



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Sleep alterations in the course of aging environmental inputs

Panagiotou, M.

Citation

Panagiotou, M. (2020, May 14). *Sleep alterations in the course of aging environmental inputs*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/87898>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/87898>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/87898> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Panagiotou, M.

Title: Sleep alterations in the course of aging environmental inputs

Issue Date: 2020-05-14

Α.3 Περίληψη

Όταν ένας άνθρωπος έχει φτάσει στα ενενήντα του χρόνια, θα έχει ξοδέψει περίπου τριάντα χρόνια από τη ζωή του στον ύπνο. Αναλογιζόμενοι αυτό, ο ύπνος πρέπει να παίζει ένα ζωτικής σημασίας ρόλο ανεξαρτήτου ηλικίας. Παρά την εντυπωσιακά ανιγματοειδή φύση, ο ύπνος καθώς και η γήρανση έχουν αποτελέσει θέματα μελέτης για αιώνες, δεδομένου ότι σχεδόν όλα τα ζώα στον πλανήτη κοιμούνται και γερνούν. Πολλές θεωρίες έχουν προταθεί για την επεξήγηση της ύπαρξης και της εξέλιξης τους, οι οποίες συγχλίνουν σε ένα σημείο: όλες οι φυσιολογικές διαδικασίες υφίστανται επιδείνωση καθώς γερνάμε, έτσι και ο ύπνος. Ειδικότερα, προερχόμενη πιθανότητα από εγκεφαλική ατροφία ή κάποια ελαττωματική οδό στον εγκέφαλο, η ποιότητα του ύπνου στον άνθρωπο μειώνεται σταδιακά, εξαιτίας της μειωμένης ικανότητας του να ξεκινήσει τη διαδικασία του ύπνου και/ή να διατηρήσει τα επίπεδα του ύπνου. Στους ηλικιωμένους ο ύπνος συμπεριλαμβάνει μειωμένο συνολικό χρόνο και αποδοτικότητα, με αρκετές διακοπές που συνοδεύονται από θέματα που τους παρεμποδίζουν να αποκοιμηθούν με ευκολία, με περιορισμένο βαθύ ύπνο. Ο βαθύς ύπνος αντικατοπτρίζεται στα αργά και μακρά εγκεφαλικά κύματα που παρατηρούνται στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEG), επονομαζόμενα και κυμάτα Δέλτα (Δέλτα κύματα στο HEG του ύπνου, 0.5 - 4 Hz), τα οποία στους ηλικιωμένους έχουν βρεθεί να εμφανίζονται με χαμηλότερη ηλεκτρική δραστηριότητα. Εκτός από τον ύπνο, και το κираδικό ρολόι, το οποίο εντοπίζεται στον υπερχιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου και ελέγχει τον συμπεριφορικό και φυσιολογικό ρυθμό με μια περίοδο που διαρκεί περίπου 24 ώρες, επηρεάζεται επίσης από τη γήρανση όπου έχει παρατηρηθεί μια μείωση του πλάτους του σήματος. Μία πληθώρα περιβαλλοντικών παραγόντων, στους οποίους είμαστε εκτεθειμένοι καθημερινά, επηρεάζουν την υπνική και κираδική συμπεριφορά κατά τη διάρκεια της γήρανσης. Καθώς η γήρανση αποτελεί μια αναπόφευκτη διαδικασία, ο ύστατος σκοπός του κάθε ανθρώπου είναι να επιτύχει μια υγιή γήρανση με σαφή βελτίωση της σωματικής και εγκεφαλικής υγείας. Η παρούσα διατριβή στοχεύει στο να ερευνήσει τον τρόπο με τον οποίο ο ύπνος και κατ'επέκταση η γενικότερη υγεία μπορούν να βελτιωθούν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της γήρανσης, εξετάζοντας τις επιβλαβείς και ωφέλιμες διαστάσεις συγκεκριμένων περιβαλλοντικών παραγόντων όπως, η διατροφή, η φυσική άσκηση, τα επίπεδα φωτός καθώς και η κατανάλωση καφεΐνης.

