



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ
Διευθυντής ΠΜΣ: Καθηγητής ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**Δομικές, μοριακές και λειτουργικές επιδράσεις
της άσκησης στον εγκέφαλο υγιών ηλικιωμένων**

Γεωργία Κορομηλά

Ψυχολόγος, ΑΠΘ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
«ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

Λάρισα, Μάιος 2024



DEPARTMENT OF MEDICINE
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
UNIVERSITY OF THESSALY



POSTGRADUATE PROGRAM
NEUROREHABILITATION

Director of the Postgraduate Program: Professor EFTHIMIOS G. DARDIOTIS

POSTGRADUATE THESIS

**Structural, molecular, and functional effects
of exercise in the brain of healthy older adults**

Georgia Koromila
Psychologist

Submitted for partial completion of
requirements in order to obtain the
Master of Science Degree on
«NEUROREHABILITATION»

Larissa, May 2024

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας:

Υπογραφή:

ΓΕΩΡΓΙΑ ΚΟΡΟΜΗΛΑ
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2024

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπουσα:

Χατζηευθυμίου Αποστολία, Αναπλ. Καθηγήτρια Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Χατζηευθυμίου Αποστολία (Επιβλέπουσα)
2. Δαρδιώτης Ευθύμιος, Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. Σγάντζος Μάρκος, Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά

“Structural, molecular, and functional effects of exercise in the brain of healthy older adults”

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
ABSTRACT	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
ΣΚΟΠΟΣ	9
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΔΟΜΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ ΥΓΙΩΝ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ	12
1.1 Ιπποκάμπος	12
1.1.1 Ανατομικά στοιχεία	12
1.1.2 Ο ρόλος του ιπποκάμπου στη νευρογένεση ενηλίκων	12
1.1.3 Η επίδραση της άσκησης στις μακροσκοπικές μεταβολές του ιπποκάμπου που επισυμβαίνουν με το γήρας	13
1.1.4 Η επίδραση της άσκησης κατά το γήρας στους νευροτροφικούς παράγοντες που σχετίζονται με τη δομή του ιπποκάμπου	15
1.1.5 Η επίδραση της άσκησης στις παραϊπποκάμπειες περιοχές υγιών ηλικιωμένων	18
1.2 Εγκεφαλικός Φλοιός	19
1.2.1 Η επίδραση της άσκησης στον φλοιό του εγκεφάλου υγιών ηλικιωμένων	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΜΕΣΟΛΑΒΟΥΝ ΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ ΑΤΟΜΩΝ	23
2.1 Νευροτροφικοί παράγοντες και νευροτροφίνες	23
2.1.1 Ο ρόλος των νευροτροφικών παραγόντων στην εκφύλιση του εγκεφάλου που σχετίζεται με την ηλικία	24
2.1.2 Η επίδραση της άσκησης στη λειτουργία των νευροτροφικών παραγόντων κατά τη γήρανση	26
2.2 Φλεγμονή του νευρικού συστήματος	30
2.2.1 Η φλεγμονή του νευρικού συστήματος κατά το γήρας	31
2.2.2 Η επίδραση της άσκησης στη φλεγμονή του νευρικού συστήματος κατά τη γήρανση	32
2.3 Η επίδραση της άσκησης στο οξειδωτικό στρες που παρατηρείται κατά τη γήρανση	34
2.4 Επιγενετικές επιδράσεις της άσκησης κατά το γήρας	35
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΠΟΥ ΜΕΣΟΛΑΒΟΥΝ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΙΣ ΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΩΝ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ ΑΤΟΜΩΝ	43
3.1 Λειτουργικά δίκτυα εγκεφάλου	43
3.1.1 Μεταβολές στη λειτουργική συνδεσιμότητα των δικτύων του εγκεφάλου με το γήρας	43
3.1.2 Οι επιδράσεις της άσκησης κατά την τρίτη ηλικία στα λειτουργικά δίκτυα του εγκεφάλου	44
3.2 Οι επιδράσεις της άσκησης στις γνωστικές λειτουργίες των ηλικιωμένων ατόμων	47
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	49
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	52
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	54

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο γηράσκων εγκέφαλος χαρακτηρίζεται από πληθώρα δομικών, μοριακών και λειτουργικών μεταβολών και σχετίζεται με σταδιακή ατροφία, απώλεια της λευκής ουσίας σε μικροσκοπικό επίπεδο και διαταραχές της νευρωνικής δραστηριότητας, με επακόλουθες επιπτώσεις στη νόηση. Ωστόσο, κατά τη γήρανση διατηρείται, ως έναν βαθμό, η φυσιολογική ικανότητα της νευροπλαστικότητας και η σωματική άσκηση φαίνεται να συμβάλλει σημαντικά στη διατήρηση της συνολικής υγείας του εγκεφάλου των ηλικιωμένων ατόμων.

Μέσω της άσκησης αυξάνεται η αιματική ροή στον εγκέφαλο και προωθούνται διαδικασίες όπως η αγγειογένεση, η βιογένεση των μιτοχονδρίων και η παροχή οξυγόνου στον εγκέφαλο και τους μύες, με αποτέλεσμα την ενίσχυση του μεταβολισμού και την απομάκρυνση μεταβολικών αποβλήτων από τα κύτταρα. Επιπρόσθετα, ενισχύεται η απελευθέρωση μοριακών παραγόντων (π.χ. BDNF, IGF-1, IL-10) που ευνοούν την νευρωνική σηματοδότηση. Παράλληλα, μέσω επιγενετικών τροποποιήσεων και βιολογικών μεταβολών (π.χ. αυξημένη μεθυλίωση του γονιδίου ASC, έκφραση προφλεγμονοδών κυτταροκινών και miRNAs), η άσκηση επάγει τη ρύθμιση μεταγραφικών παραγόντων, όπως και παραγόντων που αποτρέπουν ή/και επιδιορθώνουν βλάβες στο DNA σχετικές με τη γήρανση και τη νευροεκφύλιση. Ακολούθως, η άσκηση οδηγεί σε μειωμένη ενεργοποίηση της μικρογλοίας, με αποτέλεσμα την ελάττωση του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής του νευρικού συστήματος, παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεια πολλών νευροεκφυλιστικών παθήσεων. Ακόμα, με την άσκηση επιτυγχάνεται αύξηση στον όγκο διάφορων εγκεφαλικών δομών (π.χ. ιππόκαμπος), ή/και αποτρέπεται η εγκεφαλική ατροφία και βελτιστοποιείται η νευρωνική σηματοδότηση. Οι μεταβολές που επάγονται, ως συνέπεια, σε επίπεδο λειτουργικών δικτύων, ενισχύουν τη νοητική λειτουργία των ηλικιωμένων ατόμων, μειώνοντας, παράλληλα, τον κίνδυνο εμφάνισης γνωστικής εξασθένησης ή άνοιας.

Συμπερασματικά, η άσκηση φαίνεται πως μπορεί να αποτελέσει μία αποτελεσματική στρατηγική αντιστάθμισης ή πρόληψης των επαγόμενων μεταβολών της γήρανσης στον εγκέφαλο των ηλικιωμένων ατόμων. Ο σχεδιασμός συγκεκριμένων πρωτοκόλλων παρεμβάσεων άσκησης με τα κατάλληλα χαρακτηριστικά (π.χ. είδος, διάρκεια, συχνότητα) για τη διατήρηση της νοητικής υγείας σε πληθυσμούς της τρίτης ηλικίας παραμένει υπό διερεύνηση.

Λέξεις κλειδιά: *γήρανση, εγκέφαλος, φυσική δραστηριότητα, άνοια, νευροπλαστικότητα*

ABSTRACT

The aging brain is characterized by numerous structural, molecular, and functional changes, and is associated with gradual brain atrophy, loss of white matter microstructure and dysfunctional neuronal activity, followed by cognitive impairment. However, the physiological capacity for neuroplasticity can be maintained to some extent during aging, and physical exercise appears to have a significant impact on maintaining overall brain health in older adults.

Exercise increases cerebral blood flow and promotes angiogenesis, mitochondrial biogenesis and oxygen delivery to the brain and muscles, resulting in increased metabolism and removal of metabolic waste from cells. In addition, exercise induces the release of molecular factors (e.g. BDNF, IGF-1, IL-10) that promote neuronal signaling. At the same time, exercise induces the regulation of transcription factors and molecular factors that prevent and/or repair DNA damage associated with aging and neurodegeneration via epigenetic modifications and biological changes (e.g. increased methylation of the *ASC* gene, expression of proinflammatory cytokines and miRNAs). Subsequently, exercise downregulates microglial activity, leading to a reduction in oxidative stress and neuroinflammation, which are implicated in the pathogenesis of many neurodegenerative diseases. Moreover, exercise increases the volume of many brain structures (e.g. hippocampus) and/or prevents brain atrophy and optimizes neuronal signaling. The resulting functional changes in brain network activity therefore improve cognitive function in older individuals, while reducing the risk of cognitive impairment or dementia.

In conclusion, exercise may be a potentially effective strategy to counteract or prevent age-related brain changes in older adults. The design of specific exercise intervention protocols with appropriate characteristics (e.g. type, duration, frequency) for maintaining cognitive health in older populations is actively being explored.

Key words: *aging, brain, physical activity, dementia, neuroplasticity*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με την αύξηση του προσδόκιμου ζωής, τη μείωση της θνησιμότητας και τα ποσοστά γεννήσεων, ο γηριατρικός πληθυσμός (άτομα ηλικίας >65 έτη) σημειώνει ραγδαία αύξηση σε παγκόσμιο επίπεδο, με ταχύτερους ρυθμούς από τις υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες (Salari et al., 2022). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, μεταξύ 2015 και 2050, αναμένεται σχεδόν διπλασιασμός του πληθυσμού των ηλικιωμένων >60 ετών από 12% σε 22%, αγγίζοντας τα 2,1 δισεκατομμύρια, ενώ μέχρι το 2030, 1 στους 6 ανθρώπους παγκοσμίως θα έχει ηλικία 60 ετών και άνω (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>). Τα άτομα της τρίτης ηλικίας παρουσιάζουν τα μεγαλύτερα επίπεδα καθιστικής ζωής και είναι γνωστό ότι οι ηλικιωμένοι (≥ 60 ετών) έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης δυσλειτουργιών του νευρικού και καρδιαγγειακού συστήματος, καθώς και εμφάνισης μακροχρόνιων ασθενειών ή αναπηριών, μυϊκής αδυναμίας, πτώσεων, μείωσης της αυτονομίας αναφορικά με τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής και πρόωρου θανάτου (Chastin et al., 2021; Salari et al., 2022; Zlatar et al., 2019).

Η γήρανση, επομένως, οδηγεί σε αύξηση της νοσηρότητας και μείωση των λειτουργικών επιδόσεων των ατόμων και, ακολούθως, σχετίζεται με χαμηλότερη ποιότητα ζωής, αυξημένο κίνδυνο νοσοκομειακής νοσηλείας ή μόνιμης ιδρυματοποίησης, αυξημένη χρήση υγειονομικών και κοινωνικών πόρων και θάνατο (Rodríguez-Mañás et al., 2017). Ο οικονομικός αντίκτυπος της γήρανσης του πληθυσμού στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης είναι συντριπτικός, ιδίως όσον αφορά διαταραχές που σχετίζονται με την αύξηση της ηλικίας, όπως είναι η άνοια. Συγκεκριμένα, το ετήσιο παγκόσμιο κόστος της άνοιας ξεπερνάει σήμερα τα 1.3 τρισεκατομμύρια δολάρια και αναμένεται να ανέλθει στα 2.8 τρισεκατομμύρια δολάρια έως το 2030, κόστος που οφείλεται στην αύξηση των πασχόντων από άνοια, καθώς ο αριθμός των ανοϊκών ασθενών σχεδόν διπλασιάζεται κάθε 20 χρόνια, ενώ το 2030 αναμένεται να φτάσει τα 78 εκατομμύρια παγκοσμίως (<https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/dementia-statistics/>). Συνεπώς, με τον αυξανόμενο επιπολασμό της άνοιας και την έλλειψη νευροπροστατευτικών φαρμάκων, κρίνεται επιτακτική η ανάγκη εύρεσης προσβάσιμων και με χαμηλό κόστος αποτελεσματικών παρεμβάσεων και μεθόδων πρόληψης της γνωστικής έκπτωσης κατά την τρίτη ηλικία.

Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες εκτός από την ηλικία, όπως ο τρόπος ζωής, συμβάλλουν, επίσης, στον κίνδυνο εμφάνισης νόσου Alzheimer και άλλων ειδών άνοιας (Alty et al., 2020; Ward et al., 2021). Εντούτοις, περίπου το ένα τρίτο των περιπτώσεων άνοιας αποδίδεται σε τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, όπως είναι η απουσία σωματικής δραστηριότητας, το κάπνισμα και η υπέρταση (Wajman et al., 2019; Alty et al., 2020). Η άσκηση αποτελεί πεδίο συστηματικής έρευνας κατά τις τελευταίες δεκαετίες, καθώς φαίνεται να έχει αποτελεσματική

δράση στην προώθηση της συνολικής υγείας των ηλικιωμένων ατόμων, με πολυπαραγοντικά για τον οργανισμό οφέλη. Σήμερα, οι ειδικοί προτείνουν τη σωματική άσκηση ως μία νέα, μη επεμβατική, μη φαρμακευτική μέθοδο πρόληψης και διαχείρισης των χρόνιων παθήσεων, αλλά και αποτροπής της άνοιας ή της προοδευτικότητας αυτής κατά την τρίτη ηλικία (Erickson et al., 2022; Atakan et al., 2021; Iso-Markku et al., 2022).

Η σωματική άσκηση ορίζεται ως μία δομημένη, προγραμματισμένη και επαναλαμβανόμενη υποκατηγορία της φυσικής δραστηριότητας (*physical activity*) και διακρίνεται σε χαμηλής, μέτριας, υψηλής και πολύ υψηλής έντασης (Caspersen et al., 1985). Σύμφωνα με τη σύγχρονη έρευνα, φαίνεται να συμβάλλει στην προαγωγή και διατήρηση της σωματικής και γνωστικής υγείας στον άνθρωπο και να οδηγεί σε βελτίωση της ποιότητας ζωής, γεγονός υψίστης σημασίας ιδίως για τους ηλικιωμένους πληθυσμούς. Ενδεικτικά, έχει φανεί ότι βελτιώνει διάφορες παραμέτρους της υγείας των ηλικιωμένων ατόμων, όπως η δύναμη και η σωματική λειτουργία και αυξάνει τη μυϊκή μάζα, με αποτέλεσμα τη μείωση εμφάνισης αναπηρίας και πτώσεων ή τραυματισμών που σχετίζονται με πτώσεις (Assar et al., 2022; Angulo et al., 2020; Dardiotis et al., 2014; Dardiotis et al., 2015). Μοριακές, βιοχημικές και μεταβολικές αλλαγές που επιτελούνται στον εγκέφαλο μέσω της σωματικής άσκησης φαίνεται να οδηγούν σε δομικές αλλαγές, όπως για παράδειγμα σε περιοχές του προμετωπιαίου και κροταφικού φλοιού (λ.χ. ιππόκαμπος, νεοφλοιός), διατηρώντας την ακεραιότητα της λευκής και φαιάς ουσίας κατά τη φυσιολογική γήρανση (Domingos et al., 2021) και ενισχύοντας τη νοητική λειτουργία (Wolf et al., 2018).

ΣΚΟΠΟΣ

Για τον σχεδιασμό κατάλληλων παρεμβάσεων άσκησης σε άτομα της τρίτης ηλικίας, ως στρατηγική πρόληψης της φθοράς που επιφέρουν το γήρας και οι διαταραχές σχετιζόμενες με αυτό ή τη νευροεκφύλιση, είναι απαραίτητη η βαθύτερη κατανόηση των μηχανισμών που μεσολαβούν στην επίδραση της άσκησης στον εγκέφαλο σε δομικό και λειτουργικό επίπεδο και επηρεάζουν, τελικά, τη νόηση.

Στο πλαίσιο αυτό, η παρούσα διπλωματική εργασία, με τη μορφή βιβλιογραφικής επισκόπησης, εστιάζεται στη διερεύνηση των επιδράσεων της σωματικής άσκησης κατά την τρίτη ηλικία στη δομή και λειτουργία του εγκεφάλου. Ειδικότερα, μέσω μίας ολιστικής προσέγγισης, εξετάζεται η νευροπροστατευτική δράση της άσκησης και ο τρόπος με τον οποίο αντισταθμίζει τις επιδράσεις του γήρατος στον εγκέφαλο του ανθρώπου. Για τον λόγο αυτό, δίνεται ιδιαίτερη σημασία στη μελέτη παρεμβάσεων άσκησης, τα αποτελέσματα των οποίων αξιοποιήθηκαν υπό το πρίσμα των εξής ερωτημάτων: «αν και κατά πόσο οι αλλοιώσεις του εγκεφάλου που σχετίζονται με το γήρας μπορούν να εξομαλυνθούν μέσω της σωματικής άσκησης» και «πώς η σωματική

άσκηση μπορεί να επηρεάσει τη γνωστική λειτουργία και την ποιότητα ζωής των ηλικιωμένων ατόμων».

Μέχρι στιγμής, οι συστημικές, κυτταρικές, μοριακές, γνωστικές και συμπεριφορικές αλλαγές που προξενεί η άσκηση σε άτομα της τρίτης ηλικίας έχουν εξεταστεί, ως επί το πλείστον, σε διακριτές μελέτες. Συνεπώς, το παρόν σύγγραμμα αποβλέπει στον συγκερασμό των παραπάνω πληροφοριών και την απόδοσή τους στην ελληνική γλώσσα, με σκοπό την ευαισθητοποίηση του αναγνώστη σχετικά με τα νευροπροστατευτικά οφέλη της άσκησης, ως μίας μη επεμβατικής, χαμηλού κόστους μεθόδου παρέμβασης, που συμβάλλει στην ενίσχυση ή/και διατήρηση της συνολικής υγείας του εγκεφάλου κατά τη γήρανση.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Οι επιδράσεις της άσκησης στον εγκέφαλο ηλικιωμένων ατόμων, κατά τη φυσιολογική γήρανση, αποτελεί ένα πολυδιάστατο πεδίο έρευνας, με ένα ευρύ φάσμα δομικών, μοριακών, επιγενετικών, λειτουργικών και γνωστικών μεταβολών να λαμβάνουν χώρα. Για τον λόγο αυτό, διενεργήθηκε μία εκτενής επισκόπηση της βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων των PubMed, Web of Science και Google Scholar για την εύρεση σχετικών με τη θεματολογία της παρούσας διπλωματικής εργασίας ερευνών, που διεξήχθησαν στο χρονικό διάστημα 2000 έως 2024.

Καθώς το ενδιαφέρον της μελέτης επικεντρώθηκε εξ αρχής στην επίδραση της άσκησης σε άτομα της τρίτης ηλικίας, στην αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν τα φίλτρα «Middle Aged: 45-64 years», «Aged: 65+ years», «80 and over: 80+ years» και species: «Humans». Για την ερμηνεία και εξοικείωση του συγγραφέος με ειδικότερους όρους και έννοιες, έγινε, επίσης, χρήση της μηχανής αναζήτησης Google. Στην αναζήτηση της βιβλιογραφίας χρησιμοποιήθηκαν λέξεις-κλειδιά που άπτονταν κάθε φορά του θέματος της εκάστοτε ενότητας προς ανάπτυξη, όπως «hippocampus», «cerebral cortex», «inflammation», «neurotrophic factors», «genes». Ακόμα, κατά την αναζήτηση προστέθηκαν και κάποιοι επιπλέον όροι-κλειδιά, όπως «physical activity», «exercise», «healthy older adults» και «aging», με στόχο την εστίαση σε πηγές που αφορούν την επίδραση της ηλικίας ή/και της άσκησης στον εγκέφαλο, κυρίως, υγιών ηλικιωμένων ατόμων.

Η αναζήτηση της σχετικής βιβλιογραφίας οδήγησε στη μελέτη 386 επιστημονικών άρθρων και ψηφιακών βιβλίων, μεταξύ των οποίων υπήρχαν μετα-αναλύσεις, κλινικές δοκιμές, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και συστηματικές ανασκοπήσεις. Εκτός από την άμεση αναζήτηση της βιβλιογραφίας που περιγράφεται παραπάνω, αρκετές πηγές επιλέχθηκαν, επιπλέον, από τη βιβλιογραφία των αρχικών άρθρων/βιβλίων, όπου κρίνονταν ότι το περιεχόμενό τους θα προσέθετε σημαντικές πληροφορίες στο υπό μελέτη αντικείμενο.

Η τελική επιλογή των άρθρων που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα επισκόπηση έγινε με βάση τη συνάφεια των άρθρων/βιβλίων ως προς τη θεματολογία της παρούσας μελέτης, την

ημερομηνία δημοσίευσης (δόθηκε μεγαλύτερη βαρύτητα στις πρόσφατες μελέτες ≤ 5 ετών), καθώς και την αξιοπιστία της δημοσίευσης με βάση την ομάδα συγγραφής, τον οργανισμό/πανεπιστήμιο προέλευσης της δημοσίευσης και το περιοδικό δημοσίευσης/εκδοτικό οίκο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΔΟΜΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ ΥΓΙΩΝ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ

1.1 Ιππόκαμπος

1.1.1 Ανατομικά στοιχεία

Μία από τις πιο καλά μελετημένες περιοχές του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) ως προς την επίδραση της άσκησης αποτελεί ο ιππόκαμπος μαζί με τις παραϊπποκάμπειες περιοχές. Οι μακρο- και μικροσκοπικές μεταβολές που πυροδοτούνται από την άσκηση φαίνεται να αποτελούν μέρος ενός ευρύτερου νευροπροστατευτικού μηχανισμού. Αυτή η νευροπροστατευτική δράση της άσκησης μπορεί να αντισταθμίσει τις αλλοιώσεις που επέρχονται με το φυσιολογικό γήρας, καθώς και το επακόλουθο λειτουργικό έλλειμμα που παρατηρείται σε γνωστικό επίπεδο, ενώ σημαντικό ρόλο σε αυτό φαίνεται να διαδραματίζει η δομή του ιπποκάμπου.

Ο ιππόκαμπος αποτελεί μέρος του μεταιχμιακού συστήματος, βρίσκεται στον έσω κροταφικό λοβό (*medial temporal lobe*) και αποτελεί μέρος του αλλοφλοιού (Tatu & Vuillier, 2014; Creutzfeldt, 1995). Είναι γνωστό ότι ο αλλοφλοιός (*allocortex*) αποτελεί το 10% του εγκεφαλικού φλοιού και ο νεοφλοιός (*neocortex*) το υπόλοιπο 90% (Saladin, 2012). Στους ανθρώπους ο ιππόκαμπος αποτελείται από την οδοντωτή έλικα (*dentate gyrus*) και το Αμμώνειο κέρα (*cornu ammonis*). Οι δομές αυτές, στο τελείωμά τους, συνδέονται με την παραϊπποκάμπεια έλικα (*parahippocampal gyrus*) που αποτελεί μέρος του ενδορρινικού φλοιού (*entorhinal cortex*) (Chauhan et. al., 2021).

Ο ιππόκαμπος αποτελεί θεμελιώδη δομή για τη γνωστική λειτουργία του εγκεφάλου, καθώς εμπλέκεται σε ένα εύρος γνωστικών λειτουργιών, όπως η μνημονική επεξεργασία, η μάθηση, η χωρική πλοήγηση και τα συναισθήματα (Chauhan et. al., 2021).

1.1.2 Ο ρόλος του ιπποκάμπου στη νευρογένεση ενηλίκων

Ο ιππόκαμπος διατηρεί την ικανότητα της νευρογένεσης, δηλαδή της δημιουργίας νέων νευρώνων από αρχέγονα κύτταρα (Culig et. al., 2022), σε όλη τη διάρκεια της ζωής του ανθρώπου έως και την όψιμη ενηλικίωση (Abbott & Nigussie, 2019; Erickson et al., 2011a) και η άσκηση φαίνεται να συμβάλλει ιδιαίτερα στη διατήρηση ή ακόμα και ενίσχυση της ικανότητας αυτής.

Η νευρογένεση, στον ενήλικα εγκέφαλο των θηλαστικών, συμβαίνει κατά κύριο λόγο σε δύο περιοχές: στην υποκοκκώδη ζώνη (*subgranular zone*) της οδοντωτής έλικας του ιπποκάμπου και στην υποκοιλιακή ζώνη (*subventricular zone*) των πλάγιων κοιλιών (Kumar et al., 2019; Hagg, 2009). Στους ενήλικες, ως διαδικασία, η νευρογένεση περιλαμβάνει τον πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση των βλαστοκυττάρων (*stem cells*), καθώς και την τελική τους διαφοροποίηση σε

ώριμους νευρώνες. Από τους νέους αυτούς νευρώνες, ορισμένοι αποπίπτουν, ενώ οι υπόλοιποι ενσωματώνονται σε λειτουργικά νευρωνικά δίκτυα (Abbott & Nigussie, 2019; Culig et al., 2022; Pozhilenkova et al., 2017; Kumar et al., 2019). Η ικανότητα αυτή της νευρογένεσης του εγκεφάλου των θηλαστικών φαίνεται να μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας (Ahlenius et al., 2009; Schouten et al., 2012; Cameron & Glover, 2015). Αντίθετα, η ικανότητα της συναπτογένεσης, δηλαδή, της δημιουργίας νέων συνάψεων μέσω των οποίων επιτυγχάνεται η μετάδοση πληροφοριών ή αλλιώς «ώσεων» μεταξύ των νευρώνων (Jin, 2005), εμφανίζει μικρή διαφοροποίηση κατά τη γήρανση στους νεοσχηματιζόμενους νευρώνες του ιπποκάμπου (Isaev et al., 2019; Schouten et al., 2012).

Με την ηλικία, ο συνολικός όγκος του ιπποκάμπου μειώνεται φυσιολογικά (Raz et al., 2005; 2010) περίπου 1 έως 2% ετησίως (Du et al., 2006; Erickson et al., 2011a). Ωστόσο, είναι πιθανό η νευρογένεση στην περιοχή της οδοντωτής έλικας του ιπποκάμπου (Kumar et al., 2019) κατά τη γήρανση να συμβάλλει στη διατήρηση σταθερών επίπεδων του όγκου αυτής, τουλάχιστον έως και τα 65 έτη (Boldrini et al., 2018), καθώς μελέτες δείχνουν ότι ένα επίπεδο νευρογένεσης στην περιοχή αυτή μπορεί να διατηρηθεί ακόμη και ως τη 10^η δεκαετία της ανθρώπινης ζωής (Boldrini et al., 2018; Moreno-Jiménez et al., 2019; Tobin et al., 2019).

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα ευρήματα μελετών που υποστηρίζουν ότι η νευρογένεση στον ιπποκάμπο ενισχύεται όταν το περιβάλλον των ηλικιωμένων ανθρώπων ή ζώων εμπλουτίζεται με ερεθίσματα που προωθούν τη νευρωνική λειτουργία (Du Preez et al., 2022; Culig et al., 2022; Kumar et al., 2019; Boldrini et al., 2018). Παρόμοια, και η άσκηση φαίνεται να αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα ενίσχυσης της νευρογένεσης στην περιοχή του ιπποκάμπου (Ji et al., 2021, Abbott & Nigussie, 2019).

1.1.3 Η επίδραση της άσκησης στις μακροσκοπικές μεταβολές του ιπποκάμπου που επισυμβαίνουν με το γήρας

Κατά το φυσιολογικό γήρας παρατηρείται συρρίκνωση του ιπποκάμπου, όπως δείχνουν μελέτες με τη χρήση της τεχνικής μορφομετρίας ογκοστοιχείων (voxel based morphometry - VBM) (Squarzoni et al., 2018; Sodums & Bohbot, 2020). Η VBM αποτελεί μία νευροαπεικονιστική τεχνική μαγνητικής τομογραφίας (magnetic resonance imaging - MRI) με την οποία απεικονίζεται το εγκεφαλικό παρέγχυμα όπου διαχωρίζεται ανατομικά σε φαιά ουσία, λευκή ουσία και εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) (Mechelli et al., 2005). Η τεχνική αυτή επιτρέπει την ανίχνευση μεταβολών (εστιακών ή συνολικού όγκου) στις 3 αυτές κατηγορίες του εγκεφαλικού ιστού (Whitwell, 2009). Οι μελέτες με VBM έδειξαν ότι σε άτομα της τρίτης ηλικίας η ελάττωση του όγκου της φαιάς ουσίας είναι μεγαλύτερη σε περιοχές όπως ο ιπποκάμπος, η παραϊπποκάμπεια έλικα και εγγύτερες αυτών περιοχές, συγκριτικά με τον βαθμό μείωσης του συνολικού όγκου που

παρατηρείται στον ανθρώπινο εγκέφαλο κατά το φυσιολογικό γήρας (Squarzoni et al., 2018). Οι δομικές αυτές μεταβολές στον όγκο του ιπποκάμπου συνδέονται με μειωμένη γνωστική επίδοση, στοιχείο που, επίσης, παρατηρείται έντονα σε πληθυσμούς της τρίτης ηλικίας (Papp et al., 2014).

Η άσκηση, ως μέσο προώθησης τόσο της σωματικής όσο και της νοητικής λειτουργίας και ευεξίας συλλήβδην, συμβάλλει στην επιβράδυνση των μακροσκοπικών μεταβολών του ιπποκάμπου και των παραϊπποκάμπειων περιοχών που επέρχονται φυσιολογικά με το γήρας, με παρόμοια θετικά αποτελέσματα ακόμα και σε περιπτώσεις νευροεκφυλιστικών παθήσεων. Οι παράγοντες που μεσολαβούν αυτές τις ευεργετικές για τον γηράσκοντα εγκέφαλο επιδράσεις της άσκησης φαίνεται να είναι αρκετοί και αποτελούν σημείο ενδιαφέροντος για τη σύγχρονη έρευνα.

Ειδικότερα, η άσκηση φαίνεται να αναστρέφει τη συρρίκνωση του ιπποκάμπου στους ηλικιωμένους (Erickson et al., 2011b), μέσω μίας πληθώρας μοριακών και κυτταρικών μηχανισμών. Κεντρικό ρόλο στην επίδραση αυτή της άσκησης στον όγκο του ιπποκάμπου φαίνεται να παίζει η προκαλούμενη από την άσκηση αύξηση των επιπέδων του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα (Brain-derived neurotrophic factor – BDNF) (Cotman et al., 2007; Neeper et al., 1995). Μελέτες σε τρωκτικά έδειξαν ότι η αύξηση των επιπέδων του BDNF μεσολαβείται από τον μεταγραφικό παράγοντα CREB (cAMP Response Element-Binding Protein) και τη synapsin I (Vaynman et al., 2004) ή και άλλων παραγόντων, όπως οι NMDA (N-methyl-D-aspartate) υποδοχείς, η ασβεστιο/καλμοδουλίνη πρωτεϊνικής κινάσης II και οι MAP (mitogen-activated protein) κινάσες (Vaynman et al., 2003). Οι παραπάνω επιδράσεις φαίνεται να ενισχύουν, συνακολούθως, και τις γνωστικές λειτουργίες, όπως τη μάθηση και τη μνήμη.

Αντιθέτως, η απουσία της άσκησης στην τρίτη ηλικία πιστεύεται ότι αυξάνει τον κυτταρικό θάνατο στον ιππόκαμπο (Du Preez et al., 2022), όπως και τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας (Du Preez et al., 2022; Geda et al., 2010; Larson et al., 2006), ενώ ο πρόσθιος ιππόκαμπος φαίνεται να είναι πιο ευαίσθητος στην προκαλούμενη από το γήρας ατροφία συγκριτικά με την οπίσθια περιοχή (Raji et al., 2009).

