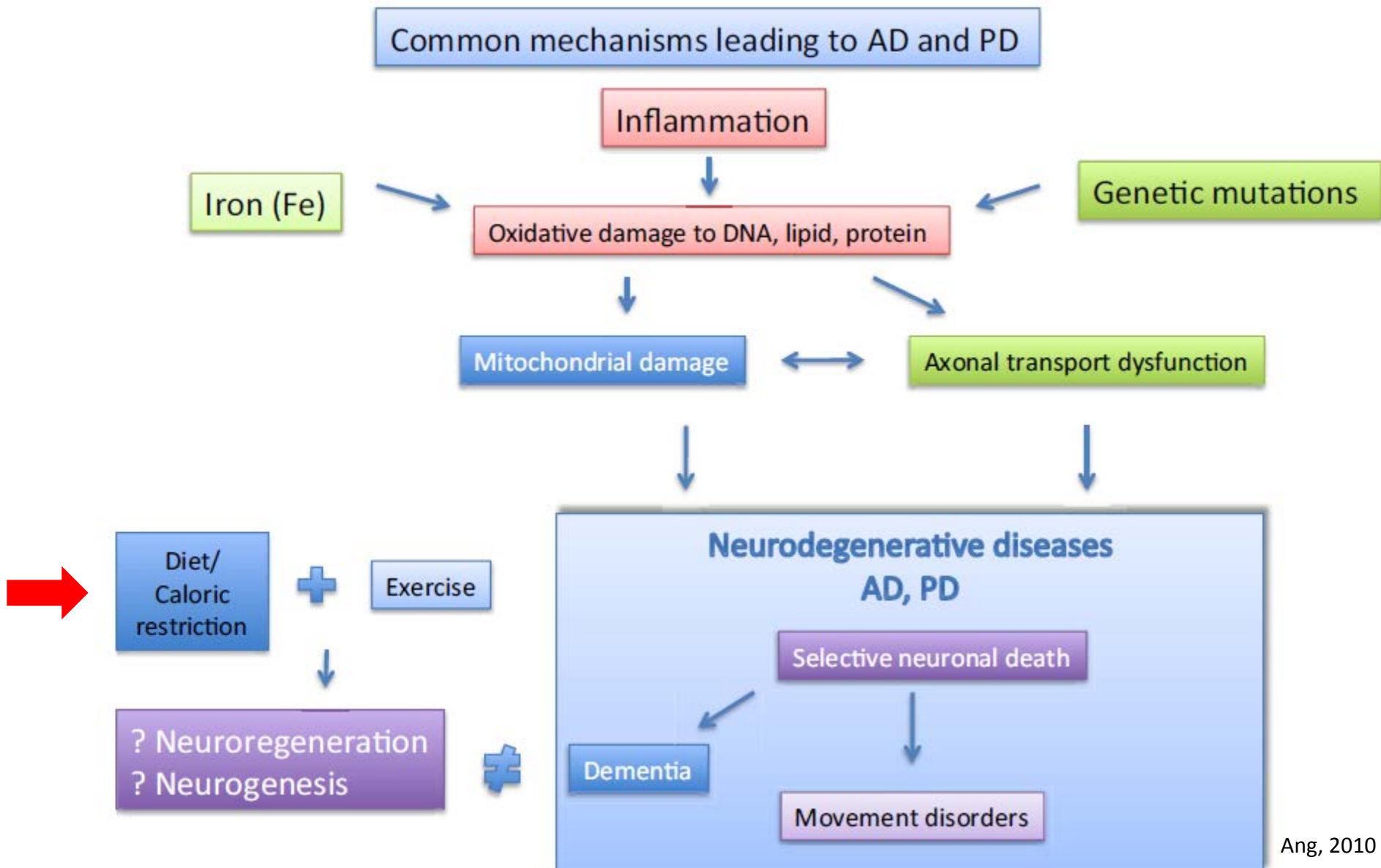


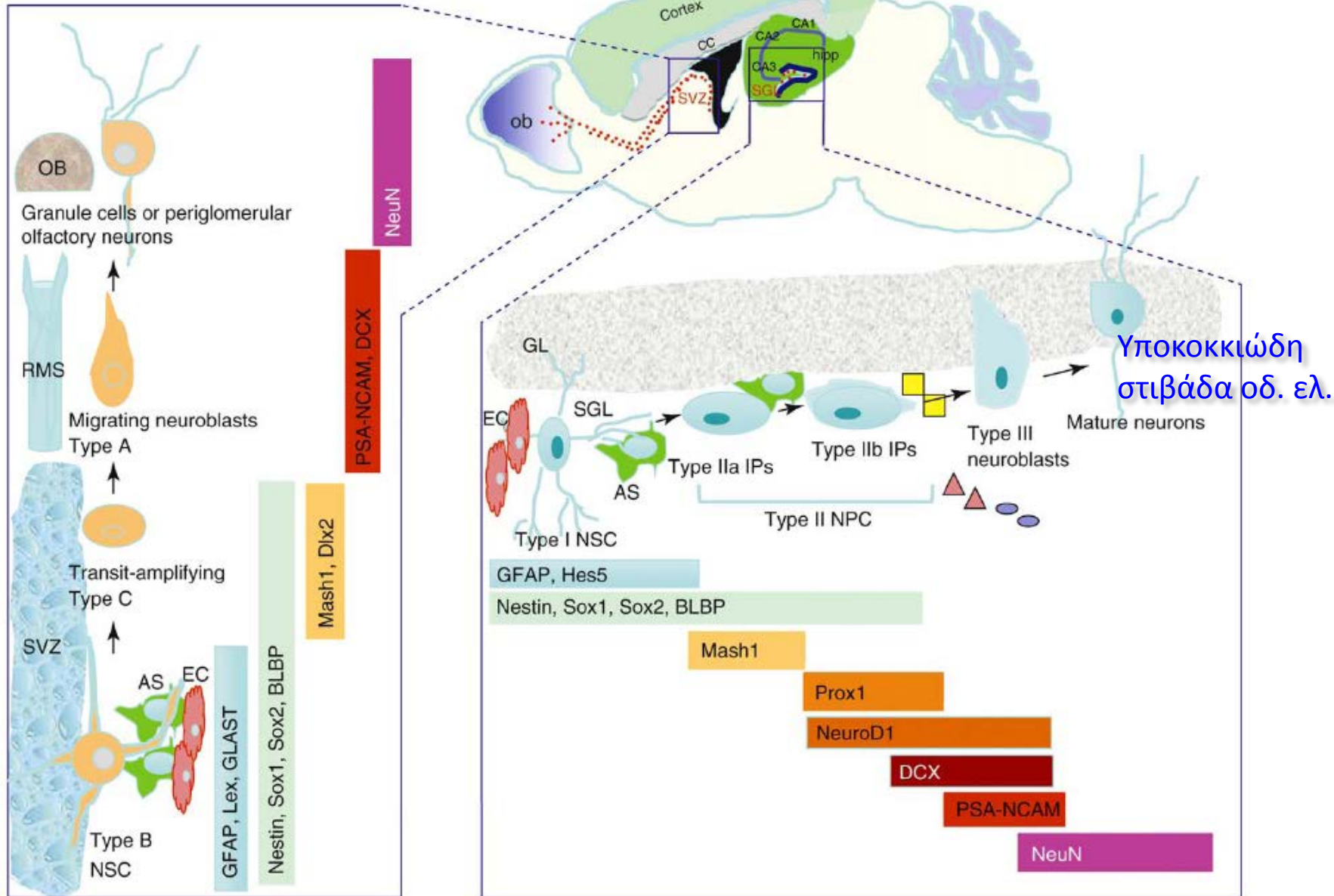
FIGURE 3 | Exercise has potential as a powerful intervention in brain aging because it can enhance cellular metabolic capacity, while simultaneously enhancing cardiovascular support at the level of the organism and individual brain region. If these beneficial effects

of exercise extend to aging, then exercise could be used as a multi-level strategy for maintaining or reversing the age-related reductions in cardiovascular support, cellular metabolic capacity, and possibly capillary density.