Θέτοντας τις βάσεις για να προσδιορίσουμε το πως η γήρανση διαμορφώνει την αρχιτεκτονική του ύπνου και το υπνικό HEG στα ποντίκια, πραγματοποιήσαμε μια αναλυτική μελέτη που περιγράφεται στο Κεφάλαιο 5. Τα γηρασμένα ποντίκια βρέθηκαν να κοιμούνται περισσότερο κατά τη διάρκεια της νύχτας σε σύγκριση με τα νέα και, αντίθετα με τον άνθρωπο, τα επίπεδα των Δέλτα κυμάτων τους ήταν ψηλά. Αυτή η μελέτη, εστίασε στη εκτενή ανάλυση των κυμάτων αργής συχνότητας του HEG τα οποία χαρακτηρίζονται από υψηλότερο πλάτος κύματος, πιο απότομες κλίσεις και με λιγότερες κορυφές. Τα δεδομένα υποδηλώνουν, κατ'αρχήν ότι τα γηρασμένα ποντίκια ζουν κάτω από συνθήκες μεγάλης υπνικής πίεσης και κατά δεύτερον, ότι στη γήρανση οι ιδιότητες των εγκεφαλικών δικτύων αλλάζουν.

Παρά τα αξιοσημείωτα ευρήματα του Κεφαλαίου 5, οι μηχανισμοί που αποτελούν τη βάση των αλλαγών που παρατηρήθηκαν στον ύπνο δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί. Η γήρανση αποτελεί μία πολύπλοκη διαδικασία, και για αυτό το λόγο η ύπαρξη ενός πειραματικού μοντέλου είναι απαραίτητη. Παρ'όλα αυτά, η γήρανση δεν έχει μελετηθεί

σε βάθος στον τομέα του ύπνου, καθώς είναι ένα χρονοβόρο και επίπονο επιστημονικό πεδίο. Έχει δημιουργηθεί συνεπώς η ανάγκη για τη δημιουργία επιτυχημένων αλλά μικρότερης χρονικής διάρκειας ερευνών. Για αυτό το λόγο, στόχος του Κεφαλαίου 9 ήταν η μελέτη των πειραμάτων προγηρίας που είχαν έλλειψη του συμπλέγματος πρωτεϊνών της Μελαγχρωματικής ξηροδερμίας. Τα πειραμάτoζωα με παντελή έλλειψη του συμπλέγματος έχουν συνήθως μικρή διάρκεια ζωής (το μέγιστο προσδόκιμο ζωής τους είναι 18 εβδομάδες) και εμφανίζουν τμηματική προγηρία. Η αρχιτεκτονική του ύπνου βρέθηκε να είναι παρόμοια με αυτή των φυσιολογικά γηρασμένων ποντικών. Ωστόσο, η ποιότητα του ύπνου και η εγκεφαλική ακεραιότητα είχε μειωθεί στα πειραμάτoζωα προγηρίας πέρα από τα φυσιολογικά επίπεδα γήρανσης, φανερώνοντας μία τρομερή επιδείνωση της γήρανσης. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι πιθανόν η λειτουργία του ύπνου να ελέγχεται διαφορετικά στα πειραμάτoζωα προγηρίας που μπορεί στο μέλλον να μελετηθεί εκτενέστερα.