Ωστόσο, η θετική συμβολή της άσκησης στην διατήρηση του όγκου του ιπποκάμπου με την αύξηση της ηλικίας, επιβεβαιώνεται από αρκετές κλινικές μελέτες. Οι Erickson et al. (2011) σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη 120 υγιών ηλικιωμένων ατόμων, υποστήριξαν ότι η αερόβια άσκηση, διάρκειας 1 έτους, είναι ικανή να αυξήσει τον όγκο του πρόσθιου ιπποκάμπου κατά 2%, αντισταθμίζοντας την επαγόμενη από το γήρας απώλεια όγκου (1-2% ετησίως) και οδηγώντας σε βελτίωση της χωρικής μνήμης. Παρομοίως, σε μία μετα-ανάλυση, με δεδομένα από MRI 631 υγιών ενηλίκων, φάνηκε ότι μέσω της άσκησης επιτυγχάνεται αύξηση συνολικά στον όγκο του δεξιού ιπποκάμπου, όπως και στον πρόσθιο ιππόκαμπο και των δύο ημισφαιρίων (Li et al., 2016). Η μετα-ανάλυση των Firth et al. (2018), που περιλάμβανε, μεταξύ άλλων, και 390 υγιείς ηλικιωμένους με μέσο όρο ηλικίας τα 68.5 έτη, υποστήριξε ότι μέσω της άσκησης διατηρείται ο

όγκος του υποκάμπου του αριστερού ημισφαιρίου κατά την τρίτη ηλικία. Ωστόσο, το εύρημα αυτό αποδόθηκε στην αντισταθμιστική και επιβραδυντική επίδραση της άσκησης στην σχετιζόμενη με το γήρας νευροεκφύλιση, παρά σε άμεση αυξητική επίδραση της άσκησης στον υποκάμφο. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και από την πρόσφατη μετα-ανάλυση των Wilckens et al. (2021), όπου εξέτασαν την επίδραση παρεμβάσεων άσκησης -διάρκειας άνω των 6 μηνών και μέτριας έντασης (150 λεπτών εβδομαδιαίως)- σε ηλικιωμένους >65 ετών και φάνηκε να έχει θετικά αποτελέσματα σε επίπεδο συνολικού όγκου του υποκάμπου.

Εκτός από το φυσιολογικό γήρας, η άσκηση φαίνεται να είναι αποτελεσματική στην αύξηση ή/και διατήρηση του όγκου του υποκάμπου με την πάροδο του χρόνου (Loprinzi et al., 2019; Erickson et al., 2009) ακόμα και σε πληθυσμούς της τρίτης ηλικίας ευάλωτους στην ατροφία αυτού, όπως για παράδειγμα σε περιπτώσεις άνοιας (Wilckens et al., 2021).

1.1.4 Η επίδραση της άσκησης κατά το γήρας στους νευροτροφικούς παράγοντες που σχετίζονται με τη δομή του υποκάμπου

Όπως αποδεικνύει η σύγχρονη έρευνα, η άσκηση φαίνεται πως δεν επηρεάζει ισότιμα όλες τις εγκεφαλικές δομές (Erickson et al., 2011b). Μία σειρά μοριακών και βιολογικών αλλαγών πυροδοτούνται στον εγκέφαλο των υγιών ηλικιωμένων, ως επακόλουθα των παρεμβάσεων άσκησης. Οι κυτταρικές αλλαγές που επισυμβαίνουν εντός του υποκάμπου, αφορούν την αύξηση της νευρωνικής διεγερσιμότητας και της ενεργοποίησης δεικτών συναπτικής πλαστικότητας (Loprinzi et al., 2017).

Συγκεκριμένα, έχει φανεί ότι η άσκηση αυξάνει τα επίπεδα νευροτροφικών (neurotrophic factors- NTFs) (Titus et al., 2021; Rasmussen et al., 2009; Wrann et al., 2013), δηλαδή αυξητικών παραγόντων οι οποίοι απαρτίζουν μία μεγάλη οικογένεια μορίων -ως επί το πλείστον πεπτιδίων και πρωτεϊνών- που υποστηρίζουν την ανάπτυξη, τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των νευρώνων (Neeper et al., 1995; Erickson et al., 2010b; Nestler et al., 2009). Έχει επίσης αποδειχθεί η εμπλοκή των NTFs στην ικανότητα νευρογένεσης στην οδοντωτή έλικα (Tartaglia et al., 2001), η οποία και αποτελεί υψίστης σημασίας εγκεφαλική δομή για τον πολλαπλασιασμό των αρχέγονων κυττάρων (Erickson et al., 2011b).

Η αύξηση του όγκου του υποκάμπου, που επιτυγχάνει η άσκηση, έχει συσχετιστεί με υψηλότερα επίπεδα της νευροτροφίνης BDNF στον ορό και το πλάσμα και βελτιωμένη γνωστική λειτουργία (Erickson et al., 2011b; Wang et al., 2019). Ο BDNF φυσιολογικά εντοπίζεται σε αφθονία στον υποκάμφο (Figurov et al., 1996; Leal et al., 2014; Murer et al., 2001), κωδικοποιείται από το γονίδιο BDNF (Jones & Reichardt, 1990; Binder & Scharfman, 2004) και θεωρείται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη νευρογένεση, την ανάπτυξη των δένδριτών (Lee et al., 2001; Benraiss et al., 2001), όπως και στον μηχανισμό της μνήμης (Zoladz et al., 2008;

Bekinschtein, Cammarota & Medina, 2007). Τα επίπεδα του BDNF στον ορό τείνουν να μειώνονται με την αύξηση της ηλικίας (Ziegenhorn et al., 2007; Erickson et al., 2010b) και η μείωση αυτή μπορεί να σχετίζεται με τη συρρίκνωση που παρατηρείται στον ιππόκαμπο του ανθρώπινου εγκεφάλου κατά το γήρας (Erickson et al., 2010b). Επιπλέον, η μείωση του όγκου του ιπποκάμπου έχει σχετιστεί θετικά με ασθενέστερη μνημονική λειτουργία και υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας ή/και νευροεκφυλιστικών νοσημάτων (Erickson et al., 2009; 2010b).

Οι Erickson et al. (2011), μελέτησαν, με τεχνικές νευροαπεικόνισης (MRI εγκεφάλου) και περαιτέρω λειτουργικών δοκιμασιών σε υγιείς ηλικιωμένους (μέσου όρου ηλικίας 67.6 έτη), την επίδραση της αερόβιας άσκησης, διάρκειας 1 έτους, στον όγκο του ιπποκάμπου σε σχέση με τα επίπεδα του BDNF στον ορό. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι μέσω της άσκησης, παράλληλα με την αύξηση στον όγκο του πρόσθιου ιπποκάμπου, αυξάνονται και τα επίπεδα του BDNF στον ορό, όπως και του υποδοχέα του, τυροσίνη κινάση B (tyrosine protein kinase B - trkB). Η αύξηση αυτή φαίνεται να σχετίζεται, ακολούθως, με θετικό αντίκτυπο στις γνωστικές λειτουργίες της μάθησης και της μνήμης. Είναι πιθανό η επίδραση αυτή της άσκησης στα επίπεδα του BDNF στον ιππόκαμπο να υποκινείται ταυτόχρονα και με άλλους μοριακούς μηχανισμούς στον εγκέφαλο κατά την τρίτη ηλικία, όπως για παράδειγμα με διαδικασίες συναπτογέννεσης, αγγειογέννεσης, ή με αλλαγές που επισυμβαίνουν ακόμα και σε επίπεδο γλοίας (Müller et al., 2017).

Εκτός από τον BDNF, η άσκηση επηρεάζει και άλλους νευροτροφικούς και αγγειογενετικούς παράγοντες στον ιππόκαμπο υγιών ηλικιωμένων, όπως ο ενδοθηλιακός αγγειακός αυξητικός παράγοντας (vascular endothelial growth factor - VEGF), ο ινσουλινομιμητικός ή ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας τύπου 1 (Insulin-like growth factor type 1 - IGF-1) και ο αυξητικός παράγοντας C των αιμοπεταλίων (Platelet derived growth factor-C - PDGF-C) (Maass et al., 2016; Voss et al., 2013; Vital et al., 2014). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι κατά το γήρας η μείωση που σημειώνεται στην έκφραση αυτών των παραγόντων τόσο περιφερικά, στον ορό και το πλάσμα, όσο και στο ENY, έχει συσχετιστεί με αλλαγές στη δομή του ιπποκάμπου και συγκεκριμένα με ατροφία, μειωμένη αγγείωση και παροχή αίματος στον ιππόκαμπο και γνωστική έκπτωση (Maass et al., 2016). Ωστόσο, παρά την πληθώρα μελετών σε ζώα -ιδίως σε τρωκτικά-, που επιβεβαιώνουν τις αναφερόμενες συσχετίσεις της άσκησης, τα ευρήματα στην υπάρχουσα βιβλιογραφία που υποστηρίζουν αντίστοιχες επιδράσεις στον ιππόκαμπο του ανθρώπου, και ιδίως κατά την τρίτη ηλικία, παραμένουν περιορισμένα.

Από την άλλη πλευρά, μελέτες σε υγιείς ηλικιωμένους δεν έδειξαν στατιστικώς σημαντικές αυξήσεις, λόγω της άσκησης, στον ορό NTFs, όπως για παράδειγμα των IGF-1, VEGF και BDNF (Maass et al., 2016; Vital et al., 2014). Ενδεικτικά, οι Maass et al. (2016), σε μία παρέμβαση αερόβιας άσκησης διάρκειας 3 μηνών σε 40 υγιείς ενήλικες (ηλικίας 60-77 ετών) δεν βρήκαν

στατιστικώς σημαντική συσχέτιση των επιπέδων του BDNF, VEGF, IGF-1 και PDGF στον ορό με τις αλλαγές του όγκου του ιπποκάμπου λόγω της άσκησης. Παρατήρησαν, ωστόσο, μία ισχυρή αλληλεπίδραση μεταξύ των επιπέδων VEGF και IGF-1. Οι συγκεκριμένοι παράγοντες έχει αποδειχθεί, σε προηγούμενες έρευνες, ότι προάγουν διαδικασίες, όπως η πλαστικότητα και η αγγειογένεση, στη δομή του ιπποκάμπου (Maass et al., 2015; Pereira et al., 2007). Σχετικές μελέτες παρέμβασης σε ενήλικα ποντίκια έδειξαν ότι ο αποκλεισμός/αναστολή του VEGF ή/και του IGF-I στην περιφέρεια, φαίνεται να αναστέλλει τη νευρογένεση που μεσολαβείται από την άσκηση (Fabel et al., 2003; Trejo et al., 2001). Συνεπώς, τα παραπάνω ευρήματα υποδηλώνουν ότι αυξητικοί παράγοντες, όπως ο VEGF ή ο IGF-I, μπορεί να αποτελούν μέρος ενός ρυθμιστικού μηχανισμού στην περιφέρεια (π.χ. στο αίμα) που επηρεάζει ή/και ρυθμίζει τη νευρογένεση ανεξάρτητα από τους μηχανισμούς του ΚΝΣ.

Μία ακόμα σημαντική μεταβολή που επιφέρει η άσκηση στον εγκέφαλο ατόμων της τρίτης ηλικίας, είναι η αύξηση της αιμάτωσης του ιπποκάμπου. Σε περιοχές του ιπποκάμπου, αλλά και του παραϊπποκάμπειου φλοιού, υγιών ηλικιωμένων ατόμων έχει παρατηρηθεί ότι η άσκηση προκαλεί αύξηση της παροχής αίματος προς τον εγκέφαλο ανάλογη με τα επίπεδα της φυσικής κατάστασης του ατόμου (Pereira et al., 2007; Erickson et al., 2011b; Maass et al., 2016; Maass et al., 2015; Müller et al., 2017). Όπως υποστήριξαν οι Maass et al. (2015), από τα ευρήματά τους σε μελέτη παρέμβασης άσκησης 3 μηνών σε δείγμα ηλικιωμένων ατόμων ηλικίας 60-77 ετών, φάνηκε ότι η αγγειοπλαστικότητα (*vascular plasticity*) του ιπποκάμπου μπορεί να ενισχυθεί μέσω της άσκησης, με ανάλογα ενισχυτικές επιδράσεις και στη λειτουργία της μνήμης. Ως «αγγειοπλαστικότητα» ορίζεται η ικανότητα αναδιοργάνωσης της αρχιτεκτονικής του αγγειακού δικτύου λόγω γενετικών ή/και επιγενικών επιδράσεων (Bogorad et al., 2019) και, όπως είναι γνωστό, αυτή η ικανότητα ελαττώνεται με την αύξηση της ηλικίας. Παράλληλα, σύμφωνα με τη σύγχρονη έρευνα, η αυξημένη αιμάτωση του ιπποκάμπου ενισχύει την νευρωνική λειτουργία, προωθώντας την παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών στους νευρώνες της περιοχής (Maass et al., 2016; Erickson et al., 2011b).

Τέλος, οι επιδράσεις της άσκησης σε υγιείς ηλικιωμένους, μέσω των NTFs, φαίνεται να εκτείνονται και σε επίπεδο αντιφλεγμονώδους δράσης. Συγκεκριμένα, η άσκηση φαίνεται πως αυξάνει την έκφραση αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών, αναστέλλει την έκφραση προφλεγμονωδών κυτταροκινών -οι οποίες επηρεάζουν τη μετάδοση νευρωνικών σημάτων- και μειώνει την ενεργοποίηση των κυττάρων της μικρογλοίας (Titus et al., 2021; Svensson et al., 2014). Οι παραπάνω μηχανισμοί μεσολαβούν στη βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών, ως απόρροια της άσκησης σε υγιείς ηλικιωμένους (Cotman et al., 2007; Titus et al., 2021). Ενά τέτοιο παράδειγμα αντιφλεγμονώδους επίδρασης των NTFs αποτελεί ο BDNF, ο οποίος ρυθμίζει την συναπτική διαβίβαση σε περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με τη μνήμη, όπως αυτή του

ιπποκάμπου (Lu et al., 2014; Cowansage, 2010). Ο BDNF, επίσης, έχει φανεί ότι ελαττώνει την έκκριση προ-φλεγμονωδών παραγόντων, όπως για παράδειγμα της ιντερλευκίνης 6 (IL-6), σε ηλικιωμένους ασθενείς με ήπια ή προχωρημένου βαθμού ανοϊκή συνδρομή που συμμετείχαν σε παρεμβάσεις άσκησης (Stigger et al., 2019). Η σύντομη αναφορά στην αντιφλεγμονώδη δράση της άσκησης που γίνεται εδώ αποσκοπεί στον πρώιμο σχηματισμό μίας ολιστικής οπτικής των επιδράσεων που αυτή επιφέρει στον γηράσκοντα εγκέφαλο, ενώ περισσότερες πληροφορίες επ' αυτού θα παρουσιαστούν αναλυτικότερα στο Κεφάλαιο 2 (Ενότητα 2.2).

1.1.5 Η επίδραση της άσκησης στις παραϊπποκάμπειες περιοχές υγιών ηλικιωμένων

Ο παραϊπποκάμπειος φλοιός (*parahippocampal cortex*) καταλαμβάνει ένα διακριτό μέρος του έσω κροταφικού λοβού και αποτελεί μέρος τις παραϊπποκάμπειας έλικας που επικοινωνεί με εγκεφαλικές περιοχές υπεύθυνες για γνωστικές λειτουργίες όπως η μνήμη (λ.χ. ιππόκαμπος) και η οπτική επεξεργασία (λ.χ. ατρακτοειδής φλοιός - *fusiform cortex*) (Aminoff et al., 2013). Το πρόσθιο τμήμα της παραϊπποκάμπειας έλικας αποτελείται από τον περιρινικό φλοιό (*perirhinal cortex*) και τον μεσαίο/πλάγιο ενδορρινικό φλοιό, ενώ το οπίσθιο τμήμα αποτελείται από τον παραϊπποκάμπειο φλοιό (Loprinzi, 2019).

Η παραϊπποκάμπεια έλικα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία της μνήμης εργασίας (*working memory*), καθώς και στην ανάκληση της μνήμης επεισοδίων (Pantel et al., 2003). Εσωτερικά της παραϊπποκάμπειας έλικας οι γνωστικές πληροφορίες επεξεργάζονται εκτενώς. Αφού συλλεχθούν, μέσω του περιρινικού και παραϊπποκάμπειου φλοιού, επεξεργάζονται στον ενδορρινικό φλοιό και από εκεί τελικά φτάνουν στον ιππόκαμπο (Loprinzi, 2019).

Ως προς την επίδραση της άσκησης σε υγιείς ηλικιωμένους, έχει υποστηριχθεί ότι αυτή αυξάνει τον όγκο των παραπάνω εγκεφαλικών δομών (Müller et al., 2017), με θετική επίδραση σε επίπεδο λειτουργικής συνδεσιμότητας των περιοχών εντός των εγκεφαλικών ημισφαιρίων (*interhemispheric functional connectivity*) ή των παραϊπποκάμπειων περιοχών μεταξύ των δύο ημισφαιρίων, ενισχύοντας, τελικά, τη λειτουργία της μνήμης (Ikuta & Loprinzi, 2019).

Η άσκηση έχει, επίσης, συσχετιστεί με αύξηση των επίπεδων νευρωνικής λειτουργίας στην παραϊπποκάμπεια έλικα και τον ενδορρινικό φλοιό υγιών μεσηλικών και ηλικιωμένων ατόμων. Σε μία ενδιαφέρουσα πειραματική μελέτη, μετρήθηκαν τα μοτίβα ενεργοποίησης και απενεργοποίησης του μεταβολισμού γλυκόζης στον εγκέφαλο 26 υγιών ατόμων (ηλικίας 51-73 ετών) σε συνθήκες πραγματικής, αλλά και νοερής βάδισης (*imagined locomotion*), μέσω τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων με χρήση του ραδιοφαρμάκου ^{18}F -FDG (^{18}F -FDG-PET) ή λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (Functional magnetic resonance imaging - fMRI) (La Fougère et al., 2010). Και στις δύο περιπτώσεις (πραγματικής/νοερής βάδισης), οι

αλλαγές που παρατηρήθηκαν στα επίπεδα της γλυκόζης εντοπίζονταν, μεταξύ άλλων περιοχών, και στην παραϊπποκάμπεια έλικα, ιδίως στο οπίσθιο τμήμα της, που αποτελεί σημαντική περιοχή για τον οπτικο-χωρικό προσανατολισμό και την πλοήγηση (Ekstrom et al., 2003).

Η αυξητική επιδράση της άσκησης στον όγκο της φαιάς ουσίας των υγιών ηλικιωμένων ατόμων, όσον αφορά εγκεφαλικές περιοχές επιρρεπείς στον επαγόμενο με το γήρας εκφυλισμό, όπως ο ιππόκαμπος και ο ενδορρινικός φλοιός, φαίνεται ότι μπορεί να είναι μακροχρόνια, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο εμφάνισης γνωστικής έκπτωσης μελλοντικά (Erickson et al., 2010a). Ακόμα, υπάρχουν έρευνες που προτείνουν ότι παρεμβάσεις άσκησης με μεγάλη διάρκεια είναι πιο πιθανό να επάγουν τη νευροπλαστικότητα στον ιππόκαμπο (Niemann et al. 2014b; Erickson et al., 2012).

Συμπερασματικά, η άσκηση φαίνεται να αυξάνει, εν γένει, την πλαστικότητα του ιπποκάμπου και των παραϊπποκάμπειων περιοχών, γεγονός ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της μνήμης και της γενικότερης γνωστικής λειτουργίας κατά την τρίτη ηλικία (Ji et al., 2021). Αξίζει, τέλος, να αναφερθεί ότι εκτός από τη γνωστική λειτουργία των ηλικιωμένων, οι θετικές επιδράσεις της άσκησης -αντίστοιχες των χαρακτηριστικών αυτής (π.χ. ένταση, διάρκεια, συχνότητα, τύπος)- μπορούν να παρατηρηθούν και στη διάθεση, μέσω της ενίσχυσης της λειτουργικής συνδεσιμότητας μεταξύ παραϊπποκάμπειων και κροταφικών περιοχών ή ακόμα μεταξύ του ιπποκάμπου και της πρόσθιας νήσου (Tozzi et al., 2016; Alfini et al., 2020).

1.2 Εγκεφαλικός Φλοιός

Ο εγκεφαλικός φλοιός (*cerebral cortex*) αποτελεί το εξωτερικό περίβλημα των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, εντοπίζεται ακριβώς κάτω από τις μήνιγγες και συνιστά τη φαιά ουσία (Cechetto and Topolovec, 2002; Aloizou et al., 2021). Η φαιά ουσία έχει γκρι χρώμα και απαρτίζεται από τα σώματα 14 με 16 περίπου δισεκατομμυρίων νευρώνων και από τις αμύελες ίνες τους. Αποτελεί το 40% της μάζας του εγκεφάλου (Saladin, 2011) και η αναδιπλωμένη επιφάνειά του δημιουργεί σχισμές και αύλακες, σύμφωνα με τις οποίες γίνεται ο διαχωρισμός του εγκεφάλου σε 4 λοβούς: μετωπιαίος, βρεγματικός, κροταφικός, ινιακός (βάσει αυτών γίνεται και ο καθορισμός των αντίστοιχων φλοιϊκών περιοχών).

Ο εγκεφαλικός φλοιός αποτελεί το μέρος του εγκεφαλικού παρεγχύματος που είναι υπεύθυνο για τη νόηση και εμπλέκεται σε λειτουργίες όπως η μνήμη, η προσοχή, η αντίληψη, οι εκτελεστικές λειτουργίες, η γλώσσα, η συνείδηση κ.ά. (Javed et al., 2023). Οι συνδέσεις του φλοιού με υποφλοιϊκές περιοχές, όπως για παράδειγμα ο θάλαμος και τα βασικά γάγγλια, επιτρέπουν τη μετάδοση και επεξεργασία αισθητηριακών, κινητικών και συνειρμικών πληροφοριών (Javed et al., 2023).

1.2.1 Η επίδραση της άσκησης στον φλοιό του εγκεφάλου υγιών ηλικιωμένων

Κατά τη φυσιολογική γήρανση, ο συνολικός όγκος του εγκεφάλου μειώνεται (ατροφία εγκεφάλου) προοδευτικά από τη μέση ηλικία και έπειτα (Rodrigues et al., 2019; Giorgio et al., 2010). Αξίζει, ωστόσο, να σημειωθεί ότι δεν παρουσιάζουν όλες οι εγκεφαλικές περιοχές τον ίδιο βαθμό ατροφίας. Οι μετωπιαίες περιοχές -σημαντικές για την υποστήριξη των εκτελεστικών λειτουργιών- επιδεικνύουν μεγαλύτερη ευαισθησία στις αλλοιώσεις που παρατηρούνται με την πάροδο της ηλικίας (Cabral et al., 2019; Fjell and Walhovd, 2010).

Οι αυξητικές επιδράσεις της άσκησης σε δομές του εγκεφαλικού φλοιού αποτελούν πεδίο ενδιαφέροντος για τη σύγχρονη ερευνητική κοινότητα κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Τα ευεργετικά οφέλη της άσκησης που παρατηρούνται σε λειτουργικό επίπεδο οφείλονται κυρίως σε δομικές αλλαγές που επισυμβαίνουν σε επιμέρους περιοχές του φλοιού, όπως για παράδειγμα σε δομές του μετωπιαίου λοβού (Frost et al., 2022). Σε μία μελέτη ανασκόπησης οι Batouli και Saba (2017) υποστήριζαν ότι η άσκηση μπορεί να επηρεάσει το 82% του συνολικού όγκου της φαιάς ουσίας (των δομών, δηλαδή, του εγκεφαλικού φλοιού). Κατά συνέπεια, στην αύξηση του όγκου της φαιάς ουσίας μπορεί να αποδοθεί τουλάχιστον ένα μέρος της νευροπροστατευτικής δράσης της άσκησης (Frost et al., 2022; Reiter et al., 2015).

Ειδικότερα, μελέτες παρέμβασης άσκησης σε υγιείς ηλικιωμένους έδειξαν, με τη χρήση MRI, μείωση της προκαλούμενης από το γήρας απώλειας του εγκεφαλικού όγκου (Rodrigues et al., 2019) σε περιοχές όπως ο μετωπιαίος, ο κροταφικός και ο βρεγματικός λοβός (Raji et al., 2024; 2016; Ruscheweyh et al., 2011; Colcombe et al., 2003). Παρόμοια αποτελέσματα έχουν δείξει και απεικονιστικές μελέτες σε ηλικιωμένα άτομα με Ήπια Γνωστική Διαταραχή (Mild Cognitive Impairment - MCI), στα οποία η άσκηση φαίνεται να προκαλεί αύξηση του όγκου σε δομές όπως η νήσος, η πρόσθια κεντρική έλικα, το προσφηνοειδές λόβιο, το οπίθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου, καθώς και σε περιοχές του άνω και κάτω μετωπιαίου φλοιού (Reiter et al., 2015).

Οι Frost et al. (2022) σε μία πρόσφατη μελέτη παρέμβασης σε 98 υγιείς ηλικιωμένους (μεταξύ 60-80 ετών), εξέτασαν τη συσχέτιση της ικανότητας του καρδιαγγειακού και αναπνευστικού συστήματος να παρέχει οξυγόνο στους μύες κατά τη διάρκεια παρατεταμένης σωματικής δραστηριότητας (*cardiorespiratory fitness* - CRF) με την αύξηση του όγκου της φαιάς ουσίας μετωπιαία, μέσω ενός προγράμματος ελλειπτικής ποδηλασίας διάρκειας 6 μηνών και συχνότητας 50 λεπτών για 2 φορές την εβδομάδα. Οι συμμετέχοντες προπονήθηκαν σύμφωνα με δύο ξεχωριστά πρωτόκολλα αυτορρυθμιζόμενης έντασης (μέτρια και υψηλή), σε στατικό ποδήλατο με εργόμετρο. Οι επιδόσεις τους μετρήθηκαν με τον υπολογισμό του μέγιστου ρυθμού πρόσληψης ή κατανάλωσης οξυγόνου που μπορεί να επιτευχθεί κατά τη διάρκεια της σωματικής άσκησης (VO_{2peak}) και η μέτρηση του όγκου της φαιάς ουσίας στις περιοχές ενδιαφέροντος (Regions of

Interest - ROIs) των μετωπιαίων λοβών έγινε με MRI. Οι παραπάνω μετρήσεις έγιναν σε 3 διακριτές φάσεις, πριν την παρέμβαση, ακριβώς μετά τους έξι μήνες του προγράμματος και 18 μήνες μετά. Η συσχέτιση της CRF μετά την παρέμβαση και του όγκου της φαιάς ουσίας μετωπιαία φάνηκε να είναι θετική, με τα ποσοστά στον όγκο της φαιάς ουσίας να αυξάνονται ανάλογα με τα επίπεδα της πρώτης. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ανάμεσα στις επιδόσεις των 2 ομάδων (μέτριας και υψηλής έντασης άσκησης), ενώ οι αυξήσεις του όγκου εντοπίστηκαν στον δεξιό μετωπιαίο λοβό, τον συμπληρωματικό κινητικό φλοιό δεξιά και την ευθεία έλικα (*gyrus rectus*) αμφοτερόπλευρα.

Παρόμοια, μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη σε δείγμα 59 υγιών ηλικιωμένων (ηλικίας 60-79 ετών) έδειξε αύξηση του συνολικού όγκου της φαιάς ουσίας, όπως αυτή μετρήθηκε με MRI, μετά από αερόβια άσκηση συχνότητας 3 προπονήσεων εβδομαδιαίως και διάρκειας 6 μηνών (Colcombe et al., 2006). Οι περιοχές με τις μεγαλύτερες αλλαγές στον όγκο τους ήταν κυρίως ο φλοιός της έλικας του προσαγωγίου (πρόσθιος ραχιαίος), η συμπληρωματική κινητική περιοχή και η μέση μετωπιαία έλικα (*middle frontal gyrus*) αμφοτερόπλευρα και δευτερευόντως, η πλαγιο-ραχιαία περιοχή της δεξιά κάτω μετωπιαίας έλικας και η ραχιαία πλευρά του αριστερού άνω κροταφικού λοβού. Οι δομές αυτές (που εντοπίζονται στο μετωπιαίο και κροταφικό τμήμα του φλοιού) εμπλέκονται σε ανώτερες γνωστικές λειτουργίες, όπως στον έλεγχο της προσοχής και τις διεργασίες της μνήμης, και φαίνεται να εμφανίζουν ατροφία κατά τη γήρανση. Σημασία έχει, ακόμα, να αναφερθεί ότι στην παρούσα μελέτη φάνηκε πως μετά την παρέμβαση αερόβιας άσκησης μειώθηκε σημαντικά η πιθανότητα εμφάνισης ατροφίας στις περιοχές της έλικας του προσαγωγίου (πρόσθιο τμήμα) και της συμπληρωματικής κινητικής περιοχής (42.1%), στη δεξιά άνω κροταφική έλικα (33.7%) και στη δεξιά μέση μετωπιαία έλικα (27.2%).

Τις αλλαγές της φαιάς ουσίας σε επίπεδο συνολικού όγκου μετά από παρεμβάσεις εκγύμνασης υποστήριξαν, επίσης, δύο πρόσφατες μεγάλες μελέτες των Raji et al. (2024) και Brown et al. (2022) από την ίδια βάση δεδομένων (UK Biobank), με δείγμα συμμετεχόντων 10.125 (ηλικιών 19-97) και 10.083 ατόμων (>50 ετών) αντίστοιχα. Συγκεκριμένα, οι αναλύσεις των Raji et al. (2024) σε τομογραφίες MRI έδειξαν αύξηση στα επίπεδα του συνολικού όγκου της φαιάς ουσίας που ήταν ανάλογη με τα επίπεδα της άσκησης (μέτρια έως υψηλής έντασης/3-4 ημέρες εβδομαδιαίως), ενώ παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και η μελέτη των Brown et al. (2022), αλλά μόνο για τους συμμετέχοντες αρσενικού φύλου. Επιπρόσθετα, οι Neves et al. (2023) παρατήρησαν σε μία μελέτη παρέμβασης άσκησης (μέτριας έως υψηλής έντασης) σε 45 υγείς ενήλικες (60-70 ετών) που ασκούσαν πάνω από 150 λεπτά εβδομαδιαίως -που αποτελεί και τη συνιστώμενη κατώτατη διάρκεια άσκησης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Bull et al., 2020)-, αυξημένα επίπεδα όγκου σε 39 εγκεφαλικές περιοχές. Συνολικά, φάνηκε να ενισχύονται θετικά ο όγκος της

φαιάς ουσίας του φλοιού, των μετωπιαίων, κροταφικών και βρεγματικών λοβών, της παρεγκεφαλίδας, όπως και ο συνολικός όγκος του εγκεφάλου (*whole brain volume*).

Αντίθετα με τις προηγούμενες μελέτες, μελέτες μετα-ανάλυσης και συστηματικής ανασκόπησης δεν υποστηρίζουν την αύξηση του όγκου του εγκεφάλου υγιών ηλικιωμένων, τουλάχιστον ως άμεση επίδραση των παρεμβάσεων άσκησης, και προτείνουν ότι είναι πιθανό να εμπλέκονται άλλοι μηχανισμοί, μικρομοριακοί μηχανισμοί ή/και μεταβολές σε επίπεδο λειτουργικών δικτύων, η εμφάνιση των οποίων προηγείται χρονολογικά (Gogniat et al., 2021; Hvid et al., 2021). Οι Hvid et al. (2021) εξέτασαν την επίδραση της άσκησης (διάρκειας 3-12 μηνών) στον συνολικό όγκο της φαιάς ουσίας σε 1.662 ηλικιωμένους υγιείς ή ευάλωτους σε νευροεκφυλιστικές και ψυχιατρικές παθήσεις πληθυσμούς (MCI ή Νόσο Alzheimer, σχιζοφρένεια, πολλαπλή σκλήρυνση και μείζονα κατάθλιψη). Τα ευρήματα δεν ήταν ομοιογενή για όλους τους πληθυσμούς που μελετήθηκαν, ενώ οι περισσότερες μελέτες έδειξαν ουδέτερα αποτελέσματα με μικρό ή μη στατιστικά σημαντικό αντίκτυπο της άσκησης στον όγκο της φαιάς ουσίας.

Εκτός από την επίδραση της άσκησης στον φλοιό του εγκεφάλου, μελέτες έχουν δείξει ότι η άσκηση μπορεί να ενισχύσει ή να διατηρήσει τον όγκο υποφλοιϊκών δομών, όπως τον όγκο του θαλάμου και των βασικών γαγγλίων, σε υγιείς πληθυσμούς της τρίτης ηλικίας (Seider et al., 2016; Nagamatsu et al., 2016; Niemann et al., 2014a).