□ Τρέχουσα αντιμετώπιση της Νόσου Alzheimer



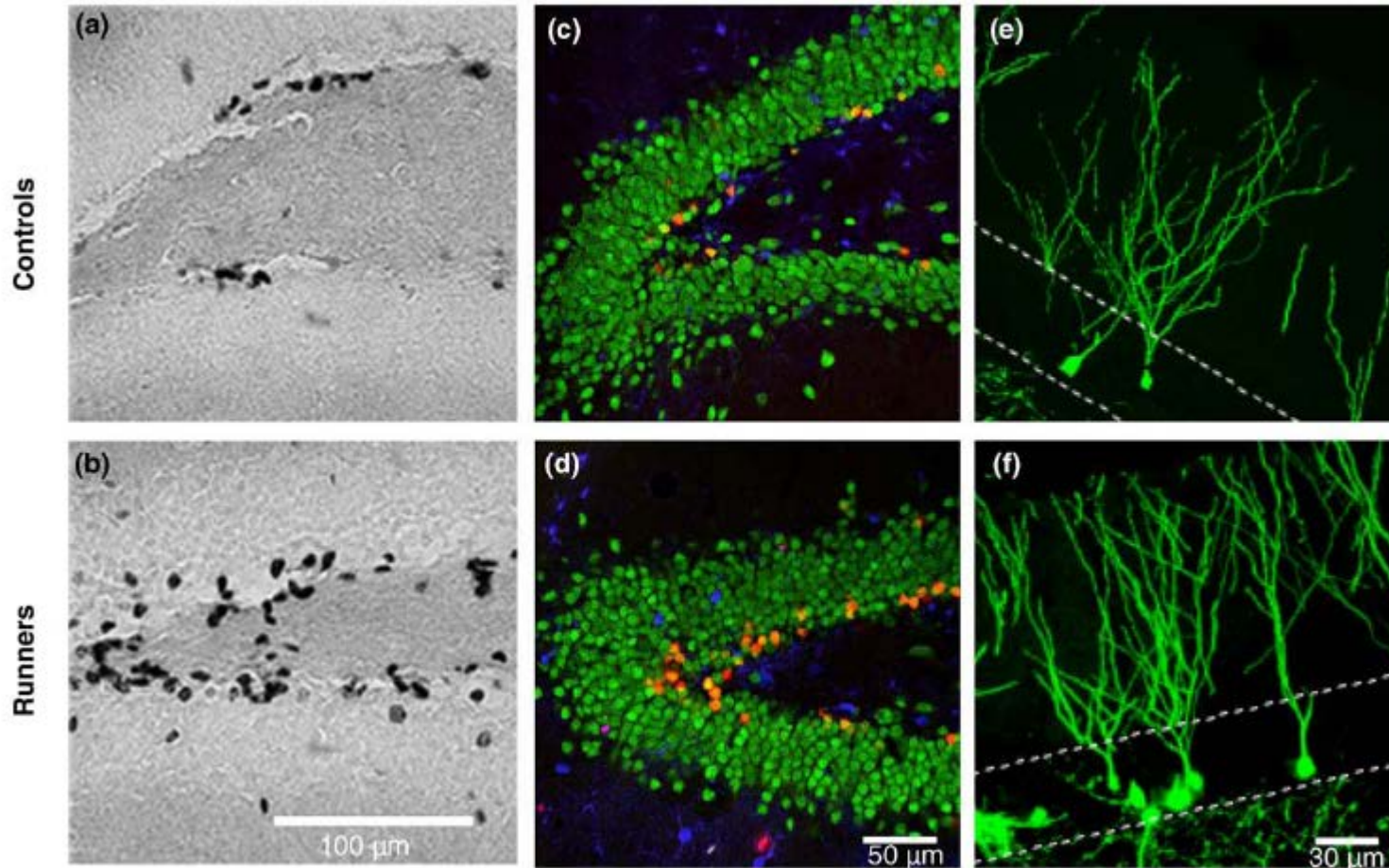
Πλαστικότητα εγκεφάλου: Νευρογένεση



Υποκιλιακή ζώνη

Πλαστικότητα εγκεφάλου: Νευρογένεση

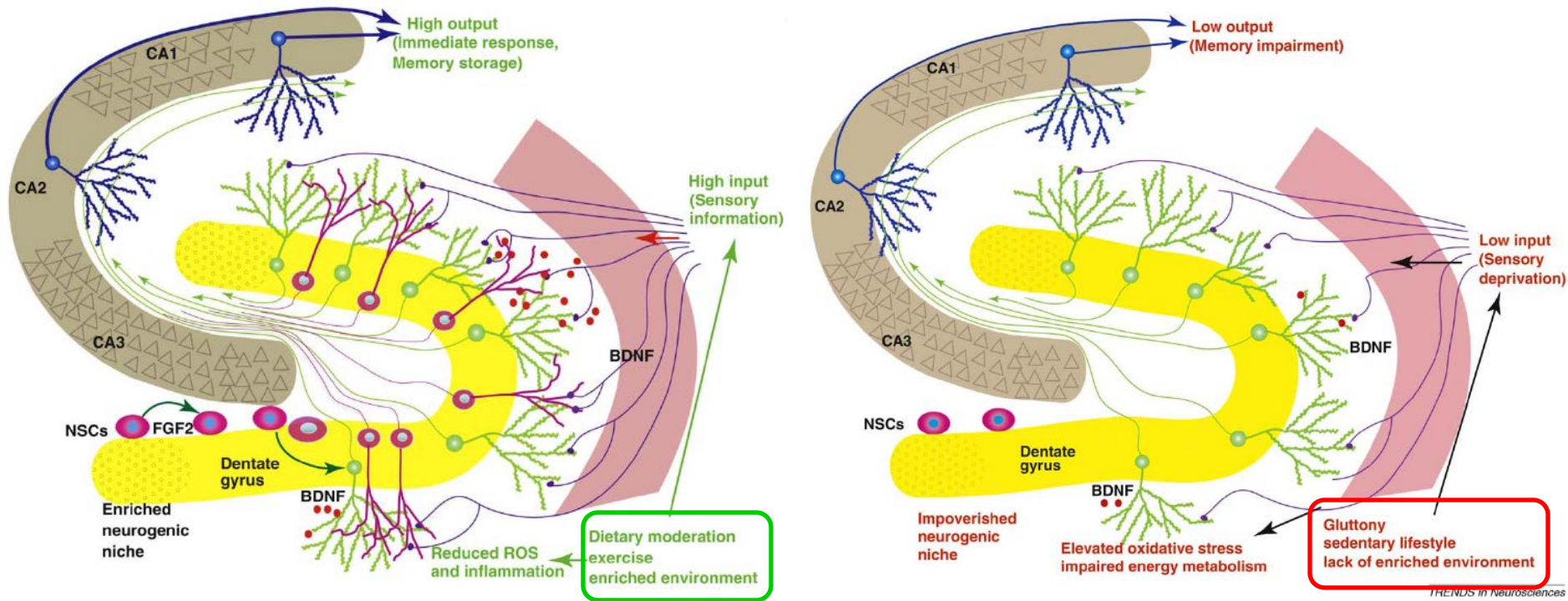
Ρύθμιση μέσω της άσκησης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού & της νευρογένεσης στον ιππόκαμπο



TRENDS in Neurosciences

Lazarov et al., 2010

Πλαστικότητα εγκεφάλου: Νευρογένεση



TRENDS in Neurosciences

Exercise, dietary energy restriction and enrichment are considered to increase the activation of excitatory input to dendrites of granule neurons (green neurons) in the dentate gyrus. This synaptic activity induces the expression of neurotrophic factors such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and fibroblast growth factor 2 (FGF-2), which have multiple actions on neural stem cells (NSCs) and differentiated neurons that enhance hippocampal functional capability. FGF-2 enhances NSC proliferation.

BDNF signaling increases the strength of potentiated synapses and also acts on NSCs to promote their survival and differentiation. By increasing neuronal network activity, healthy lifestyles can reduce levels of reactive oxygen species (ROS), hence reducing oxidative stress, and bolstering energy metabolism in hippocampal neurons and NSCs, thereby counteracting the aging process.

□ Τρέχουσα αντιμετώπιση του νοητικού γήρατος & της νόσου Alzheimer

- Why and how physical activity promotes experience-induced brain plasticity.