Ένας από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες άμεσα συνδεδεμένος με την υγεία και τη μακροβιότητα είναι η διατροφή. Τα Κεφάλαια 2 και 7 μελετούν την επίδραση της παχυσαρκίας στον ύπνο και τη λειτουργία του σε νέα και γηρασμένα ποντίκια. Για να προσομοιώσουμε τις συνθήκες που επικρατούν στον άνθρωπο, τα ποντίκια (6 και 18 μηνών) τρέφονταν αποκλειστικά για δώδεκα εβδομάδες με τροφή μεγάλης θερμιδικής αξίας. Μετά από αυτήν την μεγάλη διάρκεια αλλαγής στη διατροφή, ο ύπνος επηρεάστηκε σε μέτριο βαθμό στα νεαρά ηλικίας ποντίκια δείχνοντας μια αύξηση στον ύπνο γρήγορων κινήσεων των ματιών (**rapid-eye-movement sleep, REM**) κατά τη διάρκεια της μέρας και χαμηλότερα επίπεδα Δέλτα κυμάτων. Με την εφαρμογή ενός μαθηματικού μοντέλου, βρήκαμε μια αλλαγή στην ομοιόσταση του ύπνου μετά από διατροφή μεγάλης θερμιδικής αξίας, γεγονός που εδραϊώνει την αμφίδρομη σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και ύπνου. Σε αντίθεση με τα νέα ποντίκια, όπως εξετάζεται στο Κεφάλαιο 2, τα γηρασμένα ποντίκια που μελετώνται στο Κεφάλαιο 7 επηρεάστηκαν σφόδρα από την αλλαγή στη διατροφή. Παρέμεναν λιγότερο ζύπνια και κοιμούνταν περισσότερο κατά τη διάρκεια και της μέρας και της νύχτας συγκριτικά με τα ίδια ηλικίας ποντίκια που τρέφονταν κανονικά, και επιπροσθέτως, παρατηρήθηκε μια αύξηση στην ηλεκτρική δραστηριότητα της μικρότερης συχνότητας των επιπέδων των Δέλτα κυμάτων (0.5-2.5 Hz). Παρόλο που η γήρανση είναι η βασική παράμετρος, τα δεδομένα μας υποδεικνύουν ότι υπάρχει μια συνέργεια της γήρανσης και της διατροφής που οδηγεί στην ιδέα ότι η μακροχρόνια κατανάλωση τροφών υψηλής θερμιδικής αξίας ενισχύει τις αλλαγές στον ύπνο που παρατηρούνται μόνο από τη γήρανση.

Ένας σημαντικός παράγοντας, που συστήθηκε στην ανθρωπότητα τον προηγούμενο αιώνα είναι το τεχνητό φως. Παρά τη σημασία του, έχει συνδεθεί με προβλήματα στην υγεία ιδιαίτερα στη έκθεση μας κατά τη διάρκεια της νύχτας. Το απαλό φως τη νύχτα και οι επιδράσεις του στον ύπνο και τον καρδιακό ρολόι σε νέα και γηρασμένα ποντίκια (18 και 24 μηνών), αποτελεί το θέμα έρευνας των Κεφαλαίων 4 και 8. Στο Κεφάλαιο 4, τα νέα ποντίκια εκτέθηκαν σε περιόδους διαφορετικής διάρκειας νυχτερινού απαλού φωτός, σε ένα εύρος από μία μέρα έως τρεις συνεχόμενους μήνες. Ο ύπνος άλλαξε ραγδαία από την πρώτη κιόλας νύχτα έκθεσης και συμπεριλάμβανε μια καθυστέρηση του ρυθμού του ύπνου η οποία αυξανόταν γραμμικά με την αύξηση της περιόδου έκθεσης στο απαλό φως. Μετά από τρεις συνεχόμενους μήνες έκθεσης στο απαλό φως, σημαντικές αλλαγές παρατηρήθηκαν στον ύπνο και το ρυθμό του στη διάρκεια της μέρας και στο ΗΕΓ, παρουσιάζοντας ομοιότητες με τα δεδομένα από τα