Συμπερασματικά, ο ρόλος της άσκησης (κυρίως η μέτρια και υψηλής έντασης) φαίνεται ότι μπορεί τόσο να διατηρήσει όσο και να αυξήσει τα επίπεδα του όγκου της φαιάς ουσίας του εγκεφάλου κατά την τρίτη ηλικία (Neves et al., 2023; Holloway et al., 2019; Varma et al., 2016; Erickson et al., 2010a; Colcombe et al., 2006), δρώντας ενισχυτικά σε τοπικό, αλλά και συνολικό επίπεδο. Η εστίαση της σύγχρονης έρευνας στις επιδράσεις της άσκησης σε συγκεκριμένες δομές του εγκεφάλου αποτελεί μία προσέγγιση υψίστης σημασίας τόσο για τη διερεύνηση των εμπλεκόμενων νευροπροστατευτικών μηχανισμών όσο και για τον σαφέστερο προσδιορισμό των γνωστικών λειτουργιών που, εν τέλει, φαίνεται να ευεργετούνται.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΜΕΣΟΛΑΒΟΥΝ ΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ ΑΤΟΜΩΝ

2.1 Νευροτροφικοί παράγοντες και νευροτροφίνες

Οι νευροτροφικοί παράγοντες (neurotrophic factors - NTFs) αποτελούν πολυπεπτιδικούς αυξητικούς παράγοντες, σημαντικούς για τη μετάδοση του νευρωνικού σήματος και το μακροπρόθεσμο σχηματισμό συνάψεων μεταξύ των νευρώνων του εγκεφάλου (McPhee et al., 2020). Οι NTFs είναι μία ευρεία κατηγορία βιομορίων που απαρτίζεται, μεταξύ και άλλων, από τις νευροτροφίνες (Neurotrophins - NTs), την οικογένεια αυξητικών παραγόντων που προέρχονται από νευρογλοιακά κύτταρα (Glial cell line-derived neurotrophic factor - GDNF), την οικογένεια των νευροτροφικών κυτταροκινών (όπως ο ακτινοειδής νευροτροφικός παράγοντας - Ciliary neurotrophic factor - CNTF και η ιντερλευκίνη-6 - IL-6), την οικογένεια των IGF και των αυξητικών παραγόντων μεταμόρφωσης βήτα (Transforming growth factor - TGF-β) (Skaper, 2018; MCPhee et al., 2020; Nestler et al., 2009).

Οι NTs αποτελούν μία ιδιαίτερα σημαντική υποκατηγορία των NTFs, καθώς ρυθμίζουν την επιβίωση και τον κυτταρικό θάνατο, την ανάπτυξη και τη λειτουργία των νευρώνων στο ΚΝΣ και Περιφερικό Νευρικό Σύστημα (ΠΝΣ) (Lee et al., 2001; Huang and Reichardt, 2001). Ειδικότερα, όσον αφορά τη λειτουργία των νευρώνων, οι NTs εμπλέκονται στις διαδικασίες της συναπτογένεσης και της συναπτικής πλαστικότητας, στη νευρογένεση (ιδιαίτερα στη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των νέων κυττάρων), στην προστασία από τραυματισμούς ή βλάβες, όπως και στην αξονική καθοδήγηση -δηλαδή τον μηχανισμό μέσω του οποίου οι νευρώνες κατευθύνουν τους νευράξονες τους να φτάσουν στους νευρώνες-στόχο τους (McPhee et al., 2020; Palasz et al., 2020, Teng and Hempstead, 2004; Tucker, 2002). Η τελευταία αυτή λειτουργία είναι πολύτιμη για το νευρικό σύστημα, διότι ρυθμίζει τη διαδικασία της ανάπτυξης των νευραξόνων (Zang et al., 2021).

Οι NTs αποτελούν πρωτεΐνες που προσδένονται εκλεκτικά σε δύο κατηγορίες διαμεμβρανικών υποδοχέων: της οικογένειας των κινασών της τυροσίνης (Tyrosine kinase - Trk) TrkA, TrkB και TrkC και του νευροτροφικού υποδοχέα p75 (p75 neurotrophin receptor - p75NTR) (Skaper, 2018; Teng and Hempstead, 2004; Pan et al., 1998). Στην οικογένεια των NTs ανήκουν: ο BDNF, ο αυξητικός παράγοντας των νευρών (Nerve growth factor - NGF), η νευροτροφίνη-3 (NT-3) και η νευροτροφίνη-4/5 (NT-4/5) (Nestler et al., 2009; Teng and Hempstead, 2004).

Οι NTs στα θηλαστικά συντίθενται κυρίως στο ΚΝΣ, έχουν παρατηρηθεί ωστόσο και στο ΠΝΣ, συγκεκριμένα σε μη νευρωνικά κύτταρα, όπως τα T και B λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα, τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λεία και σκελετικά μυϊκά κύτταρα (Pedersen, 2019;

Nakahashi et al., 2000; Kerschensteiner et al., 1999). Οι NTs απελευθερώνονται στον εγκέφαλο, από δομές όπως ο ιππόκαμπος, ο φλοιός του μετωπιαίου λοβού, ο μέσος εγκέφαλος, η αμυγδαλή, ο υποθάλαμος, το ραβδωτό σώμα, η γέφυρα και ο προμήκης μυελός (Tapia-Arancibia et al., 2008; Murer et al., 2001). Εντοπίζονται, ακολούθως, στον εγκέφαλο, στο αίμα, αλλά και σε ιστούς εκτός του ΚΝΣ, για παράδειγμα στα αισθητικά γάγγλια και τους αισθητικούς νευρώνες, όπως και στα κύτταρα Schwann (McPhee et al., 2020; Palasz et al., 2020; Chan et al., 2001). Τα επίπεδα τους προσδιορίζονται στο ολικό αίμα, στον ορό αλλά και το πλάσμα, με σκοπό τον υπολογισμό των αντίστοιχων επιπέδων τους στον εγκέφαλο (Naegelin et al., 2018; Klein et al., 2011; Poduslo and Curran, 1996).

Ως πρωτεΐνες, οι 4 νευροτροφίνες που παρατηρούνται στους ανθρώπους, BDNF, NGF, NT-3 και NT-4/5, κωδικοποιούνται από συγκεκριμένα γονίδια (Maisonpierre et al., 1991; Freeman et al., 2004; Huang and Reichardt, 2001). Άτομα με συγκεκριμένους πολυμορφισμούς -δηλαδή με παραλλαγές στην αλληλουχία των βάσεων του DNA (Singh and Kulathinal, 2013)- στα γονίδια που εμπλέκονται στη σύνθεση και στην έκκριση των παραπάνω NTs (όπως για παράδειγμα τα γονίδια Val66Met και NTRK3), ενδέχεται να παρουσιάζουν δομικές αλλαγές ή/και μειωμένες γνωστικές λειτουργίες (McPhee et al., 2020), γεγονός που υποδηλώνει τον καίριο διαμεσολαβητικό ρόλο των NTs στη συνολική καλή λειτουργία του ανθρώπινου εγκεφάλου.

2.1.1 Ο ρόλος των νευροτροφικών παραγόντων στην εκφύλιση του εγκεφάλου που σχετίζεται με την ηλικία

Κατά το φυσιολογικό γήρας, η ικανότητα της νευροπλαστικότητας φαίνεται να τροποποιείται σημαντικά (Burke and Barnes, 2006). Διαδικασίες της συναπτικής πλαστικότητας, όπως για παράδειγμα η μακροπρόθεσμη ενδυνάμωση (long-term potentiation - LTP) και η μακροπρόθεσμη καταστολή (long-term depression - LTD), οι οποίες μεσολαβούν τις γνωστικές διαδικασίες (π.χ. μάθηση, μνήμη κ.ά.), παρουσιάζουν έκπτωση λόγω του γήρατος (Islam et al., 2017; Pang and Lu, 2004). Η LTP αποτελεί μία διαδικασία, μέσω της οποίας οι συνδέσεις μεταξύ των νευρώνων καθίστανται πιο μόνιμες, ως επακόλουθο μεταβολών σε επίπεδο συνάψεων, και προκύπτει από την επαναλαμβανόμενη, υψηλής συχνότητας διέγερση μεταξύ των νευρώνων (Citri and Malenka, 2008). Αντίθετα, η LTD αποτελεί μία εξαρτώμενη από τη νευρωνική δραστηριότητα μείωση της αποτελεσματικότητας των συνάψεων, η οποία διαρκεί ώρες ή και περισσότερο, έπειτα από ένα μακρύ ερέθισμα με μοτίβο (Malenka and Bear, 2004).

Μελέτες υποστηρίζουν τον ρόλο των BDNF και NGF στην LTP στον εγκέφαλο, η οποία εμπλέκεται στον σχηματισμό αναμνήσεων και συγκεκριμένων μοτίβων κοινωνικών συμπεριφορών (Leal et al., 2014; Panja and Bramham, 2014; Branchi et al., 2004; Alleva and Santucci, 2001; Spedding and Gressens, 2008). Είναι, λοιπόν, πιθανό, εκτός από τις δομικές, οι

λειτουργικές μεταβολές που παρατηρούνται κατά το γήρας, όπως η γνωσιακή έκπτωση, να σχετίζεται με μεταβολές των επιπέδων των NTs. Για παράδειγμα, στην οδοντωτή έλικα του υποκάμπου η επαγόμενη από τον BDNF LTP φαίνεται να εξασθενεί κατά τη γήρανση, με συνακόλουθες επιπτώσεις και στη μνήμη (Rex et al., 2006; Schaaf et al., 2001; Hwang et al., 2006; Hattiangady et al., 2005). Επιπλέον, με την αύξηση της ηλικίας τα επίπεδα των NTs (π.χ. του BDNF) παρουσιάζουν σημαντική μείωση στο ΚΝΣ και περιφερικά στο πλάσμα και τον ορό (Islam et al. 2017; Oh et al., 2016; Erickson et al., 2010b; Tapia-Arancibia et al., 2008; Ziegenhorn et al., 2007; Lommatzsch et al., 2005). Οι Oh et al. (2016), σε μία μελέτη νεκροτομικού υλικού σε δείγμα 209 υγιών ατόμων (16–96 ετών) και σε ενήλικα ποντίκια, έδειξαν ότι τα μειωμένα επίπεδα του mRNA του BDNF και του TrkB υποδοχέα του, κατά τη γήρανση, σχετίζονται με μεταβολές στις (διεγερτικές και ανασταλτικές) συνάψεις του προμετωπιαίου φλοιού. Παρόμοια, η μελέτη των Webster et al. (2002) σε νεκροτομικό υλικό έδειξε ότι τα επίπεδα του BDNF μεταβάλλονται από την βρεφική ηλικία (2,5 μήνες) έως τα 86 έτη και μειώνεται η έκφραση του υποδοχέα TrkB του BDNF στην περιοχή του πλαγιοραχιαίου μετωπιαίου φλοιού. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι ο προμετωπιαίος φλοιός αποτελεί μία καίρια εγκεφαλική δομή για τη ρύθμιση των ανώτερων λειτουργιών, όπως η μνήμη εργασίας, και εμπλέκεται στη ρύθμιση του συναισθήματος (Friedman and Robbins, 2022).

Εκτός από τον μετωπιαίο λοβό και τον ιππόκαμπο, ο BDNF φαίνεται ότι με την ηλικία ελαττώνεται και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου. Ειδικότερα, η βιβλιογραφική ανασκόπηση των Islam et al. (2017) αναφέρει τη μείωση έκφρασης του BDNF, σε επίπεδο πρωτεΐνης και RNA, σε περιοχές του μετωπιαίου, βρεγματικού και κροταφικού φλοιού και στη δομή του ιπποκάμπου. Οι Manna et al. (2015) αναφέρουν την ελάττωση, με την αύξηση της ηλικίας, του BDNF στη δομή της αμυγδαλής. Η μελέτη αυτή έγινε με τη χρήση της απεικονιστικής τεχνικής μαγνητικής δεσμιδογραφίας (Diffusion Tensor Imaging – DTI) σε δείγμα 120 υγιών ατόμων (18-76 ετών), όπου στην ομάδα των ηλικιωμένων συμμετεχόντων (60-76 ετών) παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων του BDNF στο πλάσμα, μείωση του όγκου της αμυγδαλής του αριστερού ημισφαιρίου και αύξηση του σήματος MD (mean diffusivity - MD) στον αριστερό ιππόκαμπο. Τα παραπάνω ευρήματα συνηγορούν σε μία αντισταθμιστική δράση του BDNF με σκοπό την εξισορρόπηση των μικρο- και μακροσκοπικών αλλαγών, που προκαλεί το γήρας, στην αμυγδαλή και τον ιππόκαμπο.

Η μεταβολή των επιπέδων των NTs με το γήρας στον ανθρώπινο εγκέφαλο φαίνεται πως συνδέεται με την έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών που παρατηρείται κατά την τρίτη ηλικία. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη 4.463 ηλικιωμένων ατόμων (65-97 ετών) -οι 827 εκ των οποίων (18%) εμφάνιζαν MCI-, μετρήθηκαν τα επίπεδα του BDNF στον ορό σε σχέση με τις γνωστικές λειτουργίες και τον κίνδυνο εμφάνισης MCI (Shimada et al., 2014). Τα επίπεδα του BDNF στον ορό φάνηκε ότι ελαττώνονταν με την αύξηση της ηλικίας και στα δύο φύλα, ενώ συσχετίστηκαν

με χαμηλότερη επίδοση στις δοκιμασίες αξιολόγησης των γνωστικών λειτουργιών (συγκεκριμένα της μακροπρόθεσμης μνήμης και της ταχύτητας επεξεργασίας), αλλά και την παρουσία MCI. Τα ευρήματα αυτά θα μπορούσαν, ενδεχομένως, να αποδοθούν στις αλλαγές που επιφέρει το γήρας στη δομή του ιπποκάμπου (Erickson et al., 2010b) -γνωστή για την εμπλοκή της στις διεργασίες της μνήμης-, όπου ο BDNF υπάρχει φυσιολογικά σε μεγάλες συγκεντρώσεις (Wetmore et al., 1990).

Αρκετές μελέτες δείχνουν, επίσης, τη συσχέτιση των NTFs με νευροεκφυλιστικές παθήσεις, όπως για παράδειγμα με τις νόσους Alzheimer, Parkinson, Huntington και την Πλαγία Αμυοτροφική Σκλήρυνση (Azman and Zakaria, 2022; Dawbarn and Allen, 2003; Schaub et al., 2002). Η μη επαρκής τροφοδότηση των νευρώνων με BDNF και άλλους νευρο-αυξητικούς παράγοντες που ευοδώνουν τη συναπτική πλαστικότητα, ή ακόμα και αλλαγές στους υποδοχείς των NTFs, μπορεί να ερμηνεύσει εν μέρει την εμφάνιση ορισμένων νευροεκφυλιστικών παθήσεων (Azman and Zakaria, 2022; Palasz et al., 2020; Siegel and Chauhan, 2000). Καθώς οι NTFs επηρεάζουν την κυτταρική επιβίωση και διεγερσιμότητα των νευρώνων, είναι δυνατό να δράσουν προστατευτικά έναντι της εγκεφαλικής φθοράς (λόγω ηλικίας ή νευροεκφυλιστικής πάθησης). Μελέτες σε ηλικιωμένα τρωκτικά που έλαβαν γονιδιακή θεραπεία είχαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα (Cao et al., 2021; Palasz et al., 2020; Tuszynski et al., 2005; Wyman et al., 1999).

2.1.2 Η επίδραση της άσκησης στη λειτουργία των νευροτροφικών παραγόντων κατά τη γήρανση

Οι μεταβολές που εμφανίζονται στον εγκέφαλο με το γήρας, επηρεάζοντας τη δομή του εγκεφάλου και τις νοητικές λειτουργίες, δύνανται να τροποποιηθούν μέσω εξωτερικών/περιβαλλοντικών επιδράσεων (Weyh et al., 2020; Mora et al., 2007) και οι νευροτροφικοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε αυτό. Ένας από αυτούς τους εξωγενείς παράγοντες είναι και η άσκηση, μέσω της οποίας παρατηρείται αύξηση των επιπέδων των NTFs στο ΚΝΣ και βελτίωση στη συνολικότερη υγεία του εγκεφάλου.

Όπως έχει υποστηριχθεί, και οι 3 μορφές άσκησης (αερόβια, με αντιστάσεις και ο συνδυασμός) είναι ικανές αυξήσουν τα επίπεδα των NTFs (για παράδειγμα των BDNF, IGF-I, NT-3 και NT-4/5) στον εγκέφαλο και στο νωτιαίο μυελό. Η επίδραση της άσκησης στα επίπεδα των NTFs στο ΚΝΣ φαίνεται ότι επισυμβαίνει άμεσα μέσω της νευρωνικής δραστηριότητας ή έμμεσα μέσω της απελευθέρωσης των μυοκινών από τους σκελετικούς μυς (Hvid et al., 2021). Οι μυοκίνες, (π.χ. καθεψίνη B, IL-6, ιρισίνη) αποτελούν μία κατηγορία κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων και μεταφέρονται μέσω του αίματος στο ΕΝΥ και τον εγκέφαλο, με συνακόλουθη αύξηση των επιπέδων του BDNF (Zunner et al., 2022; Severinsen and Pedersen, 2020). Η άσκηση φαίνεται να έχει θετικές επιδράσεις, εν συνόλω, στα επίπεδα των κυτταροκινών (αντι- ή προ- φλεγμονωδών)

και μειώνει τη φλεγμονή στο ΚΝΣ (*neuroinflammation*), η οποία αποτελεί και το κοινό χαρακτηριστικό των νευροεκφυλιστικών παθήσεων (Hvid et al., 2021; Severinsen and Pedersen, 2020).

Οι Marinus et al. (2019) ανέλυσαν τα αποτελέσματα από 18 μελέτες παρέμβασης άσκησης σε υγιείς ηλικιωμένους (>60 ετών), στις οποίες μετρήθηκαν τα επίπεδα του BDNF στον ορό ή στο πλάσμα μετά από 3 μορφές προπόνησης: αερόβια, με αντιστάσεις και συνδυασμός. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης τους έδειξαν ότι η άσκηση με αντιστάσεις και η συνδυαστική άσκηση (αντιστάσεις και αερόβια) είχαν θετική επίδραση στα επίπεδα του BDNF, ενώ η αερόβια άσκηση από μόνη της δε φάνηκε να είχε αντίστοιχα αποτελέσματα. Παρόμοια, οι Walsh et al. (2016), που μελέτησαν τα επίπεδα των NTFs στον ορό ως άμεση απόκριση της άσκησης, έδειξαν ότι μία μόλις προπόνηση δύναμης (*strength training*) είναι αρκετή για να αυξήσει τα επίπεδα του BDNF στο αίμα. Η αύξηση των επιπέδων του BDNF στο αίμα, μετά την άσκηση μπορεί να αποδοθεί στη επαγόμενη από την άσκηση θρομβοκυττάρωση, αυξημένες δηλαδή συγκεντρώσεις αιμοπεταλίων λόγω κινητοποίησης τους από τη σπλήνα, τα οποία περιέχουν BDNF. Πράγματι, 15-30 λεπτά μετά τη διακοπή της προπόνησης, τα αιμοπετάλια όπως και τα επίπεδα του BDNF στο περιφερικό αίμα επέστρεψαν στις αρχικές τους -πριν από την παρέμβαση- τιμές (Walsh et al., 2016).

Μία ακόμα ενδιαφέρουσα μελέτη παρέμβασης αερόβιας άσκησης (βάδιση, μέτριας έντασης) για 12 μήνες έγινε σε 90 υγιή άτομα ηλικίας 55-80 και έδειξε μία θετική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και των τιμών του BDNF στον ορό μετά την παρέμβαση για τους συμμετέχοντες >65 ετών. Παράλληλα, τα ευρήματα των αναλύσεων τους υπέδειξαν τη μεσολάβηση του BDNF στις εκτελεστικές λειτουργίες, για τα ηλικιωμένα άτομα >70 ετών (Leckie et al., 2014).

Ο BDNF δεν αποτελεί αδίκως μία από τις πιο καλά μελετημένες νευροτροφίνες σε συνάρτηση με την άσκηση, αφού εμπλέκεται στη λειτουργία του νευρικού συστήματος και ιδιαίτερα σε σημαντικές διαδικασίες, όπως η νευρογένεση, η συναπτογένεση, η αγγειογένεση και η γλοιογένεση (*gliogenesis*) (Hvid et al., 2021). Η επαγόμενη από την άσκηση αύξηση του BDNF μπορεί να αποδοθεί στην αύξηση της αιματικής ροής στον εγκέφαλο, σε αλλαγές στην κυκλοφορία ορμονών (π.χ. IGF, νορεπινεφρίνη) που μπορεί να αυξάνουν τη σύνθεση mRNA του BDNF, ή σε μείωση του όγκου του αίματος, ως συνέπεια της απώλειας νερού κατά την άσκηση (Dinoff et al., 2017).

Δεν είναι ακόμη γνωστό αν τα επίπεδα του BDNF στο αίμα είναι ενδεικτικά των επιπέδων της συγκεκριμένης νευροτροφίνης στον εγκέφαλο, καθώς παραμένει αμφιλεγόμενη η ικανότητα διαπερατότητας του ανθρώπινου αιματοεγκεφαλικού φραγμού (blood-brain barrier - BBB) από τον BDNF (Wang and Holsinger, 2018). Έχει προταθεί ότι εάν ο BDNF δύναται πράγματι να διαπεράσει τον BBB, αυτό ενδέχεται να αφορά τον ελεύθερο BDNF που βρίσκεται στο πλάσμα.

Η συγκέντρωση του BDNF στον ορό είναι ~300 φορές υψηλότερη από εκείνη στο πλάσμα, καθώς ο BDNF στον ορό φυσιολογικά αποθηκεύεται στα αιμοπετάλια (Pan et al., 1998). Από την άλλη πλευρά, εφόσον ο BDNF μπορεί, πράγματι, να διαπεράσει τον BBB, οι αυξημένες συγκεντρώσεις του στο αίμα μπορούν να αποτελούν βάσιμη ένδειξη της αντίστοιχα αυξημένης παραγωγής αυτού στον εγκέφαλο (Klein et al., 2011).

Άλλες μελέτες παρέμβασης που εξέτασαν τις επιδράσεις της αερόβιας άσκησης στον εγκέφαλο υγιών ηλικιωμένων (με γενικό μέσο όρο ηλικίας περίπου τα 67 έτη), μέτρησαν τις μεταβολές στα επίπεδα των νευτροφικών παραγόντων BDNF, IGF, VEGF και IL-6 (Behrendt et al., 2021; Maass et al., 2016; Voss et al., 2013). Οι Behrendt et al. (2021) παρατήρησαν εκτός από την αύξηση στα βασικά επίπεδα του BDNF αύξηση και της IL-6 στον ορό, ενώ ο IGF-1 μειώθηκε. Επιπλέον, οι Maass et al. (2016), έδειξαν μία θετική σχέση ανάμεσα στις μειωμένες τιμές του IGF-I μετά την παρέμβαση και την αύξηση του όγκου του ιπποκάμπου. Οι Voss et al., (2013) δεν βρήκαν στατιστικώς σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα των BDNF, IGF και VEGF μετά την παρέμβαση της άσκησης. Παρατηρήθηκε, ωστόσο, συσχέτιση των αυξημένων συγκεντρώσεων των παραπάνω αυξητικών παραγόντων στον ορό πριν την έναρξη της παρέμβασης με την αυξημένη νευρωνική δραστηριότητα (*λειτουργική συνδεσιμότητα*) στον κροταφικό λοβό, μεταξύ της παραϊπποκάμπειας έλικας και της μέσης κροταφικής έλικας αμφοτερόπλευρα, όπως αυτή ανιχνεύτηκε με MRI.

Οι νευρο-αυξητικοί παράγοντες της οικογένειας IGF είναι γνωστό ότι εμπλέκονται στον μεταβολισμό και στη διατήρηση της ομοιόστασης, στην αγγειογένεση και στην αναδιαμόρφωση των αγγείων (*vascular remodeling*) (Lopez-Lopez et al., 2004), παράγοντες που μπορεί να ερμηνεύσουν τη μεσολάβηση των IGF στην αυξημένη εγκεφαλική αιμάτωση. Τα αποτελέσματα των ερευνών για την επίδραση της άσκησης στα επίπεδα του IGF και την ενίσχυση της νευροπλαστικότητας του εγκεφάλου είναι αντικρουόμενα. Τα χαμηλά επίπεδα του IGF-1 περιφερικά στο αίμα όπως και στον εγκέφαλο έχουν συσχετιστεί τόσο με το γήρας όσο και με αρκετές νευροεκφυλιστικές παθήσεις, ενώ έχει, ακόμα, υποστηριχθεί ότι η αναστολή του IGF-1 σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, αύξηση της διάρκειας ζωής και επιβράδυνση της προοδευτικότητας της νόσου Alzheimer (Piriz et al., 2011). Η σωματική άσκηση έχει φανεί να συμβάλλει στην ενίσχυση της κυτταρικής σηματοδότησης του IGF-1 στους νευρώνες σε υγιείς ηλικιωμένους (Cassilhas et al., 2007) και υπερήλικες ευπαθών ομάδων (Angulo et al., 2020). Ακόμα, τα αυξημένα λόγω της άσκησης επίπεδα του IGF-1 προτείνεται ότι μεσολαβούν στην πρόληψη ή την αντιστάθμιση της γνωστικής έκπτωσης που σχετίζεται με τη γήρανση και τη νόσο Alzheimer σε πειραματικά μοντέλα με ηλικιωμένα τρωκτικά (Trejo et al., 2007; Carro et al., 2005; 2006). Αντιθέτως, τα ευρήματα των Behrendt et al. (2021) και Maass et al. (2016) έδειξαν μειωμένα επίπεδα του IGF-1 στον ορό των ηλικιωμένων ατόμων μετά την ολοκλήρωση της προπονητικής παρέμβασης (αερόβια άσκηση με διάρκεια 3 μήνες). Κατά τη

διάρκεια και μετά την άσκηση, τα επίπεδα του IGF-1 μεταβάλλονται ταχέως και, κατά συνέπεια, οι επιδράσεις στο αγγειακό σύστημα του εγκεφάλου και τη νευρωνική λειτουργία του ιπποκάμπου φαίνεται να είναι παροδικές (Maass et al., 2016). Ωστόσο, περισσότερη έρευνα είναι αναγκαία για την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών που πυροδοτούν ή αναστέλλουν τη συγκεκριμένη νευροτροφή σε συνάρτηση με τη σωματική άσκηση.

Ένας ακόμα νευρο-αυξητικός παράγοντας που έχει φανεί να σχετίζεται με τις επιδράσεις της άσκησης στον εγκέφαλο υγιών ηλικιωμένων, είναι ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας. Ο VEGF αποτελεί μία πρωτεΐνη, η έκφραση της οποίας επάγεται από την υποξία και από ορισμένες κυτταροκίνες, όπως οι ιντερλευκίνες (interleukin-IL) IL-1, IL-6, IL-8, η ογκοστατίνη M και ο TNF- α (Holmes et al., 2007). Ο VEGF εκφράζεται σε πολλά είδη κυττάρων και ιστών, συμπεριλαμβανομένων των λείων και σκελετικών μυών, των ενδοθηλιακών κυττάρων, των μακροφάγων και των κυττάρων της γλοίας (Nicolini et al., 2021). Διεγείρει τον σχηματισμό των αιμοφόρων αγγείων και εμπλέκεται στις διαδικασίες της αγγειογένεσης, του σχηματισμού των οστών, της ομοιόστασης, της επούλωσης από τραύματα και της ανάπτυξης εν γένει (Duffy et al., 2011). Ο VEGF διαπερνά τον BBB (όπως και ο IGF-I) και θεωρείται ότι ευοδώνει τη νευρογένεση σε δομές του εγκεφάλου, όπως για παράδειγμα ο ιππόκαμπος (Nicolini et al., 2021), ενώ, παράλληλα, έχει συσχετιστεί με βελτίωση στις γνωστικές λειτουργίες (Adams and Alitalo, 2007; During and Cao, 2006).

Σε μία συστηματική ανασκόπηση των Vital et al. (2014), οι συγγραφείς αναζήτησαν στη βιβλιογραφία τα ευρήματα μελετών παρέμβασης άσκησης (οξείας/μακροχρόνιας) στα επίπεδα του VEGF σε υγιείς ή ηλικιωμένους (>60 ετών) με κάποιου είδους αρτηριακή πάθηση. Από τις μελέτες που αναλύθηκαν, οι 4 εξ' αυτών έδειξαν αύξηση στις συγκεντρώσεις του VEGF στο αίμα, ενώ οι υπόλοιπες 6 δεν έδειξαν κάποιου είδους μεταβολές στα επίπεδα του VEGF με την άσκηση. Οι ομάδες των ηλικιωμένων με υψηλές τιμές του VEGF, είχαν ήδη κάποια εγκατεστημένη παθολογία σχετιζόμενη με δυσλειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος, γεγονός που υποδηλώνει τον καίριο ρόλο της σωματικής άσκησης στην διέγερση μοριακών μηχανισμών οι οποίοι προωθούν την αγγειογένεση. Το τελευταίο υποστήριξαν και οι Song et al. (2024), σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση της επίδρασης της σωματικής άσκησης στους βιοδείκτες που σχετίζονται με την αγγειογένεση, όπου βρήκαν αυξημένες συγκεντρώσεις του VEGF στο αίμα μετά την παρέμβαση αερόβιας άσκησης, σε υγιείς ενήλικες και ηλικιωμένους ηλικίας >50 ετών.

Μελέτες έχουν γίνει, επίσης, σχετικά με την επίδραση της άσκησης στα επίπεδα των NTs, και ιδιαίτερα του BDNF, σε γηριατρικούς ασθενείς με νευροεκφυλιστικές, νευροψυχιατρικές ή μεταβολικές παθήσεις (De Melo Coelho et al., 2012; Baker et al., 2010; Laske et al., 2010). Οι De Melo Coelho et al. (2012) σε μία συστηματική ανασκόπηση μελέτησαν τις επιδράσεις της σωματικής άσκησης στα επίπεδα του BDNF στο αίμα, σε υγιείς και μη ηλικιωμένους.

Υποστήριξαν ότι η άσκηση αυξάνει τα επίπεδα του BDNF και οδηγεί σε βελτίωση της γνωστικής επίδοσης, αντισταθμίζει τη γνωστική εξασθένηση, βελτιώνει την πνευματική υγεία και λειτουργεί νευροπροστατευτικά έναντι της νευροεκφύλισης στον εγκέφαλο των ηλικιωμένων ατόμων. Αυτή η νευροπροστατευτική δράση βασίζεται, εκτός από τη σύνθεση και απελευθέρωση των νευροτροφινών, και σε άλλες βιολογικές επιδράσεις της άσκησης, για παράδειγμα στη ρύθμιση της εναπόθεσης του αμυλοειδούς-β, τη μείωση της φλεγμονής του νευρικού συστήματος και την ενίσχυση της κυκλοφορίας του αίματος στον γηράσκοντα εγκέφαλο (De La Rosa et al., 2020).

Τα πρωτόκολλα άσκησης που ακολουθήθηκαν στις μελέτες παρέμβασης, που αναφέρθηκαν, συνολικά, παραπάνω, παρουσιάζουν ποικιλομορφία. Επομένως, γίνεται αντιληπτό ότι δεν είναι εύκολο να καθοριστούν συγκεκριμένες κατευθυντήριες γραμμές, με τα ιδανικά χαρακτηριστικά της σωματικής άσκησης (μορφή, ένταση, διάρκεια) που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν καθολικά, με στόχο τις βέλτιστες τιμές των NTFs για τον γηράσκοντα εγκέφαλο. Εντούτοις, η μέτρια με υψηλής έντασης άσκηση φαίνεται να είναι η πιο αποδοτική.

Εν κατακλείδι, οι νευροτροφίνες αποτελούν μοριακούς μηχανισμούς που εμπλέκονται σε διαδικασίες της νευροπλαστικότητας του εγκεφάλου. Η καλύτερη κατανόηση του διαμεσολαβητικού τους ρόλου στις θετικές επιδράσεις της άσκησης σε δομικό και λειτουργικό επίπεδο στον ανθρώπινο εγκέφαλο μπορεί να αποδειχθεί σημαντική για τη βελτιστοποίηση παρεμβάσεων, με σκοπό την ενίσχυση τόσο της φυσικής κατάστασης όσο και της γνωστικής επίδοσης των ηλικιωμένων ατόμων.