Gerd Kempermann et al., Dec 2010, Frontiers in Neuroscience.

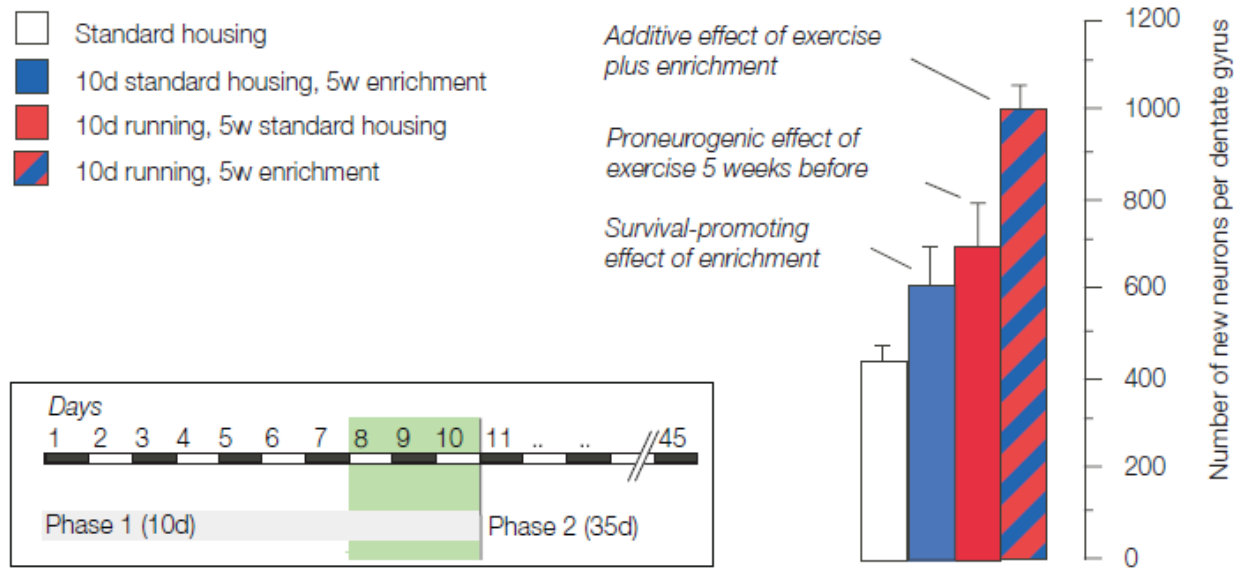


FIGURE 1 | The schematic summarizes the experimental design and the key finding of our study on the additive effects of exercise and environmental enrichment on adult neurogenesis (Fabel et al., 2009).

□ **Environmental enrichment**, as well as **learning**, predominantly promotes **survival of immature neurons**, that is the progeny of the proliferating precursor cells.

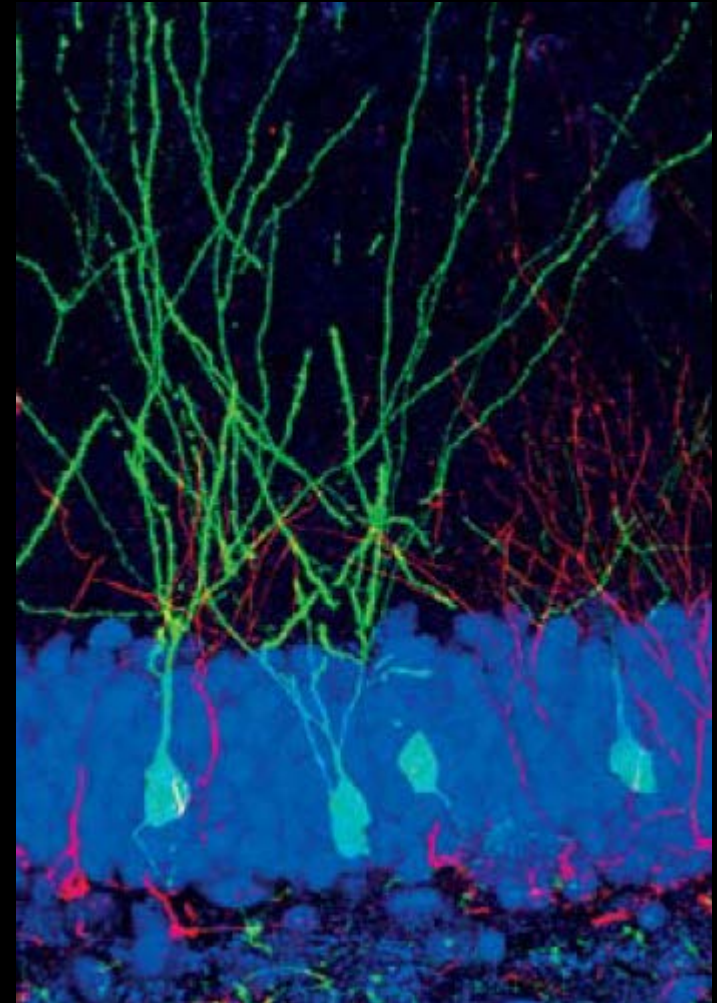
□ **Locomotion** appears to stimulate the precursor cells, from which adult **neurogenesis** originates.