γγρασμένα ποντίκια Κεφάλαιο 8, δείχνοντας συνολικά μία επιδείνωση της συνοχής του ύπνου. Με την εφαρμογή μίας λεπτομερούς μαθηματικής ανάλυσης στα δεδομένα της δραστηριότητας των ποντικιών, βρέθηκε ένα όχι και τόσο θετικό προς την υγεία μοτίβο συγκεκριμένα όταν τα ποντίκια είχαν εκτεθεί σε μεγάλης χρονικής διάρκειας φως τη νύχτα. Σε αντίθεση με τα δεδομένα των νεαρών ποντικιών, τα Δέλτα κύματα στο ΗΕΓ επηρεάστηκαν αλλιώς στα γγρασμένα ποντίκια, όπως περιγράφεται στο Κεφάλαιο 8. Μία μείωση της ηλεκτρικής δραστηριότητας τους είχε βρεθεί στα νέα ποντίκια, ενώ στα 24 μηνών ποντίκια μία αύξηση της ηλεκτρικής δραστηριότητας των Δέλτα κυμάτων ήταν εμφανής και καμία αλλαγή δεν βρέθηκε στα 18 μηνών ποντίκια, όπως αυτά συγκρίθηκαν με συνομήλικα τους που δεν εκτέθηκαν σε απαλό φως τη νύχτα. Τα αποτελέσματα μας υποδηλώνουν ότι ο συμπεριφορικός ρυθμός, και η συνοχή των λειτουργιών του ύπνου και του εγκεφάλου υπέστησαν βλάβες μετά τη μακροχρόνια έκθεση των ποντικιών σε απαλό φως τη νύχτα κατά τον ίδιο τροπο στα νέα και γγρασμένα.

Αντίθετα με τους παράγοντες που είναι επιβλαβείς για τον ύπνο και κατ'επέκταση παρεμποδίζουν την υγιή γήρανση, υπάρχουν άλλοι που μπορούν να επιφέρουν οφέλη. Ένας παράγοντας που θεωρείται γενικότερα ωφέλιμος για την υγεία σε όλες τις ηλικίες είναι η φυσική άσκηση, η οποία μελετάται στο Κεφάλαιο 6. Νέα (6 μηνών) και γγρασμένα ποντίκια (18 και 24 μηνών) είχαν στα κλουβιά τους μία ρόδα άσκησης, την οποία μπορούσαν να χρησιμοποιήσουν όποτε αυτά ήθελαν σε καθημερινή βάση, για ένα διάστημα από ένα έως τρεις μήνες. Οι ρόδες αφαιρέθηκαν από τα κλουβιά των ποντικιών δύο βδομάδες πριν από την πειραματική καταγραφή του ύπνου, και ως εκ τούτου, μελετήσαμε τα παρατεταμένα αποτελέσματα της άσκησης. Ο ύπνος επηρεάστηκε σημαντικά από τη μακροχρόνια άσκηση με τα ευρήματα να δείχνουν ότι τα ποντίκια ήταν περισσότερη ώρα ξύπνια κατά τη διάρκεια της ενεργής περιόδου τους (νύχτα), ενώ ήπιες αλλαγές υπέστη ο ύπνος των γγρασμένων ποντικιών. Εξαιρετικό εύρημα αποτελεί η αλλαγή στα επίπεδα της ηλεκτρικής δραστηριότητας των Δέλτα κυμάτων, όπου διαφαίνεται κατά μία έννοια η καταστολή της γήρανσης σε αυτά, που αποτελούσε θέμα συζήτησης του Κεφαλαίου 5. Πιο αναλυτικά, βρήκαμε ότι η μακροχρόνια άσκηση μπορούσε να μειώσει τα επίπεδα της ηλεκτρικής δραστηριότητας των Δέλτα κυμάτων σε αντίστοιχα νεαρών ποντικιών που δεν είχαν αθληθεί ποτέ. Με μεθόδους μηχανικής μάθησης (**machine learning**), διαπιστώσαμε ότι χαρακτηριστικές πληροφορίες σχετικά με την ηλικία και τα επίπεδα άσκησης εμπεριέχονταν στα Δέλτα κύματα. Τα επιστημονικά δεδομένα μας δείχνουν ότι η εθελοντική, μακροχρόνια και κατάλληλη για την ηλικία άσκηση, ακόμη και αν αυτή εισαχθεί μεταγενέστερα στη ζωή ενός ανθρώπου, μπορεί να επιφέρει αλλαγές που υποδηλώνουν έναν 'νεότερο εγκεφαλικό φαινότυπο'. Μέσα από αυτή τη μελέτη, προτείνουμε ότι τα Δέλτα κύματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν βιοδείκτης (**biomarker**) της ηλικίας του εγκεφάλου καθώς και ότι η φυσική άσκηση θα μπορούσε να συνταγογραφηθεί σαν πρώτη επιλογής 'φαρμακευτική αγωγή' για τη σωματική και πνευματική υγεία, σε όλο το φάσμα ηλικιών.