2.2 Φλεγμονή του νευρικού συστήματος

Η φλεγμονή αποτελεί έναν φυσιολογικό προστατευτικό μηχανισμό του νευρικού συστήματος, ο οποίος ενεργοποιείται με σκοπό τη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού, σε περιπτώσεις μόλυνσης, βλάβης ή τραυματισμού (Medzhitov et al., 2010). Η φλεγμονή μεσολαβείται από αλλαγές σε ιστούς, για παράδειγμα στα κύτταρα του ανοσοποιητικού και τα αιμοφόρα αγγεία, καθώς και μεταβολές σε μοριακούς παράγοντες, όπως πρωτεΐνες, κυτταροτοκίνες, λιπίδια και μεταγραφικούς παράγοντες (Barnabei et al., 2021; Roe, 2020; Serhan et al., 2008; Abbas et al., 2009). Ενώ η οξεία φλεγμονή φαίνεται να έχει θεραπευτική δράση, η μακροχρόνια φλεγμονή του νευρικού συστήματος μπορεί να προκαλέσει βλάβες που σχετίζονται με τη γήρανση και τη νευροεκφύλιση (Dugan et al., 2023).

Οι κυτταροκίνες, που αποτελούν μία ευρεία κατηγορία μικρών πρωτεϊνών του κυκλοφορικού συστήματος, σχετίζονται άμεσα με τις διαδικασίες της νευροφλεγμονής. Στις κυτταροκίνες ανήκουν οι ιντερλευκίνες (Interleukin – IL), οι ιντερφερόνες (Interferon), οι λεμφοκίνες, οι χημειοκίνες και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (Tumor necrosis factor - TNF) (Fard et al., 2022). Οι κυτταροτοκίνες διαχωρίζονται σε προφλεγμονώδεις (π.χ. TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-

12) και αντιφλεγμονώδεις (π.χ. IL-4, IL-10), εκφράζονται τόσο κεντρικά όσο και περιφερικά στο νευρικό σύστημα και ο λειτουργικός τους ρόλος στη ρύθμιση της δραστηριότητας του ανοσοποιητικού συστήματος -και κατ' επέκταση της νευροφλεγμονής- είναι καθοριστικής σημασίας (Elenkov et al., 2005). Έχει φανεί ότι η μεσολάβηση τους στην πυροδότηση ή/και διατήρηση των νευροφλεγμονωδών αποκρίσεων του ανοσοποιητικού συστήματος σχετίζεται με διαδικασίες όπως η νευρογένεση και η νευροπλαστικότητα, ωστόσο μειώνεται σταδιακά με την αύξηση της ηλικίας (Fard et al., 2022). Η βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη συμβολή των παραγόντων αυτών σε μηχανισμούς της νευροπλαστικότητας διέπει, ακολούθως, τις γνωστικές διαδικασίες, όπως είναι η μάθηση, η μνήμη και οι εκτελεστικές λειτουργίες (Stenfors et al., 2017).

2.2.1 Η φλεγμονή του νευρικού συστήματος κατά το γήρας

Η μειωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος διευκολύνει την εμφάνιση της φλεγμονής στο ΚΝΣ και ΠΝΣ, όπως συμβαίνει σε αυτοάνοσα νοσήματα, λοιμώξεις, παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος, κακοήθεις όγκους και νευροεκφυλιστικές διαταραχές (Mohapatra et al., 2023; Soysal et al., 2020; Furman et al., 2019). Επιπλέον, η απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος φαίνεται να σχετίζεται με μείωση της λειτουργίας κάποιων εγκεφαλικών περιοχών, όπως για παράδειγμα του μετωπιαίου φλοιού και του ιπποκάμπου (Ferrucci and Fabbri, 2018). Συνολικά, η απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος φαίνεται ότι συμβάλλει στην ατροφία/εκφύλιση του εγκεφάλου, καθώς και στη γνωστική έκπτωση που παρατηρείται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις και στο γήρας (Fard et al., 2022; Tegeler et al., 2016; Trollor et al., 2012).

Το γήρας χαρακτηρίζεται από ένα εύρος βιολογικών μεταβολών, όπως η κυτταρική γήρανση (*cellular senescence*), το αυξημένο οξειδωτικό στρες, η μειωμένη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος και η υπερδιέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος (Tangestani Fard and Stough, 2019). Στο φυσιολογικό γήρας παρατηρείται μία μακροχρόνια αύξηση της έκφρασης των επιπέδων φλεγμονωδών και προφλεγμονωδών δεικτών στο αίμα (ορό ή πλάσμα), όπως για παράδειγμα των IL-1, TNF-α, IL-6, IL-1β, INF-γ, C-reactive protein (CRP), TGF-β, του αμυλοειδούς και του ινωδογόνου (Ferrucci and Fabbri, 2018; Franceschi et al., 2000). Το φαινόμενο αυτό, των συστηματικά, δηλαδή, αυξημένων επιπέδων φλεγμονής που οφείλεται στη γήρανση, ορίζεται στα αγγλικά ως «inflammaging», προερχόμενο από τις λέξεις inflammation (=φλεγμονή) και aging (=γήρανση).

Κατά το γήρας, η εμφάνιση φλεγμονής (*inflammaging*) και τα επίπεδα των κυτταροκινών σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα στα ηλικιωμένα άτομα (Puzianowska-Kuźnicka et al., 2016; Franceschi and Campisi, 2014; Varadhan et al., 2013). Συγκεκριμένα, κατά τη γήρανση παρατηρείται αυξημένη απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροτοκινών από τα

κύτταρα, όπως IL-6, TNF-α και CRP και αύξηση των επιπέδων αυτών στο κυκλοφορικό σύστημα (Angulo et al., 2020). Η απορρύθμιση στην έκφραση των κυτταροκινών έχει συνδεθεί με την εμφάνιση παθήσεων σχετικών με το γήρας (π.χ. καρδιαγγειακές παθήσεις, καρκίνος, φλεγμονή του νευρικού συστήματος, ρευματοειδής αρθρίτιδα) και αποδίδεται σε διαταραχή του ισοζυγίου οξειδωτικών-ανταγωγικών παραγόντων, σε αυτοφαγία και γήρανση των κυττάρων (Rea et al., 2018).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη των Sayed et al. (2021), οι οποίοι μελέτησαν τα μοτίβα των βιοδεικτών του ανοσοποιητικού συστήματος που εκδηλώνονται στη συστηματική (χρόνια) φλεγμονή λόγω της γήρανσης σε 1.001 άτομα ηλικίας 8-96 ετών και δημιούργησαν ένα «ρολόι» ενδεικτικό των φλεγμονωδών επιδράσεων της γήρανσης. Ανάμεσα σε 50 κυτταροκίνες, χημειοκίνες (Chemokine - CXC) και αυξητικούς παράγοντες που μελετήθηκαν, η CXCL9 (CXC ligand 9) -η έκφραση της οποίας μεσολαβείται από την INF-γ- αποδείχθηκε ο σημαντικότερος βιοδείκτης της χρόνιας φλεγμονής κατά τη γήρανση, ο οποίος και σχετίζεται με τη «γήρανση» της καρδιάς και την ανεπιθύμητη αναδιαμόρφωση της και, εν γένει, με την έκπτωση της λειτουργίας του καρδιαγγειακού συστήματος (Yang et al., 2023; Shamsi et al., 2023).

2.2.2 Η επίδραση της άσκησης στη φλεγμονή του νευρικού συστήματος κατά τη γήρανση

Ο ρόλος της άσκησης στη μείωση των επιπέδων φλεγμονής του νευρικού συστήματος έχει αποτελέσει σημείο ενδιαφέροντος για τη σύγχρονη ερευνητική κοινότητα, καθώς έχει αποδειχθεί ότι, μέσω της κατάλληλης παρέμβασης, η φλεγμονή στα ηλικιωμένα άτομα, υγιή ή μη (π.χ. άτομα με χρόνιες παθήσεις), μπορεί να προληφθεί ή να αναστραφεί (Garatachea et al., 2015; Gleeson et al., 2011; Woods et al., 2006).

Η τακτική άσκηση βελτιώνει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος σε άτομα της τρίτης ηλικίας, βελτιστοποιώντας τα επίπεδα της ανοσολογικής απόκρισης και μειώνοντας τη χρόνια φλεγμονή (Assar et al., 2022). Συγκεκριμένα, η άσκηση προωθεί την ενεργοποίηση αντιφλεγμονωδών κυτταρικών πληθυσμών (όπως ρυθμιστικών T λεμφοκυττάρων και M2 μακροφάγων), ενώ παράλληλα, ρυθμίζει την έκφραση προ-φλεγμονωδών κυττάρων (π.χ. μακροφάγα M1 και κύτταρα Th17), τα οποία εμπλέκονται στην παθογένεση πολλών ασθενειών που σχετίζονται με το γήρας (Pedersen, 2017; Gleeson et al., 2011). Επίσης, η άσκηση μειώνει τις συγκεντρώσεις των γηρασμένων κυττάρων (*senescent immune cells*) του ανοσοποιητικού, όπως γηρασμένα T λεμφοκύτταρα και NK-κύτταρα (natural killer cells) -τα οποία συμβάλλουν στην ανάπτυξη της νευροφλεγμονής-, και προάγει την αντικατάσταση των γηρασμένων κυττάρων από νέα (*immune cell turnover*), με θετικό αντίκτυπο στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (Gjevestad et al., 2015; Peake et al., 2017).

Η σχέση της σωματικής άσκησης με τη θετική ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος θεωρείται πως είναι «δοσοεξαρτώμενη» (Garatachea et al., 2015; Garber et al., 2011), δηλαδή, ότι εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά της άσκησης (είδος, ένταση, συχνότητα, διάρκεια) αλλά και από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων (π.χ. ηλικία, φύλο, ύπαρξη ή όχι ασθένειας κλπ.) (Sallam and Laher, 2016). Ενδεικτικά, έρευνες υποστηρίζουν ότι η άσκηση μέσω αντιστάσεων συμβάλλει στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και των επιπέδων φλεγμονής σε ηλικιωμένα άτομα, μέσω της μείωσης στην έκφραση του TFN- α στους σκελετικούς μύες, περιορίζοντας έτσι τις αλλοιώσεις σε επίπεδο μυών που επιφέρει το φυσιολογικό γήρας (Sardeli et al., 2018; Gomes et al., 2017). Άλλοι ερευνητές προτείνουν ότι η προπόνηση μέσω αερόβιας άσκησης είναι πιο αποδοτική στην ομαλοποίηση των βιοδεικτών της νευροφλεγμονής σε ηλικιωμένους πληθυσμούς, καθώς οδηγεί σε μείωση των προφλεγμονωδών δεικτών TNF- α , IL-6 και CRP και αύξηση της αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-10 στο αίμα (Zheng et al., 2019; El-Kader and Al-Shreef, 2018; Colbert et al., 2004). Η ρύθμιση των επιπέδων των κυτταροκινών φαίνεται ότι μεσολαβείται από την ενεργοποίηση σηματοδοτικών μονοπατιών, όπως του Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B) ή της Mitogen-activated protein kinases (MAPK), καθώς και από την επαγωγή παραγόντων μεταγραφής όπως του Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) ή του Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ) (Garatachea et al., 2015; Radom-Aizik et al., 2014; Gleeson et al., 2011).

Η ρύθμιση της έκφρασης των κυτταροκινών, μέσω της άσκησης, στο γηράσκον εγκεφαλικό παρέγχυμα είναι εμφανής και σε γηριατρικούς ασθενείς (όπου παρατηρείται «συσσώρευση» μηχανισμών σχετικών με τη γήρανση), γεγονός που υπογραμμίζει τη σημασία της σωματικής άσκησης στον περιορισμό των επιβλαβών συστημικών και κυτταρικών μεταβολών που εκδηλώνονται κατά το γήρας. Μία ενδιαφέρουσα μετα-ανάλυση των Khalafi et al. (2023) μελέτησε την επίδραση 3 ειδών άσκησης (αερόβια, με αντιστάσεις και συνδυασμός) στα επίπεδα των βιοδεικτών φλεγμονής σε 1.898 ηλικιωμένους (67-90 ετών) υγιείς ή άτομα με χρόνιες παθήσεις (παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη, ρευματοειδή αρθρίτιδα, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, γνωστική εξασθένηση, νόσο Alzheimer και καρκίνο του προστάτη). Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι μετά από παρεμβάσεις άσκησης, διάρκειας 6 εβδομάδων έως 12 μηνών και συχνότητας προπονήσεων 2-5 φορές την εβδομάδα, μειώθηκαν τα επίπεδα των IL-6, TNF- α και CRP. Συγκεκριμένα, στους ηλικιωμένους με χρόνιες παθήσεις φάνηκε μείωση στα επίπεδα της IL-6 έπειτα από συνδυαστική άσκηση και του TNF- α έπειτα από αερόβια άσκηση, καθώς και μείωση στα επίπεδα της CRP έπειτα από άσκηση με αντιστάσεις ανεξαρτήτως της κατάστασης υγείας. Καθώς είναι γνωστή η εμπλοκή των παραπάνω προφλεγμονωδών κυτταροκινών και της CRP σε παθολογικές καταστάσεις που

σχετίζονται με τη γήρανση (Sethi and Hotamisligil, 2021; Kang et al., 2019; Zaaroura et al., 2023; Sproston and Ashworth, 2018), η ομαλοποίηση των επιπέδων τους μέσω της άσκησης μπορεί να φανεί μία αποτελεσματική στρατηγική πρόληψης ή/και αντιστάθμισης της φλεγμονής σε πληθυσμούς της τρίτης ηλικίας. Παρόμοια, η μετα-ανάλυση των Wang et al. (2023) που περιλάμβανε 2.557 υγιή άτομα (ηλικίας 21-86 ετών) έδειξε ότι η μακροπρόθεσμη σωματική άσκηση (>12 εβδομάδες), μέτριας έντασης και συχνότητας 3 ή περισσότερων προπονήσεων εβδομαδιαίως, είναι ικανή να μειώσει τα επίπεδα των IL-6, TNF-α και CRP στο πλάσμα ή τον ορό. Οι θετικές επιδράσεις της άσκησης, όπως υποστηρίζονται από τα ευρήματα των παραπάνω μελετών, είναι πιθανό, να ωφελούν περισσότερο τα ηλικιωμένα άτομα στα οποία και παρατηρείται αυξημένη νευροφλεγμονή κατά τη γήρανση.

Γενικότερα, η σωματική άσκηση μέτριας έντασης θεωρείται ότι έχει αντιφλεγμονώδη δράση στο νευρικό σύστημα (Paolucci et al., 2018), ενώ αντίθετα, η υψηλής έντασης άσκηση φαίνεται να πυροδοτεί περισσότερο προφλεγμονώδεις μηχανισμούς (de Lucas et al., 2014; Lindsay et al., 2015).

Συμπερασματικά, η άσκηση προωθεί την καλή λειτουργία και δραστηριότητα των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, καθιστώντας τον οργανισμό πιο ανθεκτικό απέναντι σε πιθανές λοιμώξεις και βλάβες που οφείλονται σε νευροφλεγμονή που σχετίζεται με το γήρας. Με την σωματική άσκηση πυροδοτείται μία ισχυρή ανοσοποιητική απόκριση, η οποία συμβάλλει στη ρύθμιση της φλεγμονής του νευρικού συστήματος και τη διατήρηση της ομοιόστασης των ιστών κατά την τρίτη ηλικία, σε υγιείς πληθυσμούς ή/και άτομα με χρόνιες παθήσεις (Simpson et al., 2020; 2015; Gleeson et al., 2011).

2.3 Η επίδραση της άσκησης στο οξειδωτικό στρες που παρατηρείται κατά τη γήρανση

Η αντιφλεγμονώδης δράση της σωματικής άσκησης στο νευρικό σύστημα μεσολαβείται και από άλλες επιδράσεις αυτής, όπως από την αντι-οξειδωτική της δράση (Assar et al., 2022; Sallam and Laher, 2016; Bouzid et al., 2015). Όπως είναι γνωστό, η φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες αποτελούν τους κυριότερους μηχανισμούς της γήρανσης που αυξάνονται στο νευρικό σύστημα με την ηλικία και μοιράζονται κοινά σηματοδοτικά μονοπάτια (Sallam and Laher, 2016).

Με την αύξηση της ηλικίας διαταράσσεται η μιτοχονδριακή δραστηριότητα, η οποία είναι υπεύθυνη για την παροχή ενέργειας στα κύτταρα, γεγονός που συμβάλλει στην έκπτωση των αντιοξειδωτικών μηχανισμών του οργανισμού και την ενίσχυση του οξειδωτικού στρες (Guo et al., 2023; Miwa et al., 2022). Παράλληλα, παρατηρείται αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (Reactive oxygen species - ROS), δηλαδή υποπροϊόντων του κυτταρικού μεταβολισμού, στους σκελετικούς μύες και σε άλλα όργανα, όπως η καρδιά, το ήπαρ, ο εγκέφαλος και τα νεφρά

(Sallam and Laher, 2016). Τα ROS μπορεί να λειτουργούν ως δεύτεροι αγγελιοφόροι, επηρεάζοντας διάφορες φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού, ωστόσο, οι αυξημένες ενδοκυττάριας συγκεντρώσεις τους σχετίζονται με βλάβες μακρομορίων (π.χ. λιπίδια, πρωτεΐνες, νουκλεϊκά οξέα και ειδικά DNA), με αποτέλεσμα την ενίσχυση της νευροφλεγμονής (Ungvari et al., 2018).

Στον αντίποδα, η σωματική άσκηση φαίνεται να προωθεί τη μιτοχονδριακή «βιογένεση» (*mitochondrial biogenesis*) και λειτουργία, να ενισχύει τις διαδικασίες μεταβολισμού και παραγωγής ενέργειας και να μειώνει την παραγωγή των ROS, οδηγώντας σε μείωση του οξειδωτικού στρες και ομαλοποίηση των επιπέδων οξειδοαναγωγής εντός των κυττάρων κατά τη γήρανση (Robinson et al., 2017; Gomes et al., 2012; Lanza and Nair, 2009). Ακόμα, αυξάνει τα επίπεδα των ενδογενών αντιοξειδωτικών στα κύτταρα (π.χ. υπεροξειδική δισμουτάση, καταλάση, υπεροξειδάση της γλουταθειόνης), τα οποία απομακρύνουν τις ελεύθερες ρίζες και ρυθμίζουν την δραστηριότητα των ROS, οδηγώντας σε μείωση της κυτταρικής βλάβης (Bouزيد et al., 2015). Επιπροσθέτως, με την αύξηση των ενδογενών αντιοξειδωτικών, η άσκηση συμβάλλει στην προστασία των βιομορίων, όπως DNA, πρωτεϊνών και λιπιδίων, από τις οξειδωτικές βλάβες και τη φλεγμονή, ενώ, παράλληλα, ενισχύει τη διέγερση επιδιορθωτικών πρωτεϊνών και ενζύμων, υπεύθυνων για τη διατήρηση της κυτταρικής ομοιόστασης και ανθεκτικότητας (για παράδειγμα, των Heat shock proteins - HSPs, των πρωτεοσωμάτων, της Oxoguanine DNA glycosylase (OGG1) και της Uracil DNA glycosylase (UDG), καθώς και της τελομεράσης) (Sallam and Laher, 2016; Radak et al., 2005; Jackson, 2009).

2.4 Επιγενετικές επιδράσεις της άσκησης κατά το γήρας

Οι επιγενετικές μεταβολές σε επίπεδο DNA διαμορφώνουν τη σχέση μεταξύ του περιβάλλοντος, του ανθρώπινου τρόπου ζωής και των γονιδίων (Tammen, Friso and Choi, 2013; Sanchis-Gomar et al., 2012). Η άσκηση φαίνεται να επάγει επιγενετικές τροποποιήσεις στο ανθρώπινο γονιδίωμα (δηλαδή το σύνολο του γενετικού υλικού ενός οργανισμού, αποτελούμενο από τα γονίδια και το μη-κωδικοποιητικό DNA), με αποτέλεσμα την άμβλυνση των αλλοιώσεων που σχετίζονται με τις διαδικασίες της γήρανσης (Pareja-Galeano et al., 2014; Sanchis-Gomar et al., 2012).

Τόσο η άσκηση με αντιστάσεις όσο και η αερόβια άσκηση φαίνεται πως επάγουν επιγενετικούς μηχανισμούς, όπως η μεθυλίωση του DNA (βιολογική διαδικασία κατά την οποία προστίθενται ομάδες μεθυλίου στο DNA και ως αποτέλεσμα ελέγχει τη δομή της χρωματίνης και την έκφραση γονιδίων), οι τροποποιήσεις των ιστονών και η έκφραση μικρών μη-κωδικοποιητικών μορίων RNA (microRNAs - miRNAs) σε ένα ευρύ φάσμα ιστών, όπως οι μύες, ο εγκέφαλος και το καρδιαγγειακό σύστημα (Lin et al., 2022; Ntanasis-Stathopoulos et al., 2013; Pareja-Galeano et al., 2014; Barrès et al., 2012; Kaliman et al., 2011). Οι ιστόνες αποτελούν πρωτεΐνες πλούσιες σε

αμινοξέα, όπως η λυσίνη και η αργινίνη, που εντοπίζονται στα χρωμοσώματα και συμβάλλουν τόσο στη διατήρηση της μορφής τους όσο και στον έλεγχο της δραστηριότητας των γονιδίων (Sabari et al., 2016). Οι τροποποιήσεις, επομένως, των ιστονών επηρεάζουν τη δομή της χρωματίνης και συμβάλλουν στην έκφραση των γονιδίων (Li, 2021). Οι παραπάνω επιγενετικοί μηχανισμοί επηρεάζουν την έκφραση γονιδίων, η οποία μεσολαβείται από τη δράση πρωτεϊνών που προσκολλώνται σε περιοχές του DNA αναστέλλοντας ή επάγοντας την έκφραση γονιδίων (Dupont et al., 2009).

Επιγενετικοί μηχανισμοί εμπλέκονται και στις διαδικασίες γήρανσης και παθογένεσης ορισμένων ασθενειών σχετικών με το γήρας, όπως για παράδειγμα σε χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα, αθηροσκλήρωση, διαβήτης τύπου II), στην οστεοπόρωση, στην εμφάνιση καρκίνου και στις νευροεκφυλιστικές παθήσεις (Ntanasis-Stathopoulos et al., 2013; Zhang et al., 2022; Kaliman et al., 2011; Sanchis-Gomar et al., 2012). Κατά τη γήρανση, παρατηρείται ένα γενικευμένο μοτίβο ανώμαλης μεθυλίωσης του DNA στους ανθρώπινους ιστούς, το οποίο προκαλεί «αστάθεια» του γονιδιώματος. Για παράδειγμα, παρατηρείται μείωση του δινουκλεοτιδίου 5-μεθυλδεοξυκυτιδίνη που φυσιολογικά προκύπτει από τη μεθυλίωση των αλληλουχιών δινουκλεοτιδίων κυτοσίνης-γουανίνης (δινουκλεοτίδια CpG) και τα επίπεδα του σχετίζονται με τη γονιδιακή έκφραση (Fuke et al., 2004; Tra et al., 2002). Έχει αποδειχθεί ότι η σωματική άσκηση μπορεί να αυξάνει τη μεθυλίωση του DNA, προκαλώντας τροποποιήσεις των ιστονών σε ιστούς όπως οι σκελετικοί μύες (McGee et al., 2009). Ενδεικτικά, αερόβια άσκηση διάρκειας έξι μηνών φαίνεται ότι μπορεί να μεταβάλλει τη μεθυλίωση του DNA ολόκληρου του γονιδιώματος στους σκελετικούς μυες και τον λιπώδη ιστό, επηρεάζοντας άμεσα τη διαδικασία της λιπογένεσης (Denham et al., 2013).

Οι Nakajima et al. (2010) σε μία μελέτη παρέμβασης που περιλάμβανε συνολικά 436 άτομα (153 άτομα 40-87 ετών και 34 νεαρά άτομα 18-22 ετών με καθιστική ζωή και 230 άτομα 41-86 ετών στην ομάδα παρέμβασης) μελέτησαν την επίδραση της άσκησης (περπάτημα υψηλής έντασης, για 6 μήνες, 3.9 ± 1.2 ημέρες/εβδομάδα, 52.2 ± 18.5 λεπτά/ημέρα) στα επίπεδα μεθυλίωσης του γονιδίου ASC (Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain) στο DNA του περιφερικού αίματος, σε συνάρτηση με την ηλικία. Το γονίδιο ASC κωδικοποιεί την αντίστοιχη πρωτεΐνη (ASC ή Pycard) η οποία είναι απαραίτητη στην ενεργοποίηση της κασπάσης-1, ως απόκριση σε διάφορα σήματα που σχετίζονται με ασθένεια ή φλεγμονή, αλλά και στην έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών (Schroder and Tschopp, 2010). Εξετάζοντας τη μεθυλίωση των δινουκλεοτιδίων CpG στο γονίδιο ASC, βρήκαν ότι η μεθυλίωση του γονιδίου ελαττώνεται με την αύξηση της ηλικίας και η έκφραση του ASC αυξάνεται κατά τη γήρανση. Το πιο σημαντικό τους εύρημα, ωστόσο, ήταν ότι στους ηλικιωμένους της ομάδας παρέμβασης φάνηκε αύξηση των επιπέδων μεθυλίωσης του ASC μέσω

επιγενετικής ρύθμισης στην έκφραση του συγκεκριμένου γονιδίου μετά τους 6 μήνες βάδισης. Οι επιγενετικές τροποποιήσεις στην έκφραση του γονιδίου ASC, ως επακόλουθα της άσκησης, και η συνεπαγόμενη ρύθμιση των επιπέδων προφλεγμονωδών κυτταροκινών (τα οποία αυξάνονται κατά τη γήρανση), φαίνεται πως εμπλέκονται στα νευροπροστατευτικά οφέλη της άσκησης.

Κατά το γήρας, παρουσιάζονται δομικές και λειτουργικές αλλοιώσεις στα αγγεία, οι οποίες μπορεί να συνοδεύουν ή να προηγούνται της εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, όπως είναι, για παράδειγμα, μεταβολές στη δραστηριότητα των αντιοξειδωτικών και μεταβολικών ενζύμων, στη σύσταση των μυών και στην έκφραση φλεγμονωδών παραγόντων, όπως και η πάχυνση του έσω χιτώνα (Lin et al., 2022). Επιπλέον, το οξειδωτικό στρες επάγει τη «γήρανση» των αγγείων (*vascular aging*), οδηγεί στην ελαττωμένη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και σχετίζεται με αυξημένο «μεταγραφικό θόρυβο» και μεταβολές των ιστών (Duca et al., 2016). Φαίνεται, επίσης, ότι η αύξηση της ηλικίας επηρεάζει τον επιγενετικό μηχανισμό ελέγχου ιδιαίτερα στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία (extracellular matrix - ECM) (Duca et al., 2016). Η «γήρανση της ECM» έχει συσχετιστεί με δομικές αλλαγές σημαντικών πρωτεϊνών για τη διατήρηση της μορφολογίας και λειτουργίας των αιμοφόρων αγγείων, όπως είναι η ελαστίνη και το κολλαγόνο, ευνοώντας έτσι την ανάπτυξη αγγειακών παθήσεων (Birch, 2018). Σε όλες αυτές τις μεταβολές που περιγράφονται παραπάνω η άσκηση φαίνεται πως έχει θετική επίδραση, για παράδειγμα μέσω της αύξησης της μεθυλίωσης του ASC και Smyd1, της ακετυλίωσης του SIRT1 και της επαγωγής miRNAs.

Συγκεκριμένα, τα υψηλά επίπεδα μεθυλίωσης του γονιδίου ASC έχουν σχετιστεί με καλύτερη έκβαση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ, αντίθετα, η αυξημένη έκφραση της πρωτεΐνης ή/και του mRNA ASC στο πλάσμα σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο κλινικών επεισοδίων (Butts et al., 2016). Η ρύθμιση του γονιδίου ASC, μέσω επιγενετικών τροποποιήσεων που πυροδοτεί η σωματική άσκηση, φαίνεται ότι επάγει βιολογικούς μηχανισμούς που προάγουν την καλύτερη έκβαση της καρδιακής ανεπάρκειας. Οι Butts et al. (2018) έδειξαν ότι η ήπιας έντασης αερόβια άσκηση, σε ενήλικες με καρδιακή ανεπάρκεια (≥ 40 ετών), αυξάνει τα ποσοστά μεθυλίωσης του γονιδίου ASC και μειώνει, αντίθετα, το mRNA του ASC και της προφλεγμονώδους κυτταροτοκίνης IL-1 β (που θεωρείται ότι αποτελεί προγνωστικό δείκτη στην έκβαση της καρδιακής ανεπάρκειας).

Εκτός από την αύξηση της μεθυλίωσης του ASC, η άσκηση φαίνεται πως επάγει και άλλους επιγενετικούς μηχανισμούς σχετικούς με την καλύτερη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος. Ενδεικτικά, η άσκηση σε περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου αύξησε τα επίπεδα της SET/MYND (SMYD) μεθυλοτρανσφεράσης (ενός ενζύμου των μυών το οποίο μεθυλιώνει ιστόνες στο κατάλοιπο λυσίνης (Dillon et al., 2005; Leinhart and Brown, 2011)), που προάγει την αντίστροφη αναδιαμόρφωση (*reverse remodeling*) των σκελετικών μυών μέσω της

αύξησης του αριθμού των σαρκομερίων και της αναδίπλωσης των μυϊκών ινών και οδηγεί, τελικά, στην αποκατάσταση της δομής, της λειτουργίας και της μεταβολικής ικανότητας των μυών (Liang et al., 2020).

Ακόμα, η άσκηση φαίνεται να προωθεί μία σειρά άλλων παραγόντων, όπως την ομαλοποίηση των επιπέδων σιρτουίνης 1 (SIRT1), η οποία είναι σημαντική για τη διαμόρφωση της χρωματίνης, τη μεταγραφική σίγαση, τη ρύθμιση μεταγραφικών παραγόντων (που εμπλέκονται στη φλεγμονή ή/και την απόπτωση, τη μιτοχονδριακή βιογένεση και τη διαφοροποίηση των σκελετικών μυών), καθώς και τη διέγερση της βιοσύνθεσης του δινουκλεοτιδίου νικοτιναμίδης αδενίνης (NAD⁺), που εμπλέκεται στον μεταβολισμό των κυττάρων, την παραγωγή ενέργειας και την επιδιόρθωση του DNA (Garatachea et al., 2015; Koltai et al., 2010). Η συχνή άσκηση διεγείρει, επίσης, διαδικασίες μετα-μεταφραστικής τροποποίησης, όπως είναι η ουβικιτινίωση και η φωσφορυλίωση, που ρυθμίζουν τη λειτουργία, τον εντοπισμό και τη σταθερότητα των πρωτεϊνών στα κύτταρα, ενώ παράλληλα προάγει την αποδόμηση ελαττωματικών πρωτεϊνών (VerPlank et al., 2019).

Επιπλέον, η άσκηση (με αντιστάσεις ή αερόβια) φάνηκε να μεταβάλλει την έκφραση αρκετών miRNAs σε ηλικιωμένα άτομα. Τα miRNAs, τα οποία συντίθενται από ζωντανά κύτταρα και απελευθερώνονται στην κυκλοφορία του αίματος με πολλούς μηχανισμούς, ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση και, με τον τρόπο αυτό, μεταφέρουν και παρέχουν στα κύτταρα τις επιγενετικές πληροφορίες που εμπλέκονται στην αλληλεπίδραση μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων (π.χ. φυσική δραστηριότητα) και του ατομικού γενετικού προφίλ (Recchioni et al., 2017). Μετά από παρεμβάσεις σωματικής άσκησης σε άτομα της τρίτης ηλικίας, έχουν παρατηρηθεί μεταβολές των επιπέδων έκφρασης miRNAs που εμπλέκονται σε διαδικασίες αγγειογένεσης και διατήρησης της αγγειακής ακεραιότητας στον μυϊκό ιστό, το πλάσμα ή τον ορό (π.χ. miR-1, miR-133a, miR-20a-5p, miR-26b-5p, miR-143-3p, miR-195-5p, miR-21, miR-146a) και των επιπέδων miRNAs που εμπλέκονται σε καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως η αθηροσκλήρωση, η καρδιακή ανεπάρκεια και το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή σε μυϊκές διαταραχές, όπως η μυϊκή δυστροφία (π.χ. miR-113b, miR-206, miR-208b, miR-499, miR-376a-5p, miR-16-5p, miR-27a-3p, miR-28-3p) (Kangas et al., 2017, Zhang et al., 2017; 2015; Margolis et al., 2016). Ακόμα, η άσκηση ομαλοποιεί τα επίπεδα ορισμένων miRNAs σχετικών με την έκφραση γονιδίων (π.χ. των γονιδίων TP53, TERF2IP) και μεταγραφικών παραγόντων (π.χ. Telomerase reverse transcriptase – TERT), που μπορεί να εμπλέκονται στην παθογένεση όγκων και νευροεκφυλιστικών ασθενειών (όπως τα miR-15a, miR-155) (Rezaee et al., 2023; Teramura and Onodera, 2018) ή στη ρύθμιση της δραστηριότητας της τελομεράσης και του μήκους των τελομερών (όπως τα miR-96, miR-186, miR-149, miR-221, miR-146a) (Patanè, 2019; Chilton et al., 2014). Η ομαλοποίηση, λοιπόν, των επιπέδων των miRNAs που μεταβάλλονται στο γήρας, μέσω των επιγενετικών τροποποιήσεων που επιφέρει η άσκηση, θα μπορούσε να αποτελεί μία

αποτελεσματική στρατηγική πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων, αλλά και προώθησης της καρδιαγγειακής υγείας εν συνόλω.