□ These effects are additive: boosting the potential for adult neurogenesis by physical activity increases the recruitment of cells following cognitive stimulation in an enriched environment .

□ Τρέχουσα αντιμετώπιση του νοητικού γήρατος & της νόσου Alzheimer

□ Επαγωγή πλαστικότητας εγκεφάλου - Νευρογένεση

Physical activity might thus be much more than a generally healthy garnish to leading “an active life” but an evolutionarily fundamental aspect of “activity,” which is needed to provide the brain and its systems of plastic adaptation with the appropriate regulatory input and feedback.



Τέλος Ενότητας

Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Πατρών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Πανεπιστήμιο Πατρών, Κωνσταντίνος Παπαθεοδωρόπουλος 2015.
Κωνσταντίνος Παπαθεοδωρόπουλος. «Νευροβιολογία των Μνημονικών
Λειτουργιών. Θεωρίες Συστημικής Μνημονικής Παγίωσης – Γήρας & Νόσος
του Alzheimer». Έκδοση: 1.0. Αθήνα 2015. Διαθέσιμο από τη δικτυακή
διεύθυνση: <https://eclass.upatras.gr/courses/MED845/>



Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά Δημιουργού 3.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.



Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (1/2)

Το Έργο αυτό κάνει χρήση των ακόλουθων έργων:

- Anderson et al. (2010) Exercise as an intervention for the age-related decline in neural metabolic support. *Front Aging Neurosci*:2. pii: 30.
- Ang et al. (2010) Neurodegenerative diseases: exercising toward neurogenesis and neuroregeneration. *Front Aging Neurosci*:2. pii: 25.
- Barnes (1979) Memory deficits associated with senescence: a neurophysiological and behavioral study in the rat. *J Comp Physiol Psychol*:93, 74–104.
- Barnes (2003) Long-term potentiation and the ageing brain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*:358, 765-72.
- Disterhoft & Oh (2007) Alterations in intrinsic neuronal excitability during normal aging. *Aging Cell*:6, pp327–336.
- Kelly et al. (2006) The neurobiology of aging. *Epilepsy Res*:68 Suppl 1:S5-20.



Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (2/2)

Το Έργο αυτό κάνει χρήση των ακόλουθων έργων:

- Kumar et al. (2009) Susceptibility to Calcium Dysregulation during Brain Aging. *Front Aging Neurosci*: Nov 27;1:2.
- Lazarov et al. (2010) When neurogenesis encounters aging and disease. *Trends Neurosci*:33, 569-79.
- Oh et al. (2010) Learning and aging related changes in intrinsic neuronal excitability. *Front in Aging Neurosci*: Feb 3;2:2.
- O'Neill et al., (2010) Play it again: reactivation of waking experience and memory. *Trends In Neurosci*:33, 220-229.
- Purves et al. (2004) *Neuroscience*, 3rd edition. Sinauer Associates Inc.
- von Bohlen und Halbach (2010) Involvement of BDNF in age-dependent alterations in the hippocampus. *Front Aging Neurosci*:2. pii: 36.