Η καφεΐνη αποτελεί μια ουσία που καταναλώνεται ευρέως καθημερινά, οι επιδράσεις της οποίας στον ύπνο και το ΗΕΓ αποτελούν το θέμα μελέτης του Κεφαλαίου 3. Δρώντας σαν μία αναμενόμενη ψυχοδιεγερτική ουσία, όταν η καφεΐνη καταναλώθηκε άμεσα στο πόσιμο νερό των ποντικιών (μια μέρα), προκάλεσε εγρήγορση στα ποντίκια στη διάρκεια της ενεργής περιόδου τους (νύχτα), και μείωσε τον βαθύ ύπνο στην ακριβώς επόμενη ήρεμη περίοδο τους (μέρα). Αντίθετα, όταν τα ποντίκια μπορούσαν να κατα-

ναλώσουν καφεΐνη μέσα στο πόσιμο νερό τους για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (για δύο εβδομάδες συνεχόμενα) έντονη δραστηριότητα βρέθηκε στη διάρκεια της ενεργής περιόδου, την οποία ακολουθούσε μια σημαντική αύξηση του ύπνου στην ήρεμη περίοδο. Επιπροσθέτως, η ηλεκτρική δραστηριότητα των Δέλτα κυμάτων του ΗΕΓ κατά τη διάρκεια του ύπνου, αυξήθηκε σημαντικά στη χρόνια κατανάλωση καφεΐνης συγκριτικά με την άμεση και τη μη κατανάλωση. Τα επιστημονικά δεδομένα μας υποδεικνύουν ότι αντίθετα με την παραδοσιακή αντίληψη για τη δράση της καφεΐνης έναντι του ύπνου, η κατά συρροή κατανάλωσή της επιφέρει αλλαγές στον ύπνο και τη λειτουργία του, προσφέροντας τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά.

Η παρούσα διατριβή εμβαθύνει στις επιδράσεις των περιβαλλοντικών παραγόντων στον ύπνο, την κίρκαδική συμπεριφορά και το ΗΕΓ σε νέα και γηρασμένα ποντίκια. Τα επιστημονικά ευρήματά μας φανερώνουν ιδιαίτερα σοβαρή επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων στα νεαρά ποντίκια, υποδηλώνοντας ότι αυτά διαθέτουν μία ευπάθεια, ενώ, παρ'ότι υπάρχει, η αντίστοιχη επίδραση στα γηρασμένα ποντίκια είναι γενικότερα πιο ήπια. Σύμφωνα με τα δεδομένα που αφηγήθηκαν στην παρούσα διατριβή, τα Δέλτα κύματα στο ΗΕΓ μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν βιοδείκτης της ηλικίας του εγκεφάλου, σηματοδοτώντας χαρακτηριστικά της γήρανσης που μαρτυρούν επιβλαβή ή ωφέλιμα αποτελέσματα στην σωματική και πνευματική υγεία εξ'ατίας συγκεκριμένων επιλογών διαβίωσης. Συνοψίζοντας, παρόλο που το ελιξήριο της νεότητας δεν έχει ανακαλυφθεί ακόμη, τα επιστημονικά ευρήματά μας συνθέτουν μία εικόνα στο πως οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να επέμβουν στη διαδικασία της γήρανσης ώστε να συμβάλουν στην υγεία και τη μακροβιότητα.