Η γήρανση συνδέεται, επίσης, με βράχυνση των τελομερών (Kaliman et al, 2011). Τα τελομερή αποτελούν αλληλουχίες νουκλεοτιδίων που εντοπίζονται στα άκρα των χρωμοσωμάτων και προστατεύουν τη γενετική πληροφορία από τη φθορά. Το μήκος τους μειώνεται με κάθε κυτταρική διαίρεση, οδηγώντας σε κυτταρικές βλάβες (Blackburn, 2000). Το μήκος και η λειτουργία των τελομερών μπορεί να μεταβληθεί, μέσω επιγενετικών τροποποιήσεων, έπειτα από παρεμβάσεις άσκησης, σε περιφερικά κύτταρα και νευρωνικά προγονικά κύτταρα του ιπποκάμπου (Kaliman et al, 2011). Συγκεκριμένα, μέσω της σωματικής άσκησης φαίνεται να επάγεται η τελομεράση (το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τη διατήρηση και την επιδιόρθωση της δομής των τελομερών), αλλά και η μεταγραφή γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες οι οποίες σταθεροποιούν τα τελομερή, συμβάλλοντας, έτσι, στην επιμήκυνσή τους (Arsenis et al., 2017; Werner et al., 2009).

Η συστηματική σωματική άσκηση φαίνεται να προωθεί μεταβολές σχετικές με την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την έκκριση κυτταροκινών από κύτταρα του ανοσοποιητικού ή γονιδίων που σχετίζονται με τη μείωση της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες, ενισχύοντας, κατ'επέκταση, τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (Salimans et al., 2022). Για παράδειγμα, οι Gano et al. (2011) σε μία μελέτη παρέμβασης σε 65 υγιή άτομα ηλικίας 18-76 ετών, μελέτησαν τις επιδράσεις της συχνής αερόβιας άσκησης (>30 λεπτά/ημέρα, >2 ημέρες/εβδομάδα, για ≥ 2 έτη) στη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης μεταγραφικών παραγόντων, κυτταροκινών και ενζύμων που εμπλέκονται στη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες σε λευκοκύτταρα του αίματος (συγκεκριμένα σε μονοπύρρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος, τα οποία έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου). Τα αποτελέσματά τους κατέδειξαν αυξημένη γονιδιακή έκφραση του mRNA των προφλεγμονωδών ή/και οξειδωτικών παραγόντων NF- κ B (p65 subunit), TNF- α , Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), της επαγωγίσιμης συνθάσης του NO (inducible nitric oxide synthase - iNOS), της οξειδάσης του NADPH (p47^{phox} subunit) και του Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) στα μονοπύρρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος των ηλικιωμένων ατόμων του δείγματος, αλλά και σημαντική ομαλοποίηση των επιπέδων του mRNA των παραπάνω παραγόντων, έπειτα από την παρέμβαση αερόβιας άσκησης.

Μία ακόμα συμβολή της άσκησης στην ενίσχυση της λειτουργίας του οργανισμού των ηλικιωμένων ατόμων, αποτελεί η επίδραση αυτής στη γονιδιακή έκφραση παραγόντων που ευνοούν τη διατήρηση της υγείας των σκελετικών μυών. Κατά τη γήρανση, παρατηρείται μείωση της μάζας των σκελετικών μυών, μυϊκή αδυναμία και απώλεια της σωματικής λειτουργίας που οδηγεί σε ένα ποσοστό 2-5% των ηλικιωμένων ενηλίκων να αναπτύσσει αναπηρίες

(Brzezczyska et al., 2018) και 6-22% να εμφανίζει σαρκοπενία (Dent et al., 2018). Επίσης, στους ηλικιωμένους πληθυσμούς παρουσιάζεται αδυναμία των σκελετικών μυών να ανταποκριθούν αποτελεσματικά στις επιδράσεις της σωματικής άσκησης, ενδεχομένως λόγω της διαταραγμένης οξειδοαναγωγής των μυών (Jackson, 2020). Ωστόσο, η σωματική άσκηση -ιδίως η άσκηση με αντιστάσεις- έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τη μυϊκή μάζα και ενισχύει τη μυϊκή λειτουργία σε άτομα της τρίτης ηλικίας (Coletti et al., 2022; Beckwée et al., 2019).

Η σωματική άσκηση επηρεάζει την έκφραση διαφόρων μυογενών ρυθμιστικών παραγόντων (*myogenic regulatory factors*), δηλαδή γονιδίων, μεταγραφικών παραγόντων και πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην ανάπτυξη των μυών και την πρόληψη της μυϊκής ατροφίας, όπως ο Fibronectin type III domain containing 5 (FNDC5) -που όπως έχει φανεί σε πειραματικά μοντέλα ζώων, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην απελευθέρωση του BDNF στον ιππόκαμπο (Pignataro et al., 2021; Lourenco et al., 2019; Wrann et al., 2013)-, και οι παράγοντες Myogenin, Myogenic Differentiation 1 (MyoD), Myogenic Factor 5 (Myf5), Myogenic Regulatory Factor 4 (MRF4) και Monocyte chemotactic protein-1 (MCP) (Pedersen, 2019; Brzezczyska et al., 2018; Sanchis-Gomar et al., 2012; Kaliman et al., 2012; Mathers et al., 2012). Οι αυξομειώσεις στα επίπεδα έκφρασης των παραπάνω παραγόντων, πιθανώς, να σχετίζονται με τις διαδικασίες αναγέννησης των μυών (μυογένεση) μέσω επιγενετικών μεταβολών στα μυϊκά βλαστοκύτταρα ως απόκριση στο περιβαλλοντικό στρες (Yamamoto et al., 2018; Perdiguero et al., 2009), μετά τον μυϊκό τραυματισμό που επιφέρει φυσιολογικά η άσκηση (Ntanasis-Stathopoulos et al., 2013).

Ένα ακόμα πεδίο αυξανόμενου ενδιαφέροντος για το τρέχον ερευνητικό γίνεσθαι, αποτελούν οι επιγενετικές επιδράσεις της άσκησης σε άτομα της τρίτης ηλικίας αναφορικά με το γονίδιο APOE, στο πλαίσιο της ρύθμισης των διαδικασιών της γήρανσης και των ασθενειών που σχετίζονται με το γήρας μέσω της φυσικής δραστηριότητας. Η απολιποπρωτεΐνη E (ApoE), κύριος φορέας λιπιδίων του ΚΝΣ, διαθέτει τρεις παραλλαγές αλληλόμορφων γονιδίων ή αλληλίων: ε2, ε3 και ε4, με το αλληλόμορφο epsilon4 της απολιποπρωτεΐνης-E (APOE-ε4) να αποτελεί το πιο αναγνωρισμένο γονίδιο για την όψιμη έναρξη της νόσου Alzheimer (Lozupone et al., 2023). Ο συνδυασμός των αλληλίων που εντοπίζονται σε ένα συγκεκριμένο γονίδιο είναι γνωστό ότι συγκροτεί τον γονότυπο ενός οργανισμού (Pierce, 2019).

Το APOE εμπλέκεται σε διάφορα βιοχημικά μονοπάτια σηματοδότησης που σχετίζονται με τον μεταβολισμό των λιπιδίων, τη νευροφλεγμονή και τη νευροεκφύλιση, πιθανώς, λειτουργώντας, ως επιγενετικός μεσολαβητής των μηχανισμών της γήρανσης, η ρύθμιση των οποίων μπορεί να συμβάλλει στην επιβράδυνση των διαδικασιών της γήρανσης και στη μακροζωία. Σε ασθενείς με νόσο Alzheimer τα επίπεδα μεθυλίωσης του APOE φαίνεται να είναι χαμηλότερα σε περιοχές όπως ο μετωπιαίος, ο κροταφικός λοβός και ο ιππόκαμπος (Lozupone et al., 2023). Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι η έκφραση του APOE ως απόκριση σε εξωγενείς

παράγοντες -όπως για παράδειγμα η άσκηση ή η διατροφή- μεσολαβείται από επιγενετικούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς, καθορίζοντας, εν δυνάμει, την ανάπτυξη ή/και εξέλιξη της νόσου (Lozupone et al., 2023).

Η προστατευτική δράση της φυσικής δραστηριότητας έχει παρατηρηθεί ιδιαίτερα μεταξύ των υγιών ηλικιωμένων-φορέων του αλληλόμορφου ε4 (συγκριτικά με τους μη φορείς) και αφορά, κυρίως, στη διατήρηση του όγκου του ιππόκαμπου και της γνωστικής λειτουργίας, την προστασία από τη συσσώρευση αμυλοειδούς στον εγκέφαλο (*amyloid load*) και την ενίσχυση της σημασιολογικής μνήμης (Smith et al., 2016). Παράλληλα, θεωρείται ότι ο γονότυπος του APOE διέπει τις επιδράσεις της οξείας σωματικής άσκησης στις γνωστικές λειτουργίες του προμετωπιαίου φλοιού, εν μέρει, μέσα από μεταβολικούς μηχανισμούς ως απόκριση στην άσκηση (De Marco et al., 2015). Ωστόσο, οι ακριβείς μηχανισμοί που διέπουν τις επιγενετικές τροποποιήσεις της άσκησης στο γονίδιο APOE σε υγιείς ηλικιωμένους πληθυσμούς χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.

Άλλα γονίδια και μεταγραφικοί παράγοντες που εμπλέκονται στον μεταβολισμό λιπιδίων, τη φλεγμονή, όπως και σε σηματοδοτικά μονοπάτια που σχετίζονται με τις διαδικασίες της γήρανσης, έχουν, επίσης, συσχετιστεί με επιγενετικές τροποποιήσεις έπειτα από παρεμβάσεις άσκησης σε ηλικιωμένα άτομα, όπως τα PPAR-γ, Coactivator 1 alpha (PGC-1α), Transcription factor A mitochondrial (TFAM), Pyruvate dehydrogenase lipooamide kinase isozyme 4 (PDK4), Myocyte enhancer factor 2A (MEF2A) και Peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPAR-δ) (Garatachea et al., 2015; Ntanas-Stathopoulos et al., 2013).

Αν και η σχέση μεταξύ της σωματικής άσκησης και της γονιδιακής έκφρασης δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, έχει προταθεί ότι σημαντικό ρόλο στην πρόκληση γενετικών μεταβολών διαδραματίζει το «καλό στρες» (*eustress*) (Davison and McClean, 2022). Το μεταβολικό «eustress» έχει παρατηρηθεί στη συχνή άσκηση κυρίως μέτριας έντασης (Davison and McClean, 2022; Gómez-Cabrera et al., 2008) και αποτελεί μία μορφή ήπιου οξειδωτικού στρες, το οποίο επάγει προσαρμοστικές βιολογικές μεταβολές σχετικές με την κυτταρική λειτουργία και αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού (Sanchís-Gomar et al., 2012; Ntanas-Stathopoulos et al., 2013).

Ενδιαφέρον, επίσης, παρουσιάζει η μελέτη των Ostrom και Traustadóttir (2020), που έδειξε ότι τα επίπεδα του Nrf2, ενός μεταγραφικού παράγοντα που ρυθμίζει την οξειδοαναγωγική ισορροπία ως απάντηση σε περιβαλλοντικούς στρεσογόνους παράγοντες (π.χ. έκθεση σε τοξίνες, ρύπους και ROS) μειώνονται σε ηλικιωμένα άτομα (60-77 ετών), έπειτα από οξεία άσκηση (ποδηλασία, τρεις φορές την εβδομάδα, για οκτώ εβδομάδες). Η μείωση των επιπέδων του Nrf2 στα ηλικιωμένα άτομα μετά την παρέμβαση άσκησης σχετίστηκαν με βελτιωμένη οξειδοαναγωγική κυτταρική σηματοδότηση, η οποία διέπει τις βιοχημικές μεταβολές-προσαρμογές του οργανισμού ως

απόκριση στο στιγμιαίο «στρες» που προκαλεί η άσκηση (Merry and Ristow, 2016). Η χρόνια υπερέκφραση του Nrf2 έχει συσχετιστεί με ορισμένες παθολογικές καταστάσεις (π.χ. προοδευτικότητα του καρκίνου, αντίσταση σε χημειοθεραπευτικά φάρμακα και διαταραχή της κυτταρικής ομοιόστασης-οξειδοαναγωγής), αλλά και με ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία, καθότι φαίνεται πως οδηγεί σε απορρύθμιση του οργανισμού έναντι στο οξειδωτικό στρες (Ngo and Duennwald, 2022; Zimța et al., 2019; Mitsuishi, et al., 2012; Wang et al., 2008).

Οι παραπάνω έρευνες υπογραμμίζουν τη σημασία της σωματικής άσκησης στη διατήρηση της συνολικότερης υγείας του οργανισμού μέσω της πρόκλησης προσαρμοστικών επιγενετικών τροποποιήσεων και βιολογικών μεταβολών, καθιστώντας την ως μία χρήσιμη στρατηγική πρόληψης των επαγόμενων από τη γήρανση αλλοιώσεων, όπως και της ανάπτυξης συνοδών παθήσεων. Είναι σημαντικό να αναφερθεί εδώ ότι η απόκριση των ατόμων στις παρεμβάσεις άσκησης επηρεάζεται, επίσης, από γενετικούς παράγοντες (π.χ. από τον πολυμορφισμό Val66Met του γονιδίου BDNF), οι επαγόμενες μεταβολές των οποίων συμβάλλουν στην προώθηση της πλαστικότητας του κινητικού φλοιού και τη βελτίωση της κινητικής απόδοσης σε υγιή άτομα ή κατά τη διαδικασία αποκατάστασης (Nicolini et al., 2021). Περαιτέρω έρευνα καθίσταται απαραίτητη για την εξακρίβωση αντίστοιχων ευρημάτων σε πληθυσμούς της τρίτης ηλικίας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΠΟΥ ΜΕΣΟΛΑΒΟΥΝ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΙΣ ΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΩΝ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ ΑΤΟΜΩΝ

3.1 Λειτουργικά δίκτυα εγκεφάλου

Η εκτέλεση γνωστικών έργων απαιτεί τη συνεργασία διάφορων νευρωνικών δικτύων του εγκεφάλου, η συνδεσιμότητα μεταξύ των οποίων ορίζεται λειτουργικά (functional connectivity - FC) και αφορά στην ενεργοποίηση εγκεφαλικών περιοχών υπεύθυνων για τη διεκπεραίωση των διαδικασιών της νόησης (De Schotten and Forkel, 2022). Τα λειτουργικά αυτά δίκτυα (functional networks - FNs) που τελικά δημιουργούνται, κατανέμονται σε διάφορες περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού, αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, όπως και με υποφλοιώδεις δομές, και υποστηρίζουν πτυχές της νόησης, της συμπεριφοράς και της αντίληψης (Zhou et al., 2019; De Schotten and Forkel, 2022). Τα πιο ευρέως αναγνωρισμένα FNs αποτελούν το Default Mode Network (DMN), Somatomotor Network (SMN), Visual Network (VN), Salience Network (SAL), Dorsal Attention Network (DAN), Frontoparietal Network (FPN), Central Executive Network (CEN) και Ventral Attention Network (VAN) και ο εντοπισμός τους γίνεται, συνήθως, με τη χρήση resting-state fMRI (rs-fMRI) (Sadaghiani and Kleinschmidt, 2016; Yeo et al., 2011).

Η *in vivo* μελέτη των FNs σε κατάσταση ηρεμίας (resting-state functional connectivity - rsFC), στη συνθήκη δηλαδή μη επιτέλεσης κάποιου έργου, αντικατοπτρίζει την αυθόρμητη λειτουργική οργάνωση του εγκεφάλου ανεξάρτητα από το γνωστικό πλαίσιο και τις εξωτερικές απαιτήσεις νοητικής επεξεργασίας, παρέχοντας μία ακριβέστερη αξιολόγηση της ενδγενούς λειτουργικής συνδεσιμότητας (Intrinsic functional connectivity - iFC) υπό την απουσία εξωτερικών ερεθισμάτων (Smith et al., 2017; Sadaghiani and Kleinschmidt, 2013).

3.1.1 Μεταβολές στη λειτουργική συνδεσιμότητα των δικτύων του εγκεφάλου με το γήρας

Με την αύξηση της ηλικίας, παρατηρούνται αλλοιώσεις στη λειτουργική οργάνωση των νευρωνικών δικτύων του εγκεφάλου συνολικά, αλλά και σε συγκεκριμένες περιοχές των δικτύων ειδικότερα, όπως για παράδειγμα σε υπο-δίκτυα με υψηλή εξειδίκευση στην κινητική λειτουργία (Vergoossen et al., 2020). Ταυτόχρονα, σημειώνεται μία γενικευμένη μείωση στη FC συνολικά (*global connectivity*) (Soldan et al., 2022) και μετατόπιση της νευρωνικής δραστηριότητας από τις οπίσθιες προς τις πρόσθιες περιοχές του εγκεφάλου (Perinelli et al., 2022). Ακόμα, η iFC εντός του μετωπιαίου φλοιού μειώνεται σε μεγάλο βαθμό και η συνδεσιμότητα ανάμεσα σε βρεγματικές, κροταφικές και μετωπιαίες περιοχές ενισχύεται, όπως δείχνουν rs-FC μετρήσεις (Perinelli et al., 2022). Αυτές οι τροποποιήσεις στη λειτουργική οργάνωση του εγκεφάλου αποτελούν μέρος της λειτουργικής πλαστικότητας (*functional plasticity*) αυτού και αποδίδονται, πιθανώς, στην

προσπάθεια αντιστάθμισης ορισμένων μεταβολών που επισυμβαίνουν κατά το γήρας και οδηγούν στη νοητική έκπτωση (π.χ. απώλεια της εξειδίκευσης και διαχωρισμού των FNs σε επιμέρους υποδίκτυα «modules» – *loss of modularity*), μέσω της εκμετάλλευσης του διαθέσιμου νευρωνικού αποθέματος άλλων περιοχών και δικτύων (Perinelli et al., 2022; Herbet and Duffau, 2020).

Κατά τη γήρανση, επίσης, παρατηρούνται στον εγκέφαλο μειώσεις εντός και μεταξύ των δικτύων που εμπλέκονται σε ανώτερες γνωστικές λειτουργίες (*high-order networks*) όπως το DMN, CEN, DAN και SAL, και σε κινητικές λειτουργίες (όπως το SMN), με εμφανείς συνέπειες στη νόηση και την ποιότητα ζωής των ηλικιωμένων (Jockwitz and Caspers, 2021; Voss et al., 2016; Gogniat et al., 2022). Ενδεικτικά, μεταβολές που σχετίζονται με την ηλικία στη FC εντός των FNs (*intra- network functional connectivity* – intra-FC), έχουν φανεί στο FPN, SAL (Oschmann and Gawryluk, 2020) και DMN, αλλαγές στο οποίο έχουν συσχετιστεί εκτός από τη φυσιολογική γήρανση και με προκλινικά στάδια άνοιας (Jockwitz and Caspers, 2021; Varangis et al., 2019; Ouchi and Kikuchi, 2012; Song et al., 2013).

Αναφορικά με τη FC μεταξύ διαφορετικών νευρωνικών δικτύων (*inter- network functional connectivity* – inter-FC), παρατηρούνται μειώσεις σχετικές με την ηλικία ανάμεσα σε περιοχές των DMN και SAL, όπως ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου (*anterior cingulate cortex*) και η νήσος (*insula*) αμφοτερόπλευρα, με συνοδά ελλείμματα στη λήψη αποφάσεων και την αισθητηριακή ολοκλήρωση, ή σε σημαντικές περιοχές του SMN για τον σχεδιασμό και την εκτέλεση της κίνησης, όπως η αριστερή προκινητική περιοχή και ο δεξιός κινητικός φλοιός του προσαγωγίου (*cingulate motor cortex*) (Qiu et al., 2015). Ακόμα, μείωση της FC στην περιοχή του οπίσθιου φλοιού του προσαγωγίου (*posterior cingulate cortex*) -που αποτελεί δομικό στοιχείο του DMN- φαίνεται να διαταράσσει τη λειτουργική οργάνωση του DMN και να επάγει γνωστικά προβλήματα στα ηλικιωμένα άτομα, αποτελώντας έναν ακόμα πρώιμο βιοδείκτη της νόσου Alzheimer (Weiler et al., 2014).

3.1.2 Οι επιδράσεις της άσκησης κατά την τρίτη ηλικία στα λειτουργικά δίκτυα του εγκεφάλου

Η αύξηση του όγκου της λευκής ουσίας -όπως έχει φανεί ότι προκαλεί η άσκηση σε άτομα >60 ετών- προάγει τη δομική και λειτουργική συνδεσιμότητα εντός και μεταξύ πολλών περιοχών του εγκεφάλου, όπως ο ιππόκαμπος, ο προμετωπιαίος φλοιός, ο πρόσθιος και κροταφικός φλοιός, οι κατώτερες περιοχές του ινιακού φλοιού και της παρεγκεφαλίδας, η νήσος, καθώς και σε πιο ειδικές γνωστικά περιοχές, όπως τα βασικά γάγγλια και ο πρωτογενής κινητικός φλοιός (M1) (Vergoossen et al., 2020; Domingos et al., 2021). Τα υψηλότερα επίπεδα άσκησης κατά την τρίτη ηλικία συνδέονται, επίσης, με αύξηση της φαιάς ουσίας, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε αυξημένη FC και εξειδίκευση των λειτουργικών δικτύων σε επιμέρους υποδίκτυα (*modularity*) -σημαντικός

δείκτης που σχετίζεται με την καλή νοητική λειτουργία- (Soldan et al., 2022; Boraxbekk et al., 2016).

Όπως έχουν δείξει rsFC μελέτες, οποιαδήποτε μορφή άσκησης που επάγει την καρδιοαναπνευστική ικανότητα (CRF), γνωστή και ως αερόβια φυσική κατάσταση (*aerobic fitness*), φαίνεται να επιφέρει αλλαγές στη FC του φλοιού των ηλικιωμένων ατόμων (Boraxbekk et al., 2016; Jonasson et al., 2016; Prehn et al., 2019). Εν γένει, η άσκηση κατά την τρίτη ηλικία φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα τον προμετωπιαίο και κροταφικό φλοιό (Voss et al., 2016), ενώ σε περιοχές του εγκεφάλου στις οποίες εδράζονται λειτουργικά δίκτυα, όπως αυτά που σχετίζονται με την προσοχή, την σωματοκινητικότητα, την ακοή και την όραση, η επίδραση της άσκησης φαίνεται να έχει ετερογενή αποτελέσματα (Pruzin et al., 2022; Jockwitz and Caspers, 2021; Betzel et al., 2014; Mowinckel et al., 2012; Tomasi and Volkow, 2012). Ενδεικτικά, όσον αφορά την inter-FC του εγκεφάλου, έπειτα από παρεμβάσεις άσκησης σε ηλικιωμένα άτομα, έχουν φανεί συσχετίσεις μεταξύ του aDMN (anterior default mode network - aDMN) και του DAN (Voss et al., 2016; Gogniat et al., 2022), του DMN και του SAL (Dion et al., 2021) και του DMN με περιοχές του FPN (Voss et al., 2010b).

Ταυτόχρονα, η ενίσχυση του καρδιαγγειακού συστήματος συνδέεται με αυξημένη FC στα δίκτυα του εγκεφάλου που παρουσιάζονται πιο επιρρεπή στη γνωστική έκπτωση που επιφέρουν το γήρας ή οι νευρολογικές παθήσεις (Dion et al., 2021; McGregor et al., 2018; Voss et al., 2016), όπως για παράδειγμα το DMN. Μέσω της αυξημένης inter- και intra-FC στο DMN, ως επακόλουθο των παρεμβάσεων άσκησης κατά την τρίτη ηλικία, φαίνεται ότι μπορεί να μετριαστούν ή ακόμα και να αντιστραφούν οι σχετιζόμενες με τη γήρανση αλλοιώσεις σε επίπεδο γνωστικών λειτουργιών (Han et al., 2023; Dion et al., 2021; Voss et al., 2016).

Οι Soldan et al. (2022) μελέτησαν τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας σε 156 ηλικιωμένα άτομα (μέσου όρου ηλικίας 71 έτη), εκ των οποίων 136 άτομα ήταν γνωστικά υγιή και 20 είχαν διαγνωστεί με MCI, σε σχέση με τη δομική και λειτουργική συνδεσιμότητα του ανθρώπινου εγκεφάλου κατά τη γήρανση. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι τα υψηλότερα επίπεδα σωματικής άσκησης εκτός από την επίδραση τους σε μικροσκοπικές αλλαγές της λευκής ουσίας, εμφανίζουν θετική συσχέτιση με την inter-FC του DMN και την υπο-εξειδίκευση σε επίπεδο δικτύων. Ακόμα και στους ηλικιωμένους με διάγνωση MCI -όπου παρατηρούνται μεγαλύτερες ανωμαλίες σε επίπεδο λευκής ουσίας και μειωμένη υπο-εξειδίκευση των λειτουργικών δικτύων- τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια, υποδηλώνοντας ότι τα αυξημένα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας μπορούν, εν δυνάμει, να συμβάλλουν στη μείωση του κινδύνου γνωστικής έκπτωσης, αντισταθμίζοντας τις μεταβολές που σχετίζονται με την ηλικία και τη νόσο αναφορικά με τη λειτουργική και δομική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου.

Επιπροσθέτως, οι μεταβολές που προκαλεί η άσκηση στον εγκέφαλο ηλικιωμένων ατόμων, όπως η αύξηση του όγκου και η νευρογένεση στον ιππόκαμπο, φαίνεται, να επάγουν αλλαγές και σε επίπεδο λειτουργικών δικτύων που σχετίζονται με βελτίωση των νοητικών λειτουργιών. Ενδεικτικά, οι Ji et al. (2021) σε μία μετα-ανάλυση δεδομένων από 22 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (*randomized controlled trials*) νευροαπεικόνισης (MRI, fMRI και DTI) με συνολικό δείγμα 2.670 ηλικιωμένων ατόμων (>60 ετών), εξέτασαν τις λειτουργικές επιδράσεις της άσκησης σε επίπεδο δικτύων του εγκεφάλου που μεσολαβούν διάφορες γνωστικές λειτουργίες, όπως τη μνήμη, τις εκτελεστικές λειτουργίες, την οπτικο-χωρική ικανότητα, και την ταχύτητα επεξεργασίας. Ανάμεσα σε περιοχές που φάνηκε να επηρεάζονται περισσότερο από την άσκηση, όπως αυτές του μέσου και οπίσθιου μετωπιαίου φλοιού και της παρεγκεφαλίδας, ο ιππόκαμπος σχετίστηκε με βελτίωση της μνήμης και, ιδίως, της χωρικής μνήμης (*spatial memory*). Ακόμα, η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι μετά από προπονήσεις άσκησης παρουσιάζεται υψηλή νευρωνική δραστηριότητα μεταξύ του ιπποκάμπου και περιοχών που συγκροτούν το DMN, όπως η γωνιώδης έλικα (*angular gyrus*), ο μέσος προμετωπιαίος φλοιός (*medial prefrontal cortex*) και η έλικα του προσαγωγίου (*cingulate gyrus*).

Μελέτες παρέμβασης άσκησης σε ηλικιωμένους πληθυσμούς αποδεικνύουν, επίσης, συσχέτιση μεταξύ της άσκησης και της λειτουργικής πλαστικότητας του κινητικού φλοιού, καθώς και σημαντικές βελτιώσεις στην κινητική λειτουργία, ως συνέπεια των μεταβολών της νευρωνικής δραστηριότητας στις υπεύθυνες περιοχές του φλοιού για την κίνηση. Οι McGregor et al. (2018) έδειξαν αλλαγές στη rsFC μεταξύ περιοχών του M1 και του aDMN μετά από παρέμβαση αερόβιας άσκησης (ποδηλασία) 12 εβδομάδων, σε 37 υγιείς ηλικιωμένους (>60 ετών) και βελτίωση της κινητικής απόδοσης, όπως μετρήθηκε μέσω rs-fMRI. Στην έρευνά τους, επίσης, φάνηκε μείωση της FC μεταξύ περιοχών του M1 ανάμεσα στα δύο ημισφαίρια και αυξήσεις του M1 εντός του επικρατούς ημισφαιρίου των συμμετεχόντων (στην προκειμένη περίπτωση το δεξί). Η μείωση της συνδεσιμότητας μεταξύ δεξιού και αριστερού M1 μετά τους 3 μήνες προπόνησης, ενδεχομένως, να αντιπροσωπεύει τη λειτουργική παγίωση στο επικρατές M1 του εγκεφάλου των ηλικιωμένων ως επακόλουθο της άσκησης.

Είναι σημαντικό, τέλος, να αναφερθεί ότι, αν και η αποτελεσματικότητα των προπονήσεων άσκησης στην ενίσχυση της FC των νευρωνικών δικτύων του εγκεφάλου σε ηλικιωμένους πληθυσμούς έχει πλέον αποδειχθεί, δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί αν οι επιδράσεις αυτές εστιάζονται περισσότερο σε συγκεκριμένες περιοχές του φλοιού ή αν πρόκειται για μία πιο γενικευμένη αναδιοργάνωση του εγκεφάλου σε συνολικό επίπεδο δικτύων (Pruzin et al., 2022; Voss et al., 2016; Gogniat et al., 2022). Μία πιθανή εξήγηση μπορεί να αποτελεί το γεγονός ότι ο κάθε τύπος άσκησης (π.χ. τρέξιμο, ποδηλασία, κολύμβηση, χορός κ.ά.) επάγει διαφορετικού

τύπου μεταβολές στην inter- και intra-FC των εγκεφαλικών περιοχών (Domingos et al., 2021), με τα αποτελέσματα των εκάστοτε παρεμβάσεων να ποικίλλουν.

3.2 Οι επιδράσεις της άσκησης στις γνωστικές λειτουργίες των ηλικιωμένων ατόμων

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η γήρανση σχετίζεται με αλλοιώσεις στη συνδεσιμότητα των λειτουργικών δικτύων του εγκεφάλου. Μειωμένη συνδεσιμότητα στα λειτουργικά δίκτυα -που σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό και με την καθιστική ζωή (Pruzin et al., 2022)-, όπως για παράδειγμα συμβαίνει με την πάροδο της ηλικίας στο DMN, SAL και σε δίκτυα του αριστερού ημισφαιρίου που εμπλέκονται σε ανώτερες γνωστικές λειτουργίες (π.χ. διαδικασίες γνωστικού ελέγχου), μπορεί να οδηγήσει σε μελλοντική γνωστική έκπτωση σε πληθυσμούς της τρίτης ηλικίας (Domingos et al., 2021; Vergoossen et al., 2021).

Τις σχετιζόμενες με την ηλικία μειώσεις της rsFC εντός των δικτύων ακολουθούν γνωστικά ελλείμματα (Jockwitz et al., 2017; Tsvetanov et al., 2016; Shaw et al., 2015; Salami et al., 2014; Andrews-Hanna et al., 2007). Ωστόσο, κατά τη γήρανση, μέσω της ενίσχυσης των FNs μετά από παρεμβάσεις σωματικής άσκησης, φαίνεται πως οι γνωστικές διεργασίες μπορούν να ενισχυθούν ή ακόμα και να διατηρηθούν σε φυσιολογικά επίπεδα και να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης γνωστικής έκπτωσης και άνοιας (Ferreira et al., 2022; Domingos et al., 2021; Broadhouse et al., 2020; Erickson et al., 2022; 2019).

Ενδεικτικά, το CEN, το οποίο εμπλέκεται σε λειτουργίες όπως η μνήμη εργασίας, ο έλεγχος προσοχής, ο ανασταλτικός έλεγχος και η επίλυση προβλημάτων, φαίνεται πως ενισχύεται λειτουργικά έπειτα από άσκηση μέτριας έως υψηλής έντασης σε ηλικιωμένα άτομα με φυσιολογικές γνωστικές λειτουργίες, ενώ συσχετίζεται αρνητικά με τον αυξημένο χρόνο καθιστικής ζωής (Dion et al., 2021). Επιπλέον, έπειτα από παρεμβάσεις άσκησης σε άτομα της τρίτης ηλικίας, περιοχές του M1 και DMN έχουν συσχετιστεί με βελτιωμένη κινητική επίδοση, που μεσολαβείται από γνωστικές λειτουργίες σχεδιασμού, εκτέλεσης και ελέγχου της κίνησης (McGregor et al., 2018; Flodin et al., 2017; Voss et al., 2010b).

Γενικότερα, οι εκτελεστικές λειτουργίες και οι λειτουργίες της μνήμης, που αποτελούν δύο πολύ σημαντικές κατηγορίες γνωστικών διεργασιών και είναι αυτές που φθίνουν πρώτες κατά τη γήρανση, φαίνεται να παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη βελτίωση μετά από παρεμβάσεις άσκησης σε ηλικιωμένους πληθυσμούς (Domingos et al., 2021; Callow et al., 2023; Ji et al., 2021; Erickson et al., 2011b). Για παράδειγμα, λειτουργίες της μνήμης, όπως η επεισοδιακή μνήμη (Aminoff et al., 2013), η βραχυπρόθεσμη λεκτική μνήμη (Voss et al., 2010a), η σημασιολογική μνήμη (Smith et al., 2011) και η μνήμη εργασίας (Chang et al., 2013; Voss et al., 2010b), φαίνεται να επηρεάζονται θετικά μέσω της διατήρησης της σωματικής δραστηριότητας σε ηλικιωμένους πληθυσμούς.

Άλλες γνωστικές διεργασίες που έχει φανεί ότι ενισχύονται μέσω της άσκησης είναι: η εκτελεστική προσοχή (*executive attention*) (Japee et al., 2015), η λήψη αποφάσεων (*decision-making*) (Talati and Hirsch, 2005), η οπτικοχωρική επεξεργασία (*visuospatial processing*) (Fan et al., 2020), η επεξεργασία συναισθημάτων (*emotion processing*) και η ρύθμιση της κινητικής λειτουργίας (Cera et al., 2019), η διατήρηση επιτέλεσης έργου (*sustained task-set maintenance*) (Dosenbach et al., 2006; Rushworth et al., 2004), η εναλλαγή εργασιών (*task-switching*) (Voss et al., 2010b), η επεξεργασία σφαλμάτων (*error-related processing*) (Wolf et al., 2018) και η διατήρηση των νοητικών συσχετίσεων μεταξύ ενεργειών και αποτελεσμάτων (Dosenbach et al., 2006; Rushworth et al., 2004). Ωστόσο, περαιτέρω έρευνα κρίνεται απαραίτητη για την επαληθευσσιμότητα των συγκεκριμένων ευρημάτων αποκλειστικά σε πληθυσμούς της τρίτης ηλικίας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Βάσει της σύγχρονης βιβλιογραφίας των τελευταίων 20 περίπου χρόνων, οι μελέτες υποστηρίζουν τα οφέλη της σωματικής άσκησης σε δομικό, μοριακό και λειτουργικό επίπεδο στον εγκέφαλο ηλικιωμένων πληθυσμών και επισημαίνουν την αντισταθμιστική δράση της άσκησης στις επαγόμενες από το γήρας μεταβολές.

Το γήρας συνδέεται με μία πληθώρα μικρο- και μακροσκοπικών αλλαγών στον ανθρώπινο εγκέφαλο, που αφορούν τον συνολικό όγκο του εγκεφάλου (αλλά και επιμέρους δομών, π.χ. του υποκάμπου), τη λευκή ουσία, τη νευρωνική δραστηριότητα και τη λειτουργική συνδεσιμότητα των εγκεφαλικών περιοχών. Όλες αυτές οι μεταβολές που επισυμβαίνουν με το γήρας επιδρούν, τελικά, στις γνωστικές λειτουργίες των ηλικιωμένων ατόμων (Erickson et al., 2022). Η ανατομική αναδιοργάνωση που παρατηρείται σε επίπεδο εγκεφάλου, ως αποτέλεσμα των επιδράσεων της γήρανσης, οδηγεί σε μειωμένη ενεργοποίηση και συνδεσιμότητα των υπεύθυνων για τις νοητικές διεργασίες λειτουργικών δικτύων. Το φαινόμενο αυτό μεσολαβούν παράγοντες που σχετίζονται με την αύξηση της ηλικίας, όπως για παράδειγμα η απορρύθμιση των νευροδιαβιβαστών, ο μειωμένος μεταβολισμός της γλυκόζης, καθώς και τα υψηλότερα επιπέδα εναπόθεσης αμυλοειδούς στον εγκέφαλο, που αποτελεί και ένα από τα πιο κοινά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου Alzheimer (Pruzin et al., 2022; Erickson et al., 2022; Ferreira and Busatto, 2013).

Γενικότερα, η σωματική άσκηση φαίνεται να μεταβάλλει τα επίπεδα των NTFs και των κυτταροκινών στον εγκέφαλο ή/και στο αίμα των υγιών ηλικιωμένων ατόμων και να μειώνει τη φλεγμονή του νευρικού συστήματος. Οι επιδράσεις αυτές της άσκησης είναι ιδιαίτερα σημαντικές, καθώς η απορρύθμιση των επιπέδων NTFs και των κυτταροκινών με τη πάροδο της ηλικίας, προάγουν το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή του νευρικού συστήματος και αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης νευροεκφυλιστικών παθήσεων (Hvid et al., 2021; Severinsen and Pedersen, 2020; Azman and Zakaria, 2022) ή παθήσεων του καρδιαγγειακού συστήματος (Rea et al., 2018).

Από τις καλύτερα μελετημένες δομές του γηράσκοντα εγκεφάλου, στο πλαίσιο παρεμβάσεων άσκησης, αποτελεί ο υποκάμπος, ενώ από τους παράγοντες που μεσολαβούν την επίδραση της άσκησης στη δομή και λειτουργία συνολικά του εγκεφάλου, σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζουν οι νευροτροφίνες και ειδικότερα ο BDNF. Με αλλαγές στη δομή του υποκάμπου των ηλικιωμένων ατόμων φαίνεται να σχετίζεται μία πληθώρα μηχανισμών που πυροδοτούνται μέσω της άσκησης. Διάφοροι NTFs, όπως οι VEGF και IGF-1 είναι γνωστό ότι επάγουν την αγγειογένεση στον υποόπαμπο (Maass et al., 2015; Pereira et al., 2007), ο πιο καλά μελετημένος, όμως, εξ' αυτών είναι ο BDNF, ο οποίος φυσιολογικά εντοπίζεται με αυθονία στη δομή του υποκάμπου (Cotman et al., 2007) και έχει φανεί ότι σχετίζεται με αυξήσεις στον όγκο αυτού

έπειτα από παρεμβάσεις άσκησης σε άτομα της τρίτης ηλικίας (Erickson et al., 2011b; Wang et al., 2019). Μέσω της άσκησης, αυξάνεται η έκκριση του BDNF, ο οποίος ρυθμίζει τη συναπτική διαβίβαση στον ιππόκαμπο (Lu et al., 2014; Cowansage, 2010) και ομαλοποιεί τα επίπεδα προφλεγμονωδών παραγόντων (π.χ. των κυτταροκινών IL-6 και TNF-α), ακόμα και στον εγκέφαλο ηλικιωμένων ασθενών με ανοϊκή συνδρομή (Stigge et al., 2019). Συνεπώς, η αύξηση της νευρωνικής δραστηριότητας του ιπποκάμπου, που συνδέεται με αυξημένη αιμάτωση στην περιοχή (Maass et al., 2016; Erickson et al., 2011b) και με νευρογένεση (Ji et al., 2021; Abbott & Nigussie, 2019), επιβεβαιώνει τη διατήρηση της νευροπλαστικότητας στον γηράσκοντα εγκέφαλο, ως απόκριση στην άσκηση.

Εκτός από τους μοριακούς μηχανισμούς, η άσκηση φαίνεται να επιφέρει επιγενετικές μεταβολές, όπως για παράδειγμα μέσω της μεθυλίωσης γονιδίων (Nakajima et al., 2010), σημαντικές για τη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας του οργανισμού. Σημαντική είναι η επίδραση της άσκησης στην έκφραση του γονιδίου ASC, το οποίο εμπλέκεται στη ρύθμιση των επιπέδων προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Η αυξημένη μεθυλίωση του ASC έχει συσχετιστεί με την καλή λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος και, ενδεχομένως, να έχει προστατευτική δράση έναντι των παθήσεων που επιφέρει η «γήρανση» του αγγειακού συστήματος. Συνολικά, μέσω της άσκησης ρυθμίζονται μεταγραφικοί παράγοντες, όπως και παράγοντες που αποτρέπουν ή/και επιδιορθώνουν βλάβες στο DNA σχετικές με τη γήρανση και τη νευροεκφύλιση (Santiago et al., 2022; Wrann et al., 2013; Davenport et al., 2012).

Η σωματική άσκηση, φαίνεται να λειτουργεί νευροπροστατευτικά κατά την τρίτη ηλικία, διατηρώντας τη δομή και λειτουργικότητα του ανθρώπινου εγκεφάλου και μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης γνωστικής εξασθένησης ή άνοιας (Ferreira et al., 2022; Domingos et al., 2021). Εκτός από την επίδραση της άσκησης στον εγκέφαλο των ηλικιωμένων, η συσχέτιση της καλής φυσικής τους κατάστασης με τη διατήρηση της γνωστικής λειτουργίας, φαίνεται να μεσολαβείται και από την ενίσχυση της καρδιαγγειακής λειτουργίας (Erickson et al., 2022; Davenport et al., 2012; Voss et al., 2016). Για παράδειγμα, υψηλές μετρήσεις VO_{2peak} , που θεωρείται ένας από τους πιο αξιόπιστους δείκτες αξιολόγησης της καρδιαγγειακής και καρδιοαναπνευστικής ικανότητας (American College of Sports Medicine, 2013), έχουν συσχετιστεί με ανάλογες αυξήσεις σε επίπεδο όγκου της φαιάς ουσίας των ηλικιωμένων ατόμων μετά από παρεμβάσεις άσκησης, ιδίως, σε περιοχές που μεσολαβούν ανώτερες γνωστικές λειτουργίες, όπως ο μετωπιαίος φλοιός και ο ιππόκαμπος (Frost et al., 2022).

Σε μακροσκοπικό επίπεδο, η άσκηση φαίνεται πως μπορεί να αυξήσει ή να διατηρήσει τα επίπεδα του όγκου της φαιάς ουσίας στον εγκέφαλο τόσο κατά το φυσιολογικό γήρας, αλλά και σε περιπτώσεις νευροεκφύλισης (Raji et al., 2024; Wilckens et al., 2021; Neves et al., 2023;

Halloway et al., 2019), όπως και να επηρεάσει τον όγκο υποφλοιϊκών δομών, όπως ο θάλαμος και τα βασικά γάγγλια (Seider et al., 2016; Nagamatsu et al., 2016).

Διάφορες περιοχές που εντοπίζονται εντός του εγκεφαλικού φλοιού και συγκροτούν νευρωνικά δίκτυα, συνδέονται μεταξύ τους λειτουργικά, με στόχο τη διατήρηση πληροφοριών και την επιτέλεση γνωστικών έργων (Herbet and Duffau, 2020). Η γήρανση έχει φανεί ότι σχετίζεται με μειωμένη FC στα δίκτυα αυτά και, κυρίως, στα FNs που εμπλέκονται σε ανώτερες γνωστικές λειτουργίες, όπως το DMN, SAL, CEN, DAN και SMN. Ωστόσο, έπειτα από παρεμβάσεις άσκησης σε πληθυσμούς της τρίτης ηλικίας παρατηρούνται μεταβολές στα μοτίβα λειτουργικής ενεργοποίησης των εγκεφαλικών δικτύων, με θετικές, τελικά, επιδράσεις σε επίπεδο γνωστικών λειτουργιών (Erickson et al., 2022).

Συμπερασματικά, μέσω της σωματικής άσκησης κατά την τρίτη ηλικία, πυροδοτείται ένα σύνολο μηχανισμών ως απόκριση, το οποίο επάγει τη νευροπλαστικότητα στον γηράσκοντα εγκέφαλο, συμβάλλοντας στη διατήρηση της νοητικής υγείας. Επιγραμματικά, αυξάνεται ο όγκος της φαιάς ουσίας σε συνολικό επίπεδο εγκεφάλου και σε συγκεκριμένες φλοιϊκές και υποφλοιϊκές περιοχές, ενισχύεται η ακεραιότητα της λευκής ουσίας και η νευρωνική δραστηριότητα και, τέλος, προωθείται η λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ των εγκεφαλικών περιοχών που μεσολαβούν τις γνωστικές λειτουργίες. Στις παραπάνω μεταβολές ενδιαφέρον παρουσιάζει η συμβολή του ιπποκάμπου, μία δομή που παρουσιάζει υψηλή ανταπόκριση στην άσκηση και, ενδεχομένως, να μεσολαβεί ένα μέρος της νευροπλαστικότητας των ηλικιωμένων ατόμων, που υποκινείται ως απόκριση στη άσκηση. Για τους λόγους αυτούς, ο σχεδιασμός κατάλληλων παρεμβάσεων άσκησης σε πληθυσμούς της τρίτης ηλικίας, όπως και ο καθορισμός των συγκεκριμένων χαρακτηριστικών που θα τους διέπει (π.χ. ένταση, διάρκεια, συχνότητα, τύπος), θα μπορούσε να αποτελεί μία ζωτικής σημασίας στρατηγική με στόχο την πρόληψη της γνωστικής έκπτωσης κατά την τρίτη ηλικία, καθώς και της ανάπτυξης άνοιας.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Συντομογραφία	Πλήρης ονομασία
[¹⁸F]-FDG-PET	Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με χρήση ραδιοφαρμάκου ¹⁸ F-FDG
ApoE	Απολιποπρωτεΐνη E
ASC	Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain
BBB	Blood-brain barrier
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
CEN	Central Executive Network
CNTF	Ciliary neurotrophic factor
CpGs	Δινουκλεοτίδια CpG
CREB	cAMP Response Element-Binding Protein
CRF	Cardiorespiratory Fitness
CRP	C-reactive protein
CXC	Chemokine
CXCL9	CXC ligand 9
DAN	Dorsal Attention Network
DMN	Default Mode Network
DTI	Diffusion Tensor Imaging
ECM	Extracellular matrix
FC	Functional connectivity
fMRI	Functional magnetic resonance imaging
FNDC5	Fibronectin type III domain containing protein 5
FNs	Functional networks
FPN	Frontoparietal Network
GDNF	Glial cell line-derived neurotrophic factor
HSPs	Heat shock proteins
iFC	Intrinsic functional connectivity
IGF	Insulin-like growth factor
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IL	Interleukin
IL-1	Interleukin 1
IL-1β	Interleukin 1β
IL-4	Interleukin 4
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
IL-10	Interleukin 10
IL-12	Interleukin 12
INF	Interferon
iNOS	Inducible nitric oxide synthase
LTD	Long-term depression
LTP	Long-term potentiation
M1	Πρωτογενής κινητικός φλοιός
MAPK	Mitogen-activated protein kinases
MAPs	Mitogen-Activated Protein kinases
MCI	Mild Cognitive Impairment
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein 1
MD	Mean Diffusivity
MEF2A	Myocyte enhancer factor 2A
miRNAs	microRNAs
MRF4	Myogenic regulatory factor 4
MRI	Magnetic resonance imaging
Myf5	Myogenic Factor 5
MyoD	Myogenic Differentiation 1
NAD+	Δινουκλεοτίδιο νικοτιναμίδης-αδενίνης
NTFs	Neurotrophic factors
NF-KB	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated b cells
NGF	Nerve growth factor

NMDA	N-methyl-D-aspartate
NO	Μονοξείδιο του αζώτου
NRF2	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2
NT-3	Νευροτροφίνη-3
NT-4/5	Νευροτροφίνη-4/5
NTs	Neurotrophins
OGG1	Oxoguanine DNA glycosylase
p75NTR	p75 neurotrophin receptor
PDGF-C	Platelet derived growth factor c
PK4	Pyruvate dehydrogenase lipoamide kinase isozyme 4
PGC-1α	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1α
PPAR-γ	Peroxisome proliferator-activated receptor γ
PPAR-δ	Peroxisome proliferator-activated receptor δ
RAGE	Receptor for advanced glycation endproducts
rsFC	Resting-state functional connectivity
rs-fMRI	Resting-state functional magnetic resonance imaging
ROIs	Regions of Interest
ROS	Reactive Oxygen Species
SAL	Saliency Network
SIRT1	Σιρτουίνη 1
SMYD	SET and MYND domain containing protein
TERT	Telomerase reverse transcriptase
TFAM	Transcription factor A mitochondrial
TGF-β	Transforming growth factor β
TNF	Tumor Necrosis Factor
TNF-α	Tumor necrosis factor α
Trk	Tyrosine kinase
TrkA	Tyrosine protein kinase A
TrkB	Tyrosine protein kinase B
TrkC	Tyrosine protein kinase C
UDG	Uracil DNA glycosylase
VAN	Ventral Attention Network
VBM	Voxel-based morphometry
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VN	Visual Network
ENY	Εγκεφαλονωτιαίο υγρό
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΠΝΣ	Περιφερικό Νευρικό Σύστημα

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abbas, A.K, Lichtman, A.H. (2009). Basic immunology: functions and disorders of the immune system. *Elsevier* (Philadelphia, United States), 3rd ed., pp. 239-243. ISBN: 9781416046882.
- Abbott, L.C. and Nigussie, F. (2019). Adult neurogenesis in the mammalian dentate gyrus, *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 49(1), pp. 3–16. <https://doi.org/10.1111/ahe.12496>.
- Adams, R.H. and Alitalo, K. (2007). Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis, *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 8(6), pp. 464–478. <https://doi.org/10.1038/nrm2183>.
- Ahlenius, H. et al. (2009). Neural Stem and Progenitor Cells Retain Their Potential for Proliferation and Differentiation into Functional Neurons Despite Lower Number in Aged Brain, *The Journal of Neuroscience*, 29(14), pp. 4408–4419. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.6003-08.2009>.
- Alfini, A.J. et al. (2020). Impact of exercise on older adults' mood is moderated by sleep and mediated by altered brain connectivity, *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 15(11), pp. 1238–1251. <https://doi.org/10.1093/scan/nsaa149>.
- Alleva, E. and Santucci, D. (2001). Psychosocial vs. “physical” stress situations in rodents and humans, *Physiology & Behavior*, 73(3), pp. 313–320. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(01\)00498-x](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(01)00498-x).
- Aloizou AM, Siokas V, Pateraki G, et al. Thinking outside the Ischemia Box: Advancements in the Use of Multiple Sclerosis Drugs in Ischemic Stroke. *J Clin Med*. Feb 7 2021;10(4)doi:10.3390/jcm10040630
- Alty, J., Farrow, M. and Lawler, K. (2020). Exercise and dementia prevention, *Practical Neurology*, 20(3), pp. 234–240. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2019-002335>.
- American College of Sports Medicine (2013). ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, *Lippincott Williams & Wilkins* (Philadelphia, United States), 9th ed., 456 pp, ISBN: 9781609139551.
- Aminoff, E., Kveraga, K. and Bär, M. (2013). The role of the parahippocampal cortex in cognition, *Trends in Cognitive Sciences*, 17(8), pp. 379–390. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.06.009>.
- Aminoff, E., Kveraga, K. and Bär, M. (2013). The role of the parahippocampal cortex in cognition, *Trends in Cognitive Sciences*, 17(8), pp. 379–390. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.06.009>.
- Andrews-Hanna, J.R. et al. (2007). Disruption of Large-Scale brain systems in advanced aging, *Neuron*, 56(5), pp. 924–935. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.038>.
- Angulo, J. et al. (2020). Physical activity and exercise: Strategies to manage frailty, *Redox Biology*, 35, p. 101513. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101513>.

- Arsenis, N.C. et al. (2017). Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action, *Oncotarget*, 8(27), pp. 45008–45019.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.16726>.
- Assar, M.E. et al. (2022). Effect of Physical Activity/Exercise on oxidative stress and inflammation in muscle and vascular aging, *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), p. 8713.
<https://doi.org/10.3390/ijms23158713>.
- Atakan, M.M. et al. (2021). Evidence-Based Effects of High-Intensity Interval Training on Exercise Capacity and Health: A Review with Historical Perspective, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(13), p. 7201. <https://doi.org/10.3390/ijerph18137201>.
- Azman, K.F. and Zakaria, R. (2022). Recent advances on the role of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in neurodegenerative diseases, *International Journal of Molecular Sciences* (Online), 23(12), p. 6827. <https://doi.org/10.3390/ijms23126827>.
- Baker, L.D. et al. (2010). Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment, *Archives of Neurology* (Chicago), 67(1). <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.307>.
- Barnabei, L. et al. (2021). NF-KB: at the borders of autoimmunity and inflammation, *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.716469>.
- Barrès, R. et al. (2012). Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle, *Cell Metabolism*, 15(3), pp. 405–411. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.01.001>.
- Batouli, S.A.H. and Saba, V. (2017). At least eighty percent of brain grey matter is modifiable by physical activity: A review study, *Behavioural Brain Research*, 332, pp. 204–217.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.06.002>.
- Beckwée, D. et al. (2019). Exercise interventions for the prevention and treatment of sarcopenia. A systematic umbrella review, *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, 23(6), pp. 494–502.
<https://doi.org/10.1007/s12603-019-1196-8>.
- Behrendt, T. et al. (2021). Comparison of the effects of open vs. closed skill exercise on the acute and chronic BDNF, IGF-1 and IL-6 response in older healthy adults, *BMC Neuroscience*, 22(1).
<https://doi.org/10.1186/s12868-021-00675-8>.
- Bekinschtein, P. et al. (2007). Persistence of Long-Term Memory storage requires a late protein synthesis- and BDNF- dependent phase in the hippocampus, *Neuron*, 53(2), pp. 261–277.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.11.025>.
- Bekinschtein, Pedro, Cammarota, Martin, & Medina, Jorge H. (2013). BDNF and memory processing, *Neuropharmacology*, 76 Pt C, pp. 677–683. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.024>.
- Benraiss, A. et al. (2001). Adenoviral Brain-Derived Neurotrophic Factor Induces Both Neostriatal and Olfactory Neuronal Recruitment from Endogenous Progenitor Cells in the Adult Forebrain, *The*

- Journal of Neuroscience*, 21(17), pp. 6718–6731. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-17-06718.2001>.
- Betzel, R.F. et al. (2014). Changes in structural and functional connectivity among resting-state networks across the human lifespan, *NeuroImage*, 102, pp. 345–357. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.07.067>.
- Bianchi, V.E., Locatelli, V. and Rizzi, L. (2017). Neurotrophic and neuroregenerative effects of GH/IGF1, *International Journal of Molecular Sciences*, 18(11), p. 2441. <https://doi.org/10.3390/ijms18112441>.
- Billot, M. et al. (2020). Preserving Mobility in Older Adults with Physical Frailty and Sarcopenia: Opportunities, Challenges, and Recommendations for Physical Activity Interventions, *Clinical Interventions in Aging*, 15, pp. 1675–1690. <https://doi.org/10.2147/cia.s253535>.
- Binder, D.K. and Scharfman, H.E. (2004). Mini review, *Growth Factors*, 22(3), pp. 123–131. <https://doi.org/10.1080/08977190410001723308>.
- Birch, H.L. (2018). Extracellular matrix and ageing, *Subcellular biochemistry*, pp. 169–190. https://doi.org/10.1007/978-981-13-2835-0_7.
- Blackburn, E.H. (2000). Telomere states and cell fates, *Nature*, 408(6808), pp. 53–56. <https://doi.org/10.1038/35040500>.
- Bogorad, M.I. et al. (2019). Cerebrovascular plasticity: Processes that lead to changes in the architecture of brain microvessels, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 39(8), pp. 1413–1432. <https://doi.org/10.1177/0271678x19855875>.
- Boraxbekk, C. et al. (2016). Physical activity over a decade modifies age-related decline in perfusion, gray matter volume, and functional connectivity of the posterior default-mode network—A multimodal approach, *NeuroImage*, 131, pp. 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.12.010>.
- Bouزيد, M. et al. (2015). Radical Oxygen Species, Exercise and Aging: An update, *Sports Medicine*, 45(9), pp. 1245–1261. <https://doi.org/10.1007/s40279-015-0348-1>.
- Branchi, I., Francia, N. and Alleva, E. (2004). Epigenetic control of neurobehavioural plasticity: the role of neurotrophins, *Behavioural Pharmacology*, 15(5), pp. 353–362. <https://doi.org/10.1097/00008877-200409000-00006>.
- Broadhouse, K.M. et al. (2020). Hippocampal plasticity underpins long-term cognitive gains from resistance exercise in MCI, *NeuroImage. Clinical*, 25, p. 102182. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102182>.
- Brown, B.M. et al. (2022). Non-Modifiable factors as moderators of the relationship between physical activity and brain volume: a Cross-Sectional UK Biobank study, *Journal of Alzheimer's Disease*, 88(3), pp. 1091–1101. <https://doi.org/10.3233/jad-220114>.

- Brzezyczyńska, J. et al. (2018). Alterations in the in vitro and in vivo regulation of muscle regeneration in healthy ageing and the influence of sarcopenia, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 9(1), pp. 93–105. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12252>.
- Buford, T.W. (2016). Hypertension and aging, *Ageing Research Reviews*, 26, pp. 96–111. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.01.007>.
- Bugg, J.M. and Head, D. (2011). Exercise moderates age-related atrophy of the medial temporal lobe, *Neurobiology of Aging*, 32(3), pp. 506–514. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.03.008>.
- Bull, F. et al. (2020). World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour, *British Journal of Sports Medicine*, 54(24), pp. 1451–1462. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955>.
- Burke, S.N. and Barnes, C.A. (2006). Neural plasticity in the ageing brain, *Nature Reviews Neuroscience*, 7(1), pp. 30–40. <https://doi.org/10.1038/nrn1809>.
- Butts, B. et al. (2016). Methylation of Apoptosis-Associated Speck-Like protein with a Caspase recruitment domain and outcomes in heart failure, *Journal of Cardiac Failure*, 22(5), pp. 340–346. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.12.004>.
- Butts, B. et al. (2018). Effects of exercise on ASC methylation and IL-1 cytokines in heart failure, *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 50(9), pp. 1757–1766. <https://doi.org/10.1249/mss.0000000000001641>.
- Cabral, D.F. et al. (2019). Exercise for Brain Health: An Investigation into the Underlying Mechanisms Guided by Dose, *Neurotherapeutics* (Online), 16(3), pp. 580–599. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00749-w>.
- Callow, D.D. et al. (2023). Effects of acute aerobic exercise on mnemonic discrimination performance in older adults, *Journal of the International Neuropsychological Society*, 29(6), pp. 519–528. <https://doi.org/10.1017/s1355617722000492>.
- Cameron, H.A. and Glover, L.R. (2015). Adult Neurogenesis: Beyond learning and memory, *Annual Review of Psychology*, 66(1), pp. 53–81. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015006>.
- Cao, L., Ali, S. and Queen, N.J. (2021). Hypothalamic gene transfer of BDNF promotes healthy aging, *Vitamins and hormones*, pp. 39–66. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2020.12.003>.
- Carro, E. et al. (2005). Choroid plexus megalin is involved in neuroprotection by serum Insulin-Like growth factor I, *The Journal of Neuroscience*, 25(47), pp. 10884–10893. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2909-05.2005>.
- Carro, E. et al. (2006). Blockade of the insulin-like growth factor I receptor in the choroid plexus originates Alzheimer's-like neuropathology in rodents: New cues into the human disease?, *Neurobiology of Aging*, 27(11), pp. 1618–1631. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.039>.

- Caspersen, C.J. et al. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research, *Public Health Reports*, 100(2), pp. 126-131. PMID: 3920711.
- Cassilhas, R.C. et al. (2007). The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly, *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39(8), pp. 1401–1407. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e318060111f>.
- Cechetto, D.F., Topolovec, J.C. (2002). Encyclopedia of the Human Brain. *Elsevier Science* (USA), 1, pp. 663-679. <https://doi.org/10.1016/B0-12-227210-2/00087-X>.
- Cera, N. et al. (2019). Altered cingulate cortex functional connectivity in normal aging and mild cognitive impairment, *Frontiers in Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00857>.
- Chang, Y.K. et al. (2013). Physical activity and working memory in healthy older adults: An ERP study, *Psychophysiology*, 50(11), pp. 1174–1182. <https://doi.org/10.1111/psyp.12089>.
- Chastin, S. et al. (2021). Interventions for reducing sedentary behaviour in community-dwelling older adults, *Cochrane Library*, 2021(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012784.pub2>.
- Chauhan, M.P. et al. (2021). The anatomy of the hippocampus, in *Exon Publications eBooks*, pp. 17–30. <https://doi.org/10.36255/exonpublications.cerebralischemia.2021.hippocampus>.
- Chilton, W. et al. (2014). Acute exercise leads to regulation of Telomere-Associated genes and MicroRNA expression in immune cells, *PloS One*, 9(4), p. e92088. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092088>.
- Citri, A. and Malenka, R.C. (2008). Synaptic Plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms, *Neuropsychopharmacology*, 33(1), pp. 18–41. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301559>.
- Coelho, F. et al. (2012). Physical therapy intervention (PTI) increases plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in non-frail and pre-frail elderly women, *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 54(3), pp. 415–420. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2011.05.014>.
- Colbert, L.H. et al. (2004). Physical Activity, Exercise, and Inflammatory Markers in Older Adults: Findings from The Health, Aging and Body Composition Study, *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(7), pp. 1098–1104. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52307.x>.
- Colcombe, S.J. et al. (2003). Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans, *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 58(2), pp. M176–M180. <https://doi.org/10.1093/gerona/58.2.m176>.
- Colcombe, S.J. et al. (2006). Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans, *The Journals of Gerontology: Series A*, 61(11), pp. 1166–1170. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.11.1166>.

- Coletti, C. et al. (2022). Exercise-mediated reinnervation of skeletal muscle in elderly people: An update, *European Journal of Translational Myology*, 32(1).
<https://doi.org/10.4081/ejtm.2022.10416>.
- Cotman, C.W., Berchtold, N.C. and Christie, L.-A. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation, *Trends in Neurosciences*, 30(9), pp. 464–472.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.06.011>.
- Cowansage, K.K., LeDoux, J.E. and Monfils, M. (2010). Brain-Derived Neurotrophic Factor: a dynamic gatekeeper of neural plasticity, *Current Molecular Pharmacology*, 3(1), pp. 12–29.
<https://doi.org/10.2174/1874467211003010012>.
- Creutzfeldt, O.D. (1995). The allocortex and limbic system, in *Oxford University Press eBooks*, pp. 486–540. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198523246.003.0009>.
- Čulig, L., Chu, X. and Bohr, V.A. (2022). Neurogenesis in aging and age-related neurodegenerative diseases, *Ageing Research Reviews*, 78, p. 101636. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101636>.
- Dardiotis E, Paterakis K, Siokas V, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme tag single nucleotide polymorphisms on the outcome of patients with traumatic brain injury. *Pharmacogenet Genomics*. Oct 2015;25(10):485-90. doi:10.1097/FPC.0000000000000161
- Dardiotis E, Paterakis K, Tsivgoulis G, et al. AQP4 tag single nucleotide polymorphisms in patients with traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. Dec 1 2014;31(23):1920-6. doi:10.1089/neu.2014.3347
- Davenport, M.H. et al. (2012). Cerebrovascular reserve: the link between fitness and cognitive function?, *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 40(3), pp. 153–158.
<https://doi.org/10.1097/jes.0b013e3182553430>.
- Davison, G.W. and McClean, C. (2022). Oxidative stress and exercise, *Antioxidants*, 11(5), p. 840.
<https://doi.org/10.3390/antiox11050840>.
- Dawbarn, D. and Allen, S.J. (2003). Neurotrophins and neurodegeneration, *Neuropathology & Applied Neurobiology*, 29(3), pp. 211–230. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2990.2003.00487.x>.
- De La Rosa, A. et al. (2020). Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease, *Journal of Sport and Health Science*, 9(5), pp. 394–404. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.01.004>.
- De Lucas, R.D. et al. (2014). Increased platelet oxidative metabolism, blood oxidative stress and neopterin levels after ultra-endurance exercise, *Journal of Sports Sciences*, 32(1), pp. 22–30.
<https://doi.org/10.1080/02640414.2013.797098>.
- De Marco, M. et al. (2015). Apolipoprotein E ε4 Allele Modulates the Immediate Impact of Acute Exercise on Prefrontal Function, *Behavior Genetics*, 45(1), pp. 106–116.
<https://doi.org/10.1007/s10519-014-9675-5>.

- De Melo Coelho, F.G. et al. (2012). Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A systematic review of experimental studies in the elderly, *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 56(1), pp. 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2012.06.003>.
- De Schotten, M.T. and Forkel, S.J. (2022). The emergent properties of the connected brain, *Science*, 378(6619), pp. 505–510. <https://doi.org/10.1126/science.abq2591>.
- Denham, J. et al. (2013). Exercise: Putting Action into Our Epigenome, *Sports Medicine*, 44(2), pp. 189–209. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0114-1>.
- Dennis, C. et al. (2016). Human adult neurogenesis across the ages: An immunohistochemical study, *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 42(7), pp. 621–638. <https://doi.org/10.1111/nan.12337>.
- Dent, E. et al. (2018). International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and management, *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, 22(10), pp. 1148–1161. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1139-9>.
- Dillon, S.C. et al. (2005). The SET-domain protein superfamily: protein lysine methyltransferases, *Genome Biology*, 6(8), p. 227. <https://doi.org/10.1186/gb-2005-6-8-227>.
- Dinoff, A. et al. (2017). The effect of acute exercise on blood concentrations of brain-derived neurotrophic factor in healthy adults: a meta-analysis, *European Journal of Neuroscience*, 46(1), pp. 1635–1646. <https://doi.org/10.1111/ejn.13603>.
- Diógenes, Maria J et al. (2011). Enhancement of LTP in aged rats is dependent on endogenous BDNF. *Neuropsychopharmacology*, 36(9), pp. 1823–36. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.64>.
- Dion, C. et al. (2021). Functional connectivity of key resting state networks and objectively measured physical activity in older adults with joint pain: A pilot study, *Experimental Gerontology*, 153, p. 111470. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111470>.
- Domingos, C. et al. (2021). Free-Living physical activity measured with a wearable device is associated with larger hippocampus volume and greater functional connectivity in healthy older adults: an observational, Cross-Sectional study in northern Portugal, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.729060>.
- Domingos, C. et al. (2021). Free-Living physical activity measured with a wearable device is associated with larger hippocampus volume and greater functional connectivity in healthy older adults: an observational, Cross-Sectional study in northern Portugal, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.729060>.
- Domingos, C., Pêgo, J.M. and Santos, N.C. (2021). Effects of physical activity on brain function and structure in older adults: A systematic review, *Behavioural Brain Research*, 402, p. 113061. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113061>.
- Dosenbach, N.U.F. et al. (2006). A core system for the implementation of task sets, *Neuron*, 50(5), pp. 799–812. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.04.031>.

- Du Preez, A. et al. (2021). The serum metabolome mediates the concert of diet, exercise, and neurogenesis, determining the risk for cognitive decline and dementia, *Alzheimer's & Dementia*, 18(4), pp. 654–675. <https://doi.org/10.1002/alz.12428>.
- Du, A. et al. (2006). Age effects on atrophy rates of entorhinal cortex and hippocampus, *Neurobiology of Aging*, 27(5), pp. 733–740. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.03.021>.
- Duca, L. et al. (2016). Matrix ageing and vascular impacts: focus on elastin fragmentation, *Cardiovascular Research*, 110(3), pp. 298–308. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw061>.
- Duffy, A., Bouchier-Hayes, D. and Harmey, J.H. (2011). Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and its role in Non-Endothelial cells: Autocrine signalling by VEGF, Springer eBooks, pp. 133–144. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9148-5_13.
- Dugan, B., Conway, J.M. and Duggal, N.A. (2023). Inflammaging as a target for healthy ageing, *Age And Ageing*, 52(2). <https://doi.org/10.1093/ageing/afac328>.
- Dupont, C., Armant, D.R. and Brenner, C.A. (2009). Epigenetics: Definition, Mechanisms and Clinical perspective, *Seminars in Reproductive Medicine*, 27(05), pp. 351–357. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237423>.
- Dupuy, O. et al. (2015). Higher levels of cardiovascular fitness are associated with better executive function and prefrontal oxygenation in younger and older women, *Frontiers in Human Neuroscience*, 9:66. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00066>.
- Ekstrom, A.D. et al. (2003). Cellular networks underlying human spatial navigation, *Nature*, 425(6954), pp. 184–188. <https://doi.org/10.1038/nature01964>.
- Elenkov, I.J. et al. (2005). Cytokine Dysregulation, Inflammation and Well-Being, *Neuroimmunomodulation*, 12(5), pp. 255–269. <https://doi.org/10.1159/000087104>.
- El-Kader, S.M.A. and Al-Shreef, F.M. (2018). Inflammatory cytokines and immune system modulation by aerobic versus resisted exercise training for elderly, *African Health Sciences*, 18(1), p. 120. <https://doi.org/10.4314/ahs.v18i1.16>.
- Erickson, K.I. et al. (2009). Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans, *Hippocampus*, 19(10), pp. 1030–1039. <https://doi.org/10.1002/hipo.20547>.
- Erickson, K.I. et al. (2010a). Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood, *Neurology*, 75(16), pp. 1415–1422. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181f88359>.
- Erickson, K.I. et al. (2011b). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(7), pp. 3017–3022. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>.
- Erickson, K.I. et al. (2019). Physical activity, Cognition, and Brain Outcomes: A review of the 2018 Physical Activity Guidelines, *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 51(6), pp. 1242–1251. <https://doi.org/10.1249/mss.0000000000001936>.

- Erickson, K.I. et al. (2022). Cognitive aging and the promise of physical activity, *Annual Review of Clinical Psychology*, 18(1), pp. 417–442. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-072720-014213>.
- Erickson, K.I., Miller, D.L. and Roecklein, K.A. (2011a). The aging hippocampus, *The Neuroscientist*, 18(1), pp. 82–97. <https://doi.org/10.1177/1073858410397054>.
- Erickson, K.I., Prakash, R.S., et al. (2010b). Brain-Derived Neurotrophic Factor Is Associated with Age-Related Decline in Hippocampal Volume, *The Journal of Neuroscience*, 30(15), pp. 5368–5375. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.6251-09.2010>.
- Erickson, K.I., Weinstein, A.M. and López, O.L. (2012). Physical activity, brain plasticity, and Alzheimer's disease, *Archives of Medical Research*, 43(8), pp. 615–621. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.09.008>.
- Fabel, Klaus et al. (2003). VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis, *European Journal of Neuroscience*, 18(10), pp. 2803–2812. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2003.03041.x>.
- Fard, M.T. and Stough, C. (2019). A review and hypothesized model of the mechanisms that underpin the relationship between inflammation and cognition in the elderly, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00056>.
- Fard, M.T., Savage, K. and Stough, C. (2022). Peripheral inflammation marker relationships to cognition in healthy older adults – A systematic review, *Psychoneuroendocrinology*, 144, p. 105870. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2022.105870>.
- Ferreira, L.K. and Busatto, G.F. (2013). Resting-state functional connectivity in normal brain aging, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews/Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(3), pp. 384–400. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.017>.
- Ferreira, S.A. et al. (2022). Different types of physical exercise in brain activity of older adults: A systematic review, *Experimental Gerontology*, 159, p. 111672. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111672>.
- Ferrucci, L. and Fabbri, E. (2018). Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty, *Nature Reviews. Cardiology*, 15(9), pp. 505–522. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0064-2>.
- Figurov, A. et al. (1996). Regulation of synaptic responses to high-frequency stimulation and LTP by neurotrophins in the hippocampus, *Nature*, 381(6584), pp. 706–709. <https://doi.org/10.1038/381706a0>.
- Firth, J. et al. (2018). Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis, *NeuroImage*, 166, pp. 230–238. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.007>.

- Fjell, A.M. and Walhovd, K.B. (2010). Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences, *Reviews in the Neurosciences*, 21(3).
<https://doi.org/10.1515/revneuro.2010.21.3.187>.
- Flodin, P. et al. (2017). Does Aerobic Exercise Influence Intrinsic Brain Activity? An Aerobic Exercise Intervention among Healthy Old Adults, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00267>.
- Franceschi, C. and Campisi, J. (2014). Chronic inflammation (Inflammaging) and its potential contribution to Age-Associated diseases, *The Journals of Gerontology. Series a, Biological Sciences and Medical Sciences*, 69(Suppl 1), pp. S4–S9. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu057>.
- Franceschi, C. et al. (2000). Inflamm-aging: An Evolutionary Perspective on Immunosenescence, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 908(1), pp. 244–254. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x>.
- Freeman, R.S. et al. (2004). NGF deprivation-induced gene expression: after ten years, where do we stand? *Progress in Brain Research*, pp. 111–126. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(03\)46008-1](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(03)46008-1).
- Friedman, N.P. and Robbins, T.W. (2022). The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function, *Neuropsychopharmacology* (New York, N.Y.), 47(1), pp. 72–89.
<https://doi.org/10.1038/s41386-021-01132-0>.
- Frost, N. et al. (2022). The effect of Self-Paced exercise intensity and cardiorespiratory fitness on frontal grey matter volume in cognitively normal older adults: a randomised controlled trial, *Journal of the International Neuropsychological Society*, 28(9), pp. 902–915.
<https://doi.org/10.1017/s1355617721001132>.
- Fuke, C. et al. (2004). Age Related Changes in 5-methylcytosine Content in Human Peripheral Leukocytes and Placentas: an HPLC-based Study, *Annals of Human Genetics*, 68(3), pp. 196–204.
<https://doi.org/10.1046/j.1529-8817.2004.00081.x>.
- Furman, D. et al. (2019). Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span, *Nature Medicine*, 25(12), pp. 1822–1832. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>.
- Gano, L.B. et al. (2011). Increased proinflammatory and oxidant gene expression in circulating mononuclear cells in older adults: amelioration by habitual exercise, *Physiological Genomics*, 43(14), pp. 895–902. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00204.2010>.
- Garatachea, N., Pareja-Galeano, H., Sanchis-Gomar, F., et al. (2015). Exercise attenuates the major hallmarks of aging, *Rejuvenation Research*, 18(1), pp. 57–89. <https://doi.org/10.1089/rej.2014.1623>.
- Garber, C.E. et al. (2011). Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults, *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43(7), pp. 1334–1359.
<https://doi.org/10.1249/mss.0b013e318213febf>.

- Geda, Y.E. et al. (2010). Physical exercise, aging, and mild cognitive impairment, *Archives of Neurology*, 67(1). <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.297>.
- Giorgio, A. et al. (2010). Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood, *NeuroImage* (Orlando, Fla.), 51(3), pp. 943–951. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.03.004>.
- Gjevestad, G.O., Holven, K.B. and Ulven, S.M. (2015). Effects of exercise on gene expression of inflammatory markers in human peripheral blood cells: a systematic review, *Current Cardiovascular Risk Reports*, 9(7). <https://doi.org/10.1007/s12170-015-0463-4>.
- Gleeson, M. et al. (2011). The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease, *Nature Reviews, Immunology*, 11(9), pp. 607–615. <https://doi.org/10.1038/nri3041>.
- Gleeson, M. et al. (2011). The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease, *Nature Reviews. Immunology*, 11(9), pp. 607–615. <https://doi.org/10.1038/nri3041>.
- Gogniat, M.A. et al. (2022). Physical activity moderates the association between executive function and functional connectivity in older adults, *Aging Brain*, 2, p. 100036. <https://doi.org/10.1016/j.nbas.2022.100036>.
- Gogniat, M.A., Robinson, T.L. and Miller, L.S. (2021). Exercise interventions do not impact brain volume change in older adults: a systematic review and meta-analysis, *Neurobiology of Aging*, 101, pp. 230–246. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.01.025>.
- Goldman-Rakic, P.S. (2007). Motor control function of the prefrontal cortex, *Novartis Foundation Symposium*, pp. 187–200. <https://doi.org/10.1002/9780470513545.ch12>.
- Gomes, E.C., Da Silva, A.N. and De Oliveira, M.R. (2012). Oxidants, antioxidants, and the beneficial roles of Exercise-Induced production of reactive species, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2012, pp. 1–12. <https://doi.org/10.1155/2012/756132>.
- Gomes, M.J. et al. (2017). Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise, *Oncotarget*, 8(12), pp. 20428–20440. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14670>.
- Gómez-Cabrera, M.C., Doménech, E. and Viña, J. (2008). Moderate exercise is an antioxidant: Upregulation of antioxidant genes by training, *Free Radical Biology & Medicine*, 44(2), pp. 126–131. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.001>.
- Gooney, M. et al. (2004). BDNF-induced LTP in dentate gyrus is impaired with age: analysis of changes in cell signaling events, *Neurobiology of Aging*, 25(10), pp. 1323–1331. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.01.003>.
- Guo, Y. et al. (2023). Mitochondrial dysfunction in aging, *Ageing Research Reviews*, 88, p. 101955. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101955>.

- Guzmán-Martínez, L. et al. (2019). Neuroinflammation as a common feature of neurodegenerative disorders, *Frontiers in Pharmacology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01008>.
- Hagg, T. (2008). From neurotransmitters to neurotrophic factors to neurogenesis, *The Neuroscientist*, 15(1), pp. 20–27. <https://doi.org/10.1177/1073858408324789>.
- Halloway, S. et al. (2019). Accelerometer Physical Activity is Associated with Greater Gray Matter Volumes in Older Adults Without Dementia or Mild Cognitive Impairment, *The Journals of Gerontology: Series B*, 74(7), pp. 1142–1151. <https://doi.org/10.1093/geronb/gby010>.
- Han, Y.M.Y. et al. (2023). The neurobiological effects of mind–body exercise: a systematic review and meta-analysis of neuroimaging studies, *Scientific Reports*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37309-4>.
- Hattiangady, B. et al. (2005). Brain-derived neurotrophic factor, phosphorylated cyclic AMP response element binding protein and neuropeptide Y decline as early as middle age in the dentate gyrus and CA1 and CA3 subfields of the hippocampus, *Experimental Neurology*, 195(2), pp. 353–371. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2005.05.014>.
- Herbet, G. and Duffau, H. (2020). Revisiting the functional anatomy of the human brain: Toward a Meta-Networking Theory of Cerebral Functions, *Physiological Reviews*, 100(3), pp. 1181–1228. <https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2019>.
- Herold, F. et al. (2019). Functional and/or structural brain changes in response to resistance exercises and resistance training lead to cognitive improvements – a systematic review, *European Review of Aging and Physical Activity*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s11556-019-0217-2>.
- Holmes, K. et al. (2007). Vascular endothelial growth factor receptor-2: Structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition, *Cellular Signalling*, 19(10), pp. 2003–2012. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2007.05.013>.
- Huang, E.J. and Reichardt, L.F. (2001). Neurotrophins: roles in neuronal development and function, *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), pp. 677–736. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.677>.
- Hvid, L.G. et al. (2021). A Critical Systematic Review of current evidence on the Effects of Physical exercise on Whole/Regional Grey Matter brain volume in populations at risk of neurodegeneration, *Sports Medicine (Auckland)*, 51(8), pp. 1651–1671. <https://doi.org/10.1007/s40279-021-01453-6>.
- Hwang, I.K. et al. (2006). Correlations between neuronal loss, decrease of memory, and decrease expression of brain-derived neurotrophic factor in the gerbil hippocampus during normal aging, *Experimental Neurology*, 201(1), pp. 75–83. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2006.02.129>.
- Ikuta, T. and Loprinzi, P.D. (2019). Association of cardiorespiratory fitness on interhemispheric hippocampal and parahippocampal functional connectivity, *European Journal of Neuroscience*, 50(2), pp. 1871–1877. <https://doi.org/10.1111/ejn.14366>.

- Isaev, N.K., Stelmashook, E.V. and Генрихс, Е.Е. (2019). Neurogenesis and brain aging, *Reviews in the Neurosciences*, 30(6), pp. 573–580. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2018-0084>.
- Islam, F. et al. (2017). Brain-Derived neurotrophic factor expression in individuals with schizophrenia and healthy aging: Testing the accelerated aging hypothesis of schizophrenia, *Current Psychiatry Reports*, 19(7). <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0794-6>.
- Iso-Markku, P. et al. (2022). Physical activity as a protective factor for dementia and Alzheimer's disease: systematic review, meta-analysis and quality assessment of cohort and case-control studies, *British Journal of Sports Medicine*, 56(12), pp. 701–709. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-104981>.
- Jackson, M.J. (2009). Redox regulation of adaptive responses in skeletal muscle to contractile activity, *Free Radical Biology & Medicine*, 47(9), pp. 1267–1275. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.09.005>.
- Jackson, M.J. (2020). On the mechanisms underlying attenuated redox responses to exercise in older individuals: A hypothesis, *Free Radical Biology & Medicine*, 161, pp. 326–338. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.026>.
- Japee, S. et al. (2015). A role of right middle frontal gyrus in reorienting of attention: a case study, *Frontiers in Systems Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00023>.
- Javed, K., Reddy V., Lui F. (2023). Neuroanatomy, Cerebral Cortex. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537247/>.
- Ji, L., Steffens, D.C. and Wang, L. (2021). Effects of physical exercise on the aging brain across imaging modalities: A meta-analysis of neuroimaging studies in randomized controlled trials, *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 36(8), pp. 1148–1157. <https://doi.org/10.1002/gps.5510>.
- Ji, L., Steffens, D.C. and Wang, L. (2021). Effects of physical exercise on the aging brain across imaging modalities: A meta-analysis of neuroimaging studies in randomized controlled trials, *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 36(8), pp. 1148–1157. <https://doi.org/10.1002/gps.5510>.
- Jin, Y. (2005). Synaptogenesis, *Wormbook*. <https://doi.org/10.1895/wormbook.1.44.1>.
- Jockwitz, C. and Caspers, S. (2021). Resting-state networks in the course of aging-differential insights from studies across the lifespan vs. amongst the old, *Pflugers Archiv: European journal of physiology*, 473(5), pp. 793–803. <https://doi.org/10.1007/s00424-021-02520-7>.
- Jockwitz, C. and Caspers, S. (2021). Resting-state networks in the course of aging—differential insights from studies across the lifespan vs. amongst the old, *Pflugers Archiv: European journal of physiology*, 473(5), pp. 793–803. <https://doi.org/10.1007/s00424-021-02520-7>.

- Jockwitz, C. et al. (2017). Influence of age and cognitive performance on resting-state brain networks of older adults in a population-based cohort, *Cortex*, 89, pp. 28–44.
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.01.008>.
- Jonasson, L. et al. (2017). Aerobic Exercise Intervention, Cognitive Performance, and Brain Structure: Results from the Physical Influences on Brain in Aging (PHIBRA) Study, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00336>.
- Jones, K.R. and Reichardt, L.F. (1990). Molecular cloning of a human gene that is a member of the nerve growth factor family., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(20), pp. 8060–8064. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.20.8060>.
- Kaliman, P. et al. (2011). Neurophysiological and epigenetic effects of physical exercise on the aging process, *Ageing Research Reviews*, 10(4), pp. 475–486. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2011.05.002>.
- Kang, S. et al. (2019). Targeting interleukin-6 signaling in clinic, *Immunity*, 50(4), pp. 1007–1023.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.026>.
- Kangas, R. et al. (2017). Declining Physical Performance Associates with Serum FasL, miR-21, and miR-146a in Aging Sprinters, *BioMed Research International*, 2017, pp. 1–14.
<https://doi.org/10.1155/2017/8468469>.
- Kerschensteiner, M. et al. (1999). Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *The Journal of Experimental Medicine*, 189(5), pp. 865–870.
<https://doi.org/10.1084/jem.189.5.865>.
- Khalafi, M. et al. (2023). Influence of different modes of exercise training on inflammatory markers in older adults with and without chronic diseases: A systematic review and meta-analysis, *Cytokine*, 169, p. 156303. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2023.156303>.
- Klein, A.B. et al. (2011). Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species, *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(03), pp. 347–353.
<https://doi.org/10.1017/s1461145710000738>.
- Koltai, E. et al. (2010). Exercise alters SIRT1, SIRT6, NAD and NAMPT levels in skeletal muscle of aged rats, *Mechanisms of Ageing and Development*, 131(1), pp. 21–28.
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2009.11.002>.
- Koltai, E. et al. (2010). Exercise alters SIRT1, SIRT6, NAD and NAMPT levels in skeletal muscle of aged rats, *Mechanisms of Ageing and Development*, 131(1), pp. 21–28.
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2009.11.002>.
- Kumar, A. et al. (2019). ADULT NEUROGENESIS IN HUMANS: A review of basic concepts, history, current research, and clinical implications, *Innovations in Clinical Neuroscience*, 16(5-6), pp. 30–37. PMID: 31440399.

- La Fougère, C. et al. (2010). Real versus imagined locomotion: A [18F]-FDG PET-fMRI comparison, *NeuroImage*, 50(4), pp. 1589–1598. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.060>.
- Lanza, I.R. and Nair, K.S. (2009). Muscle mitochondrial changes with aging and exercise, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(1), pp. 467S-471S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26717d>.
- Larson, E.B. et al. (2006). Exercise Is Associated with Reduced Risk for Incident Dementia among Persons 65 Years of Age and Older, *Annals of Internal Medicine*, 144(2), p. 73. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-2-200601170-00004>.
- Laske, C. et al. (2010). Exercise-induced normalization of decreased BDNF serum concentration in elderly women with remitted major depression, *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13(05), pp. 595–602. <https://doi.org/10.1017/s1461145709991234>.
- Leal, G., Comprido, D. and Duarte, C.B. (2014). BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity, *Neuropharmacology*, 76, pp. 639–656. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.005>.
- Leckie, R.L. et al. (2014). BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention, *Frontiers in Human Neuroscience*, 8: 985. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00985>.
- Lee, R. et al. (2001). Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins, *Science*, 294(5548), pp. 1945–1948. <https://doi.org/10.1126/science.1065057>.
- Leinhart, K. and Brown, M.A. (2011). SET/MYND Lysine methyltransferases regulate gene transcription and protein activity, *Genes*, 2(1), pp. 210–218. <https://doi.org/10.3390/genes2010210>.
- Li, M.-Y. et al. (2016). The effects of aerobic exercise on the structure and function of DMN-related brain regions: a systematic review, *International Journal of Neuroscience*, 127(7), pp. 634–649. <https://doi.org/10.1080/00207454.2016.1212855>.
- Li, Y. (2021). Modern epigenetics methods in biological research, *Methods*, 187, pp. 104–113. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2020.06.022>.
- Liang, K.Y. et al. (2010). Exercise and Alzheimer's disease biomarkers in cognitively normal older adults, *Annals of Neurology*, 68(3), pp. 311–318. <https://doi.org/10.1002/ana.22096>.
- Liang, Q. et al. (2020). Role of Muscle-Specific Histone Methyltransferase (Smyd1) in Exercise-Induced Cardioprotection against Pathological Remodeling after Myocardial Infarction, *International Journal of Molecular Sciences*, 21(19), p. 7010. <https://doi.org/10.3390/ijms21197010>.
- Lin, Z. et al. (2022). Targeting epigenetic mechanisms in vascular aging, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.806988>.

- Lindsay, A. et al. (2015). Changes in acute biochemical markers of inflammatory and structural stress in rugby union, *Journal of Sports Sciences*, 33(9), pp. 882–891.
<https://doi.org/10.1080/02640414.2014.971047>.
- Lommatzsch, M. et al. (2005). The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma, *Neurobiology of Aging*, 26(1), pp. 115–123.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.03.002>.
- Loprinzi, P.D., Edwards, M.K. and Frith, E. (2017). Potential avenues for exercise to activate episodic memory-related pathways: a narrative review, *European Journal of Neuroscience*, 46(5), pp. 2067–2077. <https://doi.org/10.1111/ejn.13644>.
- Lourenco, M.V. et al. (2019). Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models, *Nature Medicine*, 25(1), pp. 165–175.
<https://doi.org/10.1038/s41591-018-0275-4>.
- Lozupone, M. et al. (2023). The impact of apolipoprotein E (APOE) epigenetics on aging and sporadic Alzheimer's disease, *Biology*, 12(12), p. 1529. <https://doi.org/10.3390/biology12121529>.
- Lu, B., Nagappan, G. and Lü, Y. (2014). BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction, *Handbook of experimental pharmacology*, pp. 223–250. https://doi.org/10.1007/978-3-642-45106-5_9.
- Maass, A. et al. (2015). Vascular hippocampal plasticity after aerobic exercise in older adults, *Molecular Psychiatry*, 20(5), pp. 585–593. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.114>.
- Maass, A. et al. (2016). Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults, *NeuroImage*, 131, pp. 142–154. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.084>.
- Maisonpierre, P.C. et al. (1991). Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: Gene structures, distributions, and chromosomal localizations, *Genomics* (San Diego, Calif.), 10(3), pp. 558–568. [https://doi.org/10.1016/0888-7543\(91\)90436-i](https://doi.org/10.1016/0888-7543(91)90436-i).
- Malenka, R.C. and Bear, M.F. (2004). LTP and LTD, *Neuron* (Cambridge, Mass.), 44(1), pp. 5–21.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.012>.
- Manna, A. et al. (2015). Left hippocampus–amygdala complex macro- and microstructural variation is associated with BDNF plasma levels in healthy elderly individuals, *Brain and Behavior*, 5(7).
<https://doi.org/10.1002/brb3.334>.
- Margolis, L.M. et al. (2017). Circulating MicroRNA are predictive of aging and acute adaptive response to resistance exercise in men, *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 72(10), pp. 1319–1326. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw243>.

- Marinus, N. et al. (2019). The impact of different types of exercise training on peripheral blood Brain-Derived neurotrophic factor concentrations in Older Adults: A Meta-Analysis, *Sports Medicine* (Auckland), 49(10), pp. 1529–1546. <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01148-z>.
- Marques-Aleixo, I. et al. (2012). Physical exercise as a possible strategy for brain protection: Evidence from mitochondrial-mediated mechanisms, *Progress in Neurobiology*, 99(2), pp. 149–162. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.08.002>.
- Mathers, J.L. et al. (2012). Early inflammatory and myogenic responses to resistance exercise in the elderly, *Muscle & Nerve*, 46(3), pp. 407–412. <https://doi.org/10.1002/mus.23317>.
- McGee, S.L. et al. (2009). Exercise-induced histone modifications in human skeletal muscle, *Journal of Physiology*, 587(24), pp. 5951–5958. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.181065>.
- McGregor, K.M., Crosson, B., Krishnamurthy, L.C., et al. (2018). Effects of a 12-Week aerobic spin intervention on resting state networks in previously sedentary older adults, *Frontiers in Psychology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02376>.
- McGregor, K.M., Crosson, B., Mammino, K., et al. (2018). Influences of 12-Week Physical Activity Interventions on TMS Measures of cortical network inhibition and upper Extremity Motor Performance in Older Adults—A Feasibility Study, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00422>.
- McPhee, G., Downey, L.A. and Stough, C. (2020). Neurotrophins as a reliable biomarker for brain function, structure and cognition: A systematic review and meta-analysis, *Neurobiology of Learning and Memory*, 175, p. 107298. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107298>.
- Mechelli, A. et al. (2005). Voxel-Based Morphometry of the human Brain: methods and applications, *Current Medical Imaging Reviews*, 1(2), pp. 105–113. <https://doi.org/10.2174/1573405054038726>.
- Medzhitov, R. (2010). Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame, *Cell*, 140(6), pp. 771–776. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.006>.
- Merry, T.L. and Ristow, M. (2016). Nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 (NFE2L2, Nrf2) mediates exercise-induced mitochondrial biogenesis and the anti-oxidant response in mice, *Journal of Physiology*, 594(18), pp. 5195–5207. <https://doi.org/10.1113/jp271957>.
- Mitsuishi, Y., Motohashi, H. and Yamamoto, M. (2012). The Keap1–Nrf2 system in cancers: stress response and anabolic metabolism, *Frontiers in Oncology*, 2. <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00200>.
- Miwa, S. et al. (2022). Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging, *The Journal of Clinical Investigation*, 132(13). <https://doi.org/10.1172/jci158447>.
- Mohapatra, L. et al. (2023). Immunosenescence as a convergence pathway in neurodegeneration, *International Immunopharmacology*, 121, p. 110521. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110521>.

- Mora, F., Segovia, G. and Del Arco, A. (2007). Aging, plasticity and environmental enrichment: Structural changes and neurotransmitter dynamics in several areas of the brain, *Brain Research Reviews*, 55(1), pp. 78–88. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.03.011>.
- Moreno-Jiménez, E.P. et al. (2019). Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease, *Nature Medicine*, 25(4), pp. 554–560. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0375-9>.
- Mowinckel, A.M., Espeseth, T. and Westlye, L.T. (2012). Network-specific effects of age and in-scanner subject motion: A resting-state fMRI study of 238 healthy adults, *NeuroImage*, 63(3), pp. 1364–1373. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.08.004>.
- Müller, P. et al. (2017). Evolution of neuroplasticity in response to physical activity in Old Age: The case for dancing, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00056>.
- Murer, M.G., Qiao, Y. and Raisman-Vozari, R. (2001). Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease, *Progress in Neurobiology*, 63(1), pp. 71–124. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(00\)00014-9](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(00)00014-9).
- Naegelin, Y. et al. (2018). Measuring and validating the levels of Brain-Derived neurotrophic factor in human serum, *eNeuro*, 5(2). <https://doi.org/10.1523/eneuro.0419-17.2018>.
- Nagamatsu, L.S. et al. (2016). Exercise mode moderates the relationship between mobility and basal ganglia volume in healthy older adults, *Journal of the American Geriatrics Society*, 64(1), pp. 102–108. <https://doi.org/10.1111/jgs.13882>.
- Nakahashi, T. et al. (2000). Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor, *FEBS Letters*, 470(2), pp. 113–117. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(00\)01302-8](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(00)01302-8).
- Nakajima, K. et al. (2010). Exercise effects on methylation of ASC gene, *International Journal of Sports Medicine*, 31(09), pp. 671–675. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1246140>.
- Neeper, S.A. et al. (1995). Exercise and brain neurotrophins, *Nature*, 373(6510), p. 109. <https://doi.org/10.1038/373109a0>.
- Nestler, E., Hyman, S. and Malenka, R. (2009). *Molecular Neuropsychopharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*, (2nd ed.). New York: McGraw-Hill Medical. (8), pp. 199, 215.
- Neves, L.M. et al. (2023). Objective Physical activity accumulation and brain volume in Older Adults: An MRI and Whole-Brain Volume study, *The Journals of Gerontology: Series A*, 78(6), pp. 902–910. <https://doi.org/10.1093/gerona/glac150>.
- Ngo, V. and Duennwald, M.L. (2022). NRF2 and Oxidative Stress: A General Overview of Mechanisms and implications in human disease, *Antioxidants*, 11(12), p. 2345. <https://doi.org/10.3390/antiox11122345>.

- Nicolini, C. et al. (2021). Understanding the neurophysiological and molecular mechanisms of Exercise-Induced neuroplasticity in cortical and descending motor pathways: Where do we stand?, *Neuroscience*, 457, pp. 259–282. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.12.013>.
- Niemann, C. et al. (2014a) Exercise-induced changes in basal ganglia volume and cognition in older adults, *Neuroscience*, 281, pp. 147–163. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.09.033>.
- Niemann, C., Godde, B. and Voelcker-Rehage, C. (2014b). Not only cardiovascular, but also coordinative exercise increases hippocampal volume in older adults, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00170>.
- Ntanasis-Stathopoulos, J et al. (2013). Epigenetic regulation on gene expression induced by physical exercise. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*, 13(2), pp. 133-46. PMID: 23728100.
- Oh, H.B., Lewis, D.A. and Sibille, E. (2016). The role of BDNF in Age-Dependent changes of excitatory and inhibitory synaptic markers in the human prefrontal cortex, *Neuropsychopharmacology*, 41(13), pp. 3080–3091. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.126>.
- Oschmann, M. and Gawryluk, J.R. (2020). A longitudinal study of changes in Resting-State functional magnetic resonance imaging functional connectivity networks during healthy aging, *Brain Connectivity*, 10(7), pp. 377–384. <https://doi.org/10.1089/brain.2019.0724>.
- Ostrom, E.L. and Traustadóttir, T. (2020). Aerobic exercise training partially reverses the impairment of Nrf2 activation in older humans, *Free Radical Biology & Medicine*, 160, pp. 418–432. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.08.016>.
- Ouchi, Y. and Kikuchi, M. (2012). A review of the default mode network in aging and dementia based on molecular imaging, *Reviews in the Neurosciences*, 23(3). <https://doi.org/10.1515/revneuro-2012-0029>.
- Pałasz, E. et al. (2020). BDNF as a promising therapeutic agent in Parkinson’s disease, *International Journal of Molecular Sciences* (Online), 21(3), p. 1170. <https://doi.org/10.3390/ijms21031170>.
- Pan, W., Banks, W.A. and Kastin, A.J. (1998). Permeability of the blood–brain barrier to neurotrophins, *Brain Research*, 788(1–2), pp. 87–94. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(97\)01525-4](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(97)01525-4).
- Pang, P.T. and Lu, B. (2004). Regulation of late-phase LTP and long-term memory in normal and aging hippocampus: role of secreted proteins tPA and BDNF, *Ageing Research Reviews*, 3(4), pp. 407–430. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2004.07.002>.
- Panja, D. and Bramham, C.R. (2014). BDNF mechanisms in late LTP formation: A synthesis and breakdown, *Neuropharmacology*, 76, pp. 664–676. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.06.024>.

- Pantel, J. et al. (2003). Parahippocampal volume deficits in subjects with Aging-Associated cognitive decline, *American Journal of Psychiatry*, 160(2), pp. 379–382.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.2.379>.
- Paolucci, E.M. et al. (2018). Exercise reduces depression and inflammation but intensity matters, *Biological Psychology*, 133, pp. 79–84. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.01.015>.
- Papp, K.V. et al. (2014) Processing speed in normal aging: Effects of white matter hyperintensities and hippocampal volume loss, *Neuropsychology, development, and cognition, Section B Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 21(2), pp. 197–213.
<https://doi.org/10.1080/13825585.2013.795513>.
- Pareja-Galeano, H., Sanchis-Gomar, F. and García-Giménez, J.L. (2014). Physical exercise and epigenetic modulation: elucidating intricate mechanisms, *Sports Medicine*, 44(4), pp. 429–436.
<https://doi.org/10.1007/s40279-013-0138-6>.
- Patanè, S. (2019). Differential effects of training on telomerase activity and telomere length: the role of microRNAs regulation, *European Heart Journal*, 40(38), p. 3200.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz325>.
- Peake, J.M. et al. (2017). Muscle damage and inflammation during recovery from exercise, *Journal of Applied Physiology*, 122(3), pp. 559–570. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00971.2016>.
- Pedersen, B.K. (2017). Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease, *European Journal of Clinical Investigation*, 47(8), pp. 600–611.
<https://doi.org/10.1111/eci.12781>.
- Pedersen, B.K. (2019). Physical activity and muscle–brain crosstalk, *Nature Reviews. Endocrinology*, 15(7), pp. 383–392. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0174-x>.
- Pereira, A.C. et al. (2007). An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(13), pp. 5638–5643. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611721104>.
- Perinelli, A. et al. (2022). Power shift and connectivity changes in healthy aging during resting-state EEG, *NeuroImage*, 256, p. 119247. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119247>.
- Pierce, B.A. (2020). Genetics: A Conceptual Approach, 7th ed., NY, New York: Macmillian. ISBN: 9781319308308.
- Pignataro, P. et al. (2021). FNDC5/Irisin System in Neuroinflammation and Neurodegenerative Diseases: Update and Novel Perspective, *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), p. 1605. <https://doi.org/10.3390/ijms22041605>.
- Piriz, J. et al. (2011). IGF-I and the aging mammalian brain, *Experimental Gerontology*, 46(2–3), pp. 96–99. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2010.08.022>.

- Poduslo, J.F. and Curran, G.L. (1996). Permeability at the blood-brain and blood-nerve barriers of the neurotrophic factors: NGF, CNTF, NT-3, BDNF, *Molecular Brain Research*, 36(2), pp. 280–286. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(95\)00250-v](https://doi.org/10.1016/0169-328x(95)00250-v).
- Pozhilenkova, E.A. et al. (2017). Blood-brain barrier-supported neurogenesis in healthy and diseased brain, *Reviews in the Neurosciences*, 28(4), pp. 397–415. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0071>.
- Prehn, K. et al. (2019). Using resting-state fMRI to assess the effect of aerobic exercise on functional connectivity of the DLPFC in older overweight adults, *Brain and Cognition*, 131, pp. 34–44. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2017.08.006>.
- Pruzin, J.J. et al. (2022). Physical activity is associated with increased resting-state functional connectivity in networks predictive of cognitive decline in clinically unimpaired older adults, *Alzheimer's & Dementia. Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 14(1). <https://doi.org/10.1002/dad2.12319>.
- Puzianowska-Kuźnicka, M. et al. (2016). Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior study, *Immunity & Ageing*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s12979-016-0076-x>.
- Qiu, A. et al. (2015). Manifold learning on brain functional networks in aging, *Medical Image Analysis*, 20(1), pp. 52–60. <https://doi.org/10.1016/j.media.2014.10.006>.
- Radák, Z., Chung, H.Y. and Goto, S. (2005). Exercise and hormesis: oxidative stress-related adaptation for successful aging, *Biogerontology*, 6(1), pp. 71–75. <https://doi.org/10.1007/s10522-004-7386-7>.
- Radom-Aizik, S. et al. (2014). Impact of brief exercise on circulating monocyte gene and microRNA expression: Implications for atherosclerotic vascular disease, *Brain, Behavior, and Immunity*, 39, pp. 121–129. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.01.003>.
- Raji, C.A. et al. (2009). Age, Alzheimer disease, and brain structure, *Neurology*, 73(22), pp. 1899–1905. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181c3f293>.
- Raji, C.A. et al. (2016). Longitudinal Relationships between Caloric Expenditure and Gray Matter in the Cardiovascular Health Study, *Journal of Alzheimer's Disease*, 52(2), pp. 719–729. <https://doi.org/10.3233/jad-160057>.
- Raji, C.A. et al. (2024). Exercise-Related physical activity relates to brain volumes in 10,125 individuals, *Journal of Alzheimer's Disease*, 97(2), pp. 829–839. <https://doi.org/10.3233/jad-230740>.
- Rasmussen, P. et al. (2009). Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise, *Experimental Physiology*, 94(10), pp. 1062–1069. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2009.048512>.

- Raz, N. et al. (2005). Regional Brain changes in aging Healthy adults: general trends, individual differences and modifiers, *Cerebral Cortex*, 15(11), pp. 1676–1689.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhi044>.
- Raz, N. et al. (2010). Trajectories of brain aging in middle-aged and older adults: Regional and individual differences, *NeuroImage*, 51(2), pp. 501–511.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.03.020>.
- Raz, N., Rodrigue, K.M. and Haacke, E.M. (2007). Brain aging and its modifiers, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1097(1), pp. 84–93. <https://doi.org/10.1196/annals.1379.018>.
- Rea, I.M. et al. (2018). Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines, *Frontiers in Immunology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00586>.
- Recchioni, R. et al. (2017). Epigenetic effects of physical activity in elderly patients with cardiovascular disease, *Experimental Gerontology*, 100, pp. 17–27.
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.10.016>.
- Reiter, K. et al. (2015). Improved Cardiorespiratory Fitness Is Associated with Increased Cortical Thickness in Mild Cognitive Impairment, *Journal of the International Neuropsychological Society*, 21(10), pp. 757–767. <https://doi.org/10.1017/s135561771500079x>.
- Rex, C.S. et al. (2006). Restoration of Long-Term potentiation in Middle-Aged hippocampus after induction of Brain-Derived neurotrophic factor, *Journal of Neurophysiology*, 96(2), pp. 677–685.
<https://doi.org/10.1152/jn.00336.2006>.
- Rezaee, D. et al. (2023). The role of microRNAs in the pathophysiology of human central nervous system: A focus on neurodegenerative diseases, *Ageing Research Reviews*, 92, p. 102090.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102090>.
- Robinson, M.M. et al. (2017). Enhanced protein translation underlies improved metabolic and physical adaptations to different exercise training modes in young and old humans, *Cell Metabolism*, 25(3), pp. 581–592. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.02.009>.
- Rodrigues, M.A.S. et al. (2019). Quantitative evaluation of brain volume among elderly individuals in São Paulo, Brazil: a population-based study, *Radiologia Brasileira*, 52(5), pp. 293–298.
<https://doi.org/10.1590/0100-3984.2018.0074>.
- Rodríguez-Mañas, L., Rodríguez-Artalejo, F. and Sinclair, A.J. (2017). The third transition: the clinical evolution oriented to the contemporary older patient, *Journal of the American Medical Directors Association*, 18(1), pp. 8–9. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.10.005>.
- Roe, K. (2020). An inflammation classification system using cytokine parameters, *Scandinavian Journal of Immunology*, 93(2). <https://doi.org/10.1111/sji.12970>.

- Roig, M. et al. (2013). The effects of cardiovascular exercise on human memory: A review with meta-analysis, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(8), pp. 1645–1666.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.06.012>.
- Ruscheweyh, R. et al. (2011). Physical activity and memory functions: An interventional study, *Neurobiology of Aging*, 32(7), pp. 1304–1319.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.001>.
- Rushworth, M.F.S. et al. (2004). Action sets and decisions in the medial frontal cortex, *Trends in Cognitive Sciences*, 8(9), pp. 410–417. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.07.009>.
- Sabari, B.R. et al. (2016). Metabolic regulation of gene expression through histone acylations, *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 18(2), pp. 90–101. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.140>.
- Sadaghiani, S. and Kleinschmidt, A. (2013). Functional interactions between intrinsic brain activity and behavior, *NeuroImage*, 80, pp. 379–386. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.100>.
- Sadaghiani, S. and Kleinschmidt, A. (2016). Brain networks and A-Oscillations: structural and functional foundations of cognitive control, *Trends in Cognitive Sciences*, 20(11), pp. 805–817.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.09.004>.
- Saladin, K.S. (2012). *Anatomy & Physiology: The Unity of Form and Function*. McGraw-Hill Europe.
- Saladin, Kenneth (2011). Human anatomy (3rd ed.). McGraw-Hill. pp. 416–422. ISBN: 0072429038.
- Salari, N. et al. (2022). Global prevalence of falls in the older adults: a comprehensive systematic review and meta-analysis, *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 17(1).
<https://doi.org/10.1186/s13018-022-03222-1>.
- Salimans, L. et al. (2022). The effect of resistance exercise on the immune cell function in humans: A systematic review, *Experimental Gerontology*, 164, p. 111822.
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2022.111822>.
- Sallam, N. and Laher, I. (2016). Exercise modulates oxidative stress and inflammation in aging and cardiovascular diseases, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, pp. 1–32.
<https://doi.org/10.1155/2016/7239639>.
- Sanchis-Gomar, F. et al. (2012). Physical exercise as an epigenetic modulator, *Journal of Strength and Conditioning Research*, 26(12), pp. 3469–3472. <https://doi.org/10.1519/jsc.0b013e31825bb594>.
- Santiago, J.A., Quinn, J.P. and Potashkin, J.A. (2022). Physical Activity Rewires the Human Brain against Neurodegeneration, *International Journal of Molecular Sciences*, 23(11), p. 6223.
<https://doi.org/10.3390/ijms23116223>.
- Sardeli, A.V. et al. (2018). Effect of resistance training on inflammatory markers of older adults: A meta-analysis, *Experimental Gerontology*, 111, pp. 188–196.
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.07.021>.

- Schaaf, M.J.M. et al. (2001). Correlation between hippocampal BDNF mRNA expression and memory performance in senescent rats, *Brain Research*, 915(2), pp. 227–233. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(01\)02855-4](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(01)02855-4).
- Schaub, R.T. et al. (2002). Serum nerve growth factor concentration and its role in the preclinical stage of dementia, *The American Journal of Psychiatry*, 159(7), pp. 1227–1229. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1227>.
- Schouten, M. et al. (2012). New neurons in aging brains: molecular control by small Non-Coding RNAs, *Frontiers in Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00025>.
- Schroder, K. and Tschopp, J. (2010). The inflammasomes, *Cell*, 140(6), pp. 821–832. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.040>.
- Seider, T.R. et al. (2016). Cognitively Engaging Activity Is Associated with Greater Cortical and Subcortical Volumes, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00094>.
- Serhan, C.N., Chiang, N., and Van Dyke, T.E. (2008). Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators, *Nature Reviews. Immunology*, 8(5), pp. 349–361. <https://doi.org/10.1038/nri2294>.
- Sethi, J. and Hotamisligil, G.S. (2021). Metabolic Messengers: tumour necrosis factor, *Nature Metabolism*, 3(10), pp. 1302–1312. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00470-z>.
- Severinsen, M.C.K. and Pedersen, B.K. (2020). Muscle–Organ Crosstalk: The emerging roles of myokines, *Endocrine Reviews*, 41(4), pp. 594–609. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa016>.
- Shamsi, A. et al. (2023). CXCL9 and its Receptor CXCR3, an Important Link Between Inflammation and Cardiovascular Risks in RA Patients, *Inflammation*, 46(6), pp. 2374–2385. <https://doi.org/10.1007/s10753-023-01884-5>.
- Shaw, E. et al. (2015). Functional Connectivity in Multiple Cortical Networks Is Associated with Performance Across Cognitive Domains in Older Adults, *Brain Connectivity*, 5(8), pp. 505–516. <https://doi.org/10.1089/brain.2014.0327>.
- Shimada, H. et al. (2014). A large, Cross-Sectional observational study of serum BDNF, cognitive function, and mild cognitive impairment in the elderly, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00069>.
- Shimada, H. et al. (2017). Effects of exercise on brain activity during walking in older adults: a randomized controlled trial, *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12984-017-0263-9>.
- Siegel, G.J. and Chauhan, N.B. (2000). Neurotrophic factors in Alzheimer’s and Parkinson’s disease brain, *Brain Research Reviews*, 33(2–3), pp. 199–227. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(00\)00030-8](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(00)00030-8).

- Simpson, R.J. et al. (2015). Exercise and the regulation of immune functions, *Progress in molecular biology and translational science*, pp. 355–380. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.08.001>.
- Simpson, R.J. et al. (2020). Can exercise affect immune function to increase susceptibility to infection?, *Exercise Immunology Review*, 26, pp. 8–22.
- Singh, R.S. and Kulathinal, R.J. (2013). *Polymorphism*, Elsevier eBooks, pp. 398–399. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-374984-0.01189-x>.
- Skaper, S.D. (2018). Neurotrophic Factors: An Overview, *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 1727, pp. 1–17. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7571-6_1.
- Smith, J.C. et al. (2011). Interactive effects of physical activity and APOE-ε4 on BOLD semantic memory activation in healthy elders, *NeuroImage*, 54(1), pp. 635–644. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.070>.
- Smith, J.C. et al. (2016). Interactive effects of physical activity and APOE-ε4 on white matter tract diffusivity in healthy elders, *NeuroImage*, 131, pp. 102–112. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.08.007>.
- Smitha, K.A. et al. (2017). Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks, *The Neuroradiology Journal*, 30(4), pp. 305–317. <https://doi.org/10.1177/1971400917697342>.
- Sodums, D.J. and Bohbot, V.D. (2020). Negative correlation between grey matter in the hippocampus and caudate nucleus in healthy aging, *Hippocampus*, 30(8), pp. 892–908. <https://doi.org/10.1002/hipo.23210>.
- Soldan, A. et al. (2022). Actigraphy-estimated physical activity is associated with functional and structural brain connectivity among older adults, *Neurobiology of Aging*, 116, pp. 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.04.006>.
- Song, B. et al. (2024). The effect of exercise on blood concentrations of angiogenesis markers in older adults: A systematic review and meta-analysis, *Neurobiology of Aging*, 135, pp. 15–25. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2023.12.004>.
- Song, X. et al. (2013). Dynamics of brain structure and cognitive function in the Alzheimer’s disease neuroimaging initiative, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 84(1), pp. 71–78. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303579>.
- Soysal, P. et al. (2020). Inflammation, frailty and cardiovascular disease, *Advances in experimental medicine and biology*, pp. 55–64. https://doi.org/10.1007/978-3-030-33330-0_7.
- Spedding, M. and Gressens, P. (2008). Neurotrophins and cytokines in neuronal plasticity, *Novartis Foundation Symposium*, pp. 222–237. <https://doi.org/10.1002/9780470751251.ch18>.
- Sproston, N.R. and Ashworth, J.J. (2018). Role of C-Reactive protein at sites of inflammation and infection, *Frontiers in Immunology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>.

- Squarzoni, P. et al. (2018). Reduced Gray Matter Volume of the Thalamus and Hippocampal Region in Elderly Healthy Adults with no Impact of APOE ϵ 4: A Longitudinal Voxel-Based Morphometry Study, *Journal of Alzheimer's Disease*, 62(2), pp. 757–771. <https://doi.org/10.3233/jad-161036>.
- Stenfors, C.U.D. et al. (2017). Associations between systemic pro-inflammatory markers, cognitive function and cognitive complaints in a population-based sample of working adults, *Journal of Psychosomatic Research*, 96, pp. 49–59. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.03.010>.
- Stigger, F.S. et al. (2018). Effects of exercise on inflammatory, oxidative, and neurotrophic biomarkers on cognitively impaired individuals diagnosed with dementia or mild cognitive impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis, *The Journals of Gerontology: Series A*, 74(5), pp. 616–624. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly173>.
- Stillman, C.M. et al. (2017). Physical activity predicts reduced plasma β amyloid in the Cardiovascular Health Study, *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 4(5), pp. 284–291. <https://doi.org/10.1002/acn3.397>.
- Svensson, M., Lexell, J. and Deierborg, T. (2014). Effects of physical exercise on neuroinflammation, neuroplasticity, neurodegeneration, and behavior, *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 29(6), pp. 577–589. <https://doi.org/10.1177/1545968314562108>.
- Talati, A. and Hirsch, J. (2005). Functional Specialization within the Medial Frontal Gyrus for Perceptual Go/No-Go Decisions Based on “What,” “When,” and “Where” Related Information: An fMRI Study, *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17(7), pp. 981–993. <https://doi.org/10.1162/0898929054475226>.
- Tammen, S.A., Friso, S. and Choi, S. (2013). Epigenetics: The link between nature and nurture, *Molecular Aspects of Medicine*, 34(4), pp. 753–764. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.07.018>.
- Tapia-Arancibia, L. et al. (2008). New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease, *Brain Research Reviews*, 59(1), pp. 201–220. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.07.007>.
- Tartaglia, N. et al. (2001). Protein Synthesis-dependent and -independent Regulation of Hippocampal Synapses by Brain-derived Neurotrophic Factor, *Journal of Biological Chemistry*, 276(40), pp. 37585–37593. <https://doi.org/10.1074/jbc.m101683200>.
- Tatu, L. and Vuillier, F. (2014). Structure and vascularization of the human hippocampus, in *Frontiers of neurology and neuroscience*, pp. 18–25. <https://doi.org/10.1159/000356440>.
- Tegeler, C. et al. (2016). The inflammatory markers CRP, IL-6, and IL-10 are associated with cognitive function—data from the Berlin Aging Study II, *Neurobiology of Aging*, 38, pp. 112–117. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.039>.

- Teng, K.K. and Hempstead, B.L. (2004). Neurotrophins and their receptors: signaling trios in complex biological systems, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 61(1), pp. 35–48.
<https://doi.org/10.1007/s00018-003-3099-3>.
- Teramura, T. and Onodera, Y. (2018). Stem cell depletion by inflammation-associated miR-155, *Aging*, 10(1), pp. 17–18. <https://doi.org/10.18632/aging.101374>.
- Thomas, B.P. et al. (2013). Life-long aerobic exercise preserved baseline cerebral blood flow but reduced vascular reactivity to CO₂, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 38(5), pp. 1177–1183. <https://doi.org/10.1002/jmri.24090>.
- Titus, J. et al. (2021). The role of physical exercise in modulating peripheral inflammatory and neurotrophic biomarkers in older adults: A systematic review and meta-analysis, *Mechanisms of Ageing and Development*, 194, p. 111431. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111431>.
- Tobin, M.K. et al. (2019). Human hippocampal neurogenesis persists in aged adults and Alzheimer's disease patients, *Cell Stem Cell*, 24(6), pp. 974–982.e3. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.05.003>.
- Tomasi, D. and Volkow, N.D. (2011). Aging and functional brain networks, *Molecular Psychiatry*, 17(5), pp. 549–558. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.81>.
- Tozzi, L. et al. (2016). Longitudinal functional connectivity changes correlate with mood improvement after regular exercise in a dose-dependent fashion, *European Journal of Neuroscience*, 43(8), pp. 1089–1096. <https://doi.org/10.1111/ejn.13222>.
- Tra, J. et al. (2002). Infrequent occurrence of age-dependent changes in CpG island methylation as detected by restriction landmark genome scanning, *Mechanisms of Ageing and Development*, 123(11), pp. 1487–1503. [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(02\)00080-5](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(02)00080-5).
- Trejo, J.L. et al. (2007). Central actions of liver-derived insulin-like growth factor I underlying its pro-cognitive effects, *Molecular Psychiatry*, 12(12), pp. 1118–1128.
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002076>.
- Trejo, J.L., Carro, E. and Torres-Alemán, I. (2001). Circulating Insulin-Like growth factor I mediates Exercise-Induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus, *The Journal of Neuroscience*, 21(5), pp. 1628–1634. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-05-01628.2001>.
- Trollor, J.N. et al. (2012). The association between systemic inflammation and cognitive performance in the elderly: the Sydney Memory and Ageing Study, *Age*, 34(5), pp. 1295–1308.
<https://doi.org/10.1007/s11357-011-9301-x>.
- Tsvetanov, K.A. et al. (2016). Extrinsic and Intrinsic Brain Network Connectivity Maintains Cognition across the Lifespan Despite Accelerated Decay of Regional Brain Activation, *The Journal of Neuroscience*, 36(11), pp. 3115–3126. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2733-15.2016>.
- Tucker, K L. (2002), Neurotrophins and the control of axonal outgrowth, *Panminerva medica*, 44(4), pp. 325–33. PMID: 12434114.

- Tuszynski, M.H. (2007). Nerve growth factor gene therapy in Alzheimer disease, *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 21(2), pp. 179–189. <https://doi.org/10.1097/wad.0b013e318068d6d2>.
- Ungvári, Z. et al. (2018). Mechanisms of vascular aging, *Circulation Research*, 123(7), pp. 849–867. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.311378>.
- Varadhan, R. et al. (2013). Simple biologically informed inflammatory index of two serum cytokines predicts 10 year All-Cause mortality in older adults, *The Journals of Gerontology. Series a, Biological Sciences and Medical Sciences*, 69A(2), pp. 165–173. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt023>.
- Varangis, E. et al. (2019). The effect of aging on resting state connectivity of predefined networks in the brain, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00234>.
- Varma, V.R., Tang, X. and Carlson, M.C. (2016). Hippocampal sub-regional shape and physical activity in older adults. *Hippocampus*, 26(8), pp. 1051–1060. <https://doi.org/10.1002/hipo.22586>.
- Vaynman, S., Ying, Z. and Gómez-Pinilla, F. (2003). Interplay between brain-derived neurotrophic factor and signal transduction modulators in the regulation of the effects of exercise on synaptic-plasticity, *Neuroscience*, 122(3), pp. 647–657. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2003.08.001>.
- Vaynman, S., Ying, Z. and Gómez-Pinilla, F. (2004). Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition, *European Journal of Neuroscience*, 20(10), pp. 2580–2590. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03720.x>.
- Vergoossen, L. et al. (2020). Association of physical activity and sedentary time with structural brain networks-The Maastricht Study, *GeroScience*, 43(1), pp. 239–252. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00276-z>.
- VerPlank, J.J.S. et al. (2019). 26S Proteasomes are rapidly activated by diverse hormones and physiological states that raise cAMP and cause Rpn6 phosphorylation, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(10), pp. 4228–4237. <https://doi.org/10.1073/pnas.1809254116>.
- Vital, T.M. et al. (2014). Physical exercise and vascular endothelial growth factor (VEGF) in elderly: A systematic review, *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 59(2), pp. 234–239. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2014.04.011>.
- Voss, M.W. et al. (2013). Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults, *Brain, Behavior, and Immunity*, 28, pp. 90–99. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.10.021>.
- Voss, M.W. et al. (2016). Fitness, but not physical activity, is related to functional integrity of brain networks associated with aging, *NeuroImage*, 131, pp. 113–125. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.044>.

- Voss, M.W., Erickson, K.I., et al. (2010a). Functional connectivity: A source of variance in the association between cardiorespiratory fitness and cognition?, *Neuropsychologia*, 48(5), pp. 1394–1406. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.01.005>.
- Voss, M.W., Prakash, R.S., et al. (2010b). Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults, *Frontiers in Aging Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2010.00032>.
- Wajman, J.R., Mansur, L.L. and Yassuda, M.S. (2019). Lifestyle patterns as a modifiable risk factor for late-life cognitive decline: A Narrative Review regarding Dementia Prevention, *Current Aging Science*, 11(2), pp. 90–99. <https://doi.org/10.2174/1874609811666181003160225>.
- Walsh, J.J. et al. (2016). Neurotrophic growth factor responses to lower body resistance training in older adults, *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, 41(3), pp. 315–323. <https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0410>.
- Wang, R. and Holsinger, R.M.D. (2018). Exercise-induced brain-derived neurotrophic factor expression: Therapeutic implications for Alzheimer’s dementia, *Ageing Research Reviews*, 48, pp. 109–121. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.10.002>.
- Wang, X. et al. (2020). The neurocognitive and BDNF changes of multicomponent exercise for community-dwelling older adults with mild cognitive impairment or dementia: a systematic review and meta-analysis, *Aging*, 12(6), pp. 4907–4917. <https://doi.org/10.18632/aging.102918>.
- Wang, X.J. et al. (2008). Nrf2 enhances resistance of cancer cells to chemotherapeutic drugs, the dark side of Nrf2, *Carcinogenesis*, 29(6), pp. 1235–1243. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgn095>.
- Wang, Y.-H. et al. (2023). Long-term exercise training and inflammatory biomarkers in healthy subjects: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Frontiers in Psychology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1253329>.
- Ward, D. et al. (2021). Frailty, lifestyle, genetics and dementia risk, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 93(4), pp. 343–350. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-327396>.
- Webster, M.J. et al. (2002). BDNF mRNA expression during postnatal development, maturation and aging of the human prefrontal cortex, *Developmental Brain Research*, 139(2), pp. 139–150. [https://doi.org/10.1016/s0165-3806\(02\)00540-0](https://doi.org/10.1016/s0165-3806(02)00540-0).
- Weiler, M. et al. (2014). Differences and the relationship in default mode network intrinsic activity and functional connectivity in mild Alzheimer’s disease and amnesic mild cognitive impairment, *Brain Connectivity*, 4(8), pp. 567–574. <https://doi.org/10.1089/brain.2014.0234>.
- Werner, C. et al. (2009). Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes and in the vessel wall, *Circulation*, 120(24), pp. 2438–2447. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.861005>.

- Wetmore, C. et al. (1990). Localization of brain-derived neurotrophic factor mRNA to neurons in the brain by in situ hybridization, *Experimental Neurology*, 109(2), pp. 141–152.
[https://doi.org/10.1016/0014-4886\(90\)90068-4](https://doi.org/10.1016/0014-4886(90)90068-4).
- Weyh, C., Krüger, K. and Strasser, B. (2020). Physical Activity and Diet Shape the Immune System during Aging, *Nutrients*, 12(3), p. 622. <https://doi.org/10.3390/nu12030622>.
- Whitaker, K. et al. (2016). Adolescence is associated with genomically patterned consolidation of the hubs of the human brain connectome, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(32), pp. 9105–9110. <https://doi.org/10.1073/pnas.1601745113>.
- Whitwell, J.L. (2009). Voxel-Based Morphometry: an automated technique for assessing structural changes in the brain, *The Journal of Neuroscience*, 29(31), pp. 9661–9664.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.2160-09.2009>.
- Wilckens, K.A. et al. (2021). Exercise interventions preserve hippocampal volume: A meta-analysis, *Hippocampus*, 31(3), pp. 335–347. <https://doi.org/10.1002/hipo.23292>.
- Wolf, D. et al. (2018). Mechanisms and modulators of cognitive training gain transfer in cognitively healthy aging: study protocol of the AgeGain study, *Trials*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2688-2>.
- Woods, J.A., Vieira, V.J. and Keylock, K.T. (2006). Exercise, inflammation, and innate immunity, *Neurologic Clinics*, 24(3), pp. 585–599. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2006.03.008>.
- Wrann, C.D. et al. (2013). Exercise Induces Hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 Pathway, *Cell Metabolism*, 18(5), pp. 649–659. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.09.008>.
- Wyman, T.C. et al. (1999). Promoter-activated expression of nerve growth factor for treatment of neurodegenerative diseases, *Gene Therapy*, 6(10), pp. 1648–1660.
<https://doi.org/10.1038/sj.gt.3300989>.
- Yamamoto, M. et al. (2018). Loss of MYOD and MYF5 in skeletal muscle stem cells results in altered myogenic programming and failed regeneration, *Stem Cell Reports*, 10(3), pp. 956–969.
<https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2018.01.027>.
- Yang, D. et al. (2023). Immune markers are associated with asymptomatic intracranial large artery stenosis and future vascular events in NOMAS, *Stroke*, 54(12), pp. 3030–3037.
<https://doi.org/10.1161/strokeaha.123.044237>.
- Yeo, B.T.T. et al. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity, *Journal of Neurophysiology*, 106(3), pp. 1125–1165.
<https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>.
- Zaaroura, H., Gilding, A.J. and Sibbald, C. (2023). Biomarkers in alopecia Areata: A systematic review and meta-analysis., *Autoimmunity Reviews*, 22(7), p. 103339.
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103339>.

- Zang, Y., Chaudhari, K. and Bashaw, G.J. (2021). New insights into the molecular mechanisms of axon guidance receptor regulation and signaling, *Current Topics in Developmental Biology*, 142, pp. 147–196. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2020.11.008>.
- Zhang, L. et al. (2022). Exercise for osteoporosis: A literature review of pathology and mechanism, *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1005665>.
- Zhang, T. et al. (2015). Improved knee extensor strength with resistance training associates with muscle specific miRNAs in older adults, *Experimental Gerontology*, 62, pp. 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.12.014>.
- Zhang, T. et al. (2017). Circulating MiRNAs as biomarkers of gait speed responses to aerobic exercise training in obese older adults, *Aging*, 9(3), pp. 900–913. <https://doi.org/10.18632/aging.101199>.
- Zheng, G. et al. (2019). Effect of aerobic exercise on inflammatory markers in Healthy Middle-Aged and Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00098>.
- Zhou, G. et al. (2019). Functional networks and applications: A survey, *Neurocomputing*, 335, pp. 384–399. <https://doi.org/10.1016/j.neucom.2018.04.085>.
- Ziegenhorn, A. et al. (2007). Serum neurotrophins - A study on the time course and influencing factors in a large old age sample, *Neurobiology of Aging*, 28(9), pp. 1436–1445. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.06.011>.
- Zimȃ, A.A. et al. (2019). The role of NRF2 activity in cancer development and progression, *Cancers*, 11(11), p. 1755. <https://doi.org/10.3390/cancers11111755>.
- Zlatař, Z.Z. et al. (2019). Dose-dependent association of accelerometer-measured physical activity and sedentary time with brain perfusion in aging, *Experimental Gerontology*, 125, p. 110679. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110679>.
- Zoladz, J.A. et al. (2008). Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men, *PubMed*, 59 Suppl 7, pp. 119–32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19258661>.
- Zunner, B.E.M. et al. (2022). Myokines and Resistance Training: A Narrative review, *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), p. 3501. <https://doi.org/10.3390/ijms23073501>.